

Fiches pratiques
Arbres Décisionnels

<http://coursdemedecine.blogspot.com/>

ViDAL Recos

RECOMMANDATIONS et PRATIQUE

Sous la direction
du Pr Charles Caulin



Cancer colorectal

La maladie

Le cancer colorectal (CCR) représente, par sa fréquence, le 3^e cancer chez l'homme et le 2^e chez la femme.

Physiopathologie

Le CCR est dans 95 % des cas un adénocarcinome. 60 à 80 % des CCR se développent à partir d'un polype adénomateux. Plusieurs études suggèrent un lien entre le risque d'apparition d'un CCR et un apport calorique élevé. Le rôle protecteur des légumes semble possible.

Epidémiologie

Avec 37 400 nouveaux cas par an (en 2006), le CCR est le 2^e cancer le plus fréquent en France. Il entraîne 17 000 décès par an, même si sa mortalité est passée sous la barre des 50 %. L'âge moyen de diagnostic est de 70 ans. Le risque de CCR est multiplié par 2 à 3 chez les sujets apparentés au 1^{er} degré à des sujets atteints d'un CCR et d'un adénome supérieur à 1 cm. Le risque est multiplié par 3 si le parent atteint a moins de 60 ans, et par 4 quel que soit l'âge si 2 parents sont atteints. Une minorité de CCR (moins de 10 %) se déclarent dans un contexte de maladie à transmission héréditaire autosomique dominante : polypose adénomateuse familiale ou CCR héréditaire sans polypose (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer - HNPCC, ou syndrome de Lynch). Les maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) augmentent le risque.

Complications

Elles sont locorégionales (occlusion, péritonite par perforation), générales (conséquences des métastases, le plus souvent hépatiques, parfois pulmonaires) ou liées aux traitements.

Diagnostic

- Le diagnostic de cancer colorectal (CCR) peut être posé soit chez un patient asymptomatique dans le cadre d'une démarche de dépistage (Lire **Cancers : dépistages organisés**), soit en présence de symptômes évocateurs (rectorragies, troubles du transit d'apparition récente, douleurs abdominales, etc.). La découverte d'une anémie ferriprive impose également de rechercher un CCR dans tous les cas chez l'homme, et en l'absence d'un syndrome gynécologique évident et après 50 ans chez la femme. Dans des cas plus rares, le diagnostic est posé au stade des complications (occlusion digestive, péritonite, métastases, etc.).
- Le diagnostic de CCR repose sur la coloscopie, qui permet de visualiser la tumeur et de faire des biopsies.
- Le lavement baryté, d'une faible sensibilité, n'est utilisé qu'exceptionnellement. Le lavement aux hydrosolubles, qui utilise des produits de contraste iodés, est réservé aux syndromes occlusifs. La coloscopie virtuelle, qui permet d'obtenir des représentations tridimensionnelles du côlon à la suite d'une analyse tomodensitométrique, peut se discuter en cas de contre-indication à l'anesthésie.

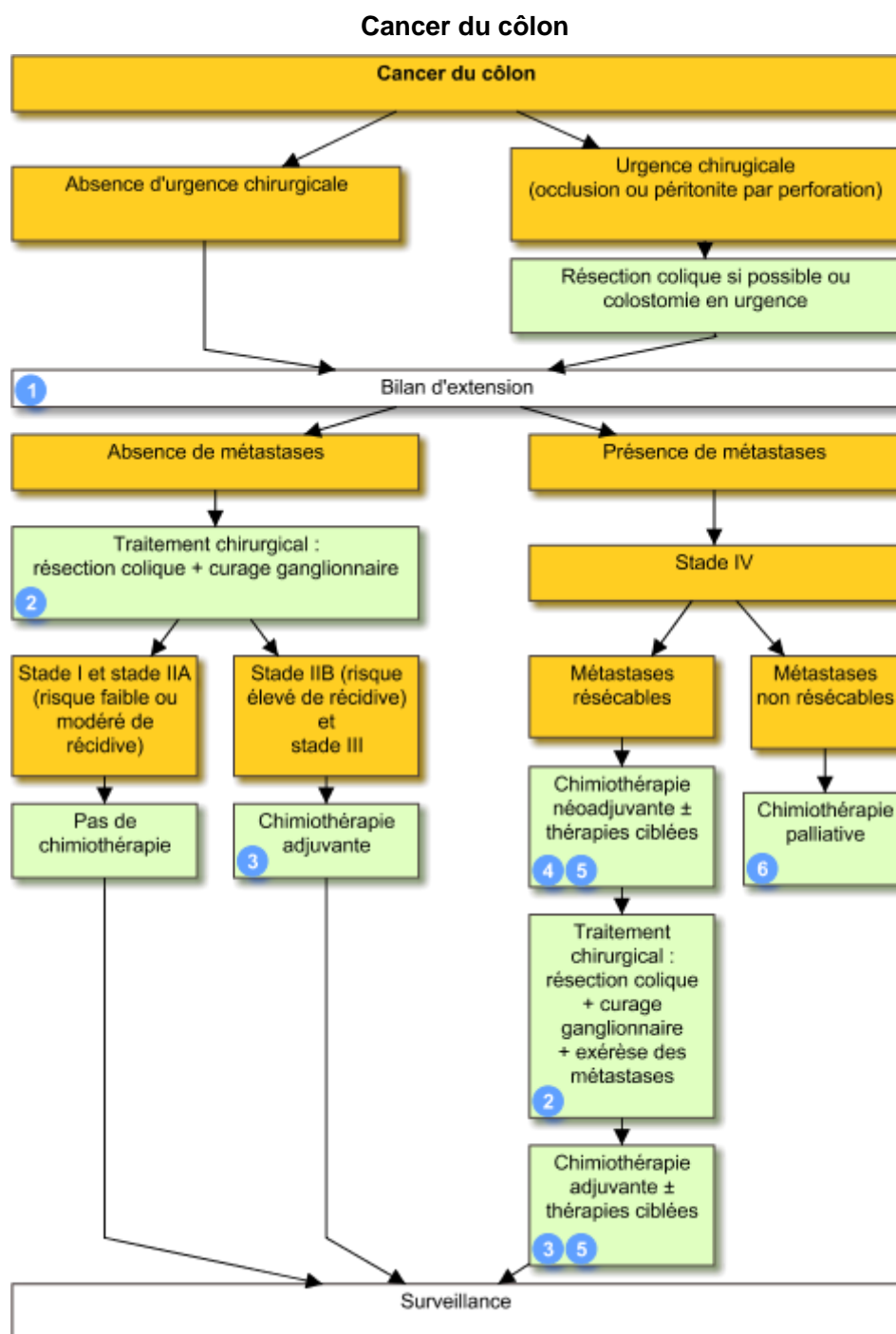
Quels patients traiter ?

Tout patient atteint d'un CCR doit être pris en charge le plus précocement possible.

Objectifs de la prise en charge

- Guérison si le diagnostic est fait à un stade précoce.
- Amélioration de la survie et de la qualité de vie.
- Prévention des complications et des effets indésirables graves liés aux traitements.

Prise en charge



1 Bilan d'extension

- Le bilan d'imagerie repose sur la tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominopelvienne avec injection de produit de contraste. En cas d'allergie à l'iode ou d'insuffisance rénale : échographie abdominopelvienne, radiographie des poumons, IRM hépatique.
- Le dosage de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est systématique. **Accord Pro**
- Un examen clinique complet et l'évaluation d'éventuelles pathologies associées sont systématiques.

2 Traitement chirurgical

- Indiqué en 1^{re} intention en l'absence d'envahissement locorégional et de métastases, ou après une chimiothérapie néoadjuvante en présence de métastases, il est réalisé par laparotomie ou par coelioscopie. Il comprend l'exérèse de la tumeur, du mésocôlon attenant et un curage ganglionnaire.
- 12 ganglions au moins doivent être analysés en vue de la classification TNM.

3 Chimiothérapie adjuvante (après chirurgie)

Elle fait appel, en cas de risque élevé de récurrence (stade IIb), aux protocoles FOLFOX 4 ou LV5FU2. Au stade III, le traitement de référence est le FOLFOX 4 pendant 6 mois. Alternatives en cas de contre-indication à l'oxaliplatine : LV5FU2, 5FU oral (capécitabine ou UFT).

4 Chimiothérapie néoadjuvante (avant chirurgie)

- Indiquée en présence de métastases, elle a pour but de réduire le volume tumoral et de tester la sensibilité de la tumeur et des métastases à la chimiothérapie.
- Le protocole de référence est le FOLFOX 4, seul ou associé à des thérapies ciblées (bévacizumab, cétuximab).

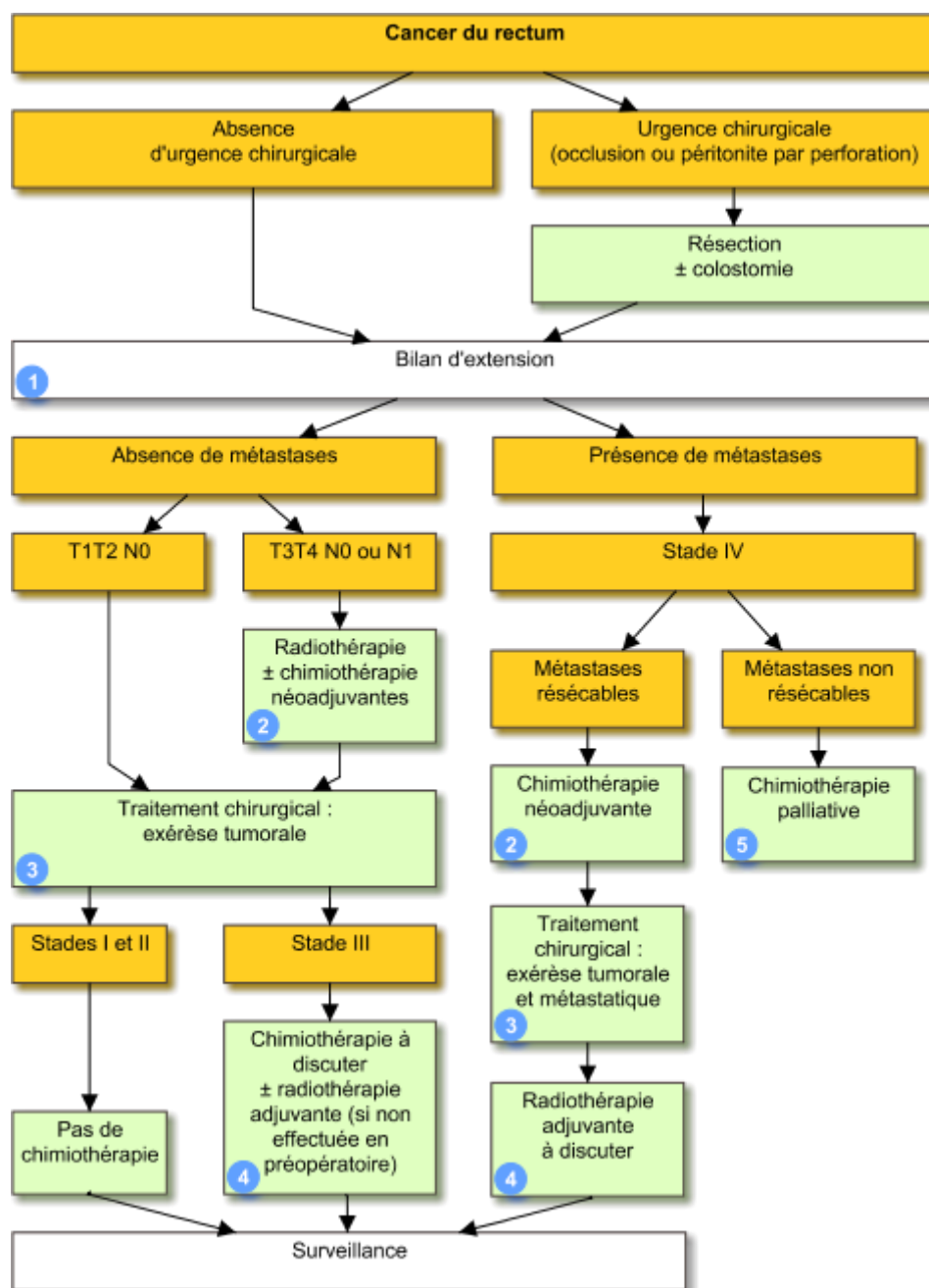
5 Thérapies ciblées

- Il s'agit de médicaments dirigés contre des cibles moléculaires spécifiques (récepteurs, gènes ou protéines jouant un rôle dans la cancérogenèse).
- Le bévacizumab et le cétuximab sont indiqués, en présence de métastases, en association aux protocoles FOLFOX 4 (avant et après chirurgie) ou FOLFIRI (après chirurgie).

6 Chimiothérapie palliative

Le choix entre différents schémas (5FU seul ou associé à l'irinotécan, plus ou moins bévacizumab ou cétuximab), est à discuter en fonction des toxicités et des contre-indications. En cas de métastases hépatiques, une chimiothérapie intra-artérielle hépatique par 5FU ou oxaliplatine peut être discutée.

Cancer du rectum



1 Bilan d'extension

- Le toucher rectal (et vaginal chez la femme), l'échoendoscopie rectale et l'IRM pelvienne précisent le degré d'extension locorégionale. Une tumeur est considérée comme non résécable cliniquement si elle est fixée à un organe de voisinage au toucher rectal et, radiologiquement, si la marge circonférentielle est < 1 mm à l'IRM.
- L'échographie abdominale et la radiographie des poumons recherchent des métastases. Elle sont complétées par un scanner thoraco-abdominopelvien en cas de cancer d'emblée métastatique ou d'image douteuse à l'échographie.
- Le dosage de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est systématique. **Accord Pro**

2 Radiothérapie et chimiothérapie néoadjuvantes (avant chirurgie)

- Indiquée en l'absence de métastases, la radiothérapie externe a pour cible la tumeur et les aires ganglionnaires.
- Elle peut être associée à une chimiothérapie néoadjuvante : LV5FU2 ou capécitabine ou FOLFOX 4.

3 Traitement chirurgical

- Il doit être programmé 5 à 7 semaines après la fin de la radiothérapie.
- La résection du rectum avec conservation sphinctérienne est le traitement standard. L'amputation abdominopérinéale doit être exceptionnelle. Certaines lésions des faces latérales ou postérieure du tiers inférieur du rectum peuvent faire l'objet d'une exérèse locale par voie transanale.
- Certaines situations rendent nécessaire une stomie, transitoire en cas d'anastomose colo-anale, avec confection d'un néoréservoir (qui sera protégé par une iléostomie transitoire pendant 6 à 8 semaines), colostomie définitive en cas d'amputation abdominopérinéale.

4 Radiothérapie adjuvante (après chirurgie)

Indiquée uniquement si elle n'a pas été réalisée en préopératoire dans les stades III et au cas par cas dans les stades IV, elle diminue le risque de récurrence locale, mais ne modifie pas la survie à long terme.

5 Chimiothérapie palliative

Le choix entre différents schémas (5FU seul ou associé à l'irinotécan, plus ou moins bévaccizumab ou cétuximab), est à discuter en fonction des toxicités et des contre-indications. En cas de métastases hépatiques, une chimiothérapie intra-artérielle hépatique par 5FU ou oxaliplatine peut être discutée.

Évaluation et options thérapeutiques

Stratégie de dépistage

Un test de dépistage Hemoccult II, qui permet de mettre en évidence la présence de sang invisible à l'œil nu dans les selles, est proposé gratuitement tous les 2 ans aux hommes et femmes entre 50 et 74 ans. L'impact de cette campagne sur la mortalité due au CCR n'a pour l'instant pas été mesuré en France et doit faire l'objet d'une évaluation à long terme. (Lire [Cancers : dépistages organisés](#))

Facteurs pronostiques

- La classification TNM, révisée en 2002 par l'*International Union Against Cancer* (UICC) et l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), permet de distinguer, sur la base des données de l'imagerie, de la chirurgie et de l'anatomopathologie, les cancers localisés (stades T1 et T2), localement avancés (stades T3 et T4) et métastatiques (stades M1).

Tis : tumeur intraépithéliale ou du chorion	N0 : absence de métastase ganglionnaire	M0 : pas de métastase
T1 : tumeur sous-muqueuse	N1 : 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux	M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires)
T2 : tumeur musculuse	N2 : ≥ 4 ganglions métastatiques régionaux	Mx : métastases non évaluées
T3 : tumeur sous-séreuse	Nx : ganglions non évalués	
T4 : tumeur envahissant la séreuse ou un organe de voisinage		

- La classification TNM permet de définir la maladie en fonction de son stade évolutif.

Stade I	p ⁽¹⁾ T1-T2 N0 M0 = sous-séreuse intacte sans envahissement ganglionnaire
Stade II A	p ⁽¹⁾ T3 N0 M0 = sous-séreuse atteinte sans envahissement ganglionnaire
Stade II B	p ⁽¹⁾ T4 N0 M0 = séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans envahissement ganglionnaire
Stade III A	p ⁽¹⁾ T1, T2, N1 M0 = sous-séreuse intacte avec envahissement ganglionnaire
Stade III B	p ⁽¹⁾ T3,T4, N1 M0 = sous-séreuse atteinte et/ou séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, avec envahissement ganglionnaire
Stade III C	tous T, N2 M0 = envahissement ganglionnaire
Stade IV	tous T, tous N, M1= métastases à distance

(1) p : examen anatomopathologique sur pièce opératoire.

