

# **Suivi médical du patient traité pour un cancer**

**De l'annonce du traitement  
au suivi à long terme  
en médecine de ville**

**N. DALY-SCHVEITZER**

**III MASSON**

**Suivi et accompagnement  
des patients traités pour cancer**

### CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

- DÉPRESSION ET ANXIÉTÉ par J. PALAZZOLO. *Collection Abrégés de médecine*. 2008, 112 pages.
- CONTRACEPTION, par D. SERFATY, 3<sup>e</sup> édition. *Collection Abrégés de médecine*. 2007, 480 pages.
- TRISOMIE ET HANDICAPS GÉNÉTIQUES ASSOCIÉS, par M. CUILLERET, 5<sup>e</sup> édition. *Collection Abrégés de médecine*, 2007, 464 pages.
- PHLÉBOLOGIE, par A.-A. RAMELET, M. PERRIN, P. KERN, H. BOUNAMEAUX, 5<sup>e</sup> édition. *Collection Abrégés de médecine*, 2007, 672 pages.
- ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE, par D. SIMON, P.-Y. TRAYNARD, F. BOURDILLON, A. GRIMALDI. *Collection Abrégés de médecine*, 2007, 288 pages.
- RISQUE VASCULAIRE CARDIAQUE ET CÉRÉBRAL. 33 QUESTIONS ET 7 ORDONNANCES, par J.-C. GILBERT et M. SAFAR. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 240 pages.
- ASTHÉNIE-FATIGUE, par P.-Y. HATRON, J. CABANE, T. CARDON et coll. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 176 pages.
- PRATIQUE NOUVELLE DE LA TRANSFUSION SANGUINE, par J.-J. LEFRÈRE, P. ROUGER, 2<sup>e</sup> édition, *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 176 pages.
- TOXICOMANIES, par P. ANGEL, D. RICHARD, M. VALLEUR et E. CHAGNARD. *Collection Abrégés de médecine*, 2005, 352 pages.
- NUTRITION. PRINCIPES ET CONSEILS, par L. CHEVALLIER. *Collection Abrégés de médecine*, 2005, 280 pages.
- MÉDECINE CLINIQUE, par T. GÉNÉREAU, B. DE WAZIERES, O. LORTHOLARY. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 576 pages.
- DÉTECTER LES MALADIES SYSTÉMIQUES AUTO-IMMUNES, par E. HACHULLA et P.-Y. HATRON, 2<sup>e</sup> édition. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 312 pages.
- ASTHÉNIE-FATIGUE, par P.-Y. HATRON, J. CABANE, T. CARDON ET COLL. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 176 pages.
- 80 GESTES TECHNIQUES EN MÉDECINE GÉNÉRALE, par B. GAY, P. SACCONE et A. VALVERDE-CARRILLO. *Hors collection*. 2006, 336 pages.
- 101 URGENCES PÉDIATRIQUES, par J. LAVAUD, 2<sup>e</sup> édition. *Hors collection*, 2006, 464 pages.
- LES ALLERGIES ALIMENTAIRES DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE, par D. A. MONERET-VAUTRIN, G. KANNY, M. MORISSET. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 228 pages.
- JUSTIFIER LES DÉCISIONS MÉDICALES ET MAÎTRISER LES COÛTS, par B. GRENIER. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 144 pages.
- MÉDECINE DE LA VIOLENCE, par É. BACCINO. *Collection Abrégés de médecine*, 2006, 368 pages.
- GUIDE PRATIQUE DE L'ASTHME, par B. DAUTZENBERG, 3<sup>e</sup> édition. *Collection Médiguides*, 2006, 184 pages.
- SANTÉ DE LA REPRODUCTION ET DROITS HUMAINS, par R. J. COOK, B.-M. DICKENS, M. F. FATHALLA. *Collection Abrégés de médecine*, 2005, 592 pages.
- COMPRENDRE ET UTILISER LES STATISTIQUES DANS LES SCIENCES DE LA VIE, par B. FALISSARD, 3<sup>e</sup> édition. *Collection Abrégés de médecine*, 2005, 384 pages.
- SOIGNER LA FEMME ENCEINTE, par J.-C. PONS. *Collection Abrégés de médecine*, 2005, 224 pages.
- GUIDE PRATIQUE DU DIABÈTE, par A. GRIMALDI, 3<sup>e</sup> édition. *Collection Médiguides*, 2005, 296 pages.
- PÉDIATRIE, par A. BOURRILLON, 3<sup>e</sup> édition. *Collection Abrégés de médecine*, 2005, 880 pages.
- GUIDE PRATIQUE DE PSYCHIATRIE, par F. ROUILLON, 2<sup>e</sup> édition. *Collection Médiguides*, 2005, 168 pages.
- L'OSTÉOPOROSE, par P. J. MEUNIER, J.-F. BRANTUS, R. CHAPURLAT, G. CHEVREL, E. FONTANGES, E. VIGNOT, 3<sup>e</sup> édition. *Collection Consulter prescrire*, 2005, 248 pages.
- L'EXPERTISE MÉDICALE EN RESPONSABILITÉ MÉDICALE ET EN RÉPARATION DU PRÉJUDICE CORPOREL, par J. HUREAU et D.-G. POITOUT, 2<sup>e</sup> édition. *Hors collection*, 2005, 424 pages.
- PRATIQUE MÉDICO-LÉGALE, par M. DURIGON, 2<sup>e</sup> édition. *Hors collection*, 2004, 192 pages.
- 250 EXAMENS DE LABORATOIRE. PRESCRIPTION ET INTERPRÉTATION, par R. CAQUET, 9<sup>e</sup> édition. *Hors collection*, 2004, 480 pages.
- 100 DIAGNOSTICS À NE PAS MANQUER, par É. VIDAL-CATHALA et C. TERLAUD. *Hors collection*, 2003, 424 pages.
- DROIT ET SANTÉ DE L'ENFANT, par D. et M. DUVAL-ARNOULD. *Hors collection*, 2002, 264 pages.

**A  
B  
R  
E  
G  
E  
S**

**Suivi et  
accompagnement  
des patients  
traités pour cancer**

**Nicolas DALY-SCHVEITZER**





Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. : 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle par quelque procédé que ce soit des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2008, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-70540-3

---

MASSON S.A.S. – 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy Les Moulineaux Cedex

## | AVANT-PROPOS

L'obtention d'une guérison, aujourd'hui pour plus d'un patient sur deux, la constatation de survies prolongées même avec une maladie toujours évolutive, l'individualisation de plus en plus fréquente des stratégies diagnostiques et/ou thérapeutiques, ont conduit progressivement à ce que le suivi et l'accompagnement, longtemps considérés comme auxiliaires mineurs de la technicité médicale, occupent une place incontournable dans la prise en charge moderne, c'est-à-dire globale, des patients traités pour cancer. Le but de cet ouvrage est d'en proposer une approche résolument tournée vers la pratique quotidienne.

Toutefois, il n'y a pas de suivi pertinent et d'accompagnement efficace sans une connaissance robuste des pathologies cancéreuses. C'est pourquoi l'ouvrage propose dans son Annexe un rappel synthétique des points clés caractéristiques des différentes pathologies cancéreuses. Le lecteur souhaitant approfondir sa démarche pourra utilement se reporter à *Cancérologie Générale* et à *Cancérologie Clinique* chez le même éditeur.

L'ouvrage proprement dit est organisé en trois parties, correspondant chacune à une période chronologique particulière c'est-à-dire avant, pendant et après le traitement. Lors de la phase initiale, l'espace émotionnel du patient est tout entier occupé par l'impact de la révélation diagnostique et de la proposition thérapeutique. Il doit alors bénéficier d'une information claire, circonstanciée et idéalement répétée, abordant, sans détours dilatoires excessifs, la nature, les raisons et les objectifs attendus des démarches diagnostiques et des procédures thérapeutiques qui lui sont proposées.

Ensuite, les effets induits par les traitements oncologiques et parfois par la tumeur elle-même, demandent une attention quotidienne, ne serait-ce que pour permettre au patient de bénéficier pleinement des effets bénéfiques d'un traitement effectivement mené jusqu'à son terme. Après le traitement, le suivi dont la nécessité est a priori évidente pour tous y compris le patient, ne doit toutefois pas être exclusivement focalisé sur la seule maladie traitée au risque de négliger bon nombre de conséquences éventuellement préjudiciables au patient, même en l'absence de tout fait nouveau tumoral. Quand l'évolution tumorale est avérée, qu'elle arrive à dépasser les moyens spécifiques aujourd'hui disponibles, suivi et accompagnement deviennent alors les éléments dominants de la stratégie mise en œuvre par le groupe soignant au sein duquel le praticien généraliste tient un rôle majeur.

Au total, l'auteur souhaite que cet ouvrage contribue à améliorer la connaissance et la pratique quotidienne de tous ceux qui s'occupent et entourent les patients pendant les différentes étapes de leur maladie.

Professeur Nicolas Daly-Schweitzer

## ABRÉVIATIONS

ABVD :	adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine
ACE :	antigène carcino-embryonnaire
ADH :	hormone antidiurétique
ADK :	adénocarcinome
AFP :	alpha fœtoprotéine
AMM :	autorisation de mise sur le marché
APUD :	<i>Amine Precursor Uptake Decarboxylation</i>
ATC :	antidépresseurs tricycliques
ATRA :	acide alltransrétinoïque
AVC :	accident vasculaire cérébral
β HCG :	sous-unité bêta de l'hormone gonadotrophine chorionique
BCNU :	1, 3 bis (2chloroéthyl) 1 nitrosourée
BEP :	bléomycine, étoposide, cisplatine
BRCA :	<i>BReast CAncer</i>
CBNPC :	carcinome bronchique non à petites cellules
CBPC :	carcinome bronchique à petites cellules
CCNU :	(chloro 2 éthyl) 1 cyclohexyl 3 nitrosourée
CHOP :	cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
CIVD :	coagulation intravasculaire disséminée
CMF :	cytométrie de flux
CML :	compression médullaire lente
CSP :	cellules souches périphériques
CSPC :	cancer secondaire sans primitif connu
DES :	diéthylstilbœstrol
DIVLD :	dispositif intravasculaire de longue durée
DTIC :	déticène
EBV :	<i>Epstein-Barr virus</i>
EGF :	facteur de croissance épithélial
EGFR :	récepteur au facteur de croissance épithélial
EPO :	érythropoïétine
FDG :	18 désoxyfluorogluose
FEV :	fraction d'éjection ventriculaire
FGF :	facteur de croissance fibroblastique
FISH :	hybridation in situ fluorescente

#### XIV Abréviations

GIST :	tumeurs stromales gastro-intestinales
G-CSF :	facteur de stimulation des colonies de granulocytes
GM-CSF :	facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages
Gy :	gray
GS :	ganglion sentinelle
Hb :	hémoglobine
HER :	<i>human epidermal (growth factor) receptor</i>
HNPCC :	<i>hereditary non polyposis colic cancer</i>
HPV :	<i>human papillomavirus</i>
HTIC :	hypertension intracrânienne
ICC :	insuffisance cardiaque congestive
ICT :	irradiation corporelle totale
IHC :	immunohistochimie
IFN :	interféron
IL :	interleukine
IRM :	imagerie par résonance magnétique
KeV :	kilo-électron volt
LAL :	leucémie aiguë lymphoblastique
LAM :	leucémie aiguë myéloblastique
LCR :	liquide céphalorachidien
LDH :	lactico-déshydrogénase
LHRH :	<i>luteinising hormone releasing hormone</i>
LLC :	leucémie lymphoïde chronique
LMC :	leucémie myéloïde chronique
LMM :	mélanome lentigineux malin
LMNH :	lymphome malin non hodgkinien
LV :	leucovorine
MALT :	<i>mucosa associated lymphoid tissue</i>
MdH :	maladie de Hodgkin
MM :	myélome multiple
MN :	médecine nucléaire
NEM :	néoplasies endocriniennes multiples
N & V :	nausées et vomissements
NFS :	numération formule sanguine
NM :	mélanome nodulaire
OMS :	organisation mondiale de la santé
PAF :	ponction à l'aiguille fine
PAF :	polypose adénomateuse familiale

PCA :	<i>patient controlled analgesia</i>
PCR :	<i>polymerase chain reaction</i>
PDGFR :	récepteur au facteur de croissance plaquettaire
PNET :	<i>primitive neurectodermic tumor</i>
PSA :	antigène spécifique prostatique
PTH :	hormone parathyroïdienne
RCP :	réunion de concertation pluridisciplinaire
RE :	récepteur aux œstrogènes
RH :	récepteurs hormonaux
RI :	radiations ionisantes
RP :	récepteurs à la progestérone
RTE :	radiothérapie externe
RT-PCR :	<i>reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>
SC :	second cancer
SCS :	syndrome cave supérieur
SERM :	<i>selective estrogen receptor modulators</i>
SNC :	système nerveux central
SOR :	Standards, Options, Recommandations
SPECT :	<i>single photon emission computer tomography</i>
SPM :	sarcome des parties molles
SPN :	syndrome paranéoplasique
SSB :	syndrome de Schwartz-Bartter
TCT :	thyrocalcitonine
TDM :	tomodensitométrie (scanner)
TEP :	tomographie en émission de positrons
Tg :	thyroglobuline
TNF :	facteur de nécrose tumorale
TNM :	tumeur, ganglions ( <i>nodes</i> ), métastases
TSH :	<i>thyroestimulin hormone</i>
UCP :	unité de concertation pluridisciplinaire
UICC :	Union internationale contre le cancer
VADS :	voies aréodigestives supérieures
VEGF :	facteur de croissance endothélial
VHL :	von Hippel-Lindau
VHS :	herpès virus simplex
VIH :	virus de l'immunodéficience humaine
5-FU :	5 fluoro-uracile
5HT3 récepteur :	récepteur de la 5-hydroxytryptamine 3

# 1

## SUIVI ET ACCOMPAGNEMENT AVANT LE TRAITEMENT

### INFORMATION DU PATIENT

---

L'information des malades est un devoir médical intangible et un droit naturel des patients. Toutefois, ce principe général peu discutable comporte des applications pratiques éminemment protéiformes. En cancérologie, comme dans d'autres disciplines comportant habituellement des pathologies graves, l'information est là plus qu'ailleurs l'objet d'un paradoxe : la gravité de la maladie la rend plus difficile, voire hésitante, mais dans le même temps cette gravité même la rend encore plus indispensable. En effet, il paraît difficilement concevable que la démarche soignante souvent longue et complexe qui caractérise la prise en charge des patients porteurs de cancer, ne s'accompagne pas d'une information suffisante en qualité et en quantité ne serait-ce que pour que le patient adhère en connaissance de cause à la proposition thérapeutique qui lui est faite et pour qu'elle puisse se dérouler correctement.

L'autonomie et la confiance sont les deux éléments clés de la relation médecin-malade. Autonomie, bien entendu celle du patient, signifie qu'il est en situation de pouvoir décider de son avenir et d'y participer. Confiance, indispensable pour que le patient délègue sans inquiétude majeure à son médecin la part de responsabilité technique qu'il ne peut maîtriser. L'information joue un rôle décisif pour atteindre ces deux objectifs que l'on pourrait résumer sous l'expression « confiance éclairée » qui peut parfois se réduire à un simple consentement, lui-même éclairé. Cependant, la démarche informative comporte suffisamment de variables pour qu'elle soit parfois détournée de son objectif voire qu'elle devienne un des éléments d'une relation difficile, éventuellement conflictuelle et alors susceptible d'être appréciée par le tiers judiciaire. S'il n'existe pas de manuel réellement utilisable de la relation médecin-malade, un certain nombre d'éléments repères peuvent être retenus répondant tous à des questions simples sur l'information aux patients : pour-quoi, par qui, comment, quand, et où.