Prise en charge thérapeutique

- Le rôle du médecin traitant est essentiel dans la prise en charge du cancer colorectal, en coordination avec les autres intervenants : gastro-entérologue, chirurgien, oncologue, radiothérapeute, radiologue, médecin du travail, etc. La coordination entre ces acteurs doit être très précoce, en particulier pour l'annonce du diagnostic et lors de la demande d'exonération du ticket modérateur faite par le médecin traitant.
- Les modalités de la prise en charge doivent être définies sur la base des conclusions d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) réunissant un chirurgien viscéral, un oncologue et un radiothérapeute.
- L'annonce du diagnostic doit s'inscrire dans le cadre du dispositif d'annonce défini par le Plan cancer. Ce dispositif comprend 4 temps :
 - = un temps médical, sous forme d'une ou plusieurs consultations, comprenant l'annonce du diagnostic et de la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la RCP (voir plus haut). Cette proposition de traitement sera expliquée et proposée au patient, puis lui sera remise sous forme d'un programme personnalisé de soins (PPS) ;
 - = un temps d'« accompagnement soignant », visant à repérer les besoins du patient, à l'informer et à le soutenir ;
 - = l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support ;
 - = un temps d'articulation avec la médecine de ville.
- Les soins dits « de support », formalisés par le Plan cancer, comprennent la prise en charge psychologique du patient et de ses proches, le suivi des effets indésirables des traitements, la prise en charge nutritionnelle, le traitement de la douleur, les soins palliatifs. Utiles à tous les stades de la maladie, ils sont coordonnés par le médecin traitant.
- La recherche d'une symptomatologie douloureuse doit être systématique. L'évaluation de la douleur permet de déterminer son caractère aigu ou chronique, ses mécanismes d'action (excès de nociception, origine neuropathique ou mixte), son étiologie (douleur due à la tumeur cancéreuse elle-même ou aux traitements). Le traitement doit être adapté en fonction des mécanismes d'action, du contexte et de son retentissement sur la qualité de vie (anxiété, dépression, troubles du sommeil, etc.). Lire [Douleur de l'adulte](#).

Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés

Protocoles ⁽¹⁾	Lieu ⁽²⁾	Durée des cures	Intervalle entre les cures
LV5FU2 (acide folinique + 5FU)	HDJ ou D	2 jours, en perfusion continue	14 jours
FOLFIRI (LV5FU2-irinotécan) (acide folinique + 5FU + irinotécan)	HDJ	2 jours, en perfusion continue	14 jours
FOLFOX (LV5FU2 -oxaliplatine) (acide folinique + 5FU + oxaliplatine)	HDJ	2 jours, en perfusion continue	14 jours
FOLFIRINOX (acide folinique + 5FU + irinotécan + oxaliplatine)	HDJ	2 jours, en perfusion continue	14 jours
XELOX (oxaliplatine + capécitabine)	HDJ et D	Perfusion IV de 2 heures + 1 comprimé 2 fois par jour pendant 14 jours	21 jours
XELIRI (irinotécan + capécitabine)	HDJ et D	Perfusion IV de 2 heures + 1 comprimé 2 fois par jour pendant 14 jours	21 jours

(1) Le bévacizumab peut être ou non associé aux différents protocoles ci-dessus. Le cétuximab peut être ou non associé au LV5FU2 ou au FOLFIRI.

(2) HDJ = hôpital de jour, D = domicile

Suivi et adaptation du traitement

Prévention des effets secondaires des traitements

- Chaque cure de chimiothérapie doit être précédée d'un examen clinique (mesure du poids, examen cardiovasculaire, neurologique, dermatologique) et d'un bilan standard (NFS, transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubinémie, créatinémie et estimation de la clairance).
- Une vigilance particulière doit être apportée :
 - en cas de traitement par oxaliplatine, à l'examen neurologique ;
 - en cas de traitement par bévaccizumab, à la mesure de la pression artérielle et à la recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ;
 - en cas de traitement par capécitabine ou cétuximab, à l'examen cutané ;
 - en cas de traitement par irinotécan ou capécitabine, au bilan hépatique.
- Les nausées et vomissements doivent être prévenus dès la première cure pour éviter les nausées anticipatoires en fonction des molécules de chimiothérapie. Des antiémétiques doivent être prescrits au moment des cures avec un relais oral à domicile.
- Des soins de bouche à base de bicarbonate de soude et d'antimycosiques peuvent être prescrits en prévention des stomatites pour certaines chimiothérapies, notamment celles comprenant du 5-fluoro-uracile.
- En cas d'utilisation d'irinotécan ou de capécitabine, le patient doit être informé des risques de diarrhée et bénéficier d'une prescription systématique d'anti-diarrhéiques.

Prise en charge des effets secondaires des traitements

- Un hémogramme doit être prescrit en cas de fièvre, de frissons, de dyspnée, de vomissements ou de diarrhée. L'hospitalisation est indiquée en cas de neutropénie fébrile accompagnée de signes de gravité. La prescription de facteurs de croissance granulocytaire à titre préventif n'est pas systématique.
- Une hospitalisation en urgence doit être envisagée en cas de diarrhée persistante ou associée à une fièvre, une neutropénie ou des vomissements.
- L'arrêt de l'administration de l'oxaliplatine est recommandé en cas de neuropathie de grade II persistante (paresthésies douloureuses persistantes entre 2 cycles), et obligatoire en cas de neuropathie de grade III (gêne fonctionnelle). Lire [Cancers : complications des chimiothérapies](#)

Conseils aux patients

- L'adhésion du patient au projet thérapeutique nécessite un apprentissage et une évaluation régulière de ses connaissances et de celles de son entourage.
- L'éducation thérapeutique du patient et de ses proches doit être initiée dès l'annonce du diagnostic, en tenant compte de l'état psychologique du patient, de son projet de vie et de son environnement. Elle aborde en particulier les thèmes suivants :
 - les mécanismes de la maladie ;
 - les traitements disponibles, les modalités de choix entre ces différents traitements, la possibilité éventuelle de participer à des essais thérapeutiques ;
 - les effets indésirables éventuels de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie, et leur prévention ;
 - les possibilités de traitement à domicile ;
 - la planification du suivi après traitement ;
 - les possibilités de reprise d'une activité physique ou sportive ;
 - la modalités de reprise d'une activité professionnelle ;
 - l'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants socioéducatifs. Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé.
- Pour les patients stomisés, l'éducation thérapeutique, réalisée si possible par un infirmier entérostomathérapeute, porte en particulier sur la toilette de la stomie et la connaissance des effets de l'alimentation sur le transit.
- Le dépistage du cancer colorectal doit être systématique chez les parents du 1^{er} degré du patient : frères, soeurs, parents, enfants, en fonction de l'âge. Dans le cas d'une maladie familiale, la famille doit faire l'objet d'un conseil génétique.

Dépistage et suivi des complications

- La surveillance à distance d'un CCR comprend une tomographie par émission de positons (TDM) thoraco-abdominopelvienne avec injection de produit de contraste, dont la fréquence est à déterminer en fonction du stade et des facteurs de risque. Elle doit, en général, être réalisée tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans, puis annuellement pendant 3 ans.
- L'échographie abdominopelvienne peut être proposée en alternative en cas d'impossibilité de réaliser une TDM. Les indications de l'IRM hépatique sont limitées aux difficultés de surveillance du parenchyme hépatique au scanner ou à l'insuffisance rénale. La TEP Scan au 18-FDG (fluoro-désoxyglucose) est indiquée pour la localisation des récidives en cas d'élévation confirmée de l'ACE et de négativité du bilan par ailleurs.
- Une coloscopie doit être réalisée dans les 6 mois après l'intervention si elle avait été incomplète ou de mauvaise qualité en préopératoire, puis un an après si elle avait été complète et de bonne qualité, suivie d'une surveillance à 2 ou 3 ans.

Traitements

Médicaments cités dans les références

5-fluoro-uracile (5FU)

- Le **5-fluoro-uracile (5FU)** est un médicament antinéoplasique de la famille des fluoropyrimidines. Il est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux après résection en situation adjuvante. Il peut être utilisé seul, mais est le plus souvent associé à l'acide folinique (lire aussi plus loin), sous forme de LV5FU2. Le LV5FU2 peut lui-même être associé à l'oxaliplatine dans le protocole FOLFOX, et à l'irinotécan dans le protocole FOLFIRI.

- Les principaux effets indésirables du 5FU sont : stomatite, diarrhée, anorexie, nausées et vomissements, éruption cutanée et urticaire, ischémie myocardique (exceptionnelle), ataxie cérébelleuse. La numération formule sanguine doit être contrôlée régulièrement à la phase initiale du traitement (risque de leucopénie, de thrombopénie et d'anémie).

fluorouracil

FLUORO-URACILE MEDA PHARMA 50 mg/ml sol inj
 FLUORO-URACILE MEDA PHARMA 500 mg/10 ml sol inj
 FLUOROURACILE 50 mg/ml sol inj **GG**
 FLUOROURACILE ICN 250 mg/5 ml sol inj **Ré**
 FLUOROURACILE TEVA 1 g/20 ml sol p perf
 FLUOROURACILE TEVA 250 mg/5 ml sol p perf
 FLUOROURACILE TEVA 5 g/100 ml sol p perf
 FLUOROURACILE TEVA 500 mg/10 ml sol p perf
 FLUOROURACILE WINTHROP 50 mg/ml sol diluer p perf

Acide folinique

L'**acide folinique**, ou lévofolinate de calcium, est un dérivé de l'acide L-glutamique utilisé en association avec différents médicaments antinéoplasiques, soit pour en diminuer la toxicité (association avec le méthotrexate), soit pour en augmenter l'activité cytotoxique (association avec le 5-fluoro-uracile sous forme de LV5FU2). L'acide folinique peut potentialiser les risques toxiques du 5-fluoro-uracile, en particulier chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Les manifestations les plus fréquentes sont des leucopénies, des mucites, des stomatites et/ou des diarrhées, qui peuvent être dose-limitantes. Un traitement associant 5-fluorouracile/lévofolinate de calcium ne doit être ni initié ni maintenu chez des patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, quelque soit la sévérité, et ce jusqu'à disparition complète de tous ces symptômes. Il est recommandé de commencer le traitement avec des doses réduites de 5-fluoro-uracile chez les patients âgés et les patients qui ont reçu une radiothérapie préliminaire.

calcium folinate

FOLINATE DE CALCIUM SANDOZ 10 mg/ml sol inj
 FOLINATE DE CALCIUM WINTHROP 100 mg lyoph p us parentér
 FOLINATE DE CALCIUM WINTHROP 200 mg lyoph p us parentér
 FOLINATE DE CALCIUM WINTHROP 25 mg/10 ml sol inj
 FOLINATE DE CALCIUM WINTHROP 350 mg lyoph p us parentér

calcium lévofolinate

ACIDE-L-FOLINIQUE 25 mg/2,5 ml sol inj **GG**
 ACIDE-L-FOLINIQUE 50 mg/5ml sol inj **GG**
 ELVORINE 100 mg/10 ml sol inj
 ELVORINE 175 mg/17,5 ml sol inj
 ELVORINE 25 mg/2,5 ml sol inj **Ré**
 ELVORINE 50 mg/5 ml sol inj **Ré**
 LEVOFOLINATE DE CALCIUM WINTHROP 10 mg/ml sol inj IV

sodium lévofolinate

LEVOFOLINATE DE SODIUM MYLAN 50 mg/ml sol inj p perf

Dérivés oraux et « prodrogues » du 5-fluoro-uracile

Les **dérivés oraux et « prodrogues » du 5-fluoro-uracile** ont démontré leur activité, et remplacent dans certaines circonstances les perfusions intraveineuses de 5FU. Deux médicaments sont actuellement utilisés : association tégaful (précurseur du 5FU) et uracile, qui nécessite la prise concomitante d'acide folinique, et la capécitabine, prodrogue du 5FU qui ne nécessite pas de modulation par l'acide folinique. La capécitabine est indiquée dans le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III après résection, et dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Disponible en officine, elle peut être administrée à domicile en 2 prises quotidiennes, durant 2 semaines sur 3 (8 cycles = 24 semaines). La capécitabine peut être associée à l'irinotécan dans le protocole XELIRI, et à l'oxaliplatine dans le protocole XELOX. L'association tégaful-uracile est indiquée en 1^{re} intention dans le cancer colorectal métastatique, en association avec l'acide folinique. Elle est utilisée en 3 prises quotidiennes, 4 semaines sur 5, avec évaluation après 2 à 3 cures. Les effets indésirables de ces dérivés oraux sont les mêmes que ceux du 5FU : stomatite, diarrhée, anorexie, nausées et vomissements, leucopénie et thrombopénie, auxquels s'ajoute le syndrome « mains pieds » (érythème palmoplantaire réversible) pour la capécitabine.

capécitabine

XELODA 150 mg cp pellic
 XELODA 500 mg cp pellic

tégaful + uracile

UFT gél

Oxaliplatine

L'**oxaliplatine** est un médicament antinéoplasique indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III après résection complète de la tumeur initiale et dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. L'oxaliplatine peut être associé au LV5FU2 dans le protocole FOLFOX ou à la capécitabine dans le protocole XELOX. Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance médullaire ou de neuropathie sensitive périphérique, l'oxaliplatine peut être à l'origine de réactions allergiques sévères qui imposent l'arrêt de son administration. Une neuropathie au froid, transitoire, est fréquente au décours du traitement (il est conseillé de ne pas consommer de boissons ou de plats sortant du réfrigérateur et de porter des gants et des chaussettes l'hiver). Les patients doivent également être informés de la possibilité de persistance des symptômes de neuropathie périphérique sensitive après la fin du traitement. La toxicité digestive de l'oxaliplatine, à type de nausées et vomissements, justifie un traitement antiémétique prophylactique et/ou curatif. Une déshydratation, un iléus paralytique, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des diarrhées et/ou des vomissements sévères, notamment lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluoro-uracile. La fréquence de la neutropénie et de la thrombopénie justifient une surveillance régulière de l'hémogramme pendant toute la durée du traitement.

oxaliplatine

ELOXATINE 5 mg/ml sol diluer p perf
 OXALIPLATINE ACTAVIS 5 mg/ml pdre p sol p perf
 OXALIPLATINE DAKOTA PHARM 5 mg/ml pdre p sol p perf
 OXALIPLATINE EBEWE 5 mg/ml pdre p sol p perf
 OXALIPLATINE HOSPIRA 5 mg/ml pdre p sol p perf
 OXALIPLATINE HOSPIRA 5 mg/ml sol diluer p perf
 OXALIPLATINE KABI 5 mg/ml sol diluer p perf
 OXALIPLATINE MEDAC 5 mg/ml pdre p sol p perf
 OXALIPLATINE MYLAN 5 mg/ml pdre p sol p perf
 OXALIPLATINE RATIOPHARM 5 mg/ml pdre p sol p perf
 OXALIPLATINE TEVA 5 mg/ml sol diluer p perf

Irinotécan

L'**irinotécan** est un médicament antinéoplasique qui agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I. Il est indiqué dans les cancers colorectaux avancés en association avec le 5-fluoro-uracile et l'acide folinique (protocole FOLFIRI) chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, et en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-FU. L'irinotécan est également indiqué en association avec le cétuximab dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique en l'absence de mutation KRAS, après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan. En association avec le 5-fluoro-uracile, l'acide folinique et le bévacyzumab, il est enfin indiqué en traitement de 1^{re} ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. L'irinotécan peut être associé à la capécitabine dans le protocole XELIRI. Un bilan hépatique comprenant notamment un dosage de la bilirubinémie doit être effectué avant le traitement. Les nausées et vomissements sont fréquents. Les patients doivent être avertis du risque de diarrhée tardive survenant plus de 24 heures après l'administration du médicament, à tout moment de l'intercure. L'alopécie est présente dans 20 à 25 % des cas. La neutropénie est fréquente, avec un délai médian d'apparition du nadir de 8 jours, que ce soit en monothérapie ou en association. Une surveillance de l'hémogramme est recommandée pendant toute la durée du traitement.

irinotécan

CAMPTO 20 mg/ml sol diluer p perf IV
 IRINOTECAN ACTAVIS 20 mg/ml sol diluer p perf
 IRINOTECAN EBEWE PHARMA FRANCE 20 mg/ml sol diluer p perf
 IRINOTECAN HOSPIRA 20 mg/ml sol diluer p perf
 IRINOTECAN INTAS PHARMACEUTICALS 20 mg/ml sol diluer p perf
 IRINOTECAN KABI 20 mg/ml sol diluer p perf
 IRINOTECAN MYLAN 20 mg/ml sol diluer p perf
 IRINOTECAN TEVA SANTE 20 mg/ml sol diluer p perf

Thérapies ciblées

- Les **thérapies ciblées** sont des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires spécifiques (récepteurs, gènes ou protéines jouant un rôle dans la cancérogenèse) :
- Les anticorps antirécepteurs du VEGF (bévacizumab), sont l'aboutissement de recherches récentes sur l'invasion, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse, ayant pris depuis quelques années une place importante dans l'arsenal thérapeutique, en association à la chimiothérapie.
- Les anticorps antirécepteurs de l'EGF (cétuximab, panitumumab), qui ont une action directe sur la cellule tumorale. Leur activité est dépendante de la mutation du gène KRAS, qui doit être recherchée sur la tumeur primitive ou une métastase.
- L'efficacité prouvée des thérapies ciblées dans des études randomisées justifient actuellement leur emploi en 1^{re} ligne et en 2^e ligne métastatique, en association avec la chimiothérapie. Leurs principaux effets secondaires sont l'éruption cutanée (hypersensibilité, acnée) avec le cétuximab, et un risque d'HTA et de protéinurie avec le bévacyzumab.
- Le bévacyzumab et le cétuximab doivent être utilisés en association avec la chimiothérapie (FOLFOX, FOLFIRI, LV5FU2, XELOX, XELIRI). Le panitumumab est indiqué seul, après perte d'efficacité des différentes molécules de chimiothérapie.

bévacyzumab

AVASTIN 25 mg/ml sol diluer p perf

cétuximab

ERBITUX 5 mg/ml sol p perf

panitumumab

VECTIBIX 20 mg/ml sol diluer p perf

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Traitement chirurgical

- Il est indiqué en 1^{re} intention en cas de cancer du côlon en l'absence d'envahissement locorégional et de métastases à distance. Il est précédé, dans les autres cas, d'une chimiothérapie néoadjuvante. Réalisé par laparotomie ou par coelioscopie, il comprend l'exérèse tumorale (avec des marges distale et proximale d'au moins 5 cm et l'exérèse en bloc du mésocôlon attenant) et doit inclure au moins 12 ganglions. Le choix de la technique dépend de la localisation tumorale. Côlon droit : hémicolectomie droite avec anastomose iléotransverse. Sigmoides et côlon gauche : colectomie segmentaire et anastomose colorectale. Jonction rectosigmoïdienne : résection avec anastomose colorectale. Polyposé adénomateuse familiale et HNPCC : colectomie subtotal à discuter.