#### **Informé : pourquoi ?**

L'information du patient a pour objet premier de le renseigner sur la nature de son affection, son pronostic global et les événements médicaux à venir, ce qui, en cancérologie, peut s'avérer délicat dans la mesure où nature et pronostic sont des éléments informatifs souvent confondus dans l'esprit du public et a fortiori des patients. Il faut alors alléger le « poids » du mot cancer en le remplaçant par celui de *cancers* dont le pluriel permet de s'affranchir, tout au moins pour partie, de l'exemple fortement anxiogène de « La Maladie » dont

## 2 Suivi et accompagnement avant le traitement

le patient a été témoin chez d'autres en introduisant la notion de diversité pronostique propre à des maladies différentes réunies sous un même vocable («*la maladie des uns n'est pas forcément celles des autres*»). Les périphrases ambiguës, les digressions confuses, les mensonges par omission sont éthiquement condamnables et opérationnellement dangereux. En effet, les événements à venir risquent d'apporter un démenti cuisant qui détruira définitivement la «*confiance*» qui avait été initialement donnée même si elle était insuffisamment «*éclairée*».

Un autre but de l'information au cours de la consultation initiale, dite souvent «*d'ancrage*» ou «*d'annonce*», est de prévenir le patient des effets secondaires éventuels des traitements qui vont lui être administrés, s'il les accepte. Il s'agit là d'un moment très important, malheureusement trop souvent négligé par les médecins. En effet, beaucoup de patients acceptent tacitement une part d'ombre sur le diagnostic central, mais supporteront fort mal d'être victimes d'effets secondaires du traitement dont ils n'ont pas été prévenus. Ainsi, une patiente pourra accepter une irradiation après chirurgie du sein associée à une chimiothérapie sans que la totalité des éléments pronostiques objectifs ayant conduit à cette proposition lui soient explicités dans le détail. Par contre, elle aura beaucoup de mal à garder sa confiance au médecin qui ne l'aura pas prévenu que la chimiothérapie choisie allait faire tomber ses cheveux. Ce mensonge initial par omission, visant à «*protéger*» la patiente, et peut-être aussi le médecin, ouvrira la porte au doute et sapera la confiance, souvent de façon irréparable. Toutefois, il est évident que l'énoncé exhaustif de l'ensemble des effets secondaires possibles des différents traitements peut avoir un effet de forte dissuasion qu'il convient d'éviter en limitant l'information aux effets fréquents et habituels.

Deux objectifs particuliers de l'information sont très souvent recherchés sans qu'ils soient pour autant toujours louables :

- Tout d'abord la recherche d'une «*complicité*» active de tiers par une information abondante de l'entourage pendant que le malade est laissé dans une ignorance quasi complète. L'entourage, en l'occurrence souvent la famille, devient alors «*auxiliaire médical*» plus ou moins chargé de mission explicative auprès du patient. S'il est vrai que certaines familles revendiquent ce rôle («*ne lui dites rien de sa maladie*», «*ne lui parlez pas de cancer*», etc.) il est du devoir du médecin de ne pas accéder à ces demandes qui sont bien souvent plus protectrices de l'entourage lui-même que du patient. Par ailleurs, la relation affective naturelle entre le patient et ses proches déforme le dialogue et son contenu et rend périssable ce mode de communication au fil des événements avec le risque non exceptionnel de voir s'instaurer un ressentiment plus ou moins marqué entre le patient et sa famille, ce qui est regrettable. Le conseil est donc ne pas introduire de trop grandes différences entre les contenus informatifs délivrés au patient d'une part et à sa famille de l'autre et surtout de ne pas transformer l'entourage en un substitut relationnel.
- Le deuxième travers parfois rencontré est celui du transfert plus ou moins avoué de la gestion émotionnelle à l'intéressé lui-même et à ses proches. Dans cette stratégie relationnelle, l'idée selon laquelle le malade «*sait tout*» n'a pas réellement pour objet de lui donner une information utile mais plutôt

d'exonérer le médecin des indispensables et multiples conversations successives qui permettront de partager et d'atténuer quelque peu le choc émotionnel d'une nouvelle angoissante. C'est dans ce cadre que l'on rencontre les descriptions anatomiques et techniques détaillées dont l'abondance masque souvent le malaise relationnel. Leur performance est médiocre car, au-delà du fait que les patients ont du mal à percevoir et à comprendre tout ce qui leur est dit, leur anxiété, habituelle dans ces circonstances difficiles, entraîne fréquemment une « surdité corticale » qui aggrave l'incompréhension et qui conduit ces patients à avoir l'impression de bonne foi qu'« on ne leur a rien dit ».

On voit donc que là comme ailleurs le mieux peut être l'ennemi du bien et que trop d'information peut « tuer » l'information initiale et compromettre la suite relationnelle. En toute hypothèse, il est nécessaire que le médecin ne pense pas que sa démarche informative est définitivement parfaite et donc suffisante et que par ailleurs le patient ait clairement senti qu'il pouvait à tout moment obtenir des compléments informatifs de son interlocuteur.

### **Informier : par qui ?**

Il est évident que l'information initiale doit être donnée par le médecin que le patient consulte. Cependant, cette évidence mérite quelques précisions :

- Tout d'abord, il est fréquent que plusieurs médecins concourent à la même démarche diagnostique et thérapeutique en particulier en cancérologie. Il est alors indispensable que l'information délivrée par chacun soit congruente avec celles des autres en sachant que de minimes différences de vocabulaire ou de présentation peuvent être prises par le patient comme des divergences voire des contradictions. Ces inconvénients sont en grande partie évités d'une part par la concertation collégiale préalable des médecins intervenants et d'autre part par l'identification d'un interlocuteur préférentiel qui est le plus souvent l'intervenant majeur mais qui peut être aussi l'interlocuteur préféré du patient au sein de l'équipe médicale.
- Ensuite, la conversation entre le patient et son médecin est parfois empreinte d'un gradient relationnel qui empêche le patient de poser toutes les questions dont il aurait envie. Là encore, les conversations successives permettent de corriger les approximations de la première relation. Il en va de même des ambiguïtés et des incompréhensions nées du vocabulaire et de la sémantique propres aux médecins. En effet, des mots peuvent ne pas être compris ou plus souvent mal compris, la description d'un geste technique considéré comme banal par le médecin pouvant avoir une toute autre signification pour le patient.
- Enfin, et peut-être surtout, le médecin doit être bien conscient qu'il n'est pas le seul à apporter des informations au patient et que de ce fait il doit accepter que son message, aussi performant qu'il ait été, soit éventuellement modifié voire déformé par d'autres vecteurs informatifs. Dans ce cadre, les autres soignants tiennent une place très importante, en particulier les infirmier(e)s. Pour éviter toute dissonance, il est indispensable que l'équipe de soin partage la même information comme elle peut être donnée lors de réunions régulières de service.   cette condition, les soignants peuvent alors

#### 4 *Suivi et accompagnement avant le traitement*

jouer un rôle de relais informatif très performant, la relation étant alors débarrassée de la réserve qui accompagne souvent la discussion avec le médecin consultant. En outre, il est alors possible de vérifier le degré de perception et de compréhension qu'a retiré le patient de sa conversation médicale initiale et d'en corriger éventuellement les insuffisances. Toutefois, il est assez souvent constaté que ce rôle informatif est dévoyé pour être utilisé en substitution de la démarche médicale normale, ce qui n'est pas acceptable. Les informations données au patient et/ou à son entourage ne sont pas bien entendues l'apanage de ceux qui ont la responsabilité de son avenir médical. Aujourd'hui, l'information « tierce » vient de sources multiples (famille, amis, médias, internet), parfois contradictoires, souvent incomplètes et erronées, pouvant introduire un doute dans l'esprit du patient vis-à-vis de la compétence de ses interlocuteurs médicaux. S'il s'agit là d'une situation psychologique bien naturelle dans un contexte de menace vitale, on peut cependant remarquer que d'une part il ne faut jamais dissuader un désir d'avis complémentaire et que d'autre part les changements d'interlocuteurs médicaux sont d'autant plus fréquents que l'information médicale initiale a été évasive ou hésitante.

#### **Informé : comment ?**

La communication verbale est à l'évidence le moyen le plus adapté à la relation médecin-malade, en précisant que son équivalent moderne, à savoir la conversation téléphonique, est à proscrire tout au moins lors d'une information initiale. Nous avons dit plus haut que tout était important dans le contenu informatif, dans le choix des mots comme dans leur abondance. En effet, il est banal de constater que l'attitude de celui qui informe influence grandement la qualité de réception de la même information. Les discours infantilisants ou à l'inverse exagérément complexes, les flots de paroles submergeant tout désir du patient de poser des questions, les phrases définitives utilisant imprudemment les adverbes « jamais » et « toujours », les promesses irréalistes visant à soulager le poids de l'instant, sont toutes des attitudes que chaque soignant a utilisées peu ou prou un jour ou l'autre. La difficulté suprême est bien entendu d'être simple et concret dans des moments relationnels de forte émotion, l'édulcoration irréaliste et la brutalité libératrice étant les deux extrêmes à éviter lors de ce mode particulier de la relation interhumaine.

Hormis pour des compléments d'information à la relation verbale et à la condition qu'ils aient un objectif pratique précis, l'écrit et l'image ne peuvent en aucun cas se substituer à la conversation directe entre les individus concernés. En effet, écrit et image ont une force émotionnelle et fantasmagorique importante qui nécessite d'être canalisée par la réponse immédiate aux questions qu'elles entraînent.

Une autre forme de « médiatisation » de la relation médecin-patient est représentée par la construction partagée d'un système relationnel reposant sur un substitut matériel considéré comme déterminant de l'état de santé : examen biologique, exploration radiologique, par exemple. La relation peut alors se réduire au commentaire de cet élément présenté comme

objectif et intangible, évitant de ce fait à chacun des deux interlocuteurs de gérer la part d'impondérable inhérente à toute démarche médicale aussi correcte soit-elle. Cette situation de complicité réciproque et tacite est fréquemment rencontrée lors du suivi d'un patient traité pour cancer. Elle comporte de nombreux risques relationnels potentiels, dans la mesure où la normalité des dits examens n'est pas un gage absolu de guérison et qu'à l'inverse la constatation d'une anomalie n'est pas forcément liée à l'évolution redoutée de la maladie en cause. Laisser croire au patient que l'arbitre de son avenir n'est ni lui-même ni son médecin mais un élément formel apparemment indiscutable, expose au transfert de la confiance vers un tiers extérieur désincarné qui s'avérera cruellement inefficace s'il devient effectivement nécessaire de reprendre une démarche médicale active en cas de fait nouveau pathologique.

### Informé : quand ?

La réponse à cette question n'est qu'apparemment simple. Tout le monde serait tenté de répondre le plus tôt possible et bien entendu avant tout début d'exploration ou de traitement. Cela va de soi mais mérite d'être amendé par certains éléments complémentaires de réflexion :

- information précoce certes mais pas hâtive risquant d'être démentie par des faits nouveaux et de soumettre le patient à un très désagréable régime de « douche écossaise » ;
- information *a priori* plutôt qu'*a posteriori*, mais en précisant bien qu'elle n'exonère pas de multiples informations complémentaires au fil du temps et des événements ;
- information initiale sans doute, mais en se rappelant que la phase d'entrée dans la situation nouvelle de patient entraîne souvent une réaction anxieuse majeure gênant la perception et la compréhension de ce qui est dit.

En fait, il n'y a pas de réponse univoque à la question : « quand faut-il informer ? », sauf peut-être au moins une fois au début, ensuite n'importe quand mais souvent, c'est-à-dire chaque fois que le patient et/ou l'interlocuteur soignant le souhaite ou le considère nécessaire.

### Informé : où ?

Si l'on admet que la communication verbale directe est le meilleur mode relationnel informatif, il tombe sous le sens que le meilleur lieu pour informer un patient et répondre à ces questions doit être adapté à une conversation privée, face à face, appelée parfois colloque singulier. Il faut donc bannir les conversations où le patient a plusieurs interlocuteurs simultanés, les couloirs et les halls, les situations physiques d'infériorité (nudité, table d'examen, patient couché-médecin debout). Hippocrate recommandait pour ce faire que « les chaises [soient] de hauteur égale afin que le patient et le médecin soient de niveau »... ce qui est toujours vrai 2 500 ans plus tard.

## Synthèse

Il est habituel de constater que la plupart des situations conflictuelles entre patient et soignant naissent d'un trouble de l'information dont il est souvent difficile de démêler rétrospectivement les réalités. Cependant, il faut admettre qu'il est bien difficile de soutenir que la responsabilité du patient puisse être engagée tant il est évident qu'il est constamment en situation de demandeur en la matière, même si cette demande peut ne jamais prendre la forme d'une question, tout au moins directe. Il est donc nécessaire que les soignants soient persuadés de l'absolue nécessité d'informer leurs patients même si cette démarche mérite d'être chaque fois réfléchie et adaptée en fonction de la situation réelle. Récemment deux dispositions légales sont venues renforcer les éléments précédents :

- la preuve de la réalité de l'information incombe désormais au médecin ainsi qu'à l'établissement de soins le cas échéant, et non plus au patient comme auparavant qui devait apporter la preuve (souvent difficile) qu'il n'avait pas été informé de façon complète et/ou correcte ;
- la loi du 4 mars 2002 permet à tout patient d'avoir un accès direct à son dossier médical, de le consulter en présence ou non d'un médecin et d'en demander une copie.

Ces derniers points ne viennent qu'officialiser une évolution déjà engagée depuis plusieurs années visant à équilibrer la relation patient-soignant et à en réduire l'asymétrie sans pour autant exonérer l'équipe soignante de ses devoirs d'écoute, de soutien et d'accompagnement. L'ensemble des éléments précédents a été repris dans les recommandations présidant à la mise en place du dispositif d'annonce, mesure du Plan Cancer ayant pour objectif de faire bénéficier les patients des meilleures conditions de révélation du diagnostic initial de leur maladie ou des faits nouveaux pouvant émailler son évolution. La démarche est organisée en phases successives et intriquées : la phase médicale correspondant à une ou plusieurs consultations au cours desquelles le diagnostic annoncé est assorti d'une proposition thérapeutique traduisant les conclusions de la RCP préalable et formalisée dans un programme personnalisé de soins écrit et remis au patient. L'ensemble de ces éléments doit figurer dans le dossier du patient. La phase d'accompagnement soignant, assurée par un infirmier ou un manipulateur de radiothérapie, suit et prolonge la précédente en permettant d'une part la répétition sous une forme différente des informations délivrées et d'autre part l'orientation éventuelle vers des ressources complémentaires comme le service social, la consultation oncopsychologique, les associations de patients. Enfin, une articulation avec le médecin traitant est mise en place lui permettant d'être immédiatement informé (téléphone et courrier) de la teneur de la consultation d'annonce quand ce n'est pas lui qui l'a assurée. Ainsi, le patient qui très souvent cherche une confirmation auprès de son médecin traitant recevra une information cohérente et partagée entre les différents acteurs de sa prise en charge.