• En cas de cancer du rectum, le traitement chirurgical est indiqué en 1^{re} intention ou après une radiothérapie +/- chimiothérapie, selon la classification TNM. Le type d'exérèse varie selon le siège, l'extension locorégionale du cancer, le morphotype du patient et l'expérience du chirurgien. Cancer du haut rectum : exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colorectale mécanique *a priori* non protégée. Cancer du moyen rectum : exérèse complète du mésorectum, rétablissement de continuité par anastomose colorectale basse ou coloanale protégée par une stomie transitoire. L'adjonction d'un réservoir colique (néorectum) est recommandée **Grade A** lorsque la résection ne préserve pas au moins 3 cm de moignon rectal au-dessus du plan des releveurs. Si la confection d'un réservoir est impossible, une coloplastie sus-anastomotique ou une anastomose latéroterminale pourront être réalisées. Cancer du bas rectum : exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si une marge distale de 1 cm au moins est obtenue : anastomose coloanale protégée par une stomie transitoire avec réservoir colique. **Grade B** Si la marge distale est inférieure à 1 cm, amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive. La fermeture des stomies transitoires se fait au 2^e ou 3^e mois postopératoire, après contrôle radiologique de l'anastomose.

Radiothérapie

La radiothérapie est le traitement de référence du cancer du rectum, avant, après ou en l'absence d'exérèse tumorale, seule ou en association avec une chimiothérapie. Le schéma de traitement recommandé est une irradiation de 45 Gy en 5 semaines (1,80 Gy par séance), suivie d'une intervention chirurgicale 5 à 7 semaines après la fin de la radiothérapie. La pratique d'une radiothérapie conformationnelle après acquisition d'images par scanner et/ou IRM avec protection adaptée des organes critiques (anses intestinales, vessie, etc.) est recommandée. La chimiothérapie concomitante préopératoire recommandée est le 5FU. La radiothérapie est également utilisée pour le traitement symptomatique des métastases osseuses douloureuses. Les métastases cérébrales relèvent presque toujours d'une irradiation de l'encéphale *in toto*, sous couvert d'une corticothérapie et d'antépiléptiques.

Chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) et chimiohyperthermie intra-péritonéale (CHIP)

Accessibles dans certains centres spécialisés, elles peuvent être proposées à des patients jeunes et en bon état général ayant des métastases hépatiques ou péritonéales bien localisées et peu nombreuses. La CIAH consiste à mettre en place un cathéter dans la principale artère nourricière de la métastase hépatique de la tumeur, qui permet une diffusion directe des substances antinéoplasiques sur le site tumoral. Son objectif est d'entraîner une diminution de la masse tumorale suffisante pour permettre, dans un second temps, une chirurgie de résection hépatique. La CHIP est une méthode plus lourde, proposée dans certains cas, bien sélectionnés, de carcinose péritonéale localisés. Réalisée au bloc opératoire, elle consiste à faire suivre l'exérèse chirurgicale de toutes les lésions visibles d'une perfusion intrapéritonéale de chimiothérapie associée à une hyperthermie locale.

Traitements non médicamenteux non cités dans les références

Radiofréquence

La radiofréquence est une technique peu invasive de destruction tumorale par nécrose de coagulation par hyperthermie. Elle peut être effectuée par voie chirurgicale ou transpariétale, sous échographie. Elle s'adresse surtout aux nodules métastatiques de 3 cm ou moins, situés à distance des vaisseaux, des voies biliaires ou des viscères, en faible nombre.

Références

- « *Cancer colorectal*, guide ALD médecin, INCa/HAS, février 2008. »
- « *Thésaurus national de cancérologie digestive*, SNFGE, 2006-2007. »
- « Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon », Conférence de consensus, Paris, 29-30 janvier 1998, *Gastroentérologie clinique et biologique*.
- « Choix des thérapeutiques du cancer du rectum, recommandations pour la pratique clinique », Association française de chirurgie/HAS, 2005.

Cancer de la prostate

La maladie

Physiopathologie

Le cancer de la prostate est hormonodépendant, sous la dépendance des androgènes testiculaires (90 %) et surrénaliens (10 %). Sa progression est le plus souvent lente, mais inexorable.

Epidémiologie

L'adénocarcinome prostatique représente 99 % des cancers de la prostate. Il est, en France, le 1^{er} cancer de l'homme de plus de 50 ans. Il représente la 2^e cause de décès par cancer chez l'homme, avec plus de 9 000 décès par an. La survie moyenne d'un homme de 70 ans atteint d'un cancer de la prostate est de 15 ans en l'absence de comorbidités, et de 8,4 ans en présence de comorbidités ; un seuil d'espérance de vie de 10 ans a donc été retenu pour proposer un traitement à visée curative **Accord Pro**.

Complications

Elles sont liées à la maladie (troubles urinaires, distension rénale, métastases osseuses) et aux traitements (incontinence, insuffisance érectile, rectite radique, etc.).

Diagnostic

- La circonstance de découverte la plus fréquente d'un cancer de la prostate est une élévation isolée du PSA (*Prostate Specific Antigen*) chez un patient asymptomatique avec un toucher rectal normal, dans le cadre d'une démarche de dépistage individuel. Un foyer d'adénocarcinome peut également être découvert fortuitement lors de l'examen histologique d'une pièce de résection pour hypertrophie prostatique. Moins de 10 % des cancers de la prostate sont révélés par des signes urinaires. Le diagnostic au stade métastatique devant une altération de l'état général, des douleurs osseuses ou une fracture spontanée, est rare.
- Le diagnostic est histologique : biopsies sous repérage échographique par voie endorectale (10 à 12 prélèvements au minimum) | **Grade B** ou analyse anatomopathologique d'une pièce d'exérèse.
- En France, la HAS ne recommande pas le dépistage systématique, dont le bénéfice en terme de réduction de mortalité globale n'est pas démontré. L'Association française d'urologie (AFU) préconise un dépistage individuel au cas par cas, pour des patients informés.

Quels patients traiter ?

Tous les patients atteints d'un cancer de la prostate doivent être pris en charge. La stratégie thérapeutique varie en fonction de l'espérance de vie estimée du patient et du stade de la maladie. Elle fait appel, selon les cas, à la chirurgie, à la radiothérapie, à l'hormonothérapie, voire à la chimiothérapie, ces différents traitements étant le plus souvent combinés. Une surveillance active avec traitement différé peut être proposée dans certaines situations.

Objectifs de la prise en charge

- Lorsque l'espérance de vie estimée du patient est supérieure à 10 ans, l'objectif est l'éradication du cancer au stade localisé, la prévention de l'extension métastatique au stade localement avancé et le ralentissement de la stimulation hormonale de la tumeur au stade métastatique.
- Quelle que soit l'espérance de vie estimée et à tous les stades de la maladie, l'objectif du traitement est également la prévention des complications, l'amélioration de la qualité de vie et l'allongement de la survie.

Prise en charge

Adénocarcinome prostatique



1 Évaluation initiale

- L'échographie endorectale a peu d'intérêt en dehors du guidage des prélèvements biopsiques.
- L'IRM endorectale peut détecter une extension extracapsulaire avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 95 %. Le TDM abdominopelvien peut détecter la présence d'adénopathies ilio-obturatrices de 8 mm, mais sans en affirmer la nature tumorale. La scintigraphie osseuse est l'examen de référence pour détecter les métastases osseuses. Ces examens ne sont recommandés que chez les patients à risque intermédiaire ou élevé. **Grade B**
- Le PSA total sérique est le seul marqueur inclus dans le bilan initial.
- L'évaluation des pathologies associées est déterminante dans la prise de décision thérapeutique. Un seuil d'espérance de vie estimée de 10 ans a été retenu pour proposer un traitement à visée curative.

2 Atteinte ganglionnaire et/ou métastatique avec espérance de vie > 10 ans

- En cas d'atteinte ganglionnaire avérée, sans métastases à distance, le choix thérapeutique est ouvert.
- Au stade métastatique, le traitement hormonal est recommandé en 1^{re} intention **Grade B**. Il doit être instauré précocement **Grade B**, comprendre un blocage androgénique complet le 1^{er} mois (agoniste de la LHRH + antiandrogène) puis une monothérapie par agonistes de la LHRH. Les autres modalités du traitement hormonal, dont la castration chirurgicale et le traitement intermittent, sont optionnelles.
- En cas d'hormonorésistance (3 augmentations successives du PSA) : arrêt du traitement anti-androgène **Grade B** ± chimiothérapie cytotoxique. Le docétaxel a montré un bénéfice significatif en survie globale **Grade A**. En cas de métastases osseuses symptomatiques, le docétaxel et la mitoxantrone sont des options thérapeutiques reconnues. **Grade B**

3 Espérance de vie < 10 ans

Le choix peut se porter, selon les situations, sur une simple surveillance, un traitement hormonal ou un traitement palliatif.

Évaluation et options thérapeutiques

Stratégie de dépistage

- Il n'existe pas de dépistage organisé du cancer de la prostate en France. Selon la HAS, « il n'a pas été démontré, à ce jour, qu'une mise en oeuvre d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique total soit associée à un bénéfice significatif en terme de réduction de la mortalité globale ». L'Association française d'urologie (AFU), comme la HAS, ne préconise pas un dépistage de masse systématique, mais un dépistage individuel au cas par cas, sur une population ciblée, informée et/ou à risque. Ce dépistage individuel annuel, par toucher rectal et dosage du PSA total sérique, est recommandé chez les hommes de 50 à 75 ans ayant une espérance de vie \geq 10 ans. Il est également recommandé dès l'âge de 45 ans chez les hommes ayant un risque accru de cancer de la prostate (hommes d'origine africaine ou antillaise et hommes ayant un antécédent familial de cancer de la prostate).
- Des biopsies sont recommandées si le PSA total est > 4 ng/ml, quelles que soient les données du toucher rectal. Des biopsies sont également recommandées en cas d'anomalies au toucher rectal, quelle que soit la valeur du PSA **Grade A**. Chez les hommes à risque et les sujets jeunes, la valeur seuil du PSA pour indiquer des biopsies peut être abaissée à 3 ng/ml, surtout si la cinétique du PSA est suspecte **Grade B**.
- Le PSA circule dans le sérum sous 2 formes : une fraction libre et une fraction liée à des protéines. En cas de cancer, la proportion de PSA libre par rapport au PSA lié est significativement plus faible que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. Le *ratio* PSA libre/PSA total est par conséquent diminué en cas de cancer. Le PSA libre et le *ratio* PSA libre/PSA total ne sont cependant pas utilisés en 1^{re} intention pour le dépistage. Leur dosage peut être utile lorsque le PSA total est compris entre de 4 et 10 ng/ml, pour affiner l'indication de biopsie ou pour discuter l'indication d'une seconde série de biopsies si la première est négative **Accord Pro**. Le dosage du PSA libre n'a aucune utilité dans le suivi d'un cancer de la prostate.

Facteurs pronostiques

- Le choix de la stratégie thérapeutique s'appuie sur la recherche de facteurs pronostiques dont les plus reconnus sont le stade TNM, le score de Gleason (somme du grade histologique le plus représenté et du grade histologique le plus indifférencié) et le taux de PSA. La combinaison de ces facteurs permet de constituer des groupes pronostiques.
- La classification TNM (2002) permet de distinguer les cancers localisés (stades T1 et T2), localement avancés (stade T3) et métastatiques (stades M+).

Tx : tumeur primitive non évaluée	N : ganglions régionaux	M : métastases à distance
• T0 : tumeur primitive non retrouvée	• Nx : ganglions régionaux non évalués	• Mx : métastases à distance non évaluées
• T1 : tumeur ni palpable, ni visible en imagerie <ul style="list-style-type: none"> T1a : < 5 % du tissu réséqué T1b : > 5 % du tissu réséqué T1c : découverte sur biopsie prostatique en raison d'une élévation des PSA 	• N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale	• M0 : absence de métastase à distance
• T2 : tumeur limitée à la prostate <ul style="list-style-type: none"> T2a : concerne la moitié d'un lobe ou moins T2b : plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes T2c : concerne les 2 lobes 	• N1 : atteinte ganglionnaire régionale	• M1 : métastases à distance <ul style="list-style-type: none"> M1a : ganglions non régionaux M1b : os M1c : autres sites, avec ou sans atteinte osseuse
• T3 : extension au-delà de la capsule <ul style="list-style-type: none"> T3a : extension extracapsulaire unie ou bilatérale T3b : extension aux vésicules séminales 		
• T4 : extension aux organes adjacents		

- La classification de D'Amico permet d'estimer, pour les tumeurs localisées, le risque de progression après traitement (risque de rechute biologique à 10 ans) et de classer les patients en 3 catégories :
 - Risque faible : PSA ≤ 10 mg/ml et Gleason ≤ 6 et tumeur non palpable ou limitée à 1 lobe.
 - Risque intermédiaire : PSA entre 11 et 20 ng/ml, ou Gleason = 7, ou tumeur intéressant plus de la moitié d'un lobe.
 - Risque élevé : PSA > 20 ng/ml ou Gleason ≥ 8 ou tumeur intéressant les 2 lobes.

Prise en charge thérapeutique

- Le rôle du médecin traitant est essentiel dans la prise en charge du cancer de la prostate, en coordination avec les autres intervenants : chirurgien urologue, oncologue, radiothérapeute, radiologue, médecin du travail, etc. La coordination entre ces acteurs doit être très précoce, en particulier pour l'annonce du diagnostic et lors de la demande d'exonération du ticket modérateur faite par le médecin traitant.
- Les modalités de la prise en charge doivent être définies sur la base des conclusions d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) réunissant un urologue, un oncologue et un radiothérapeute.
- L'annonce du diagnostic doit s'inscrire dans le cadre du dispositif d'annonce défini par le Plan cancer. Ce dispositif comprend 4 temps :
 - un temps médical, sous forme d'une ou plusieurs consultations, comprenant l'annonce du diagnostic et de la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la RCP (voir plus haut). Cette proposition de traitement sera expliquée et proposée au patient, puis lui sera remise sous forme d'un Programme personnalisé de soins (PPS) ;
 - un temps d'« accompagnement soignant », visant à repérer les besoins du patient, à l'informer et à le soutenir ;
 - l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support ;
 - un temps d'articulation avec la médecine de ville.
- Le suivi du patient, réalisé conjointement par l'urologue et le médecin traitant, doit être planifié de manière à éviter toute répétition inutile des examens.
- Les soins dits « de support » comprennent la prise en charge psychologique du patient et de ses proches, le suivi des effets indésirables des traitements, la prise en charge nutritionnelle, le traitement de la douleur, les soins palliatifs. Utiles à tous les stades de la maladie, ils sont coordonnés par le médecin traitant.
- La recherche d'une symptomatologie douloureuse doit être systématique. L'évaluation de la douleur permet de déterminer son caractère aigu ou chronique, ses mécanismes d'action (douleurs par excès de nociception, douleurs neuropathiques ou douleurs mixtes), son étiologie (douleurs dues à la tumeur cancéreuse elle-même ou aux traitements). Le traitement doit être adapté en fonction des mécanismes d'action, du contexte et de son retentissement sur la qualité de vie (anxiété, dépression, troubles du sommeil, terrain). Lire [Douleur de l'enfant](#)

Suivi et adaptation du traitement

Surveillance du traitement

- Le toucher rectal doit être annuel, à la recherche d'une possible récurrence locale.
- Le 1^{er} dosage du PSA total sérique après traitement doit être réalisé avant 3 mois, puis à 6 mois, puis 2 fois par an pendant 3 ans et 1 fois par an pendant 10 à 15 ans, selon l'âge du patient et la tumeur. Après prostatectomie radicale, le PSA doit être indétectable 4 à 6 semaines. Un seuil de PSA > 0,2 ng/ml est actuellement retenu pour définir l'échec biologique, éventuellement confirmé par 1 ou 2 dosages successifs du PSA à 3 mois **Grade B**. Après radiothérapie externe, l'obtention du taux de PSA le plus bas possible (nadir) peut être très tardive, jusqu'à 36 mois. L'élévation du PSA de plus de 2 ng/ml au-dessus du nadir est le signe le plus fiable pour définir une récurrence ou une persistance tumorale. **Grade B** Pour les patients sous hormonothérapie, la valeur du PSA nadir est corrélée au temps de survie sans récurrence. L'abaissement du PSA est observé pendant une durée moyenne de 18 mois.
- Les transaminases doivent être contrôlées en cas de traitement par antiandrogène non stéroïdien à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement. La créatininémie doit être vérifiée en cas de tumeur localement avancée, de signes d'envahissement ou de compression urétérale.
- Différents examens d'imagerie ont leur place dans le suivi : scintigraphie osseuse en cas d'évolution biologique ou clinique, échographie rénale en cas de tumeur localement avancée symptomatique, TDM en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire, IRM en cas de suspicion d'atteinte vertébrale.

Prise en charge des effets secondaires des traitements

- Une incontinence urinaire par hypotonie sphinctérienne est fréquente dans les suites immédiates de la chirurgie. Elle peut bénéficier de séances de rééducation périnéale. En cas de non-amélioration, des thérapies mini invasives (implant, fronde sous-urétrale) ou l'implantation de sphincter artificiel sont envisageables chez des patients bien sélectionnés et dont la maladie prostatique est bien contrôlée. Des troubles dysuriques précoces peuvent également apparaître au décours de la radiothérapie externe, de la curiethérapie ou après un traitement par ultrasons focalisés à haute intensité.
- Une dysfonction érectile, fréquente après la chirurgie, peut également être observée après radiothérapie externe, curiethérapie ou ultrasons focalisés à haute intensité. Elle peut être améliorée par les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 *per os* ou par des injections intracaverneuses de prostaglandines **Grade C**. Le traitement hormonal entraîne également une dysfonction érectile réversible à son arrêt.
- Des troubles digestifs à type de diarrhées et de ténésmes sont possibles au décours d'une radiothérapie externe. À long terme, des troubles rectaux à type de rectorragies et d'ulcérations peuvent survenir.
- Les effets indésirables de l'hormonothérapie, en rapport avec la déprivation androgénique (ostéoporose et risque fracturaire, anémie durable, dépression, modification du profil lipidique, troubles de l'humeur et dépression, bouffées de chaleur, gynécomastie) doivent être dépistés et pris en charge.

Échec thérapeutique

- Il faut distinguer la récurrence locale après thérapeutique à visée curative et la récurrence à distance, évocatrice d'une évolution métastatique.
- En cas de récurrence locale après radiothérapie externe ou curiethérapie, la prostatectomie totale a sa place, bien que difficile et susceptible d'entraîner des complications. Le traitement par ultrasons postradiothérapie est en phase d'évaluation. Son taux de succès dépasse 40 %. En cas de récurrence locale après prostatectomie totale, une radiothérapie externe à doses curatives peut être envisagée.
- Une élévation des PSA, témoin d'une récurrence à distance, doit être traitée par une hormonothérapie précoce permettant de diminuer la fréquence de métastases cliniques. **Grade B**
- Une chimiothérapie peut être envisagée en cas d'échappement hormonal au stade métastatique.

Conseils aux patients

- L'association du patient au projet thérapeutique nécessite un apprentissage et une évaluation de ses connaissances et de celles de son entourage.
- L'information doit porter sur les traitements disponibles, sur les modalités de choix entre ces traitements et sur leurs effets indésirables éventuels. Le patient doit être notamment clairement informé des risques de dysfonction érectile et d'incontinence urinaire. Une évaluation objective de la fonction sexuelle avant l'intervention, une information sur les modalités de prise en charge postopératoire d'une éventuelle dysfonction érectile font partie intégrante de la démarche thérapeutique. **Accord Pro**

Dépistage et suivi des complications

- L'obstruction du haut appareil urinaire peut nécessiter un drainage de la voie excrétrice par sonde urétérale double J ou néphrostomie percutanée. Une rétention vésicale peut être traitée par drainage de la vessie puis résection endoscopique.
- Les métastases osseuses peuvent être traitées par biphosphonates pour prévenir leurs complications (fractures, hypercalcémie, etc.). **Grade A** Les autres traitements comme la radiothérapie externe, la radiothérapie métabolique, les antalgiques doivent être envisagés précocement devant des métastases osseuses symptomatiques. **Grade B** L'anémie, fréquente à la phase terminale, peut nécessiter des transfusions en cas de mauvaise tolérance.
- La phase palliative justifie la prescription de soins de support et de traitements symptomatiques (asthénie, anorexie, nausées, vomissements, constipation) associés aux traitements spécifiques dans le cadre d'une collaboration multidisciplinaire. Lire Soins palliatifs

Traitements

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Surveillance active

Elle est envisageable dans 2 situations : découverte fortuite d'un cancer de la prostate après une résection prostatique transurétrale chez un patient ayant une espérance de vie estimée supérieure à 10 ans, et surveillance d'une tumeur révélée par une élévation isolée des PSA et en l'absence de toute symptomatologie clinique (on parle dans ce cas d'abstention-surveillance). La surveillance repose sur un dosage semestriel du PSA couplé au toucher rectal, avec un bilan local par biopsies à 1 an puis tous les 2 à 3 ans. Les critères d'initiation d'un traitement curatif incluent tout événement indicatif d'une progression : stade clinique > T2a, temps de doublement du PSA < 3 ans, PSA > 10 ng/ml, plus de 2 biopsies positives, score de Gleason à 7 ou plus, longueur du tissu tumoral de plus de 3 mm sur une biopsie.

Prostatectomie totale

C'est le traitement de référence des cancers de la prostate localisés chez les patients ayant une espérance de vie estimée > 10 ans. Elle consiste à réaliser l'exérèse de la prostate associée à l'ablation bilatérale des vésicules séminales. Elle peut être réalisée par voie chirurgicale ouverte rétropubienne ou par voie coelioscopique **Grade C**. Le curage ganglionnaire ilio-obturbateur bilatéral est optionnel pour les cancers à faible risque évolutif. **Accord Pro** La prostatectomie totale représente le seul traitement ayant montré une amélioration de la survie comparativement à la surveillance. **Grade B** La survie sans récurrence biologique est d'environ 74 % à 10 ans et de 66 % à 15 ans. La morbidité péri et postopératoire est faible et est dominée par le risque hémorragique et les accidents thromboemboliques. Ses effets secondaires sont essentiellement l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile. Le taux d'incontinence durable et relevant d'un traitement spécifique est de 5 à 10 % et celui d'érections spontanées de 20 %. La technique de préservation des bandelettes neurovasculaires, contre-indiquée en cas d'extension extraprostatique, permet une restauration des érections chez 75 % des patients de moins de 60 ans. Il n'y a pas de bénéfice à effectuer une hormonothérapie avant une prostatectomie totale.

Radiothérapie externe

Elle représente la seconde modalité du traitement à visée curatrice du cancer de la prostate localisé. Ses indications sont élargies à tous les patients non métastatiques. La radiothérapie conformationnelle, qui détermine plus précisément le volume à irradier grâce à un repérage préalable par TDM, permet d'augmenter les doses d'irradiation jusqu'à 80-81 Gray tout en ménageant au mieux les organes de voisinage. Les complications précoces (cystite, rectite) sont inférieures à 2 %. Les complications à distance sont dominées par la rectite radique, qui survient dans 15 % des cas. L'incontinence urinaire est très rare. Les taux de dysfonction érectile varient de 40 à 70 %. Le taux de rémission à 5 ans va décroissant avec le taux de PSA initial (de l'ordre de 80 % pour un PSA < 10 ng/ml, de l'ordre de 70 % pour un PSA de 10 à 20 ng/ml et de l'ordre de 30 % pour un PSA > 30 ng/ml) et le score de Gleason (de l'ordre de 75 % avec un score de 2 à 4 et de l'ordre de 50 % pour un score de 7 à 10).

Curiethérapie

Elle consiste à mettre en place à l'intérieur de la prostate des implants d'iode radioactif permanents (Iode 125) par voie périnéale et sous contrôle échographique. La technique est proposée pour les cancers à faible risque. Ses indications sont limitées à un volume prostatique < 50 cc en l'absence de résection prostatique endo-urétrale. Il est préférable de proposer la curiethérapie pour des patients de 70 ans ou plus. **Accord Pro** En effet, les résultats carcinologiques sont identiques à court et moyen termes à ceux de la prostatectomie totale et la radiothérapie externe mais les résultats à 10 ans sont moins clairs.

Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

Cette technique consiste à coaguler le tissu prostatique grâce à des ultrasons délivrés par voie endorectale sous anesthésie générale et repérage échographique. L'énergie apportée aux tissus provoque une nécrose de coagulation. Ce traitement peut être proposé à des patients de plus de 70 ans dont l'espérance de vie estimée est au moins de 7 ans, présentant une tumeur à faible risque évolutif avec un faible volume, un PSA < 15 ng/ml, une masse prostatique inférieure à 50 g **Accord Pro**. La survie sans récurrence biologique est de 77 % à 5 ans. Les complications sont modérées, 95 % des patients sont continents, 13,6 % ont une obstruction prostatique postopératoire. Le recul de la technique est cependant insuffisant pour juger du bénéfice à long terme. Les patients doivent en être informés.

Médicaments cités dans les références

Hormonothérapie

Analogues de la LH-RH

Les **analogues de la LH-RH** sont indiqués dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique. La goseréline est également indiquée dans le traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé. Les analogues de la LH-RH entraînent, en cas de traitement prolongé, une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et une suppression de la synthèse des stéroïdes testiculaires chez l'homme (castration chimique). Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Ils sont administrés pour la plupart par voie injectable sous-cutanée ou intramusculaire, sous des formes à libération prolongée (formes retard 3 ou 6 mois). La buséreléline existe également sous forme d'implant sous-cutané et de solution nasale. Des cas d'aggravation transitoire des symptômes urinaires ont été rapportés lors de la mise en route du traitement par un analogue de la LH-RH. Ils justifient une surveillance médicale particulièrement attentive durant les 1^{res} semaines du traitement, notamment chez les patients ayant une obstruction des voies excrétrices ou des métastases vertébrales. Les principaux effets indésirables sont liés à l'abaissement des taux plasmatiques de la testostérone (bouffées de chaleur, diminution de la libido, impuissance). Des cas de perte osseuse ont été décrits en cas d'utilisation prolongée.

buséreléline

BIGONIST 6,3 mg implant inj SC

SUPREFACT 1 mg/ml sol inj SC

SUPREFACT 100 µg sol nasal

goseréline

ZOLADEX 10,8 mg implant inj SC

ZOLADEX 3,6 mg implant inj

leuproréline

ELIGARD 22,5 mg pdre/solv p sol inj

ELIGARD 45 mg pdre/solv p sol inj

ELIGARD 7,5 mg pdre/solv p sol inj

ENANTONE LP 11,25 mg µsphèr/sol LP p us parentér IM/SC

ENANTONE LP 3,75 mg pdre/solv p susp inj LP IM/SC

ENANTONE LP 30 mg pdre/solv p susp inj



triptoréline

DECAPEPTYL 0,1 mg pdre/solv p sol inj SC
DECAPEPTYL 11,25 mg pdre/solv p susp inj LP IM
DECAPEPTYL 3 mg pdre/solv p susp inj LP IM
DECAPEPTYL LP 22,5 mg pdre/solv p susp inj LP
GONAPEPTYL 3,75 mg pdre/solv p susp inj LP





Antiandrogènes

Les **antiandrogènes** agissent en bloquant les récepteurs androgéniques prostatiques. Prescrits en association avec une castration chimique (par un agoniste de la LH-RH) ou chirurgicale, ils permettent un blocage androgénique complet au cours du 1^{er} mois de l'hormonothérapie. Ils peuvent également être utilisés en monothérapie. Les antiandrogènes sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. L'acétate de cyprotérone l'est également en cas de tuberculose, de diabète sévère, d'antécédent d'accident thromboembolique, de dépression chronique sévère, d'anémie falciforme, et la nilutamide en cas d'insuffisance respiratoire sévère. Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement et régulièrement par la suite. Les principaux autres effets du traitement sont : inhibition de la spermatogenèse, habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire), gynécomastie, impuissance, dyspnée, dépression, aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs, migraines et céphalées, perte osseuse en cas de traitement de longue durée.



bicalutamide

BICALUTAMIDE 50 mg cp 
CASODEX 50 mg cp enr 

cyprotérone

ANDROCUR 100 mg cp séc 
ANDROCUR 50 mg cp séc 
CYPROTERONE 100 mg cp séc 
CYPROTERONE 50 mg cp 

flutamide

EULEXINE 250 mg cp 
FLUTAMIDE 250 mg cp 

nilutamide

ANANDRON 150 mg cp
ANANDRON 50 mg cp

Diéthylstilbestrol

Le **diéthylstilbestrol** est un estrogène de synthèse indiqué comme traitement optionnel de 2^e ligne dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant. Il est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou veineux (phlébite, embolie pulmonaire), d'hypertension artérielle, de pathologie oculaire d'origine vasculaire, de diabète compliqué de micro ou de macroangiopathie, d'affections hépatiques sévères ou récentes, de connectivites, de porphyries. Ses principaux autres effets sont : céphalées, ictère, lithiase biliaire, dépression, gynécomastie, atrophie testiculaire, impuissance. Son utilisation actuelle est marginale.

diéthylstilbestrol

DISTILBENE 1 mg cp enr

Bisphosphonates**Acide zolédronique**

L'**acide zolédronique** est indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie) chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse. Comme tous les bisphosphonates, l'acide zolédronique inhibe l'activité des ostéoclastes, responsables de la résorption osseuse. Il possède également des propriétés antitumorales qui pourraient contribuer à son efficacité globale dans le traitement de la maladie métastatique osseuse. Le dosage de la créatininémie est systématique avant chaque administration d'acide zolédronique. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une altération de la fonction rénale en cours de traitement sont la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, des traitements antérieurs par des bisphosphonates ou d'autres médicaments néphrotoxiques. En cas d'atteinte rénale légère à modérée, des doses plus faibles sont recommandées. Les autres effets indésirables sont similaires à ceux rapportés avec les autres bisphosphonates : anémie, céphalées, nausées, vomissements, anorexie, douleurs osseuses, conjonctivite, fièvre, syndrome pseudogrippal. Des cas d'ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire (ONM) ont été observés chez des patients traités par bisphosphonates par voie intraveineuse. L'ONM, dont le diagnostic est souvent retardé, est d'intensité douloureuse variable, difficile à traiter et peut entraîner des séquelles. Les médecins et les spécialistes dentaires ont été informés de ces risques de complications buccodentaires et osseuses graves qui existent pendant et après un traitement par bisphosphonates (Recommandations sur la prise en charge buccodentaire des patients traités par bisphosphonates, Afssaps, 19 décembre 2007). Ils doivent en informer les patients.

acide zolédronique

ZOMETA 4 mg/5 ml sol diluer p perf

Autres bisphosphonates

D'**autres bisphosphonates**, qui inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique, ont un effet clinique significatif en termes de diminution des complications squelettiques et réduction des douleurs osseuses. Cette efficacité clinique fait des bisphosphonates un traitement utile qui est prescrit précocement (mise en évidence de métastases osseuses lors du bilan radiologique, avant l'apparition des douleurs osseuses) dans la prise en charge des cancers de prostate hormonorésistants. Leurs précautions d'emploi et leurs effets indésirables sont les mêmes que pour l'acide zolédronique (lire ci-dessus).

acide clodronique

CLASTOBAN 300 mg/5 ml sol inj p perf
CLASTOBAN 400 mg gél

CLASTOBAN 800 mg cp pellic
LYTOS 520 mg cp pellic

Antinéoplasiques cytostatiques

Docétaxel

Le **docétaxel** est un antinéoplasique cytostatique indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant, en association à la prednisone ou à la prednisolone. Une prémédication orale avec 8 mg de dexaméthasone 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel est en outre nécessaire. Une numération formule sanguine et un dosage des plaquettes doivent être réalisés avant et après chaque cure, et en cas de signes d'infection. Les effets indésirables les plus fréquents sont : neutropénie réversible, anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatite, diarrhée et asthénie.