## LES TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES

---

### Diagnostic histologique

L'obtention de tout ou partie de la tumeur aux fins d'examen anatomopathologique est une étape indispensable au diagnostic de cancer. Les moyens pour y parvenir vont de la biopsie simple à la pince jusqu'à l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale en fonction du site tumoral et de son accessibilité. De plus en plus souvent, la biopsie peut être réalisée par voie transcutanée sous le guidage de l'imagerie (échographie, scanner notamment) permettant d'atteindre des zones anatomiques autrefois uniquement accessibles par chirurgie.

La réalisation préalable d'un examen cytologique après ponction-aspiration intratumorale à l'aide d'une aiguille fine a une grande valeur d'orientation quand le résultat en est positif. Cependant, un résultat négatif n'a pas de valeur formelle et un résultat positif ne dispense en aucun cas du diagnostic de certitude apporté exclusivement par l'analyse anatomopathologique d'un fragment tissulaire. Cette technique a toutefois une très forte valeur prédictive positive, voisine de 100 %, avec une valeur prédictive négative médiocre de l'ordre de 50 %. Par ailleurs, elle ne peut pas distinguer une tumeur invasive d'une lésion non invasive.

La biopsie ou la ponction à l'aiguille ont été autrefois accusées d'être responsables d'une aggravation de l'évolutivité tumorale voire d'en favoriser la dissémination. Il est évident qu'il n'en est rien à la condition bien sûr qu'un traitement soit mis en œuvre dès le diagnostic acquis. Il faut en outre rappeler que rien n'est plus préjudiciable au patient qu'un retard diagnostique qui peut devenir important si le seul geste diagnostique proposé est vulnérant comme par exemple une exérèse chirurgicale risquant de dissuader le patient et de retarder ainsi le diagnostic.

### *Classifications tumorales*

L'analyse anatomopathologique des tumeurs utilise des classifications internationales pour exprimer dans un langage commun les éléments morphologiques susceptibles d'aider à la caractérisation tumorale et à la prévision pronostique. Tout examen anatomopathologique d'une pièce d'exérèse débute par une description macroscopique de la tumeur portant notamment sur ses dimensions, son aspect, son contenu et éventuellement sur ses rapports avec les organes de voisinage s'ils sont examinables. La connaissance précise des constatations peropératoires facilite grandement cet examen macroscopique. Ensuite, la taille de la tumeur, sa nature, son caractère infiltrant ou superficiel, la profondeur de son extension, la participation d'organes ou de tissus de voisinage, l'existence d'embolies tumorales intravasculaires, d'un engainement périnerveux, sont tous des éléments importants reconnus à l'examen microscopique.

### **Grade**

Il est habituel d'établir le grade tumoral en exprimant la différenciation relative de la tumeur par rapport au tissu normal de référence. Ainsi, on retient :

- grade 1 : tumeur bien différenciée, comparable à l'organe normal de référence et en règle générale d'évolutivité faible ;
- grade 2 : tumeur moyennement différenciée ;
- grade 3-4 : tumeur peu différenciée, parfois difficile à rattacher à un tissu d'origine et généralement de forte évolutivité locale et métastatique.

### **Examen extemporané**

L'examen anatomopathologique extemporané consiste à réaliser, pendant une intervention chirurgicale au cours de laquelle est prélevé un fragment tissulaire suspect, une fixation par congélation du tissu frais avant coloration et section par microtome pour son analyse au microscope. Le résultat de cet examen guide souvent la suite de l'intervention en cours. Plusieurs situations justifient le recours à l'examen histologique extemporané :

- pour établir un diagnostic qui va conditionner l'étendue de la chirurgie en cours, comme par exemple lors d'une procédure dite de « ganglion sentinelle » ;
- pour déterminer la qualité de l'exérèse en réalisant des prélèvements sur les bords de la résection pour éviter ainsi des marges positives qui obligent habituellement à des réinterventions ;
- pour confirmer la nature de la lésion avant que le tissu frais ne fasse l'objet de préparations techniques particulières en vue d'analyses moléculaires, cytogénétiques, microbiologiques, de mise en culture ou d'étude en cytométrie de flux.

La technique même de l'examen extemporané lui confère des limites qui tiennent à la fois aux modifications de tissus fragiles lors de la congélation et à la nécessité d'une réponse rapide. Il est hors de question de lui demander un diagnostic très détaillé au-delà d'une réponse simple et binaire du type bénin ou malin. Si les indications décrites plus haut sont respectées, la fiabilité de l'examen extemporané est alors supérieure à 95 %.

### **Immunohistochimie**

L'analyse immunohistochimique (IHC) utilise des anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes spécifiques des différents tissus normaux et tumoraux. La technique se sert d'anticorps porteurs de substances chromogènes non fluorescentes visibles au microscope optique simple. Il est également possible de réaliser des études IHC rétrospectives sur des blocs d'inclusion tissulaire en paraffine archivés depuis de nombreuses années.

L'IHC a pour objectifs d'améliorer et de préciser l'analyse anatomopathologique initiale en tentant de répondre, dans les cas douteux ou dans certaines pathologies ambiguës, à plusieurs questions successives :

- Est-ce une tumeur? Dans certaines situations il peut être très difficile de distinguer le tissu normal d'une prolifération cellulaire tumorale bien différenciée. Par exemple, l'absence de marquage par la cytokeratine et le p63 permet de distinguer un ADK d'une hyperplasie bénigne.
- Quel est le type tumoral en cause? Un des objectifs majeurs de l'IHC est de déterminer quel est le génotype cellulaire à l'origine du phénotype observé quand ce dernier n'est pas caractéristique. L'IHC permet de distinguer les tumeurs d'origine épithéliale, mésenchymateuse, mélanocytaire, germinales et lymphoïdes. Pour ces dernières, l'IHC a permis d'affiner considérablement la classification phylogénique des hémopathies et des lymphomes en fonction des antigènes présentés par les proliférations cellulaires.
- À quel type tumoral un syndrome métastatique inaugural peut être rattaché? L'IHC est très utile lors de la survenue d'une tumeur métastatique sans primitif connu ou retrouvé. Elle permet de rattacher le syndrome métastatique à une des grandes lignées tumorales et permet ainsi d'orienter les examens complémentaires et surtout le traitement.
- Existe-t-il des métastases? C'est la question posée quand l'examen microscopique classique est insuffisant pour détecter un très faible envahissement. Ainsi, lors de la technique du GS, la recherche dans les ganglions d'une fixation de cytokeratine pour les cancers du sein ou de HMB-45 pour les mélanomes est aujourd'hui standard.
- Quelle est l'évolutivité tumorale? Au-delà de l'index mitotique classique, l'IHC permet de détecter certains antigènes nucléaires qui ne sont présents que pendant la division cellulaire (Ki-67). Elle permet aussi de mettre en évidence des antigènes dont la présence est prédictive d'une sensibilité à un traitement donné comme les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, l'antigène HER2/neu dans les cancers du sein.

### ***Ponction-aspiration à l'aiguille fine***

La ponction-aspiration à l'aiguille fine (PAF) ne permet pas, par définition, un diagnostic anatomopathologique formel dans la mesure où elle ne retire que des cellules dissociées empêchant toute appréciation de l'architecture tissulaire indispensable au diagnostic anatomopathologique de certitude. Toutefois, l'examen cytologique de ces cellules peut être d'une grande utilité et ce pour plusieurs raisons :

- la PAF permet une orientation diagnostique préopératoire et non pas peropératoire, ce qui est susceptible d'éviter dans bien des cas une chirurgie diagnostique inutile (sein, thyroïde);
- la PAF est de réalisation simple, peu coûteuse et sans danger, donnant un résultat rapide ce qui peut grandement accélérer la séquence diagnostique initiale;
- elle peut être proposée dans des localisations cliniquement inaccessibles mais qui le deviennent avec l'aide de l'imagerie.

L'utilisation d'une aiguille à biopsie, de plus fort calibre, permet en revanche un examen anatomopathologique classique.

### **Cytométrie de flux**

La cytométrie de flux (CMF) utilise des anticorps fluorescents qui se fixent sur des antigènes de surface ou intracellulaires permettant le compte et la caractérisation des différentes cellules composant une population tumorale hétérogène. Elle permet également l'analyse de la ploïdie cellulaire. Le principe de la CMF consiste à faire passer devant un faisceau laser une suspension cellulaire marquée avec des anticorps fluorescents. En passant à travers les cellules marquées, le faisceau laser est partiellement absorbé, le faisceau résiduel est ensuite converti en impulsions électriques proportionnelles dont le traitement informatique permet la description de la population cellulaire et de ses différentes composantes. Cette technique est essentiellement utilisée pour les leucémies aiguës, dans une moindre mesure pour les LMNH dont les cellules doivent être mises en suspension.

### **Cytogénétique**

Le caryotype est la technique cytogénétique la plus ancienne. Il est réalisé à partir de tissu frais mis en culture permettant la division cellulaire indispensable à l'obtention d'un caryotype lors de la métaphase. Par contre, les techniques de cytogénétique moléculaire ou d'hybridation fluorescente *in situ* (FISH), ne nécessitent pas de tissu viable.

L'application des techniques de cytogénétique concerne essentiellement les maladies myéloïdes (translocation spécifique de la leucémie myéloïde chronique, critères pronostiques des leucémies myéloïdes aiguës) et lymphoïdes, ainsi que certaines tumeurs solides comme les sarcomes des parties molles ou les cancers du sein quand HER2/neu est recherché par technique de FISH.

### **Diagnostic moléculaire**

Cette expression recouvre les tests visant à étudier les modifications de l'ADN des cellules tumorales à des fins pronostiques et/ou diagnostiques. La technique essentielle est la «*polymerase chain reaction*» (PCR) qui permet l'amplification de l'ADN à partir de très petites quantités initiales. Les applications concernent les hémopathies (mise en évidence de la clonalité, d'une anomalie chromosomique caractéristique d'un sous-type tumoral, recherche d'une maladie résiduelle circulante ou médullaire, préparation du greffon médullaire) et les tumeurs solides (syndromes tumoraux héréditaires, sarcomes osseux ou des parties molles, recherche d'une maladie résiduelle après traitement).

### **Imagerie en oncologie**

Le développement des techniques modernes d'imagerie a permis une amélioration considérable de la détection des volumes tumoraux dans les organes profonds notamment abdominothoraciques ou cérébraux. Cependant, aucun examen d'imagerie ne permet autre chose que l'interprétation d'images dont aucune ne dispense d'un examen anatomopathologique avant d'affirmer

formellement la présence d'un cancer. Toutefois, quand le diagnostic de nature est acquis et uniquement dans ce cas, l'imagerie joue alors un rôle capital dans la définition de l'extension tumorale locale, régionale et métastatique, les anomalies retrouvées n'ayant pas besoin le plus souvent d'être biopsiées pour être alors considérées comme néoplasiques.

En revanche, la survenue d'une anomalie iconographique unique lors du suivi d'un patient antérieurement traité pour cancer ne doit pas déboucher systématiquement sur le diagnostic *a priori* de fait nouveau tumoral et mérite une preuve anatomopathologique. D'ailleurs, les techniques d'abord biopsique ou cytologique se conjuguent de plus en plus souvent avec l'imagerie (scanner, échographie, IRM) pour la réalisation de prélèvements guidés au niveau d'organes profonds dispensant, tout au moins lors de la phase diagnostique, d'un abord chirurgical.

L'imagerie participe aujourd'hui à toutes les étapes de l'évolution d'une néoplasie du dépistage au suivi à long terme après traitement, en passant par l'évaluation de l'extension tumorale avant tout traitement, l'évaluation de l'évolution tumorale sous traitement et l'aide à la réalisation technique de gestes thérapeutiques chirurgicaux ou surtout radiothérapeutiques.

### **Données générales**

#### **☐ Sensibilité et spécificité**

La sensibilité correspond au taux de résultats «positifs» procuré par un examen chez un patient ou dans un groupe de patients porteurs d'une maladie tumorale connue. Ce taux est bien entendu plus faible pour les tumeurs de petite taille que pour les lésions volumineuses. La spécificité exprime le taux d'examens négatifs quand la maladie est effectivement absente dans l'organe exploré. Logiquement, un test très spécifique présente un taux faible de faux négatifs.

#### **☐ Valeur prédictive**

La signification des deux paramètres précédents est largement influencée par la fréquence de la maladie recherchée (cancer ou pas de cancer, cancer métastatique ou non) dans la population examinée. Ainsi, si une tumeur est rare ou si une tumeur connue présente une faible incidence métastatique, l'augmentation importante des faux positifs dégrade rapidement la valeur prédictive du test, alors qu'à l'inverse, le même examen diagnostique aura une forte valeur prédictive si la fréquence de la pathologie recherchée augmente.

#### **☐ Subjectivité de la lecture**

Les examens d'imagerie font l'objet d'une interprétation humaine qui comporte une variabilité interindividuelle fonction du type de test, de l'expérience du lecteur et de la question posée par le prescripteur de l'examen. La formation continue, les protocoles internationaux de lecture et d'expression de ses résultats, la lecture à plusieurs, la relecture systématique comme lors des campagnes de dépistage du cancer du sein ou au décours des RCP

## 12 *Suivi et accompagnement avant le traitement*

concourent à une stabilité des interprétations. Par ailleurs, il existe des logiciels d'aide à l'interprétation qui peuvent contribuer à la fiabilité et à l'homogénéité des interprétations.

### ☐ **Seuil de détection**

Les meilleures méthodes actuelles d'imagerie ne peuvent pas descendre en dessous d'un seuil de détection de l'ordre de 0,3 à 0,5 cm ce qui correspond à une tumeur contenant entre 0,1 et 1 milliard de cellules. De ce fait, un examen d'imagerie ne détectant aucune anomalie n'a jamais de valeur prédictive négative absolue notamment quand son objectif est de rechercher l'éventuelle extension métastatique d'un cancer connu. À l'inverse, l'amélioration de la performance individuelle des explorations actuelles et leur utilisation de plus en plus souvent couplée, ont permis d'abaisser considérablement les seuils de détection avec pour conséquence de faire migrer les cohortes de patients vers un stade d'extension plus élevé que celui qui aurait été retenu sans ces progrès de l'imagerie, rendant difficile les comparaisons historiques.

### **Modalités**

Il est classique de distinguer les méthodes d'imagerie anatomique et celles dites d'imagerie fonctionnelle. Toutefois, les mêmes moyens techniques peuvent aujourd'hui donner à la fois des images anatomiques et fonctionnelles ce que réalisent notamment les appareillages hybrides associant deux moyens différents d'imagerie.

### ☐ **Radiographies standards**

Toujours très utilisées, les radiographies standards restent indispensables à l'exploration thoracique ou à celle des tumeurs osseuses. Un type particulier est représenté par la mammographie qui tend aujourd'hui à être réalisée avec des capteurs numériques plutôt qu'avec des films argentiques classiques.

### ☐ **Scanner ou tomodensitométrie (TDM)**

Exploration devenue courante, le scanner joue un rôle majeur en oncologie même si ses images sont pour l'essentiel anatomiques. La rapidité de rotation, l'obtention de mouvements spiralés permettent d'en améliorer encore la performance. Le scanner est particulièrement pertinent dans les zones où il existe de fortes différences de densité notamment en raison de la présence d'éléments osseux. Les images radiologiques numérisées obtenues par le scanner sont d'une utilité majeure pour la confection des plans de traitement en radiothérapie.

### ☐ **Angiographie**

L'apparition de scanners dont la rapidité de rotation permet de visualiser la vascularisation soulignée par un produit de contraste a fait considérablement diminuer les indications d'angiographie classique à des fins diagnostiques. Elle reste cependant utile dans une perspective opératoire dans certaines loca-

lisations ou pour l'administration *in situ* d'agents thérapeutiques ou de matériels d'embolisation.