docétaxel

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml sol diluer/solv p sol p perf
TAXOTERE 20 mg/1 ml sol diluer p perf
TAXOTERE 80 mg/2 ml sol diluer/solv p sol p perf
TAXOTERE 80 mg/4 ml sol diluer p perf

Mitoxantrone

La **mitoxantrone** est un antinéoplasique cytostatique indiqué dans le traitement palliatif du cancer métastatique de la prostate hormonorésistant, en association avec de faibles doses de corticoïdes par voie orale. Cette association peut entraîner une amélioration significative de la douleur et de la qualité de vie, mais n'a pas d'impact sur la survie globale. Un bilan hépatique doit être réalisé avant le début du traitement, ainsi qu'une numération formule sanguine et un dosage des plaquettes avant et après chaque cure et en cas de signes d'infection. Le risque de survenue d'une leucopénie et/ou d'une thrombopénie est maximal au 10^e jour suivant l'administration, avec une récupération spontanée vers le 20^e jour. La sévérité de la myélodépression sera d'autant plus grande que les patients auront déjà reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie. La cardiotoxicité, principal risque du traitement, augmente avec la dose cumulée et les facteurs favorisants (administrations antérieures d'anthracyclines, radiothérapies médiastinales, cardiopathies sous-jacentes). La mitoxantrone peut entraîner nausées, vomissements, mucites et stomatite, généralement de faible intensité et transitoires. L'alopecie, si elle se produit, est généralement modérée et réversible à l'arrêt du traitement.

mitoxantrone

MITOXANTRONE EBEWE 2 mg/ml sol diluer p perf
MITOXANTRONE MYLAN 2 mg/ml sol diluer p perf
MITOXANTRONE TEVA 10 mg/5 ml sol diluer p perf
MITOXANTRONE TEVA 20 mg/10 ml sol diluer p perf
MITOXANTRONE TEVA 25 mg/12,5ml sol diluer p perf
NOVANTRONE 10 mg/5 ml sol diluer p perf
NOVANTRONE 20 mg/10 ml sol inj p perf
NOVANTRONE 25 mg/12,5ml sol diluer p perf

Médicaments en attente d'évaluation à long terme

Dégarélix

Le **dégarélix** est un antagoniste de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRh). Il réduit la libération de LH et de FSH et, donc, la sécrétion de testostérone. Il est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant. Selon la HAS, administré en monothérapie, ce médicament constitue un moyen thérapeutique supplémentaire dans l'hormonothérapie du cancer de la prostate au stade avancé.

dégarélix

FIRMAGON 120 mg pdre/solv p sol inj
FIRMAGON 80 mg pdre/solv p sol inj

Références

- « Cancer de la prostate, Guide ALD n° 30, HAS, septembre 2008. »
- « Recommandations 2007 en onco-urologie. Comité de Cancérologie de l'Association française d'urologie, *Progrès en Urologie*, 2007, vol. 17, n° 6, pp. 1159-1230. »
- « Guidelines on Prostate Cancer ». Aus G. et al., European Association of Urology. 2007.
- « *Le cancer de la prostate. Prise en charge de la maladie et de ses séquelles*, Cosset J.M. et al., Editions John Libbey Eurotext, 120 pages, 2008. »
- « Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Document à l'usage des professionnels de santé ». Anaes, septembre 2004.

Cancers : complications des chimiothérapies

A savoir

Une chimiothérapie anticancéreuse est toujours une source d'anxiété et de complications gênantes, voire handicapantes. Le rôle du médecin traitant est majeur dans l'accompagnement.

Physiopathologie

Les effets indésirables des médicaments cytotoxiques sont la conséquence de leur mécanisme d'action : ils agissent non seulement sur les cellules cancéreuses mais aussi sur toutes les cellules de l'organisme en cours de division.

Epidémiologie

Les complications de la chimiothérapie sont d'autant plus fréquentes que les traitements sont associés entre eux. Leur incidence varie selon les médicaments et les doses utilisés. L'alopecie, complication la plus fréquente, touche 85 à 95 % des patients. L'incidence de la nausée est de 80 %.

Complications

Les plus fréquentes surviennent dans les jours ou les semaines qui suivent une séance ou une série de séances de chimiothérapie : alopecie, diarrhée, mucite, vomissements, complications hématologiques (leucopénie, thrombopénie, anémie), complications infectieuses (fièvre), rénales et métaboliques. D'autres complications (cardiaques, pulmonaires, neurologiques, auditives) peuvent survenir plusieurs semaines, voire plusieurs années, après l'administration des produits responsables. En règle générale, ces effets disparaissent progressivement à l'arrêt du traitement. Ils nécessitent dans certains cas une diminution des doses administrées ultérieurement.

Contexte

- Les traitements cytotoxiques des cancers sont à l'origine d'effets indésirables ou de complications immédiats ou parfois retardés (de quelques jours à quelques années).
- L'intensité de ces effets indésirables dépend du type de molécules administrées (effet classe) et de leurs associations (bi, trithérapie), qui en potentialisent les effets.
- Des mesures hygiénodietétiques et médicamenteuses peuvent limiter la gravité de ces effets indésirables.
- Les complications d'autres traitements du cancer (radiothérapie, hormonothérapie, chirurgie) ne sont pas abordées.

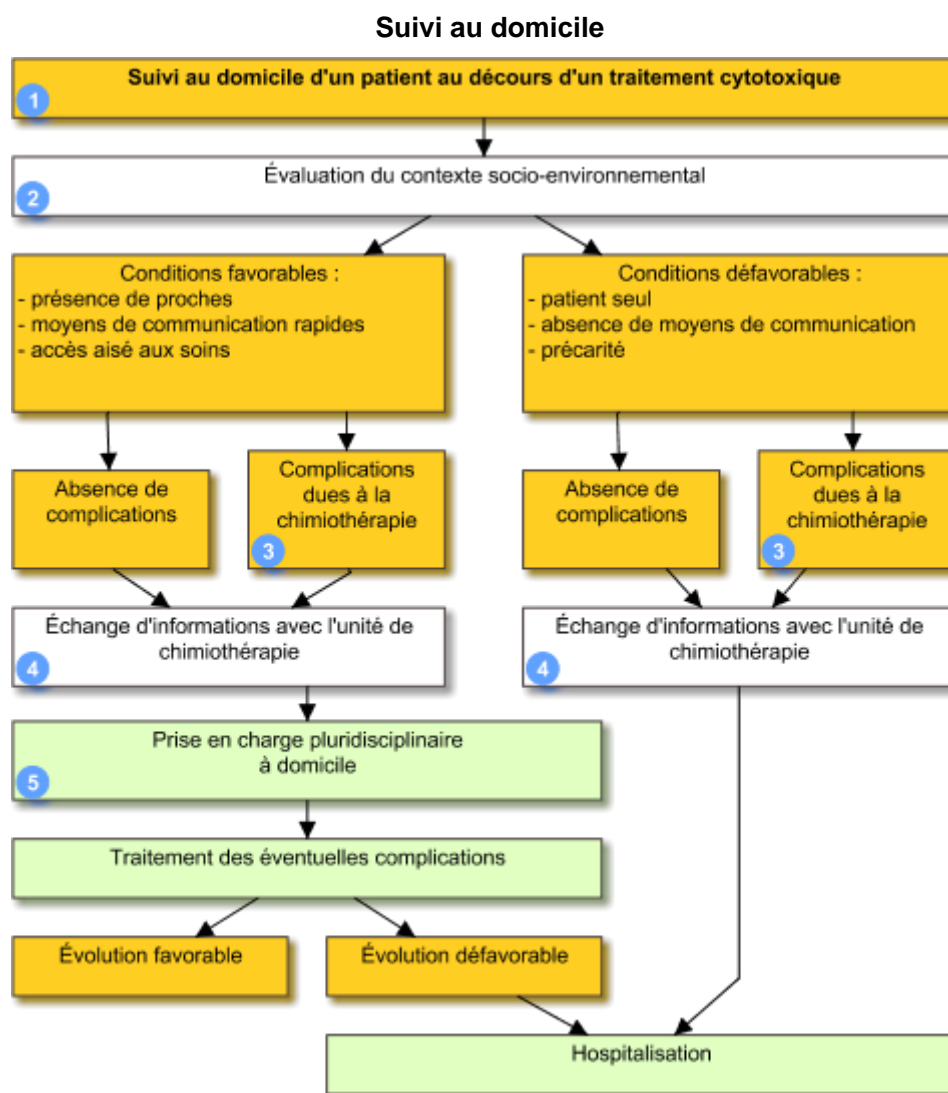
Quels patients traiter ?

Tout patient recevant un traitement cytotoxique doit bénéficier de traitements préventifs, symptomatiques et curatifs des effets indésirables et complications.

Objectifs de la prise en charge

- Prévention des effets secondaires et des complications de la chimiothérapie.
- Traitement symptomatique des complications.

Prise en charge



1 Suivi à domicile

- Les complications des chimiothérapies surviennent en règle générale en ville, au domicile du patient, alors que le traitement a, le plus souvent, été administré en milieu hospitalier.
- Les plus fréquemment rencontrées dans les heures, les jours ou les semaines suivant une séance de chimiothérapie sont les vomissements, la diarrhée, la fièvre, la mucite et l'alopécie (voir arbres suivants). D'autres complications sont possibles, notamment hématologiques (neutropénie, thrombopénie, anémie), rénales et métaboliques.

2 Évaluation du contexte socio-environnemental

Il conditionne les modalités de surveillance et de prise en charge d'éventuelles complications.

3 Apparition de complications dues à la chimiothérapie

La survenue d'événements aigus (vomissements, diarrhée, fièvre) nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide, l'apparition d'une mucite ou d'une alopécie s'inscrivant davantage dans la durée.

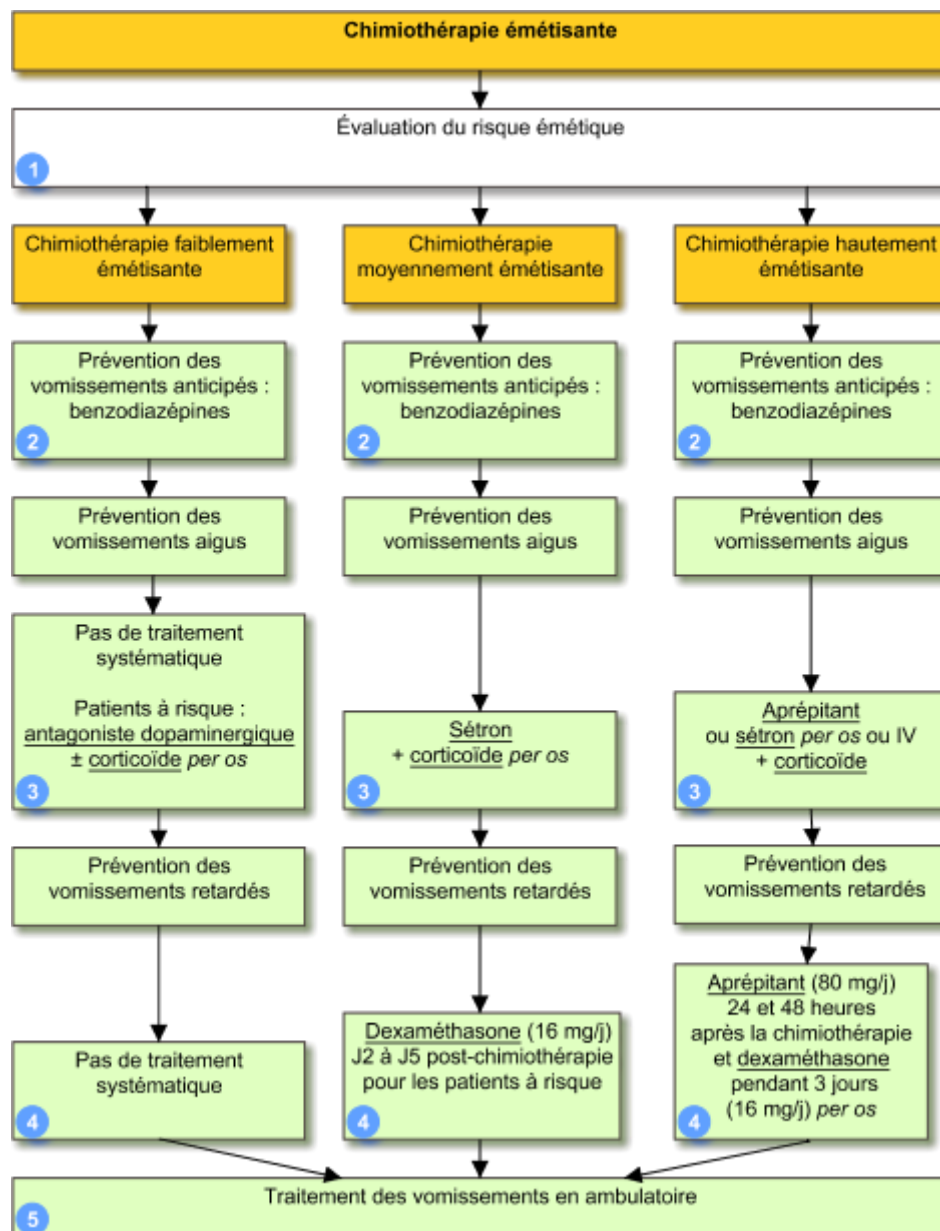
4 Échange d'informations avec l'unité de chimiothérapie

- L'accessibilité des équipes hospitalières responsables de la chimiothérapie (unité d'hospitalisation, hôpital de jour, hôpital de semaine, etc.) par le médecin traitant est un préalable indispensable à toute prise en charge ambulatoire.
- Les comptes rendus d'hospitalisation et/ou de chimiothérapie doivent être disponibles en temps réel, dès le retour du patient à son domicile. Des protocoles thérapeutiques spécifiques peuvent être mis à la disposition du médecin (traitement antiémétique, antibiothérapie probabiliste en cas de neutropénie fébrile, etc.).

5 Prise en charge pluridisciplinaire

Les différents acteurs intervenant au domicile du patient (médecin, infirmiers, kinésithérapeute, psychologue, etc.) doivent coordonner leurs actions avec l'appui de l'unité hospitalière responsable de la chimiothérapie.

Vomissements



1 Évaluation du risque émétique

- Le risque de vomissements aigus (dans les 24 heures suivant la chimiothérapie) dépend de l'âge (majoré avant 50 ans), du sexe (majoré chez la femme) et du type de cancer (majoré en cas de cancer ORL ou de l'oesophage).
- Il varie également selon le type de chimiothérapie : faiblement émétisante (niveau I, risque inférieur à 10 %), moyennement émétisante (niveau II, entre 10 et 30 %), hautement émétisante (niveaux III à V, entre 30 à 90 %).

Niveau de risque émétisant	Incidence des vomissements	Cytotoxiques incriminés
Risque faible (niveau I)	< 10 % des cures	Bléomycine, busulfan, fludarabine, hydroxyurée, méthotrexate (< 50 mg/m ²), vinblastine, vincristine, vinorelbine, melphalan (oral), chlorambucil, cladribine, interféron
Risque moyen (niveau II)	10 à 30 %	Asparaginase, océtaxel, étoposide, gemcitabine, cytarabine (< 1 g/m ²), thiotépa, topotécan, mitomycine, méthotrexate (50-250 mg/m ²), doxorubicine (< 20 mg/m ²), fluoro-uracile (< 1 000 mg/m ²), paclitaxel
Risque fort (niveau III)	30 à 60 %	Cyclophosphamide (< 750 mg/m ²), actinomycine D (< 1,5 mg/m ²), doxorubicine (< 60 mg/m ²), épirubicine (> 90 mg/m ²), hycamtin, mitoxantrone (15 mg/m ²), méthotrexate (250-1 000 mg/m ²), ifosfamide
Risque fort (niveau IV)	60 à 90 %	Carboplatine, cisplatine (< 50 mg/m ²), cytarabine (> 1 g/m ²), irinotecan, carmustine (< 250 mg/m ²), dactinomycine D (> 1,5 mg/m ²), procarbazine, cyclophosphamide (750-1 500 mg/m ²), doxorubicine (> 60 mg/m ²), melphalan (IV), méthotrexate (> 1 000 mg/m ²), mitoxantrone (15 mg/m ²)
Risque fort (niveau V)	> 90 %	Cisplatine (> 50 mg/m ²) + carmustine (> 250 mg/m ²) + méchloréthamine, streptozotocine, lomustine, dacarbazine, cyclophosphamide (> 1 500 mg/m ²)

2 Prévention des vomissements anticipés

- Ils apparaissent en général dans les 24 heures qui précèdent la chimiothérapie. Les facteurs favorisants sont l'anxiété, le jeune âge, des antécédents de mal des transports ou de vomissements au cours d'une grossesse.
- La prescription de benzodiazépines (alprazolam ou lorazépam) 2 jours avant la chimiothérapie est préconisée dans cette situation.