#### ❑ **Échographie**

L'échographie est particulièrement performante pour distinguer une tumeur solide d'une tumeur à contenu liquide (kystique). Elle peut procurer des informations fonctionnelles sur la vascularisation (écho-doppler) et être une aide précieuse pour guider un geste biopsique (prostate, sein, thyroïde). Sa performance diminue avec la profondeur anatomique de la zone explorée. Elle reste l'examen de première intention dans l'exploration hépatique.

#### ❑ **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM permet d'obtenir des images présentant une excellente résolution des contrastes très utile pour distinguer les tissus les uns des autres, alors que leur densité voisine les rendrait indistincts au scanner. Plus lents que les scanners, les appareils d'IRM ont une moins bonne résolution temporelle. Les appareils d'imagerie médicale se situent dans la gamme de champ magnétique de 1,5 à 3 Tesla. L'IRM est irremplaçable pour l'exploration du cerveau et de la moelle épinière, mais aussi pour les sarcomes et à titre plus prospectif dans beaucoup d'autres localisations notamment pelviennes (col utérin, prostate).

#### ❑ **Médecine nucléaire**

Les explorations utilisant des radio-isotopes donnent des renseignements fonctionnels précieux mais avec une définition anatomique le plus souvent médiocre ou mauvaise. On distingue les explorations (« scintigraphies ») utilisant des radio-isotopes donnant une émission monophotonique (Technétium 99m pour la scintigraphie osseuse ou iode radioactif pour l'imagerie thyroïdienne) et celles qui recueillent une émission biphotonique issue de l'annihilation des positrons émis par des isotopes particuliers comme par exemple le fluor 18. Ce dernier couplé avec une molécule de désoxyglucose permet de mettre en évidence les cellules à forte activité glycolytique comme le sont souvent les tumeurs. C'est le principe de la TEP. Toutes ces techniques ont une grande sensibilité, leur mauvaise résolution anatomique pouvant être contournée par l'utilisation de machines hybrides comportant un scanner (TEP-scanner).

#### ❑ **Imagerie fonctionnelle**

L'imagerie en oncologie a dépassé le seul périmètre de la localisation et de la description de la tumeur primitive et de ses éventuelles localisations à distance. Aujourd'hui, par des explorations dynamiques, elle participe activement à l'amélioration de la connaissance de la physiologie tumorale, à l'évaluation de l'efficacité de la thérapeutique en cours et, enfin, elle constitue dans certains cas l'élément essentiel du suivi post-thérapeutique. Les techniques d'imagerie fonctionnelle ou dynamique ont été développées à partir des procédés existants comme l'échographie, la TDM ou l'imagerie par résonance magnétique. L'utilisation de produits de contraste se fixant de façon différente

dans le tissu tumoral et dans les tissus sains permet de mesurer le flux et le volume sanguins, ainsi que la perfusion tissulaire. Il est alors possible d'établir des courbes de fixation caractéristiques de la nature des différents tissus y compris au sein même du volume tumoral.

• **Tomographie en émission de positrons (TEP)**

Il s'agit de la dernière-née des explorations d'imagerie en cancérologie. Elle n'est réellement disponible que depuis peu, bien que mise au point au début des années quatre-vingt. La TEP utilise des radio-isotopes émettant des positrons qui après un trajet court dans la matière (1 mm) rentrent en collision avec un électron, l'annihilation électrique résultante donnant naissance à deux photons gamma de 512 keV et de directions opposées. L'anneau de détecteurs situé autour du corps du patient enregistre en coïncidence les deux photons avec une résolution spatiotemporelle de l'ordre de 5 mm, ce qui est bien inférieur aux performances de la TDM ou de l'IRM. La mise au point d'appareillages associant une TEP et une TDM a permis d'améliorer considérablement la précision anatomique des images résultantes fusionnées entre elles.

Les radio-isotopes utilisés étant fixés sur des molécules faisant partie des constituants normaux de l'organisme, l'activité biochimique des tissus sains et des tissus tumoraux peut ainsi être explorée. Les isotopes les plus utilisés sont issus du fluor, de l'oxygène ou du carbone et sont produits par un cyclotron. Le 18 désoxyfluoroglucose (<sup>18</sup>FDG) est la substance la plus courante en pratique cancérologique dans la mesure où cet analogue du glucose pénètre dans les cellules comme le glucose mais à la différence de ce dernier n'y est pas métabolisé. De ce fait, il s'accumule dans les cellules notamment dans celles dont le métabolisme est augmenté comme les cellules tumorales. La TEP-FDG est aujourd'hui largement utilisée dans l'évaluation initiale de bon nombre de pathologies tumorales et constitue une étape incontournable dans la prise en charge des cancers bronchopulmonaires intrathoraciques.

Il est cependant important de souligner que la glycolyse est augmentée en cas d'infection ou d'inflammation, que l'activité musculaire, même minime, la majeure, que l'existence d'un diabète mal équilibrée perturbe la glycolyse, toutes sources d'anomalies de fixation du <sup>18</sup>FDG. Les patients doivent ainsi faire l'objet d'un examen clinique et d'un interrogatoire soigneux et être en situation de relaxation complète le plus souvent avec l'aide d'une prémédication.

***Stratégie diagnostique combinée :  
l'exemple de la technique du ganglion « sentinelle »***

Le ganglion sentinelle est défini comme le premier relais ganglionnaire dans lequel se draine la tumeur primitive. L'utilisation de traceurs objectivant ce drainage préférentiel couplée à une chirurgie de prélèvement sélectif du ou des relais ainsi détectés définit la technique dite « du ganglion sentinelle » (GS). Initialement appliquée à l'évaluation axillaire des cancers du sein, la technique a été ensuite étendue au bilan des mélanomes malins puis, de façon

plus expérimentale, à d'autres pathologies tumorales cervicofaciales ou gynécologiques.

La technique de base consiste à injecter à proximité immédiate du site tumoral un colorant traceur (bleu isosulfan ou bleu de méthylène) ou des colloïdes marquée au Tc99m ou mieux les deux. Ensuite, le repérage du ganglion siège du drainage préférentiel est effectué à la fois visuellement (colorant) et par l'utilisation d'une sonde gamma (isotope) qui identifie le « point chaud » à travers la peau. Une incision est alors pratiquée en regard permettant l'exérèse du ou des ganglions les plus marqués par le colorant et/ou qui contiennent la radioactivité la plus importante. Ces prélèvements sont ensuite analysés, à la recherche de localisations métastatiques souvent représentées par un petit nombre de cellules et bénéficiant alors des techniques d'IHC et de RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*).

En pratique, la biopsie négative du GS est fortement prédictive d'un évidement complet négatif, par exemple axillaire chez les patientes porteuses d'un cancer du sein, le nombre de faux négatifs étant équivalent à celui constaté après évidement complet. En conséquence, la technique du GS est indiquée chez toutes les patientes N0 et ce quel que soit le type de chirurgie mammaire prévu. En revanche, la technique est contre-indiquée en cas de tumeur T3-T4, d'adénopathies cliniquement suspectes, de forme inflammatoire, de carcinome *in situ*, de grossesse, et en cas d'antécédent de chirurgie locorégionale susceptible d'avoir modifié le drainage normal. Si le GS est positif, un évidement complet est indispensable puisque dans la moitié des cas d'autres adénopathies sont métastatiques.

Cette technique qui a pour but essentiel de réduire la morbidité (œdème, cellulite, dysesthésies) pour une performance diagnostique identique n'est cependant performante que quand elle est réalisée par des équipes pluridisciplinaires entraînées associant radiologue, isotopiste, chirurgien, anatomopathologiste, infirmières, etc. Elle peut remplacer la pratique d'un évidement complet systématique quand après une courbe d'apprentissage progressif, comportant un évidement complet de vérification, les résultats montrent moins de 5 % de faux négatifs.

## Marqueurs tumoraux

Les substances appelées « marqueurs tumoraux » sont soit présentes dans les cellules tumorales soit sécrétées par elles ou par le tissu normal en réaction à la présence tumorale. Elles peuvent être évaluées qualitativement ou quantitativement par des méthodes diverses, chimiques, immunologiques ou de biologie moléculaire. Un marqueur idéal doit être spécifique d'un type tumoral donné et non détectable dans la population normale ou chez les individus porteurs d'une tumeur bénigne et doit par ailleurs être suffisamment sensible pour être à un niveau anormal quand il existe un tout petit volume tumoral soit au début de la maladie soit après son traitement. Malheureusement, la grande majorité des marqueurs tumoraux connus ne sont ni suffisamment spécifiques ni assez sensibles et par ailleurs ne suivent pas de façon régulièrement proportionnelle l'évolution du volume tumoral. Ainsi, de

nombreux cancers, même avancés, ne s'accompagnent d'aucune élévation des marqueurs et, à l'inverse, le taux de ces substances peut être élevé dans le sérum d'un patient en raison de l'existence d'une pathologie non tumorale, comme le tabagisme ou l'insuffisance hépatique éthylique pour l'ACE. Seul le dosage systématique du PSA (antigène spécifique prostatique) peut prétendre, sans y parvenir complètement, à constituer un test de «dépistage» chez l'homme de plus de 50 ans à la condition expresse qu'il ne dispense pas d'un examen clinique (toucher rectal) et d'un diagnostic anatomopathologique le cas échéant.

On distingue (tableau 1.I. Marqueurs tumoraux) :

- les antigènes oncofœtaux :  $\alpha$ -fœtoprotéine, antigène carcino-embryonnaire ;
- les antigènes «tumoraux» : CA.19-9, CA.125, CA.15-3, PSA qui sont des protéines présentes et sécrétées par les cellules tumorales, dosables dans le sérum, reconnues par un anticorps définissant le chiffre, précédé de CA pour «*cancer antigen*» ;
- les enzymes : phosphatases acides prostatiques, phosphatases alcalines, LDH ;
- les hormones peptidiques (ACTH,  $\beta$  HCG), stéroïdiennes (androgènes), amines (sérotonine, catécholamines).

### ***Place dans le dépistage et le diagnostic précoce***

Les marqueurs tumoraux n'ont en règle aucun intérêt dans le dépistage et le diagnostic précoce des cancers dans la mesure où la plupart des tumeurs au début de leur évolution ne s'accompagnent d'aucune modification du taux des marqueurs. Des voies de recherche actuelle portent sur la détection sériée de protéines susceptibles de traduire la présence de tumeurs (protéomique). Toutefois, pour certaines populations ciblées, porteuses d'un risque particulier, le dosage systématique d'un marqueur tumoral peut être utile :

- dosage de la thyrocalcitonine chez les patients susceptibles d'être porteurs d'une forme familiale de cancer médullaire de la thyroïde ;
- dosage de l' $\alpha$ -fœtoprotéine pour le diagnostic précoce d'un hépatocarcinome chez un patient cirrhotique ;
- dosage du CA.125 chez les patientes porteuses d'un syndrome sein-ovaire ou d'un syndrome HNPCC.

### ***Place dans le diagnostic de nature et d'extension***

Les marqueurs tumoraux ne peuvent en aucun cas remplacer le diagnostic anatomopathologique. De même, ils ne sont pas toujours un témoin fidèle du degré d'extension tumorale. Toutefois, ils peuvent, une fois le diagnostic établi, constituer un indicateur de la diffusion tumorale métastatique quand ils sont très élevés (taux très élevés de PSA dans les cancers prostatiques métastatiques ou d'ACE lors de métastases hépatiques des cancers colorectaux).

Tableau 1.I. Marqueurs tumoraux

<i>Marqueur tumoral</i>	<i>Exemple de tumeur</i>	<i>Situations non tumorales avec élévation possible du marqueur</i>
<b>Hormones</b>		
Gonadotrophine chorionique, sous-unité $\beta$ ( $\beta$ -HCG)	Choriocarcinome placentaire, tumeurs germinales	Grossesse
Calcitonine	Carcinome médullaire de la thyroïde	
Catécholamines et leurs métabolites	Phéochromocytome	
<b>Antigènes oncofœtaux</b>		
$\alpha$ -fœtoprotéine (AFP)	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs germinales	Cirrhose hépatique, hépatite toxique ou infectieuse
Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	ADKs du sein, du côlon, du pancréas, de l'ovaire	Pancréatite, colopathie inflammatoire, cirrhose, hépatite, tabagisme
<b>Isoenzymes</b>		
Phosphatases acides prostatiques	ADK prostatique	Adénome prostatique, prostatite
Neuron Specific Enolase (NSE)	Carcinome pulmonaire à petites cellules, neuroblastome	
<b>Protéines spécifiques</b>		
Antigène prostatique spécifique (PSA)	ADK prostatique	Prostatite, adénome prostatique
Thyroglobuline	ADK thyroïdien (bien différencié)	Parenchyme thyroïdien normal
Immunoglobuline monoclonale	Myélome multiple	Gammapathie monoclonale isolée
CA.15-3	ADK mammaire	
CA.125	ADK ovarien	Grossesse, péritonite
CA.19-9	ADK pancréatique, colique	Pancréatite, colite ulcéreuse

**Place dans le pronostic et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique**

Au-delà de leur rôle d'indicateur imparfait de l'extension tumorale dans certaines situations, les marqueurs tumoraux constituent un paramètre utile

pour apprécier l'efficacité thérapeutique quand ils étaient initialement élevés. C'est ainsi que la mesure régulière et rapprochée du taux des marqueurs est importante dans l'évaluation per- et/ou immédiatement post-thérapeutique des cancers testiculaires non séminomateux (AFP et  $\beta$  HCG), des cancers prostatiques opérés (PSA), des cancers de l'ovaire après chimiothérapie (CA.125), des cancers thyroïdiens après thyroïdectomie (thyroglobuline), etc.

### **Place dans le suivi des cancers traités**

Le dosage des marqueurs tumoraux au décours du suivi à moyen et à long terme des cancers traités soulève de multiples questions. L'élévation du taux des marqueurs anticipe-t-il l'apparition d'une récurrence ou d'une métastase? En général oui, d'environ 6 mois comme par exemple pour les cancers du sein. Cette anticipation est-elle utile à la prise en charge thérapeutique? La réponse est non, dans la mesure où :

- les récurrences locorégionales de petit volume et potentiellement curables ne s'accompagnent pas en général d'une élévation des marqueurs ;
- les extensions métastatiques qui s'accompagnent d'une élévation des marqueurs sont exceptionnellement curables quelle que soit la précocité du diagnostic. Il existe cependant des exceptions à cette règle générale, concernant des affections rares et très particulières comme, par exemple, les tumeurs testiculaires non séminomateuses curables en phase métastatique.

#### **☐ Références médicales opposables (HAS/AFSSAPS)**

Il n'y a pas lieu de doser :

- l'antigène CA.15-3 et *a fortiori* l'ACE après traitement initial du cancer du sein en l'absence de signe d'appel ;
- l'antigène carcino-embryonnaire dans le dépistage, le bilan initial, la surveillance et l'évolution thérapeutique d'un cancer du sein, sauf si les métastases n'expriment pas le CA.15-3 ;
- l'ACE dans le suivi thérapeutique d'une reprise évolutive d'un cancer colorectal.
- l'ACE de façon répétée en postopératoire d'un cancer colorectal ;
- l'antigène CA.19-9 dans le cancer colorectal.