3 Prévention des vomissements aigus

- Chimiothérapie faiblement émétisante : pas de traitement systématique. Pour les patients à risque : métoclopramide +/- corticoïde *per os* avant la chimiothérapie.
- Chimiothérapie moyennement émétisante : sétron + corticoïde (dexaméthasone 8 mg ou équivalent) *per os* avant la chimiothérapie.
- Chimiothérapie hautement émétisante : aprépitant (125 mg le 1^{er} jour, puis 80 mg par jour) et sétron *per os* ou IV + corticoïde (dexaméthasone 20 mg ou équivalent) 15 à 60 minutes avant la chimiothérapie.

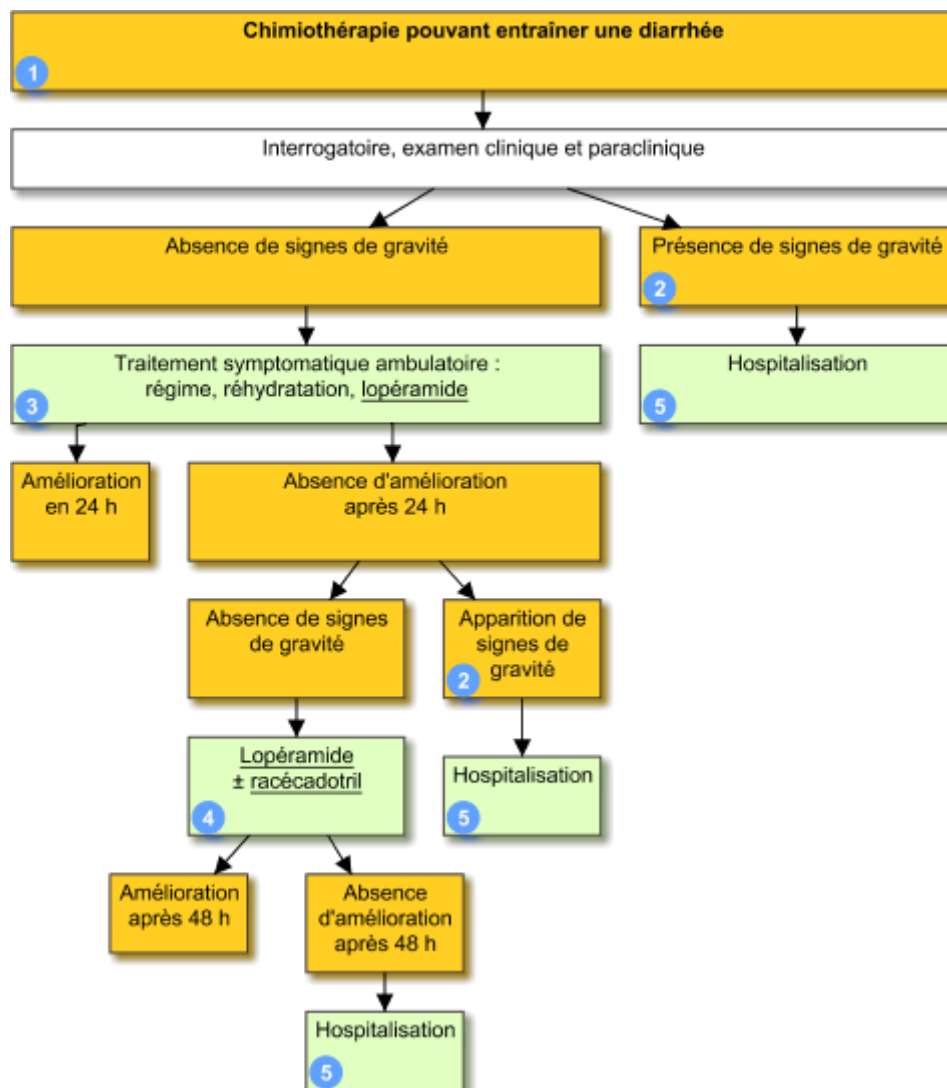
4 Prévention des vomissements retardés

- Chimiothérapie faiblement émétisante : pas de traitement systématique.
- Chimiothérapie moyennement émétisante : dexaméthasone (16 mg par jour) J2 à J5 postchimiothérapie pour les patients à risque.
- Chimiothérapie hautement émétisante : aprépitant (80 mg par jour) 24 et 48 heures après la chimiothérapie et dexaméthasone pendant 3 jours (16 mg par jour) *per os*. Les sétrons, peu efficaces dans ce contexte, ne doivent pas être prescrits.

5 Prise en charge des vomissements en ambulatoire

- L'utilisation d'un sétron permet le plus souvent de contrôler les vomissements.
- L'hospitalisation est décidée si le nombre de vomissements excède 6 par 24 heures et/ou si l'état du patient justifie une réhydratation par voie IV.

Diarrhée



1 Risque de diarrhée

- Plusieurs agents cytotoxiques, notamment des chimiothérapies utilisées dans le traitement des cancers digestifs, comme le 5FU et l'irinotécan, peuvent entraîner une diarrhée potentiellement grave.
- On distingue les diarrhées précoces, qui surviennent en cours de perfusion et sont prévenues par des injections d'atropine, et les diarrhées retardées, qui apparaissent 4 à 10 jours après le traitement et dont le mécanisme est principalement sécrétoire, avec une composante exsudative. Aucun traitement préventif de la diarrhée tardive n'a fait la preuve de son efficacité.

2 Signes de gravité

L'hospitalisation en urgence s'impose en présence d'une déshydratation, d'une fièvre, d'une neutropénie, de rectorragies ou de fortes douleurs abdominales.

3 Traitement symptomatique ambulatoire

Il associe l'éviction des laitages, la réhydratation orale, l'éviction d'éventuels facteurs aggravants, notamment iatrogéniques, et un traitement par lopéramide 4 mg d'emblée, puis 2 mg après chaque selle liquide pendant une durée initiale de 12 heures.

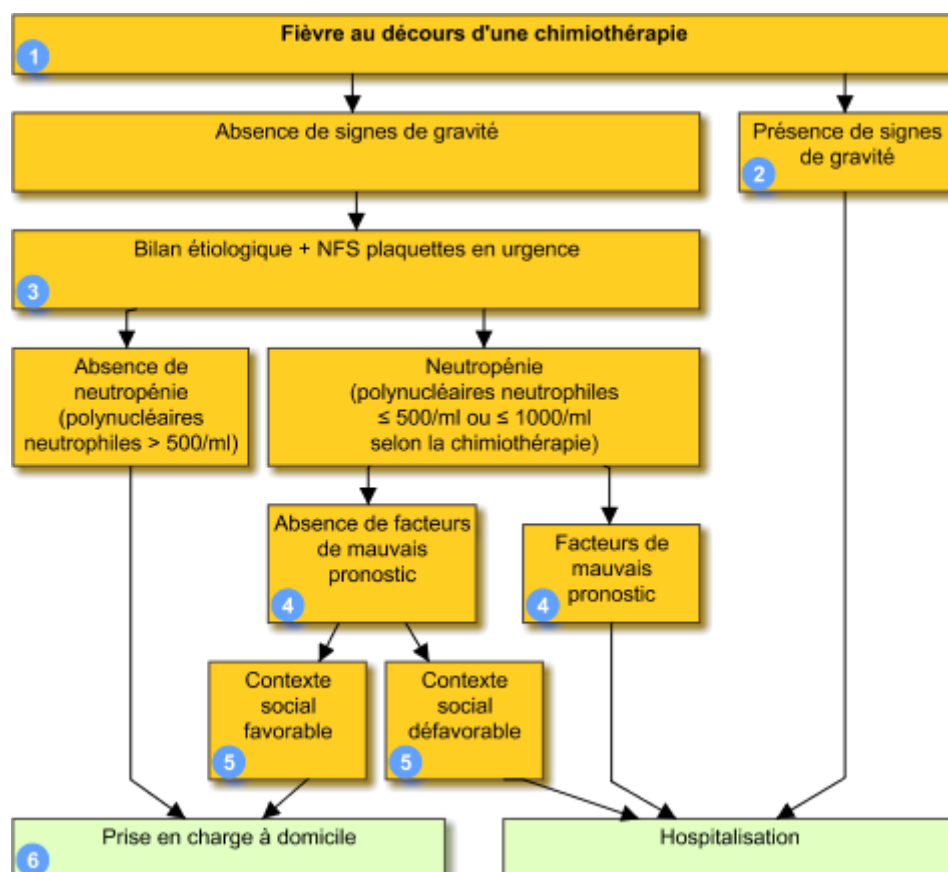
4 Persistance de la diarrhée après 24 heures de traitement

- En l'absence de signes de gravité, poursuite du traitement par lopéramide 2 mg toutes les 2 heures. En cas d'échec, le racécadotril (acétorphan) à la dose de 300 mg par jour peut être utilisé, seul ou en association au lopéramide.
- Une antibiothérapie peut être prescrite en cas de diarrhée infectieuse documentée.

5 Prise en charge hospitalière

- Elle est nécessaire en cas d'apparition de signes de gravité ou en l'absence d'amélioration après 48 heures de traitement ambulatoire.
- Elle associe la réhydratation, la correction des éventuels désordres hydroélectrolytiques, un traitement antidiarrhéique (lopéramide, racécadotril) et si nécessaire un traitement (hors AMM) par octréotide ou par budésonide.

Fièvre



1 Mesure de la température

- La prise de la température rectale est proscrite en raison du risque hémorragique et infectieux.
- La fièvre est définie par une température buccale $\geq 38^\circ\text{C}$ ou auriculaire $\geq 38,5^\circ\text{C}$, ou par 2 prises de la température buccale $\geq 37,5^\circ\text{C}$ en 12 heures ou auriculaire $\geq 38^\circ\text{C}$ en 12 heures.

2 Signes de gravité

L'hospitalisation en urgence s'impose en présence de signes d'infection grave : signes de choc, troubles de conscience et/ou tout autre signe neurologique, signes et symptômes respiratoires (dyspnée, polypnée, foyer clinique) hyperthermie ou hypothermie persistante, diarrhée.

3 Bilan étiologique

- Il comprend la recherche de foyers infectieux : examen du site du cathéter et recherche de signes de localisation, en particulier respiratoires, urinaires et abdominaux.
- Des fièvres « non infectieuses » sont possibles : fièvre liée au cancer (métastases, nécrosées ou non), centrale, médicamenteuse. Leur diagnostic ne peut être évoqué qu'après avoir éliminé une cause infectieuse.
- L'existence et la profondeur d'une éventuelle neutropénie conditionne la prise en charge.

4 Facteurs pronostiques

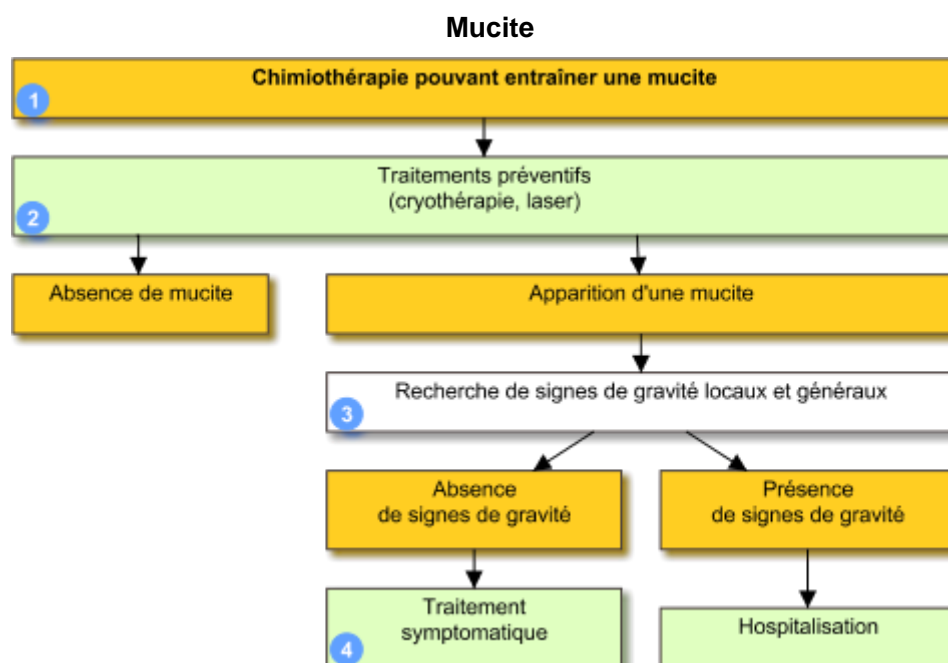
Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge > 60 ans, une PAS < 90 mmHg, une déshydratation, une maladie bronchique obstructive, un antécédent d'infection fongique.

5 Contexte social

- Il est déterminant pour décider ou non du maintien à domicile.
- Les conditions nécessaires à ce maintien sont la disponibilité du médecin traitant, le faible éloignement de l'hôpital, la compréhension et l'adhésion du patient et de ses proches à l'objectif thérapeutique.

6 Prise en charge à domicile

- Elle ne se conçoit qu'en collaboration étroite avec les équipes hospitalières responsables de la chimiothérapie. C'est particulièrement vrai pour l'antibiothérapie qui sera décidée devant une fièvre, documentée ou non, chez un patient neutropénique. De multiples protocoles sont proposés, mais c'est la prescription initialement proposée par l'unité hospitalière de référence qui doit être suivie.
- Le suivi à domicile comporte une surveillance clinique quotidienne et une surveillance biologique rapprochée.



1 Diagnostic

- La mucite est une atteinte douloureuse de l'épithélium, de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent qui évolue vers une ulcération. Elle siège le plus souvent dans la bouche (stomatite), plus rarement dans l'intestin grêle, la vulve, le vagin ou l'oeil. Son diagnostic est clinique.
- La mucite peut être à l'origine d'une pseudomembrane qui prend une couleur blanche au contact de la salive et que l'on peut confondre avec une infection à *candida*.
- Les cytotoxiques les plus souvent incriminés dans la survenue d'une mucite sont le 5-fluoro-uracile (5FU), le méthotrexate, la bléomycine, la doxorubicine et l'épirubicine, les alkylants, les vinca-alcaloïdes et les taxanes.

2 Traitements préventifs

- Le choix des traitements proposés ne fait pas l'objet d'un consensus. L'efficacité des antifongiques (en bains de bouche ou par voie générale) dans la prévention des mucites n'est pas démontrée. Il en est de même pour les antiseptiques.
- La cryothérapie préventive, qui consiste à faire sucer des glaçons au patient avant les perfusions de cytotoxiques, pourrait réduire le risque de mucite buccale par le biais d'une vasoconstriction locale. Son bénéfice reste à démontrer.
- Le laser de faible puissance est parfois proposé dans la prévention des mucites radio et chimio-induites. Ce traitement, qui nécessite des moyens coûteux, est réservé à des équipes expérimentées **Grade B**.
- Le palifermin est indiqué dans certaines mucites buccales.

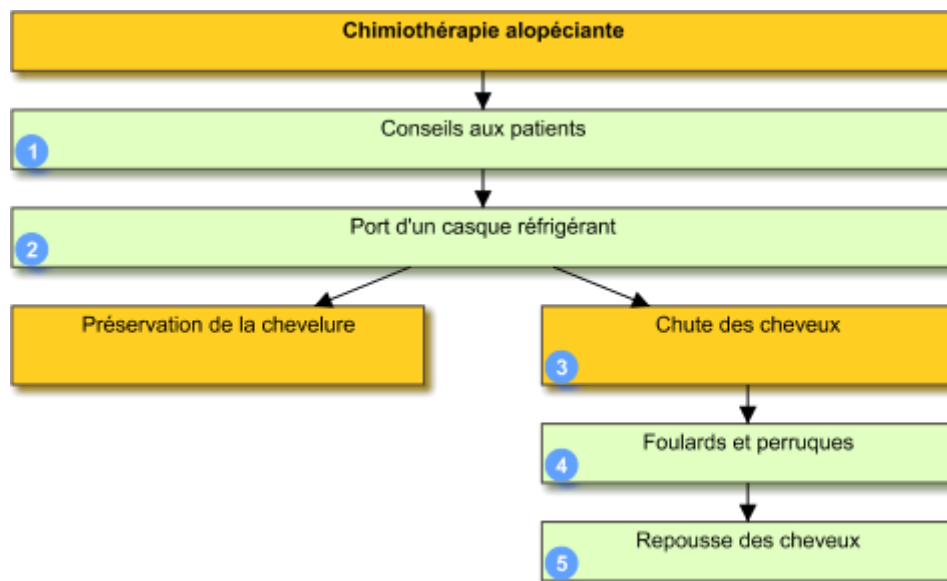
3 Recherche de signes de gravité

Ils peuvent être locaux (ulcérations confluentes et/ou hémorragiques, nécrose tissulaire) ou généraux (impossibilité de s'alimenter, douleur importante, etc.).

4 Traitement symptomatique

- Il associe l'éviction des prothèses dentaires et une irrigation locale par du chlorure de sodium à 0,9 % toutes les 4 heures.
- Le traitement analgésique est nécessaire. La lidocaïne peut être efficace, mais est souvent mal tolérée (goût désagréable, anesthésie muqueuse, courte durée d'action). Le recours à des antalgiques est souvent indispensable. Les morphiniques par voie parentérale sont les plus fréquemment utilisés.

Alopécie



1 Conseils aux patients

- Le risque d'alopécie doit être clairement évoqué avant le début du traitement.
- La perte des cheveux n'est pas systématique. Elle dépend du médicament, de son dosage, de l'association ou non à une radiothérapie.

Grade reflétant l'alopécie	Cytotoxiques incriminés
Grade 0 : non alopeciant	Bortézomib
Grade 1 : peu alopeciant	Sels de platine, 5 FU, carmustine, gemcitabine
Grade 1-2 : peu à moyennement alopeciant (perte de cheveux diffuse)	Bléomycine, mitoxantrone, méthotrexate
Grade 2 : moyennement alopeciant (pertes de cheveux en plaques)	Cytarabine, irinotécan, alcaloïdes
Grade 2-3 : moyennement à très alopeciant (perte de cheveux en plaques, voire alopecie complète)	Phosphamides, topotécan
Grade 3 : très alopeciant (alopecie complète)	Anthracyclines, taxanes

Des mesures simples permettent d'en limiter l'importance : couper les cheveux court avant la chimiothérapie, éviter tout traitement agressif pendant le traitement (brushing, teinture, décoloration, etc.), ne pas se laver trop souvent les cheveux, les rincer à l'eau froide, les brosser doucement.

2 Casque réfrigérant

- Selon le type de cancer, le protocole de traitement et les habitudes de l'équipe soignante, le port d'un casque réfrigérant peut être proposé.
- Le casque (un gel glyciné contenu dans une poche placée au congélateur avant sa pose) exerce un effet vasoconstricteur sur le cuir chevelu, diminuant la quantité de produit toxique entrant en contact avec les follicules pileux. Il doit être posé 10 minutes avant la perfusion sur des cheveux mouillés, changé régulièrement (toutes les 15 minutes environ) et retiré 30 minutes après la perfusion.
- Certains malades le supportent mal (céphalées). Il est peu efficace pour de fortes doses d'antimitotiques ($> 100 \text{ mg/m}^2$ d'épirubicine, de paclitaxel ou de docétaxel). Il est contre-indiqué en cas de métastases osseuses crâniennes ou de localisations crâniennes d'un mélanome.

3 Chute des cheveux

- Elle commence généralement 2 à 3 semaines après le début de la chimiothérapie, mais peut parfois s'observer dès la 1^{re} séance. Cils et sourcils peuvent être atteints.
- Les conséquences psychologiques de l'alopécie peuvent être très importantes (dépression notamment).

4 Foulards et perruques

- Des foulards déjà noués sont proposés par des magasins spécialisés.
- Les perruques font l'objet de prescriptions médicales prises en charge à hauteur de 125 euros par l'Assurance maladie (après entente préalable).

5 Repousse des cheveux

Ils peuvent mettre plusieurs semaines, plus rarement plusieurs mois à repousser à l'arrêt du traitement. La repousse peut entraîner des démangeaisons. Leur texture et leur couleur peuvent être modifiées.

Suivi et adaptation du traitement

Cytotoxiques et risque émétisant (selon Hesketh)

Niveau de risque émétisant	Incidence des vomissements	Cytotoxiques incriminés
Risque faible (niveau I)	< 10 % des cures	Bléomycine, busulfan, fludarabine, hydroxyurée, méthotrexate (< 50 mg/m ²), vinblastine, vincristine, vinorelbine, melphalan (oral), chlorambucil, cladribine, interféron
Risque moyen (niveau II)	10 à 30 %	Asparaginase, océtaxel, étoposide, gemcitabine, cytarabine (< 1 g/m ²), thiotépa, topotécan, mitomycine, méthotrexate (50-250 mg/m ²), doxorubicine (< 20 mg/m ²), fluoro-uracile (< 1 000 mg/m ²), paclitaxel
Risque fort (niveau III)	30 à 60 %	Cyclophosphamide (< 750 mg/m ²), actinomycine D (< 1,5 mg/m ²), doxorubicine (< 60 mg/m ²), épirubicine (> 90 mg/m ²), hycamtin, mitoxantrone (15 mg/m ²), méthotrexate (250-1 000 mg/m ²), ifosfamide
Risque fort (niveau IV)	60 à 90 %	Carboplatine, cisplatine (< 50 mg/m ²), cytarabine (> 1 g/m ²), irinotecan, carmustine (< 250 mg/m ²), dactinomycine D (> 1,5 mg/m ²), procarbazine, cyclophosphamide (750-1 500 mg/m ²), doxorubicine (> 60 mg/m ²), melphalan (IV), méthotrexate (> 1 000 mg/m ²), mitoxantrone (15 mg/m ²)
Risque fort (niveau V)	> 90 %	Cisplatine (> 50 mg/m ²) + carmustine (> 250 mg/m ²) + méchloréthamine, streptozotocine, lomustine, dacarbazine, cyclophosphamide (> 1 500 mg/m ²)

Cytotoxiques et risque alopéciant

Grade reflétant l'alopecie	Cytotoxiques incriminés
Grade 0 : non alopéciant	Bortézomib
Grade 1 : peu alopéciant	Sels de platine, 5 FU, carmustine, gemcitabine
Grade 1-2 : peu à moyennement alopéciant (perte de cheveux diffuse)	Bléomycine, mitoxantrone, méthotrexate
Grade 2 : moyennement alopéciant (pertes de cheveux en plaques)	Cytarabine, irinotecan, alcaloïdes
Grade 2-3 : moyennement à très alopéciant (perte de cheveux en plaques, voire alopecie complète)	Phosphamides, topotécan
Grade 3 : très alopéciant (alopecie complète)	Anthracyclines, taxanes

Conseils aux patients

- Le patient et ses proches doivent bénéficier d'informations précises sur la nature du traitement à venir et sur les moyens préventifs à mettre en oeuvre pour en limiter les effets indésirables.
- Pour pouvoir jouer pleinement son rôle après le retour à domicile, le médecin traitant doit lui aussi avoir un accès direct à ces informations. En l'absence d'un réseau de cancérologie favorisant les échanges entre l'hôpital et la ville, le patient et ses proches peuvent faciliter la circulation des informations en demandant systématiquement, après chaque consultation ou hospitalisation, un courrier ou un compte-rendu à l'intention du médecin traitant.
- La survenue d'une complication (vomissements, diarrhée, fièvre, mucite) au décours d'un traitement cytotoxique n'est pas nécessairement prédictive d'une réapparition de celle-ci après la prochaine cure.
- Lorsque le traitement est constitué de nombreuses cures, les patients apprennent à connaître les jours de malaise et les jours « normaux ». Il peut être utile de les aider à organiser leur calendrier des activités sociales : activités professionnelles, rencontres avec amis, voyages, en fonction des jours de cure.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Antagonistes dopaminergiques

Les **antagonistes dopaminergiques** sont des antiémétiques dont l'action est liée au blocage des sites dopaminergiques. Leurs possibles effets indésirables sont ceux des neuroleptiques : syndromes extrapyramidaux et dyskinésies tardives, notamment en cas de surdosage ou d'utilisation prolongée, somnolence, vertiges, plus rarement céphalées et insomnies, exceptionnellement syndrome malin des neuroleptiques. En pratique, leur utilisation est limitée à la prévention des vomissements chez les patients à risque recevant une chimiothérapie faiblement émétisante. Ils sont moins utilisés dans les autres situations du fait de leurs complications neurologiques.

alizapride

PLITICAN sol inj

halopéridol

HALDOL 2 mg/ml sol buv

HALDOL 5 mg/ml sol inj

métoclopramide

ANASIN METOCLOPRAMIDE 15 mg cp LP

CHLORHYDRATE DE METOCLOPRAMIDE RENAUDIN 10 mg/2 ml sol inj

METOCLOPRAMIDE 10 mg cp séc

PRIMPERAN 10 mg cp séc

PRIMPERAN 10 mg suppos séc
PRIMPERAN 10 mg/2 ml sol inj en amp
PRIMPERAN 100 mg/5 ml sol inj IM IV et p perf IV
PRIMPERAN 20 mg suppos

métopimazine

VOGALENE 10 mg/1 ml sol inj

Sétrons

Les **sétrons** sont des antagonistes des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique consécutifs aux traitements cytotoxiques. Ils sont indiqués, selon le sétron, dans la prévention et/ou le traitement des nausées et des vomissements aigus et/ou retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte. Ils sont administrés 60 à 90 minutes avant la chimiothérapie. Ils sont globalement bien tolérés, les effets indésirables reportés étant des céphalées (10 % des patients) et une constipation. Les antagonistes des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine sont des médicaments d'exception.

dolasétron

ANZEMET 100 mg/5 ml sol inj

granisétron

GRANISETRON 1 mg cp pellic GG
GRANISETRON 2 mg cp pellic GG
GRANISETRON 3 mg/3 ml sol inj IV GG
KYTRIL 1 mg cp pellic Ré
KYTRIL 2 mg cp pellic Ré
KYTRIL 3 mg/3 ml sol inj Ré

ondansétron

ONDANSETRON 2 mg/ml sol inj GG
ONDANSETRON 4 mg cp GG
ONDANSETRON 4 mg lyoph oral GG
ONDANSETRON 8 mg cp GG
ONDANSETRON 8 mg lyoph oral GG
ZOPHREN 16 mg suppos
ZOPHREN 2 mg/ml sol inj IV Ré
ZOPHREN 4 mg cp pellic Ré
ZOPHREN 4 mg lyoph oral Ré
ZOPHREN 4 mg/2 ml sol inj
ZOPHREN 4 mg/5 ml sirop
ZOPHREN 8 mg cp pellic Ré
ZOPHREN 8 mg lyoph oral Ré
ZOPHREN 8 mg/4 ml sol inj

tropisétron

NAVOBAN 5 mg gél
NAVOBAN 5 mg/5 ml sol inj

Aprépitant et fosaprépitant

• L'**aprépitant** et le **fosaprépitant**, sa prodrogue, sont des antiémétiques indiqués dans la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie moyennement émétisante, ainsi que dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine. L'aprépitant, antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK1) est le plus souvent administré en association avec un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT3 (sétron) dans le cadre d'un protocole thérapeutique de 3 jours.

posol La dose recommandée est de 125 mg par voie orale (aprépitant) à J1 et de 80 mg 1 fois par jour à J2 et J3. Le fosaprépitant est rapidement converti en apnépitant lors de l'administration par voie intraveineuse. Il peut être substitué à l'apnépitant avant la chimiothérapie, uniquement à J1 du schéma thérapeutique (115 mg de fosapnépitant) pour la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie et administré en perfusion pendant 15 minutes.

• L'apnépitant et le fosapnépitant sont réservés à l'adulte de plus de 18 ans et contre-indiqués en cas de grossesse. Leurs principaux effets indésirables sont : céphalées, étourdissements, anorexie, hoquet, constipation, diarrhée, dyspepsie, éructation. L'apnépitant est un médicament d'exception.

apnépitant

EMEND 125 mg gél
EMEND 125 mg/80 mg gél
EMEND 80 mg gél

fosapnépitant

IVEMEND 115 mg pdre p sol p perf

Certains glucocorticoïdes

Certains glucocorticoïdes sont utilisés, seuls ou en association, comme traitements antiémétiques au cours des chimiothérapies antinéoplasiques. Ils sont administrés 30 minutes avant une chimiothérapie faiblement émétisante ou en relais par voie orale après une chimiothérapie moyennement émétisante. Rétention hydrosodée, hypokaliémie, ulcères gastroduodénaux, euphorie, excitation et insomnie sont les effets indésirables les plus fréquents des glucocorticoïdes.

bétaméthasone

BETAMETHASONE 0,05 % sol buv GG
BETAMETHASONE 2 mg cp dispers séc GG
BETNESOL 0,5 mg cp efferv
CELESTENE 0,05 % sol buv Ré

CELESTENE 2 mg cp dispers séc Re

dexaméthasone

DECTANCYL 0,5 mg cp

méthylprednisolone

MEDROL 16 mg cp séc

MEDROL 32 mg cp séc

MEDROL 4 mg cp séc

prednisolone

PREDNISOLONE 20 mg cp efferv GG

PREDNISOLONE 20 mg cp orodisp GG

PREDNISOLONE 5 mg cp efferv GG

PREDNISOLONE 5 mg cp orodisp GG

SOLUPRED 1 mg/ml sol buv

SOLUPRED 20 mg cp efferv Re

SOLUPRED 20 mg cp orodispers Re

SOLUPRED 5 mg cp efferv Re

SOLUPRED 5 mg cp orodispers Re

prednisone

CORTANCYL 1 mg cp Re

CORTANCYL 20 mg cp séc Re

CORTANCYL 5 mg cp Re

PREDNISON 1 mg cp GG

PREDNISON 20 mg cp séc GG

PREDNISON 5 mg cp GG

PREDNISON RICHARD 5 mg cp

Lopéramide

Le **lopéramide** est un antidiarrhéique qui diminue la sécrétion hydroélectrolytique tout en ralentissant le transit intestinal. Cet analogue structurel des opiacés est indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques, y compris lorsqu'elles sont provoquées par des traitements cytotoxiques, en complément du régime antidiarrhéique et de la réhydratation.

lopéramide

ARESTAL 1 mg cp

DIARETYL 2 mg gél

DYSPAGON 2 mg gél

ERCESTOP 2 mg gél

GASTROWELL LOPERAMIDE 2 mg gél

IMODIUM 0,2 mg/ml sol buv

IMODIUM 2 mg gél Re

IMODIUMCAPS 2 mg gél

IMODIUMLINGUAL 2 mg lyoph oral

INDIARAL 2 mg gél

LOPERAMIDE 2 mg gél GG

LOPERAMIDE ARROW CONSEIL 2 mg gél

LOPERAMIDE CRISTERS 2 mg gél

LOPERAMIDE LYOC 2 mg lyoph oral

LOPERAMIDE SANDOZ CONSEIL 2 mg gél

PERACEL 2 mg gél

Racécadotril

Le **racécadotril** (ou acétorphan) est un antisécrétoire intestinal qui diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes. Il n'entraîne ni constipation secondaire, ni ballonnement.

racécadotril

TIORFAN 10 mg pdre oral nour

TIORFAN 100 mg gél

TIORFAN 30 mg pdre oral enf

TIORFANOR 175 mg cp pellic

TIORFAST 100 mg gél

Octréotide

L'**octréotide**, indiqué dans le traitement des diarrhées sécrétoires associées aux tumeurs neuroendocrines, serait également efficace dans le traitement hospitalier des diarrhées secondaires au 5FU par voie en sous-cutanée (hors AMM). Cette efficacité serait supérieure à celle du lopéramide oral. L'utilisation de l'octréotide dans ce contexte ne fait toutefois pas l'objet d'un consensus. Pour certains, son administration doit être réservée aux échecs des traitements classiques. Pour d'autres, son utilisation plus large permettrait d'éviter dans certains cas l'hospitalisation ou d'en réduire la durée.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Budésone oral

Le **budésone oral**, glucocorticoïde indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn, est utilisé en milieu hospitalier, hors AMM, dans le traitement des diarrhées sévères postchimiothérapie après échec du traitement par lopéramide.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Antibiotiques

Différents **antibiotiques** peuvent être utilisés en cas de neutropénie fébrile et/ou d'infection documentée dans les suites d'un traitement cytotoxique.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Palifermin

Le **palifermin**, dérivé d'une protéine humaine ayant une action cytoprotectrice sur certaines cellules épithéliales, est indiqué dans la réduction de l'incidence, de la durée et de la sévérité de la mucite buccale chez certains patients atteints d'hémopathies malignes et recevant un traitement associé à une incidence élevée de mucites sévères. Ce médicament ne doit pas être administré dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration de la chimiothérapie cytotoxique, ni pendant celle-ci.

palifermin

KEPIVANCE 6,25 mg pdre p sol inj

Lidocaïne

La **lidocaïne**, anesthésique local indiqué pour le traitement des lésions inflammatoires de la muqueuse buccale sous forme de gel buccal, de solution pour pulvérisation ou de pâte à sucer, est utilisée, hors AMM, dans le traitement ambulatoire des mucites de la cavité buccale secondaires à des traitements cytotoxiques. Son efficacité n'a pas été démontrée dans cette indication.

En l'absence d'indication d'AMM dans la pathologie concernée, les médicaments correspondants ne sont pas listés.

Références

- « Prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients cancéreux », *Bulletin du cancer*, mai 2004, synthèse, vol. 91, n° 5, pp. 403-408.
- « Standards, options et recommandations pour l'utilisation des médicaments antiémétiques en cancérologie », Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), 1997.
- « Prévenir et traiter les complications digestives de la chimiothérapie anticancéreuse », Boige V., Ducreux M., *Bulletin du cancer*, février 2001, synthèses, vol. 88, n° 2, pp. 163-173.
- « Recommended Guidelines for the Treatment of Chemotherapy-Induced Diarrhea », *Journal of Clinical Oncology*, 1998, n° 16, pp. 3169-3178.
- « Prise en charge d'un patient ayant une fièvre et une neutropénie », Réseau Oncora, mise à jour 2005.
- « Promulgation of Guidelines for Mucositis Management : Educating Health Care Professionals and Patients », *Support Care Cancer*, 2006 (sous presse).
- « La chute des cheveux liée à la chimiothérapie : souffrances et mode d'adaptation », INCA, novembre 2005.
- « Prevention of Chemotherapy-Induced Hair Loss by Scalp Cooling », Grevelman E.G., Breed W.P., *Annals of Oncology*, march 2005, vol. 16, n° 3, p. 352.