### **Les principaux marqueurs tumoraux sériques**

#### **☐ ACE**

L'ACE est une glycoprotéine oncofœtale dont la synthèse s'arrête à la naissance mais dont il persiste un taux résiduel chez l'adulte. Son taux est élevé dans de nombreux cancers (sein, colon, ovaire, thyroïde...) comme dans des situations non tumorales (tabagisme, cirrhose éthylique, rectocolite hémorragique, pancréatite, hépatite active). Son élévation forte constitue un élément de pronostic péjoratif pour les cancers du sein ou du colon. Le taux normal est inférieur à 5,5  $\mu\text{g/ml}$ .

❑  **$\alpha$ -foetoprotéine (AFP)**

Glycoprotéine oncofœtale synthétisée au niveau du foie, du sac vitellin et du tube digestif embryonnaire, le taux d'AFP est élevé dans certaines tumeurs comme les hépatocarcinomes, les tumeurs germinales testiculaires, ovariennes ou extragonadiques. Son taux est également augmenté dans certaines tumeurs du pancréas, de l'estomac et dans certaines pathologies bénignes comme les hépatopathies virales ou fibrotiques. Valeur normale inférieure à 10 ng/ml.

❑ **CA.15-3**

Antigène circulant préférentiellement présent lors de l'existence d'un cancer mammaire mais sans spécificité absolue. En dessous de 50 U/ml, il existe de nombreux faux positifs. Les cancers de l'ovaire, du pancréas, de l'estomac, de la prostate peuvent s'accompagner de taux élevés de CA.15-3. Le taux normal se situe en dessous de 30 U/ml.

❑ **CA.19-9**

Antigène circulant associé principalement aux ADKs digestifs notamment gastriques et pancréatiques, mais aussi aux carcinomes ovariens et à des affections bénignes comme les maladies inflammatoires rectocoliques, les hépatites chroniques, les pancréatites et la cirrhose hépatique. Valeurs normales inférieures à 37 U/ml.

❑ **CA.125**

Marqueur du tissu cœlomique sans grande spécificité même s'il est logiquement lié aux ADKs ovariens. Son taux peut être élevé lors de la grossesse, de l'endométriose, de toute pathologie sollicitant le péritoine (ascite, péritonite, laparotomie), mais aussi la plèvre (pleurésie). Les cancers digestifs peuvent s'accompagner d'une élévation du taux de CA.125 avec ou sans localisations péritonéales. Valeurs normales inférieures à 35 U/ml.

❑ **PSA (« prostate specific antigen »)**

Marqueur du tissu prostatique normal et anormal de valeur discutée pour le dépistage des cancers prostatiques. Les variations de son taux sont en revanche un bon indicateur de l'efficacité thérapeutique et sont donc utiles au suivi des patients traités. Valeurs normales inférieures à 2,5  $\mu$ g/l.

❑ **Hormone gonadotrophine chorionique (HCG)**

Hormone glycoprotéique faite de deux sous-unités,  $\alpha$  et  $\beta$ . Elle est synthétisée et sécrétée par le tissu trophoblastique. Le taux de sous-unité  $\beta$  est élevé lors de la grossesse, dans une moindre mesure en cas de cirrhose hépatique. Les tumeurs malignes comportant du tissu trophoblastique (choriocarcinome pur ou mixte) comme les tumeurs placentaires, testiculaires, ovariennes ou germinales extragonadiques s'accompagnent d'un taux élevé de  $\beta$ -HCG. Valeurs

## 20 *Suivi et accompagnement avant le traitement*

normales inférieures à 7 UI/l chez l'homme, à 8 UI/l chez la femme avant la ménopause et à 20 UI/l après la ménopause.

### ☐ **Lactico-deshydrogénases (LDH)**

Enzymes circulants intervenant dans le métabolisme glucidique, l'élévation de leur taux traduit une souffrance cellulaire et peut être un bon indicateur du volume tumoral comme par exemple dans les séminomes testiculaires. Taux normal chez l'adulte entre 190 et 430 UI/ml.

### ☐ **Thyroglobuline (Tg)**

Glycoprotéine synthétisée par le tissu thyroïdien dont le taux est augmenté par la stimulation par la TSH. Elle doit être indosable après thyroïdectomie totale, sa réascension traduisant la persistance de tissu thyroïdien éventuellement tumoral. Valeurs normales entre 5 et 25 µg/l.

## **Classifications cliniques des tumeurs**

La nécessité depuis longtemps perçue d'une expression universellement partagée des situations cliniques et de leurs conséquences pronostiques explique le développement de classifications cliniques, anatomo-cliniques et anatomopathologiques. Elles permettent un langage international commun indispensable à la comparaison des résultats thérapeutiques. La classification clinique internationale la plus répandue est le système TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) :

- T, pour la tumeur primitive ;
- N, pour les adénopathies (*nodes*) ;
- M, pour les métastases.

Il s'agit d'une classification essentiellement clinique, adaptée aux contraintes anatomiques topographiques de chaque localisation tumorale.

### **Catégories T**

Deux éléments sont pris en compte pour exprimer dans la classification TNM la présentation clinique de la tumeur primitive : son extension locale, en particulier aux structures adjacentes, et sa taille exprimée en centimètres. Ainsi, on décrit schématiquement des tumeurs classées :

- T0 : il n'a pas été possible de mettre en évidence de formation tumorale au niveau de l'organe examiné ;
- Tis (*in situ*) : existence d'un carcinome intra-épithélial ou *in situ*, ce qui constitue en fait une définition plus microscopique que clinique ;
- T1 : lésion tumorale maligne limitée, mobile, le plus souvent superficielle, n'altérant pas la fonction de l'organe en cause et le plus souvent inférieure à 2 ou 3 cm de diamètre, sauf circonstances anatomiques particulièrement exigües (larynx, par exemple) ;
- T2 : lésion localement étendue ne franchissant cependant pas les limites de la zone anatomique prise pour référence et donc conservant une mobilité par rapport aux structures adjacentes ; elle est souvent comprise entre 2-3 et 4-5 cm ;

- T3 : lésion sortie de la zone anatomique initiale avec fixation aux organes voisins tels que l'os, le cartilage, les muscles ou les vaisseaux ; en règle générale, elle est supérieure à 5 cm de diamètre ;
- T4 : tumeur envahissant massivement les structures adjacentes avec création de communications tumorales entre organes voisins (fistules vésicovaginale, trachéobronchique, par exemple) ou entraînant une ulcération tumorale des plans cutanés (sein). Il s'y associe souvent une destruction des organes de soutien tels que l'os ou le cartilage.

### **Catégories N**

L'évaluation clinique et/ou radiologique de l'extension métastatique ganglionnaire est une étape majeure de l'appréciation du volume tumoral et du pronostic. Une des difficultés repose dans la diversité des aires ganglionnaires susceptibles d'être concernées et donc dans l'expression codée de leur envahissement :

- N0 : pas d'adénopathie palpable ou décelable ;
- N1 : adénopathie palpable ou décelable unique, mobile et de petit volume, en règle de moins de 2 à 3 cm dans sa plus grande dimension ;
- N2 : adénopathie(s) mobile(s) dont la taille est comprise entre 3 et 5 cm et donc très probablement métastatique(s) ; la ou les anomalies ganglionnaires peuvent être uni- ou bilatérales ;
- N3 : adénopathie fixée aux structures profondes (vaisseaux, muscles, os) ou ayant un diamètre supérieur à 6 cm ; Dans la plupart des cas, la taille ganglionnaire est l'élément essentiel.

L'examen anatomopathologique des prélèvements ou évidements ganglionnaires chirurgicaux permet de classer les ganglions en N<sup>+</sup> ou N<sup>-</sup> selon qu'ils sont envahis ou pas, et R<sup>+</sup> ou R<sup>-</sup> selon que la capsule ganglionnaire est franchie ou non. L'existence d'embolies vasculaires est considérée comme ayant la même signification qu'une rupture capsulaire.

### **Catégories M**

La classification TNM ne prend pas en compte le type et le lieu de l'extension métastatique mais uniquement son absence ou sa présence, dans la mesure où cette précision comporte une connotation pronostique fondamentale à elle seule. Il persiste, en fonction des pathologies concernées, une ambiguïté quant aux moyens mis en œuvre pour déceler d'éventuelles métastases dont la fréquence de constatation peut dépendre de l'ampleur des explorations réalisées.

### **Stades cliniques**

L'utilisation d'une classification comme celle présentée précédemment permet de regrouper les présentations cliniques en fonction de leur curabilité potentielle et des grandes orientations thérapeutiques qui y correspondent :

## 22 *Suivi et accompagnement avant le traitement*

- stade I : T1 N0 M0; tumeur de petit volume, limitée à l'organe initial, accessible à un traitement local avec éventuellement un traitement régional de principe permettant la guérison dans 70 à 90 % des cas ;
- stade II : T2 et/ou N1 M0; tumeur localement étendue pouvant toujours bénéficier d'un traitement locorégional complet et efficace mais comportant un risque d'échec métastatique faisant que les chances de guérison définitive sont voisines de 50 à 60 % ;
- stade III : T3 et/ou N2 M0; tumeur locorégionale avancée, étendue aux organes de voisinage dont le contrôle local n'est pas systématiquement acquis ; par ailleurs, risque élevé de métastases, l'ensemble conduisant à une perspective de guérison de l'ordre de 20 à 40 % ;
- stade IV : T4 et/ou N3 et/ou M<sup>+</sup>; cumule un contrôle local très aléatoire et/ou la présence de métastases, ce qui ne permet d'espérer qu'une guérison de l'ordre de 10 à 20 % dans la plupart des formes tumorales.

### **Classification postopératoire**

Pour tenir compte de l'apport des données postopératoires et anatomopathologiques, la classification TNM clinique peut être complétée par l'expression standardisée des constats chirurgicaux et/ou microscopiques. On parle alors de pTNM qui résume parfois le TNM comme, par exemple, dans les cancers de l'ovaire. Par ailleurs, le TNM (ou le pTNM) peut être utilisé après traitement chirurgical pour exprimer l'existence ou non d'un résidu tumoral sous la forme suivante :

- R<sub>X</sub> : tumeur résiduelle non évaluable ;
- R<sub>0</sub> : pas de tumeur résiduelle ;
- R<sub>1</sub> : tumeur résiduelle microscopique ;
- R<sub>2</sub> : tumeur résiduelle macroscopique.

## **LES TRAITEMENTS**

---

### **Chirurgie**

La chirurgie est historiquement le premier traitement cancérologique et reste aujourd'hui une composante majeure de la prise en charge thérapeutique dont elle constitue fréquemment le premier temps voire le seul. Toutefois, la place de la chirurgie a considérablement évolué à la fois dans le sens d'une contribution diagnostique éminente parfois exclusive mais aussi dans son adaptation aux autres thérapeutiques oncologiques au fur et à mesure de leur émergence et de l'amélioration de leurs performances.

### **Prévention**

Certaines situations pathologiques, souvent congénitales ou héréditaires, peuvent faire le lit du développement d'une néoplasie ultérieure. Leur correction parfois chirurgicale peut constituer ainsi une démarche de prévention :

cryptorchidie testiculaire, colite ulcérate chronique, polypose colique adénomateuse familiale, HNPCC, cancer colique familial, NEM II et cancer médullaire de la thyroïde, leucoplasie muqueuse, cancer du sein familial, syndrome familial sein-ovaire.

### **Dépistage**

Le caractère habituellement vulnérant de la chirurgie et même de sa variété mineure qu'est l'endoscopie n'en fait pas un moyen aisé pour le dépistage, même si certains gestes comme la colonoscopie restent le moyen le plus sûr du dépistage des cancers colorectaux.

### **Diagnostic**

La nécessité d'un diagnostic histologiquement établi fait que la chirurgie joue souvent un rôle majeur dans le diagnostic initial ne serait-ce que lors de la réalisation d'une biopsie simple ou guidée par l'imagerie. La relation entre le chirurgien et l'anatomopathologiste doit être très étroite dans la mesure où chacun d'entre eux est amené à échanger de nombreuses informations : orientation des pièces, marquages, encrages, examens extemporanés, recoupes, relectures, nouvelle biopsie, conditionnement des prélèvements. L'obtention d'un échantillon tumoral peut être obtenue de façon diverse :

- biopsie à l'aiguille pour examen histologique : elle permet un diagnostic histologique, le fragment de tissu restant organisé du fait du calibre important de l'aiguille ;
- biopsie incisionnelle : elle permet un diagnostic formel histologique comme par exemple la biopsie à la pince d'une anomalie directement accessible à l'examen clinique ou endoscopique. Son caractère partiel oblige évidemment à un traitement complémentaire ;
- biopsie excisionnelle : elle peut permettre dans le même temps le diagnostic et le traitement notamment pour les tumeurs de petite taille non invasives. Il est toutefois difficile de prévoir *a priori* les marges de sécurité nécessaires ce qui oblige souvent à une reprise chirurgicale une fois le diagnostic histologique établi avec certitude.

Le choix de la voie d'abord biopsique est un élément essentiel. Le respect des techniques d'orientation, de conditionnement et de transfert au laboratoire est indispensable à la qualité du résultat et à sa pertinence pour la suite de la prise en charge thérapeutique.

### **Traitement**

La perspective d'une intervention chirurgicale comporte une évaluation du risque qui tient compte de la réalité physiologique du patient beaucoup plus que de son âge. Les échelles de performance permettent de standardiser cette évaluation. Les procédures chirurgicales oncologiques majeures ont considérablement bénéficié des progrès des techniques anesthésiques, la mortalité étant essentiellement liée aux conditions physiologiques préopératoires du

## 24 *Suivi et accompagnement avant le traitement*

patient : transplantation hépatique, exentérations pelviennes, exérèse polyorganique abdominale, chirurgie médiastino-pulmonaire, etc.

### □ **Chirurgie de la tumeur primitive**

L'indication chirurgicale vis-à-vis de la tumeur primitive doit reposer sur une double réflexion : oncologique d'une part, portant sur la pertinence du geste et son articulation éventuelle avec d'autres traitements, technique d'autre part évaluant la faisabilité chirurgicale et anesthésique, ses avantages et ses inconvénients, ainsi que ses risques en termes de morbidité et de mortalité.

L'objectif majeur est l'exérèse de la totalité du tissu tumoral en évitant les gestes susceptibles de favoriser la dissémination cellulaire et en obtenant des marges de résection en tissu sain tout autour de la tumeur avec l'aide éventuelle d'examens anatomopathologiques extemporanés pour fixer la limite nécessaire et suffisante d'exérèse. En règle générale les aires ganglionnaires adjacentes sont enlevées, ainsi que les trajets de biopsie.

L'exérèse complète de la tumeur est parfois compatible avec la conservation plus ou moins complète de la morphologie et/ou de la fonction de l'organe concerné. En règle générale, la chirurgie conservatrice n'est possible que pour des tumeurs de petite taille (sein, larynx, rectum, vessie) et nécessite de s'intégrer dans une association thérapeutique le plus souvent avec la radiothérapie. Dans tous les cas, la chirurgie conservatrice, seule ou associée, doit offrir les mêmes chances de contrôle tumoral qu'un geste chirurgical radical pratiqué d'emblée. Une variante de la stratégie chirurgicale conservatrice est représentée par l'exérèse radicale suivie dans le même temps opératoire d'une reconstruction faisant régulièrement appel à des lambeaux pédiculés ou libres. Enfin, le souci de réduire la morbidité postopératoire explique le développement de techniques moins invasives comme celles pratiquées au décours d'une endoscopie (thoracoscopie ou cœlioscopie, le plus souvent guidées par l'image vidéo).