Cancers : dépistages organisés

A savoir

Seuls les dépistages du cancer du sein (CS) et du cancer du rectum (CCR) bénéficient de campagnes organisées.

Indications

Plusieurs études françaises et internationales ont suggéré que ces 2 dépistages pouvaient, sous réserve d'une participation suffisante, avoir un impact favorable sur la mortalité. Leur évaluation est en cours.

Épidémiologie

42 000 nouveaux cas de CS et 11 600 décès dus à cette maladie sont enregistrés chaque année en France. 36 000 nouveaux cas de CCR, dont 53 % chez l'homme et 16 000 décès sont enregistrés chaque année en France.

Critères d'exclusion

Une femme présentant une pathologie mammaire suspecte, déjà suivie pour un CS ou ayant des antécédents familiaux de CS, doit être exclue du dépistage organisé et bénéficier d'une prise en charge spécifique. Pour le CCR, toute symptomatologie digestive récente, antécédent personnel de CCR ou d'adénome colorectal ou antécédent familial de CCR chez un parent du 1^{er} degré avant 65 ans nécessitent une exploration colique d'emblée.

Contexte

- Le dépistage permet d'identifier de manière présomptive, dans une population apparemment saine, à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, les sujets atteints d'une maladie au stade infraclinique.
- Les personnes concernées doivent bénéficier d'une information détaillée sur les objectifs, les limites et les effets indésirables du dépistage.
- L'OMS a défini les conditions à réunir pour qu'une action de dépistage organisé puisse être entreprise : la maladie à dépister doit être un problème majeur de santé publique (forte prévalence, mortalité importante) ; elle doit exister à un stade latent facilement identifiable ; un traitement efficace doit être accessible ; un test performant, peu coûteux et acceptable pour une population en bonne santé doit être disponible ; l'action de dépistage doit avoir un rapport bénéfice-risque favorable et un coût abordable ; elle doit être systématiquement évaluée.
- Le dépistage organisé (mené sur une population cible donnée et faisant l'objet d'une évaluation régulière) peut coexister avec le dépistage individuel (pratiqué à la demande d'un patient ou d'un professionnel de santé, sans possibilité d'évaluation). C'est le cas pour le dépistage mammographique du cancer du sein.

Quels patients traiter ?

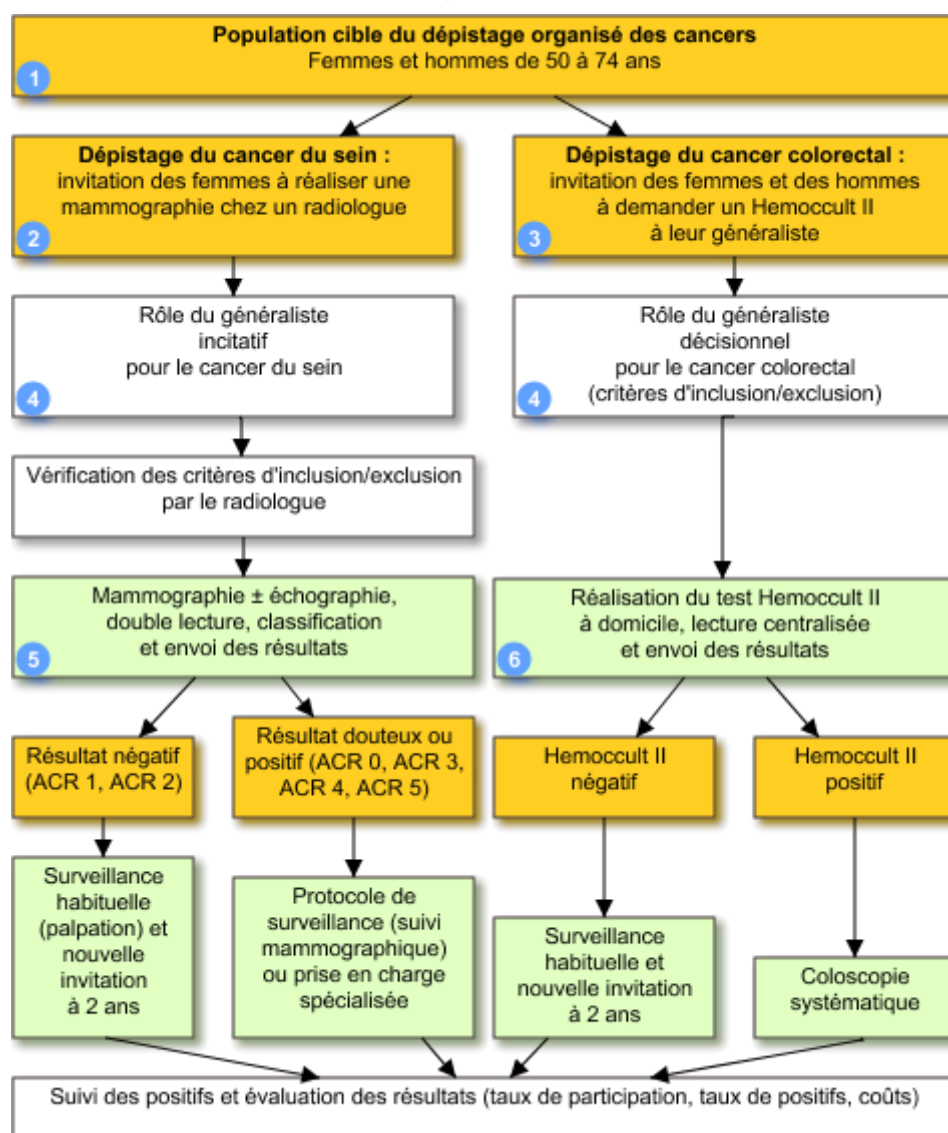
- Une mammographie de dépistage est proposée gratuitement tous les 2 ans à toutes les femmes de 50 à 74 ans, depuis 2004, en France.
- Un test Hemoccult II est proposé gratuitement tous les 2 ans aux hommes et aux femmes de 50 à 74 ans. La généralisation de ce dépistage à l'ensemble des départements français est en cours.

Objectifs de la prise en charge

- Mise en évidence de lésions précancéreuses (CCR) ou cancéreuses à un stade précoce (CS et CCR), permettant la mise en route de traitements plus efficaces et moins agressifs.
- Participation suffisante (80 % de la population cible pour le CS, 50 % pour le CCR).

Prise en charge

Dépistage des cancers



1 Population cible

- Les hommes et femmes de 50 à 74 ans sont régulièrement sollicités grâce à des fichiers fournis par l'assurance maladie.
- Le choix de la tranche d'âge retenue est fondé sur des données statistiques communes aux 2 cancers : augmentation significative de l'incidence après 50 ans, plateau à partir de 70 ans.

2 Conditions de prise en charge de la mammographie

- Toute femme dans la tranche d'âge peut bénéficier gratuitement, tous les 2 ans, d'une mammographie de dépistage.
- Si des examens complémentaires sont nécessaires (échographie notamment), ils sont pris en charge par les caisses d'assurance maladie.

3 Dépistage du CCR

- La généralisation de ce dépistage à l'ensemble des départements français est en cours.
- Dans les départements où le dépistage est proposé, tout homme ou femme de 50 à 74 ans peut bénéficier gratuitement, tous les 2 ans, d'un test Hemoccult II remis par son médecin traitant.

4 Rôle du médecin

Essentiellement incitatif pour le dépistage du CS (il ne prescrit pas directement les mammographies, dont il est seulement informé des résultats), le rôle du médecin généraliste est central pour le CCR : il vérifie les critères d'inclusion/exclusion, remet le test au patient et coordonne le suivi des positifs.

5 Double lecture et classification Birad

La double lecture des mammographies est la règle. Les tests sont soumis à la classification ACR (système Birad de l'American College of Radiology) : ACR 1 et 2 = images probablement bénignes, ACR 3 et 4 = images suspectes, ACR 5 = image évocatrice d'un cancer, ACR 0 = images nécessitant un complément d'investigation.

6 Lecture centralisée des tests Hemoccult II

Le test Hemoccult II est basé sur la coloration d'un réactif de Gaïac en présence d'hémoglobine lysée (hème) et d'eau oxygénée. Il fait l'objet d'une lecture centralisée dans un laboratoire spécialisé.

Suivi et adaptation du traitement

Suivi épidémiologique

- Chaque association départementale en charge des dépistages est responsable, conjointement avec les médecins, du suivi des patients ayant eu un test de dépistage positif. Différents indicateurs font également l'objet d'une surveillance régulière à l'échelon départemental, régional et national : taux de participation, taux de positifs, suivi des tests positifs, nombre et types de cancers dépistés.
- La sensibilité limitée des tests (50 % pour l'Hemoccult II, autour de 80 % pour la mammographie) et le non-respect des critères d'exclusion peuvent être à l'origine de faux négatifs aux conséquences graves (cancers « d'intervalle »). Inversement, les faux positifs peuvent donner lieu à des investigations (biopsie, coloscopie) et à un stress potentiellement délétères. C'est pourquoi la priorité est donnée, lors du choix d'un test de dépistage, à sa spécificité (98 % pour l'Hemoccult II, 94 % pour la mammographie), afin de minimiser le nombre de faux positifs.

Dépistage du cancer du sein : premier bilan

- Entre 2003 et 2004 (année au cours de laquelle le dépistage organisé a été généralisé à l'ensemble de départements français, à l'exception de la Guyane), 2 490 000 femmes ont bénéficié d'une mammographie de dépistage, sur une population cible estimée à 6 680 000 femmes. Le taux moyen de participation est ainsi passé de 33,6 % en 2003 à 40,2 % en 2004. L'objectif est d'atteindre un taux de « couverture mammographique » (dépistage organisé + individuel) d'au moins 80 %, qui permettrait d'avoir un impact significatif sur la mortalité.
- Sur l'ensemble des femmes dépistées, 4,8 % ont effectué, au cours de la même période, des investigations complémentaires suite à leur mammographie, et 10 640 cancers ont été dépistés, soit un taux de 6,7 ‰ en conformité avec les références internationales (> 5 ‰).
- L'impact de cette campagne sur la mortalité due au CS n'est pour l'instant pas mesuré. Les recommandations sur le bien-fondé du dépistage organisé ne pourront être finalisées que lorsque ses résultats sur la mortalité auront été évalués.

Dépistage du cancer colorectal : premier bilan

- Entre 2002 et 2004, le dépistage du CCR par Hemoccult II a concerné une population cible de 4 578 000 femmes et hommes de 50 à 74 ans, répartie dans 22 départements. La généralisation prévue du dépistage à l'ensemble de la population française touchera, à terme, une population cible de 15 millions de personnes.
- La participation moyenne, pour les départements ayant plus de 12 mois d'activité et ayant invité plus de 80 % de leur population cible, a été de seulement 33 %. Seul un taux d'au moins 50 % est susceptible d'entraîner à long terme une diminution significative de la mortalité par cancer colorectal.
- Les tests positifs ont représenté au cours de la même période 2,7 % du nombre de tests lus, en conformité avec les références internationales (entre 2 et 3 %).
- Cette première campagne a permis de dépister un cancer chez 1 184 personnes (1,4 ‰) et un adénome de plus d'un centimètre chez 1 863 personnes.
- L'impact de cette campagne sur la mortalité due au CCR n'est pour l'instant pas mesuré. Les recommandations sur le bien-fondé du dépistage organisé ne pourront être finalisées que lorsque ses résultats sur la mortalité auront été évalués.

Autres dépistages

Le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin, pour l'heure strictement individuel (à l'exception des expérimentations menées dans 4 départements pilotes), ainsi que les dépistages du cancer de la prostate par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) et des cancers de la peau, également individuels, ne font pas l'objet de campagnes organisées.

Conseils aux patients

- Le CS et le CCR sont des maladies graves, mais dont le pronostic est directement lié au stade auquel la maladie a été diagnostiquée. Le dépistage précoce améliore par conséquent significativement les chances de guérison et limite le risque de devoir recourir à des traitements lourds et/ou mutilants.
- Le dépistage organisé, régulièrement évalué, permet de bénéficier de procédures validées, mises en oeuvre par des professionnels spécialement formés : double lecture pour la mammographie, lecture centralisée pour le test Hemoccult II.
- Le fait qu'un test soit positif ne signifie pas nécessairement la présence d'un cancer. En ce qui concerne l'Hemoccult, seul un test positif sur 10 révèle un cancer, les 9 autres correspondant à diverses causes de saignements, au premier rang desquels les polypes.
- Inversement, un test négatif ne permet pas d'éliminer avec certitude la présence d'un cancer. La survenue de tout signe inhabituel entre 2 tests (modifications d'un mamelon, douleur ou palpation d'une boule sur un sein, modifications durables du transit ou présence de sang dans les selles, etc.) doit conduire à consulter rapidement un médecin.
- Dans tous les cas, la réalisation d'un test de dépistage implique nécessairement, en cas de résultat positif, la réalisation d'examens complémentaires permettant de confirmer ou d'infirmer ce résultat.

Traitements

Tests de dépistage

Mammographie de dépistage

- La mammographie de dépistage est un examen radiologique dont le déroulement est défini par un cahier des charges national auquel sont soumis tous les cabinets de radiologie participant à la campagne de dépistage. Le radiologue doit être présent sur le site au moment de l'examen. La femme est accueillie et informée des modalités et des conséquences possibles du dépistage. Elle est prévenue de la nécessité de faire une deuxième lecture des clichés jugés négatifs. Le radiologue recueille les coordonnées du médecin (généraliste ou spécialiste) que la femme a désigné pour assurer le suivi du dépistage. Une document attestant que l'acte de mammographie s'intègre dans le programme de dépistage organisé lui permet d'être dispensée de toute avance de frais.
- L'examen doit comporter au minimum 2 incidences par sein, face et oblique externe. La découverte d'une anomalie ou de difficultés d'interprétation peut conduire à réaliser des incidences complémentaires (profil externe ou interne, obliques, incidences localisées comprimées). Leur réalisation immédiate permet d'éviter des reconvoqueries inutiles. À la fin de l'examen, le radiologue pratique un examen clinique pour confirmer l'absence de symptôme. Si un symptôme est découvert lors de l'examen de dépistage, la femme est prise en charge selon les recommandations habituelles du diagnostic. Si des examens complémentaires sont nécessaires (échographie notamment), ils sont pris en charge selon les modalités habituelles par l'assurance maladie (avance de frais et remboursement à 70 %). Les clichés jugés normaux ou bénins par le radiologue premier lecteur sont adressés pour une seconde lecture à la structure de gestion en charge de la mise en oeuvre du dépistage au niveau départemental. Ce n'est qu'à l'issue de cette seconde lecture, réalisée par des radiologues spécialement formés, que les résultats sont communiqués à la femme et au médecin qu'elle a désigné pour assurer le suivi du dépistage.

Test Hemoccult II

Le test Hemoccult II se compose de 3 petites plaquettes cartonnées et de 6 spatules jetables en bois. Chaque plaquette comprend 2 zones imprégnées d'un réactif à base de Gaïac, qui permettent de mettre en évidence la présence de sang invisible à l'oeil nu dans les selles. Le test, réalisé à domicile, consiste à prélever un petit fragment de selles de la taille d'une lentille ou d'un grain de riz avec l'une des spatules fournies et à l'étaler sur la 1^{re} zone réactive. L'opération doit ensuite être répétée sur la 2^e zone réactive, avec un prélèvement réalisé sur la même selle, mais à un endroit différent. L'opération doit être renouvelée sur 3 selles consécutives, dans un délai maximal de 10 jours. Les plaquettes, identifiées à l'aide d'une fiche et d'étiquettes personnalisées, sont envoyées à un centre d'analyses spécialisé dans une enveloppe pré-affranchie. La lecture se fait après adjonction d'une goutte d'une solution d'eau oxygénée sur les matières prélevées. Le résultat est positif si une ou plusieurs des 6 zones réactives se colore en bleu. Tout test Hemoccult positif nécessite la réalisation d'une coloscopie permettant d'identifier l'origine de l'éventuel saignement. Les tests sont mis gratuitement à la disposition des médecins, qui les distribuent à leurs patients après avoir vérifié qu'ils répondent bien aux critères d'inclusion du dépistage organisé.

Références

- « Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale », Anaes, mars 1999.
- « Dépistage du cancer du sein par mammographie : évaluation de la méta-analyse de Gotzsche et Olsen », Anaes, janvier 2002.
- « Programme de dépistage du cancer du sein en France », résultats 2004, InVS, août 2006.
- « Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon », Conférence de consensus, Anaes, janvier 1998.
- « Le cancer colorectal en France », évaluation 2002-2004, InVS, janvier 2006.