### □ **Chirurgie des métastases**

Il existe plusieurs situations au cours desquelles la chirurgie peut constituer un traitement utile à la prise en charge d'un syndrome métastatique :

- soit dans une indication palliative symptomatique pure : chirurgie de consolidation des localisations osseuses préfracturaires ou fracturées, laminectomie décompressive de la moelle épinière, trachéostomie libératrice d'un obstacle tumoral endolaryngé, colostomie, gastrostomie, urétérostomie, néphrostomie ;
- soit dans une indication palliative « ambitieuse » pouvant dans certains cas déboucher sur des survies prolongées : exérèse de métastases hépatiques peu nombreuses satellites d'un cancer colorectal localement contrôlé, sans autre localisation métastatique ; résection chirurgicale de localisations pulmonaires de sarcomes osseux ou des parties molles ; exérèse d'une métastase cérébrale isolée de survenue tardive après le traitement d'une tumeur primitive d'évolution lente (rein, par exemple).

Dans tous les cas l'intervalle libre entre le primotraitement est la survenue de ou des métastases susceptibles d'être opérées est un élément déterminant de l'indication.

#### ❑ **Chirurgie de réduction du volume tumoral (« debulking »)**

L'objectif est alors de diminuer le nombre de cellules tumorales pour faciliter l'action des autres traitements et notamment de la chimiothérapie : l'exemple classique est celui de la chirurgie des cancers de l'ovaire. Cette stratégie n'est cependant licite que s'il existe effectivement un traitement non chirurgical efficace comme pour les tumeurs solides de l'enfant, les lymphomes ou les ADKs ovariens.

#### ❑ **Chirurgie palliative symptomatique**

La réalisation de dérivation d'organes creux (stomies) permet d'obtenir souvent une amélioration symptomatique significative. Dans certains cas, l'exérèse tumorale n'a pour but que d'obtenir un effet hémostatique et/ou antalgique.

#### ❑ **Chirurgie de reconstruction et de réhabilitation fonctionnelle**

Si la fréquence croissante des diagnostics précoces permet de réaliser de plus en plus souvent des traitements conservateurs (sein, rectum, ORL), les exérèses radicales bénéficient de la réalisation, souvent dans le même temps, d'une chirurgie de reconstruction (ORL, sein, parties molles, rectum, vessie) qui permet de diminuer la morbidité fonctionnelle sans cependant compromettre la réalisation des traitements associés à la chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie.

#### ❑ **Accès vasculaires, DIVLD**

Une activité chirurgicale particulière est représentée par la mise en place de dispositifs intravasculaires permanents permettant de disposer d'une voie d'abord vasculaire sécurisée pour de multiples usages comme l'administration itérative de médicaments cytotoxiques, dont certains sont particulièrement vésicants, l'hypernutrition ou la réanimation hydroélectrolytique. Les techniques sont multiples, la plus fréquente étant la mise en place d'un cathéter profond avec ou sans chambre d'injection implantée en position sous-cutanée.

La mise en place d'un dispositif veineux de longue durée ou DIVLD utilise les abords vasculaires accessibles par voie percutanée : veines jugulaires internes plutôt qu'externes, veines sous-clavières et beaucoup plus rarement veines fémorales.

##### • **Les modalités techniques**

Il existe plusieurs types de DIVLD :

- les cathéters tunnelisés à émergence cutanée comme les cathéters veineux tunnelisés ou les cathéters veineux centraux à manchon (CVCM) ou cathéter d'Hickman Broviac ;

- les cathéters situés entièrement sous la peau comme les chambres à cathéter implantable (CCI) qui constituent le matériel le plus souvent choisi pour la délivrance d'une polychimiothérapie en plusieurs cycles thérapeutiques successifs.

Le choix dépend des conditions générales propres au patient (état hémostatique, antécédents de thrombose veineuse) et du type de traitement en projet. Ces dispositifs permettent par ailleurs la réalisation de prélèvements sanguins en épargnant le réseau veineux périphérique. Lors de l'injection, il est impératif d'utiliser des seringues de volume suffisant pour éviter toute hyperpression dans le cathéter susceptible de provoquer une désinsertion ou une rupture du cathéter avec l'éventualité de sa migration dans les cavités cardiaques droites. De même, il est impératif d'utiliser des aiguilles adaptées, type aiguille de Huber, qui n'ont pas d'effet « emporte-pièce » dans la membrane du DIVLD.

En cas d'obstruction, il est vivement déconseillé de tenter une injection en force ; le branchement d'un flacon de sérum salé isotonique permet d'observer le débit lors des changements de position, de la toux, de l'inspiration profonde, en vérifiant l'existence d'un retour sanguin lors de l'abaissement du flacon. Si aucun débit de perfusion n'est observé, la désobstruction se fait par aspirations successives à l'aide d'une seringue de petit volume avec clampages entre les aspirations, avec l'adjonction éventuelle de 1 000 U d'héparine à bas poids moléculaire ou d'un fibrinolytique (urokinase, Actosolv<sup>®</sup> ou alteplase, Actilyse<sup>®</sup>) laissés en place une heure dans la chambre.

Le DIVLD peut être conservé en place même après l'arrêt du traitement. Son entretien ne fait pas l'objet d'un consensus absolu mais il est habituel de proposer pour éviter la survenue d'une obstruction thrombotique un rinçage mensuel du DIVLD par 5 ml de sérum hépariné (100 unités/ml) et un lavage avec 20 ml de sérum salé isotonique après prélèvement sanguin. La prescription d'un traitement anticoagulant par voie générale pour éviter le risque de thrombose du DIVLD et pour réduire le risque thrombotique général chez un patient porteur à la fois d'une tumeur évolutive et d'un dispositif intravasculaire, n'est pas consensuelle.

L'ablation du dispositif se fait habituellement au bloc opératoire, sous anesthésie locale pour les cathéters tunnelisés à manchon et les chambres implantables. Il est à noter que l'axe veineux siège du cathétérisme ne sera plus utilisable dans l'avenir pour la mise en place d'un nouveau DIVLD.

#### • **Complications des DIVLD**

##### *Complications infectieuses*

Les complications infectieuses sont les plus fréquentes (entre 5 et 10 %) se traduisant par un érythème cutané de la zone d'implantation de la chambre ou de l'orifice du cathéter avec parfois un écoulement plus ou moins louche, par un syndrome fébrile survenant notamment lors de l'utilisation du dispositif. Les infections peuvent naître à partir du matériel lui-même ou être le résultat de la greffe sur le dispositif d'une bactériémie. Les germes les plus souvent rencontrés sont des staphylocoques, des streptocoques, des entérobactéries ou des levures. Le diagnostic est apporté par les hémocultures réalisées à la fois au niveau du dispositif et au niveau d'une veine périphérique à titre comparatif.

Le risque est qualifié de faible quand l'infection est cliniquement non compliquée et due à un germe peu agressif (staphylocoques à coagulase négative, entérobactéries sensibles), intermédiaire si le germe est plus virulent (staphylocoques aureus, levures), élevé s'il existe des signes cliniques graves (choc septique, fièvre persistante malgré l'antibiothérapie, signes infectieux locaux importants, autres foyers infectieux à distance).

Le retrait du cathéter est impératif en cas de forme compliquée s'il n'y a pas d'autre cause évidente d'infection, s'il existe des signes infectieux locaux, si la perfusion déclenche un accès fébrile brutal. Sa conservation n'est possible que si le risque est jugé faible et que le maintien du cathéter est indispensable pour la poursuite du traitement en cours après une antibiothérapie par voie systémique avec des «verrous» administrés par le dispositif (dans 2 ml : vancomycine 1-5 mg/ml, amikacine 2-5 mg/ml, gentamicine 5 mg/ml, laissés en place 8 à 12 heures) et par une voie veineuse périphérique. Le respect des procédures d'asepsie lors des manipulations du DIVLD constitue la meilleure démarche de prévention.

#### *Complications thromboemboliques*

Elles peuvent être favorisées par l'évolution et le traitement de la maladie cancéreuse notamment s'il existe une masse médiastinale compressive ou des troubles paranéoplasiques de l'hémostase (CIVD). En fait, le facteur thrombotique principal est lié au cathéter lui-même (diamètre, nombre de lumières) et à sa position qui, idéalement, doit être située à la jonction oreillette droite/veine cave supérieure. Cliniquement, la thrombose peut être suspectée en raison de l'existence d'un fébricule à 38 °C, d'un œdème cervical, d'un gros bras douloureux, d'un comblement du creux sus-claviculaire, de l'apparition d'une circulation collatérale thoracique antérieure voire d'un syndrome cave. Un simple dysfonctionnement du DIVLD peut également faire suspecter une thrombose. L'écho-doppler est l'examen diagnostique clé, complété d'un scanner pour topographier la thrombose. Le cliché thoracique est utile pour connaître la position du cathéter. Le traitement fait habituellement appel à un traitement anticoagulant souvent prolongé et ne nécessite pas le retrait systématique du cathéter s'il est en bonne position et non infecté.

#### *Complications mécaniques*

- Rupture du cathéter soit spontanée, soit surtout lors d'une manœuvre de désobstruction intempestive sous pression.
- Nécrose cutanée lors d'une extravasation de produits vésicants (douleur lors de l'injection et signes locaux : rougeur, empatement, œdème) (voir chapitre 2. Effets tégumentaires des traitements, p. 85).

## **Traitement par irradiation**

### ***Rappel physique***

#### **☐ Les types de radiations ionisantes utilisées en médecine humaine**

Les radiations ionisantes (RI) utilisées en clinique sont le plus souvent des photons (radiations électromagnétiques dépourvues de masse mais se dépla-

çant à la vitesse de la lumière) qu'il s'agisse de rayons X (produits par des accélérateurs linéaires) ou de photons  $\gamma$  produits par la désintégration de corps radioactifs. L'irradiation peut provenir d'une source externe à l'organisme (radiothérapie externe) ou située à l'intérieur du corps (curiethérapie).

#### □ **Les moyens de production**

Les corps radioactifs ne sont plus utilisés aujourd'hui que pour les techniques de curiethérapie ( $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ , pour l'essentiel) et les explorations diagnostiques de médecine nucléaire. L'essentiel de la radiothérapie des cancers est réalisé par les faisceaux de photons issus des accélérateurs linéaires.

#### □ **Interaction avec la matière**

Les radiations ionisantes (RI) cèdent leur énergie à la matière vivante et peuvent ainsi rompre directement les liens chimiques moléculaires (effet direct). Les cellules étant constituées de près de 80 % d'eau, la majorité des interactions survient dans l'eau produisant ionisation et fragmentation moléculaires avec production de radicaux libres (radiolyse de l'eau) dont la quantité dépend en grande partie de la teneur en oxygène du milieu. La dose déposée et absorbée dans la matière est exprimée en joules par kilogramme de matière (J/kg) ou grays (Gy).

Les photons (rayons X) de haute énergie produits par les accélérateurs (6 à 18 MeV) n'entraînent d'ionisations qu'à une certaine distance de l'entrée cutanée ce qui permet une préservation relative des plans superficiels. La dose maximale est délivrée à une profondeur d'autant plus importante que l'énergie des photons incidents est élevée.

### ***Effets biologiques des photons utilisés en radiothérapie***

Quand le faisceau de RI entraîne un dépôt d'énergie à proximité de structures cellulaires sensibles comme l'ADN, la mort cellulaire survient le plus souvent à la mitose suivante, les dégâts induits empêchant une division normale. Cet effet est d'autant plus fréquent que la dose est importante. Toutefois, un certain nombre de lésions est réparable (par exemple, la rupture d'un seul brin d'ADN) et compatible avec la division cellulaire suivante. Si la réparation a été complète, il n'y a pas d'anomalie dans la descendance cellulaire, mais si elle a été imparfaite elle donne alors naissance à une mutation. Les effets anti-tumoraux de l'irradiation procèdent en fait de trois mécanismes différents : la mort mitotique décrite précédemment, l'apoptose, ou mort cellulaire programmée (mécanisme physiologique normal pouvant également être induit par les RI) et l'arrêt de la progression dans le cycle cellulaire conduisant à une différenciation définitive qui évoque un processus de vieillissement cellulaire sans avenir mitotique. Le comportement d'une population cellulaire après irradiation est expérimentalement traduit sous la forme de courbes dites de « survie cellulaire » dont l'expression mathématique permet de définir des paramètres caractéristiques de la population étudiée suivant la réponse observée, précoce ou tardive.

## ☐ Influence du fractionnement

Le fractionnement de l'irradiation a une influence majeure sur les effets biologiques constatés.

### • Réparation cellulaire et fractionnement de l'irradiation

Si le temps entre deux irradiations est suffisamment long pour permettre la réparation des dégâts subléthaux, chaque fois tout ou partie de la perte cellulaire sera compensée faisant au total qu'une dose donnée fractionnée de façon quotidienne entraînera moins de dégâts cellulaires que la même dose délivrée en une fois. L'obtention par ce seul phénomène d'un index thérapeutique favorable suppose que le temps entre deux fractions d'irradiation ne permet pas une réparation cellulaire aussi complète dans la tumeur que dans les tissus sains. Ainsi, le fractionnement de l'irradiation procure un effet protecteur relatif sur les tissus sains à renouvellement lent mais oblige cependant à augmenter la dose totale pour obtenir un effet antitumoral équivalent du fait de la repopulation tumorale entre les fractions.

### • Repopulation, redistribution

Si entre deux fractions d'irradiation, les populations normales ont une activité cinétique plus importante que celles de la tumeur, il apparaîtra un index thérapeutique favorable par ce seul phénomène. Il faut remarquer que dans la situation inverse, une tumeur peut rester apparemment stable pendant une irradiation alors qu'elle est en fait sensible, mais que sa repopulation entre chaque fraction compense les pertes liées à l'irradiation.

### • Réoxygénation, effet oxygène

L'existence fréquente d'une sous-population hypoxique dans les lésions tumorales constitue un obstacle *a priori* à l'obtention d'une sensibilité tumorale importante. Le fractionnement de l'irradiation permet une réoxygénation progressive. En effet, les cellules les mieux oxygénées (le plus souvent périphériques) sont préférentiellement détruites lors de la première irradiation. Ceci entraîne une diminution du volume lésionnel, rapprochant les cellules hypoxiques de la vascularisation périphérique et permettant ainsi leur réoxygénation. Ainsi, au fil du fractionnement, la sous-population hypoxique va se trouver progressivement de mieux en mieux oxygénée et donc plus radiosensible, phénomène qu'il est impossible d'obtenir lors d'une irradiation en dose unique.

## ☐ Radiosensibilisants et radioprotecteurs

Le radiosensibilisant le plus efficace est l'oxygène, mais il est difficile d'en augmenter par des moyens physiques la pression partielle au sein des tumeurs. De ce fait, l'utilisation de composés chimiques oxymimétiques a fait l'objet de multiples travaux de recherche jusqu'ici peu concluants. À l'heure actuelle, les radiosensibilisants les plus utilisés sont en fait des molécules chimiothérapeutiques conduisant à des associations radiochimiothérapeutiques simultanées. Les nouvelles molécules ciblant une voie protéique anormale spécifique des cellules tumorales sont susceptibles d'inter-réagir avec les RI soit dans le sens

de la protection soit dans le sens de la sensibilisation : le rituximab (Rituxan<sup>®</sup>), le trastuzumab (Herceptine<sup>®</sup>) et l'imatinib mesylate (Glivec<sup>®</sup>) font l'objet d'essais cliniques en cours.

#### ☐ **Les effets tissulaires**

##### • **Effets aigus**

Les effets aigus de l'irradiation sont ceux qui résultent des dommages induits directement au niveau des cellules parenchymateuses radiosensibles et qui surviennent pendant ou au cours des trois mois suivants le traitement. Lors d'une irradiation, les effets immédiats ou aigus concernent essentiellement la muqueuse et plus particulièrement les cellules souches en prolifération à forte activité cinétique, alors que les cellules fonctionnelles sont initialement peu concernées ce qui explique l'absence habituelle de symptômes immédiats. Ensuite au fur et à mesure de la déplétion cellulaire des compartiments souche et de prolifération, la desquamation obligatoire des cellules fonctionnelles entraîne un déficit cellulaire non compensé, générateur de troubles cliniques (diarrhée, épidermite, cytopénie par exemple). Si le tissu n'est pas réirradié, l'activité cinétique des cellules survivantes permettra la restitution du tissu.

Cependant, dans le même temps, le tissu sous-épithélial a été concerné par l'irradiation ce qui entraîne des modifications de la barrière hémato-tissulaire avec trans-sudation plasmatique et œdème, activation fibroblastique, le tout pouvant conduire à une perturbation voire à une occlusion de la perfusion vasculaire artérioveineuse. C'est par ce biais que la muqueuse sus-jacente est éventuellement menacée à terme bien qu'elle ait été cellulièrement reconstituée. Il s'agit là du principal mécanisme d'apparition des effets tardifs de l'irradiation qui sont donc essentiellement d'origine vasculaire, pouvant survenir plusieurs mois voire années après le traitement initial. Ils représentent l'essentiel des risques de la radiothérapie sur les tissus sains.

Un autre modèle tissulaire, type SNC, n'est fait que d'un type cellulaire parenchymateux, de cinétique spontanée nulle ou quasi-nulle. De ce fait, lors de l'irradiation, il n'y aura pratiquement aucun effet aigu cliniquement perceptible autre que l'œdème dû à l'irradiation des tissus de soutien (vaisseaux, glie). Ceci n'empêche pas que les mêmes risques que précédemment existent au niveau de la vascularisation avec éventuelle survenue tardive de complications graves.

##### • **Effets tardifs**

Les effets tardifs sont définis comme ceux survenant 3 mois ou plus après le traitement. Tous les organes peuvent être concernés à travers des mécanismes faisant débat : altération de la microvascularisation, altération directe des cellules parenchymateuses, ou plus probablement une combinaison des deux. Pour chaque tissu sain il a été précisé le niveau de dose susceptible d'entraîner respectivement 5 % et 50 % de complications tardives à 5 ans ( $TD_{5/5}$ ,  $TD_{50/5}$ ), l'irradiation étant délivrée de façon fractionnée selon le schéma thérapeutique classique, à savoir 1 séance quotidienne de 2 Gy, 5 séances par semaine, avec un faisceau de photons d'énergie supérieure à 1 MeV (tableau 1.II. Effets tardifs des radiations ionisantes sur les tissus sains).

Tableau 1.II. Effets tardifs des radiations ionisantes sur les tissus sains

Type cellulaire ou tissu cible	Type de complication	TD <sub>5/5</sub> et TD <sub>50/5</sub> (grays)
Tissu lymphoïde	Lymphopénie	2-10
Testicule	Stérilité	1-2
Ovaire	Stérilité	6-10
Moelle osseuse	Cytopénie sévère	3-5 (en fonction du volume irradié)
Cristallin	Cataracte	6-12
Moelle osseuse	Aplasie aiguë	15-20 (en fonction du volume irradié)
Rein	Néphroangiosclérose	20-25
Poumon	Pneumonie, fibrose	20-30
Foie	Hépatopathie sévère	30-40
Cœur	Péricardite, pancardite	45-50
Œsophage	Sténose	55-60
Estomac	Ulcère	50-60
Rectum	Ulcère hémorragique	60-70
Vessie	Cystite atrophique hémorragique	65-75
Thyroïde	Hypothyroïdie	45-65
Intestin	Nécrose	50-55
Œil	Kératite	50-60
Œil	Dégât rétinien	45-60
Moelle épinière (5 cm)	Myélopathie	45-50
Glandes salivaires	Xérostomie	40-70
Cerveau	Nécrose	60-70
Peau (10 × 10 cm)	Nécrose	60-80
Muqueuse	Ulcère	65-75
Os adulte	Fracture	65-70
Pancréas	Pancréatite	>70

En conclusion, les effets aigus cliniques sont le fait des tissus normaux à haute activité cinétique et sont en règle réversibles sans séquelles. Par contre, les effets tardifs constituent le risque thérapeutique majeur, leur survenue étant sans relation avec l'importance des effets aigus qui peuvent avoir été complètement absents lors de l'irradiation de tissus sains à activité cinétique faible ou nulle.

### ☐ **Carcinogénèse**

Les RI sont des carcinogènes reconnus par de multiples travaux expérimentaux et épidémiologiques. Les caractéristiques essentielles de ce risque sont le long délai avant leur apparition (5 à 10 ans pour les leucémies, 25 à 30 ans pour les tumeurs solides) et l'influence de l'âge lors de l'exposition (l'irradiation dans l'enfance est plus carcinogénétique que chez l'adulte). La fréquence des cancers radio-induits augmente avec la dose jusqu'à un certain point au-delà duquel la fréquence diminue vraisemblablement parce que les effets létaux prennent le pas sur les dégâts dont la réparation imparfaite conduit à l'apparition de mutations carcinogénétiques. En terme de radioprotection, la notion de seuil de carcinogénicité est récusée en application du principe de précaution qui veut que toute dose, quelle que soit son importance, soit potentiellement carcinogénétique ce qui rend la radioprotection du public particulièrement complexe et difficile ne serait-ce qu'au regard de l'irradiation naturelle ou de l'irradiation médicale diagnostique dont les bienfaits ne sont plus à démontrer. Toutefois, tout ce qui peut contribuer à réduire les doses délivrées à la population est certainement bienvenu.

### **Principes d'utilisation thérapeutique des RI**

#### ☐ **La radiosensibilité d'une tumeur est nécessaire à sa curabilité par irradiation mais elle n'est pas suffisante**

En effet, bon nombre de tumeurs très sensibles aux radiations ne sont pas pour autant guéries par irradiation seule (leucémies, cancer pulmonaire à petites cellules, par exemple). Il faut pour que la curabilité soit obtenue que la quantité d'irradiation nécessaire pour stériliser la tumeur soit également compatible avec la survie fonctionnelle des tissus sains inévitablement irradiés et ce au prorata de leur importance pour la survie de l'individu. Un des éléments fondamentaux de cette tolérance des tissus sains est, au-delà de la dose elle-même, l'importance du volume tissulaire irradié (tableau 1.III. Relation entre la dose délivrée, le volume tumoral et le taux de contrôle local obtenu par la radiothérapie).

On voit donc qu'un des obstacles à la curabilité d'une tumeur est constitué par son volume (local, régional et/ou métastatique) qui, quand il augmente, induit obligatoirement pour la technique balistique qu'est l'irradiation une augmentation du volume de tissu sain irradié et donc une diminution de sa tolérance aiguë mais surtout tardive pour une dose donnée. En outre, l'apparition rapide d'une sous-population hypoxique intratumorale lors de l'augmentation du volume lésionnel a également pour effet l'augmentation de la dose nécessaire à la destruction cellulaire. Ceci explique, que sauf sensibilité tumorale intrinsèque particulière (séminome testiculaire, lymphome) seules les tumeurs de petit volume ont une bonne chance d'être guéries par irradiation exclusive sans effets secondaires majeurs (cancers cutanés, cancer glottique, petits cancers du col utérin). Dans les autres cas, il sera nécessaire chaque fois que possible d'associer un autre traitement dans le but essentiel de diminuer le volume tumoral (chirurgie, parfois chimiothérapie).

**Tableau 1.III.** Relation entre la dose délivrée, le volume tumoral et le taux de contrôle local obtenu par la radiothérapie

<i>Dose (Gy)</i>	<i>Type tumoral</i>	<i>Volume</i>	<i>Taux de contrôle (%)</i>
50	Carcinome épidermoïde, ADK	Maladie infraclinique (moins de 10 <sup>6</sup> cellules)	95
60	Carcinome épidermoïde	< 2 cm > 4 cm	85 50
65	Carcinome épidermoïde	2-4 cm	70
70	Carcinome épidermoïde, ADK	2-4 cm > 4 cm	90 60
> 75	Carcinome épidermoïde	> 4 cm	90

Dose : 2 GY/fraction/jour, 5 fractions/semaine

☐ **L'obtention d'un effet différentiel net entre les effets des RI sur la tumeur d'une part et sur les tissus sains de l'autre, passe obligatoirement par le fractionnement de l'irradiation**

En effet, c'est au fil des quantités successives de dose délivrée qu'apparaît la différence dans les capacités de réparation et de repopulation cellulaires entre les tissus sains et les tumeurs. Ainsi, progressivement, le tissu tumoral se réduit alors que les tissus sains restent dans un état anatomique et fonctionnel le plus près possible de la normale. Par ailleurs, les tumeurs comportant presque toutes une part de cellules plus ou moins privées d'oxygène, le fractionnement permettra d'obtenir progressivement une réoxygénation de ce contingent le rendant peu à peu de plus en plus sensible à l'irradiation. De ce fait toutes les irradiations à visée curative sont fractionnées, celles à visée palliative, purement symptomatiques, pouvant se permettre de n'être que paucifractionnées voire délivrées en dose unique. Il est à remarquer que le fractionnement quotidien classique ne répond pas idéalement à toutes les situations cliniques et biologiques, et qu'il est nécessaire de faire appel dans certains cas à des fractionnements dits « altérés » comme par exemple l'hyperfractionnement quotidien.

☐ **Les risques les plus importants de l'irradiation thérapeutique au niveau des tissus sains ne sont pas aigus mais tardifs**

Les effets aigus de l'irradiation sont essentiellement liés à la perte cellulaire transitoire au niveau des épithéliums (peau, muqueuses) qui si elle est gardée dans des limites acceptables (fonctions de la dose et du volume irradié) ne laisse pas de séquelles. En revanche les effets tardifs de l'irradiation portent essentiellement sur la vascularisation tissulaire qui, en cas de détérioration importante, donne des séquelles irréversibles dont la gravité dépend de leur étendue et de l'organe en cause. Ces effets peuvent survenir de 6 à 24-36 mois après l'irradiation et ne peuvent être prévenus que par la détermination initia-

lement correcte du plan de traitement en termes de dose, de volume irradié et de fractionnement.

- **Toute association de l'irradiation à un autre traitement, chirurgical et/ou chimiothérapique, est susceptible d'améliorer la performance vis-à-vis du contrôle tumoral définitif mais comporte toujours un risque accru d'effets secondaires aigus et/ou tardifs**

Il est donc très important que chaque geste thérapeutique ait une justification incontestable dans le plan thérapeutique initial qui ne doit pas être une simple addition mais bien plus une association thérapeutique vraie. Ainsi, la réduction initiale du volume tumoral macroscopique est souvent confiée à la chirurgie, la maladie résiduelle « microscopique » ou infraclinique locorégionale étant prise charge par la radiothérapie.

L'application de ces principes généraux à la prescription radiothérapeutique quotidienne suppose également l'utilisation optimale des moyens disponibles pour obtenir l'arrangement balistique optimal en particulier pour tenir compte de l'épargne des tissus sains. À l'heure actuelle, la gamme des faisceaux d'irradiation disponibles permet de couvrir l'essentiel des situations cliniques usuelles. La connaissance précise de leurs caractéristiques physiques est indispensable lors de la préparation du plan de traitement même si les systèmes informatisés modernes permettent de confier une grande part du travail d'optimisation à la machine.

### **Stratégie thérapeutique**

L'ensemble des éléments précédents augmentés de l'évaluation clinique et psychologique du patient, de ses antécédents pathologiques, concourent à la définition du plan thérapeutique dont on peut proposer trois catégories schématiques :

- Curabilité hautement probable : tumeur de petit volume ou de radiosensibilité intrinsèque très élevée, siégeant à distance d'un organe critique vital majeur chez un patient en bon état général. Le traitement sera alors obligatoirement fractionné et utilisera tous les développements techniques pour atteindre le niveau de dose optimal avec le risque minimum d'effets secondaires tardifs.
- Curabilité impossible : tumeur métastatique. L'objectif est alors essentiellement symptomatique, l'irradiation pouvant être concentrée. Dans certains cas, c'est l'état général du patient qui fait l'indication palliative plus que l'évaluation de la tumeur elle-même. Environ un tiers des irradiations thérapeutiques rentrent dans ce cadre.
- Curabilité aléatoire : tumeur localement évoluée ou de radiosensibilité intrinsèque faible, justifiant le plus souvent une association thérapeutique avec la chirurgie, la chimiothérapie ou les deux, nécessitant de délivrer une dose importante sur un volume conséquent. Le risque d'effets secondaires est alors élevé mais peut être considéré comme acceptable compte tenu de la difficulté prévisible à obtenir une guérison. L'irradiation est toujours frac-

tionnée et doit tenir compte des effets induits par les autres traitements susceptibles d'aggraver le risque d'effets secondaires aigus et tardifs.

### **Les étapes d'un traitement par irradiation externe**

La mise en œuvre d'un traitement par irradiation comporte une succession d'étapes toutes interdépendantes, chacune d'elle participant à la qualité du traitement et par voie de conséquence à sa performance.

#### **❑ Indication de radiothérapie**

Elle est le fruit de l'évaluation médicale initiale et de la RCP préalable à tout traitement oncologique. L'indication précise l'objectif thérapeutique, curatif ou palliatif, et l'association ou non à d'autres traitements (chirurgie, chimiothérapie) délivrés de façon successive ou simultanée.

#### **❑ Détermination du volume-cible**

La radiothérapie étant un traitement balistique, la détermination précise de la cible tumorale est indispensable. Elle fait appel à l'examen clinique et aux moyens actuels d'imagerie (scanner, IRM, TEP), mais peut également découler des constatations peropératoires et histologiques en cas d'irradiation postopératoire. La détermination du volume tumoral est indissociable de celle des organes sains susceptibles d'être concernés par l'irradiation.

#### **❑ Choix de la technique d'irradiation**

En fonction du volume tumoral à traiter, de sa situation anatomique dans l'organisme, de sa proximité ou non avec des organes sains sensibles, de la dose à délivrer, de la morphologie du patient, etc. le choix se porte sur tel ou tel type de faisceau d'irradiation disponible, chacun étant caractérisé par son énergie, sa taille et la dose qu'il apporte. Dans la plupart des cas, il est choisi une combinaison de plusieurs faisceaux dont la contribution cumulée est simulée sur les images, obtenues au préalable (par le scanner notamment), de la tumeur et des tissus sains avoisinants : c'est la dosimétrie. Il est aujourd'hui possible de demander au calculateur de proposer le nombre, l'énergie et la contribution respective des faisceaux en lui donnant comme information de départ le volume tumoral à irradier, la dose à délivrer et la dose à ne pas dépasser au niveau de chacun des tissus sains concernés par le traitement. On parle alors de « *planning inverse* » permettant d'obtenir une irradiation dite « conformationnelle ».

#### **❑ Mise en traitement**

Quand le plan thérapeutique précédent est validé, il est traduit sur l'appareil de traitement sous lequel le patient est installé. Toutefois avant que le traitement ne débute, la géométrie des faisceaux est vérifiée soit par des clichés soit par une image directement formée par le faisceau d'irradiation (imagerie dite « portale », pour « *port* » qui signifie champ en anglais). Par ailleurs, la dose

résultante, calculée à l'étape précédente, est vérifiée par la mise en place de capteurs sur le patient lui-même (dosimétrie « *in vivo* »).

#### □ **Déroulement du traitement**

Les traitements sont fractionnés, le plus souvent en séances quotidiennes durant quelques minutes, 5 jours par semaine, chaque séance délivrant une fraction de la dose totale prescrite. Chaque fois, le patient est placé exactement dans la même position que celle utilisée lors de l'imagerie préthérapeutique et donc de la dosimétrie prévisionnelle. Ce repositionnement peut nécessiter le recours à des moyens de contention divers (moulages personnalisés thermoformés, par exemple). Toute modification du traitement entraîne la reprise de l'ensemble des étapes précédentes. Pendant le traitement qui occupe généralement plusieurs semaines, les effets aigus de l'irradiation font l'objet d'un suivi médical régulier et d'une prise en charge symptomatique (voir chapitre 2. Suivi et accompagnement pendant le traitement, p. 66).

#### ***Nouvelles modalités, développements prospectifs***

Elles ont toutes pour but d'améliorer l'index thérapeutique en jouant sur les différents paramètres de l'irradiation : nature des faisceaux, dose totale et par fraction, fractionnement, adjonction de médicaments, adaptation de la balistique, etc. :

- modifications du fractionnement : hyperfractionnement, fractionnement accéléré, visant à améliorer la radiosensibilité tumorale ou la radiotolérance des tissus sains, ou les deux ;
- association irradiation externe et curiethérapie ou curiethérapie exclusive, la curiethérapie apportant un complément de dose au contact direct de la tumeur quand elle est accessible, permettant ainsi une épargne relative des tissus sains ;
- radiosensibilisants des cellules hypoxiques visant à contourner l'effet négatif de l'hypoxie ;
- associations thérapeutiques multiples avec la chirurgie et la chimiothérapie, pouvant être successives voire simultanées (irradiation peropératoire, radiochimiothérapie) ;
- mise au point de tests biologiques prédictifs de la radiosensibilité tumorale à partir d'échantillons biopsiques ;
- mise au point de techniques de grande précision balistique comme l'irradiation cérébrale en conditions stéréotaxiques ou la radiothérapie dite « conformationnelle », aujourd'hui guidée par l'imagerie pendant l'irradiation thérapeutique, visant à diminuer le plus possible le volume de tissu sain irradié et permettant ainsi soit d'augmenter la dose à la tumeur soit de diminuer le taux d'effets secondaires indésirables à niveau de dose constant. Une irradiation « conformationnelle » peut être obtenue en faisant varier l'intensité des faisceaux en fonction de leur incidence (irradiation en modulation d'intensité) ;
- utilisation de faisceaux corpusculaires (protons, ions carbone) présentant une distribution balistique particulière et surtout des effets cellulaires ne dépendant plus de la teneur en oxygène du milieu.

## Traitements médicamenteux

### Chimiothérapie

La chimiothérapie est le moyen thérapeutique le plus récemment introduit dans l'éventail thérapeutique cancérologique mais elle a fait l'objet de développements très importants et rapides aux cours des deux dernières décennies. Longtemps essentiellement réservée au traitement des maladies métastatiques, elle participe aujourd'hui également aux phases initiales du traitement notamment en association avec la radiothérapie. Par ailleurs, elle a transformé radicalement le pronostic d'un certain nombre d'affections tumorales particulièrement chimiosensibles.

#### □ Les applications cliniques de la chimiothérapie

La plupart des patients recevant une chimiothérapie sont porteurs d'une maladie métastatique avérée. Toutefois, il existe plusieurs cadres différents de prescription des médicaments cytotoxiques notamment celui correspondant à un traitement dit « adjuvant » c'est-à-dire ayant pour but d'améliorer la performance des traitements locaux (chirurgie) ou locorégionaux (radiothérapie) en traitant la maladie métastatique à son plus faible niveau de développement, c'est-à-dire quand elle est imperceptible mais que le risque de sa présence effective est substantiel. Pour qu'il soit possible de prescrire une chimiothérapie adjuvante, il est nécessaire que plusieurs conditions soient réunies :

- il existe une chimiothérapie efficace sur la pathologie traitée ;
- la maladie primitive est localement curable par chirurgie et/ou radiothérapie ;
- la chimiothérapie doit débiter le plus rapidement après le traitement local et doit être prescrite pour une durée limitée de temps, le plus souvent avec une modalité intermittente.

Les cancers bénéficiant objectivement d'une chimiothérapie adjuvante sont la tumeur de Wilm's de l'enfant, l'ostéosarcome, certains cancers du sein et certains cancers colorectaux.

Une deuxième stratégie adjuvante est représentée par la chimiothérapie dite « néoadjuvante » où le traitement est administré en première intention avant la prise en charge locale de la maladie primitive pour traiter au plus tôt une éventuelle maladie métastatique infraclinique d'une part et d'autre part participer au traitement de la maladie connue en place dont la chimiosensibilité est ainsi testée. En outre, la régression tumorale éventuelle peut permettre la réalisation de traitements plus conservateurs que ce qu'ils auraient été lors d'une chirurgie de première intention avec cependant le risque d'un geste trop étroit. Les inconvénients de cette approche résident dans le fait que certaines tumeurs peuvent grossir pendant le traitement et que, par ailleurs, les données anatomopathologiques obtenues lors de la chirurgie sont difficilement interprétables. Les tumeurs pour lesquelles la chimiothérapie « néoadjuvante » apporte un bénéfice objectif sont les sarcomes des parties molles de haut grade, les ostéosarcomes, les carcinomes du canal anal, vésicaux, laryngés, œsophagiens ou mammaires quand ils sont localement évolués ou très évolutifs.

Même si, dans la plupart des cas, l'indication de chimiothérapie repose sur la constatation d'une maladie avancée ou métastatique, un petit groupe de tumeurs est régulièrement guéri par la chimiothérapie dans cette indication de nécessité : le choriocarcinome placentaire, la MdH, les tumeurs germinales du testicule, les leucémies aiguës lymphoïdes, certaines formes de LMNH, la leucémie à tricholeucocytes. Beaucoup plus exceptionnellement d'autres tumeurs sont guéries par la chimiothérapie comme la leucémie myéloïde aiguë, les ADKs ovariens et les cancers pulmonaires à petites cellules.

L'efficacité du traitement est appréciée par le taux de réponse qui idéalement conduit à une réponse complète à la fois clinique, radiologique et éventuellement biologique. Toutefois, cette situation ne correspond pas le plus souvent à la disparition effective de la maladie métastatique qui persiste sous une forme imperceptible faisant le lit de la reprise évolutive ultérieure. Les réponses partielles correspondant au moins à une réduction de 50 % du volume tumoral améliorent habituellement les symptômes sans pour autant augmenter sensiblement la durée de survie. La poursuite du traitement répond alors à un objectif palliatif qui doit prendre en compte les effets délétères induits qui habituellement deviennent progressivement plus importants que les bénéfices symptomatiques.

#### ❑ **Polychimiothérapie**

Dans l'immense majorité des cas, la combinaison de plusieurs médicaments cytotoxiques est plus efficace que l'administration d'un seul. La détermination des associations médicamenteuses répond à plusieurs conditions :

- seuls les médicaments ayant montré une efficacité vis-à-vis de la pathologie en cause peuvent être incorporés dans une polychimiothérapie ;
- les médicaments associés doivent être chacun prescrits à leur niveau de dose optimal ce qui implique qu'il n'y ait pas de toxicité similaire entre les différents composants ;
- les mécanismes d'action des médicaments doivent être différents les uns des autres, ce qui peut être difficile à obtenir complètement ;
- l'association thérapeutique doit pouvoir être répétée dans le laps de temps le plus court possible permis par la toxicité limitante, la neutropénie par exemple.

#### ❑ **Effets cellulaires de la chimiothérapie**

Le volume tumoral et la cinétique de division cellulaire sont les deux paramètres majeurs influençant la curabilité des tumeurs par la chimiothérapie. Ainsi les tumeurs présentant l'activité cinétique la plus importante sont les plus sensibles et parfois les plus curables par la chimiothérapie, le volume tumoral (c'est-à-dire le nombre de cellules tumorales), la résistance cellulaire biochimique aux médicaments et la dose administrée de médicament venant moduler l'efficacité finale. Toutefois, la plupart des tumeurs sont faites d'une population cellulaire maligne hétérogène dont la sensibilité aux cytotoxiques est diverse, conduisant à la proposition de protocoles différents administrés de

façon séquentielle ou alternée. Le maintien d'un niveau de dose et d'un rythme d'administration optimaux est un élément important de l'efficacité finale, l'adjonction de facteurs de croissance hématopoïétiques pouvant faciliter l'obtention de cet objectif. La chimiorésistance d'une tumeur peut avoir des causes multiples intrinsèques, pharmacologiques (accès vasculaire insuffisant, excrétion trop importante, inactivation métabolique, etc.) mais également acquises au cours du traitement en raison de l'hétérogénéité tumorale permettant la sélection de clones cellulaires chimiorésistants et/ou à cause de l'instabilité génétique des cellules néoplasiques qui développent des mécanismes de résistance pouvant concerner plusieurs médicaments de façon croisée (*multidrug resistance*, MDR).

#### □ Le choix du protocole de chimiothérapie

Cette décision thérapeutique suppose une connaissance complète de l'état clinique du patient, de ses antécédents et des pathologies associées qu'il présente, ainsi que de la pathologie en cause :

- âge physiologique du patient : l'âge altère les réserves hématopoïétiques médullaires, les capacités d'absorption digestive, de métabolisme hépatique et d'excrétion rénale; la décision d'administrer une chimiothérapie chez un patient âgé suppose que le bénéfice attendu est substantiel justifiant la prise de risque inhérente à un tel traitement;
- score de performance : les scores de Karnofsky ou de Zubrod (tableau 1.IV. Scores de performance) donnent un reflet fiable de l'état clinique global d'un patient, la chimiothérapie étant habituellement contre-indiquée avec un score de Karnofsky inférieur à 30 % ou un score de Zubrod de 3 ou 4;
- nutrition : un niveau nutritionnel suffisant est un gage de tolérance correcte à la chimiothérapie ce qui suppose la prise quotidienne de 1 500 à 2 000 calories, niveau pouvant justifier chez certains patients une hyperalimentation compensatrice le plus souvent *per os* ou par voie entérale directe. À l'opposé, les patients en surpoids majeur doivent faire habituellement l'objet de correction de doses, la prescription en fonction de la surface corporelle réelle pouvant conduire à des toxicités majeures.

Tableau 1.IV. Scores de performance

Zubrod (OMS)	Karnofsky (%)	Définition
0	100	Asymptomatique
1	80-90	Symptomatique, mais complètement ambulatoire
2	60-70	Symptomatique, alité moins de la moitié de la journée
3	40-50	Symptomatique, alité plus de 50 % du temps, mais non grabataire
4	20-30	Grabataire

#### 40 *Suivi et accompagnement avant le traitement*

##### • **Paramètres indispensables avant prescription**

- Pathologie tumorale prouvée par biopsie.
- Lésion mesurable permettant de mesurer l'efficacité du traitement (exception : prescription adjuvante).
- Score de performance et état nutritionnel suffisants.
- Patient informé.
- Fonctions médullaires, rénales et hépatiques compatibles avec le traitement prévu.
- Évaluations particulières en fonction des médicaments choisis : échocardiographie-FEV et anthracyclines par exemple.
- Comorbidités associées : insuffisance cardiaque et anthracyclines, insuffisance respiratoire et bléomycine, diabète et corticoïdes.

##### • **Pharmacogénétique**

Certaines anomalies présentes dans la population générale peuvent conduire à des chimiotoxicités particulières. Par exemple, la déficience héréditaire en dihydropyrimidine déshydrogénase est responsable d'une toxicité cardiaque majeure du 5-FU.

#### ☐ **Voies d'administration**

La voie d'administration est le plus souvent veineuse pour éviter les incertitudes de la voie orale, liées à l'observance et à l'absorption digestive. Toutefois, la voie orale est de plus en plus fréquemment utilisée pour améliorer la qualité de vie des patients. Pour certains médicaments, notamment ceux dont l'action dépend du cycle cellulaire comme les antimétabolites, la perfusion continue apporte des avantages spécifiques. L'abord intraveineux est en règle générale assuré par un dispositif intraveineux de longue durée (voir chapitre 1. Accès vasculaires, DIVLD, p. 25) permettant un accès direct au réseau veineux profond.

#### ☐ **Règles de modifications de la posologie standard**

Certaines anomalies de l'état hématologique, des fonctions rénales ou hépatiques, peuvent conduire à modifier les posologies administrées. Ces modifications suivent des règles largement admises (tableau 1.V. Principes de modification des posologies en fonction de la toxicité observée).

#### ☐ **Critères de réponse à la chimiothérapie**

- Réponse complète : disparition de toute maladie mesurable ou évaluable y compris de ses marqueurs biologiques éventuels pour une durée d'au moins 4 semaines.
- Réponse partielle : réduction d'au moins 50 % des plus grandes dimensions des lésions mesurables pour une durée d'au moins 4 semaines, période au cours de laquelle aucune lésion ne grossit ou n'apparaît.

- Maladie stable : réduction de moins de 50 % des lésions mesurables ou augmentation de moins de 25 %.
- Maladie progressive : augmentation d'au moins 25 % des plus grandes dimensions des lésions mesurables soit à partir du début du traitement soit à partir des dimensions constatées lors d'une réponse partielle ou totale.

**Tableau 1.V.** Principes de modification des posologies en fonction de la toxicité observée

Toxicité hématologique	Neutrophiles			
	> 2 000 / 3 500	1 500-1 999 / 3 000-3 499	1 000-1 499 / 2 500-2 999	< 1 000 / 2 499
Plaquettes				
> 100 000	100	75	50	0
50 000-99 000	50	50	50	0
< 50 000	0	0	0	0
Néphrotoxicité	Clearance de la créatinine			
Médicament	> 60 ml/min	30-60 ml/min	10-30 ml/min	< 10 ml/min
Bléomycine	SC	75	75	50
Cisplatine	SC	50	Stop	Stop
Cyclophosphamide	SC	SC	SC	50
Méthotrexate	SC	50	Stop	Stop
Mitomycine	SC	75	75	50
Nitroso-urées	SC	Stop	Stop	Stop
Toxicité hépatique				
Bilirubine (mg/dL)	SGOT (UI)	Adriamycine	Daunorubicine	5-FU
< 1,5	< 60	100	100	100
1,5-3,0	60-180	75	75	100
3,1-5,0	> 180	50	50	100
5,0		Stop	Stop	Stop

SC : sans changement; 5-FU, 5-fluorouracile; SC, sans changement; SGOT, transaminase glutamo-oxaloacétique sérique

❑ **Tableau 1.VI Médicaments anticancéreux cytotoxiques**  
**Tableau 1.VI. Médicaments anticancéreux cytotoxiques**

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Altrétamine (Hexastat®)-HMM	Agent alkylant	Myélosuppression dose limitante. Neutropénie, thrombopénie, N & V. Neurotoxicité (sommolence, confusion, troubles sensitifs)	ADK ovarien réfractaire
Aziathioprine (Imurel®)	Antimétabolite analogue purinique transformé <i>in vivo</i> en 6 mercaptopurine	Myélosuppression dose limitante. N & V, diarrhée, fièvre, myalgies	Hémopathies, transplantation rénale et arthrite rhumatoïde
Bléomycine (Bléomycine®)-Bléo	Antibiotique antitumoral : cassure des brins d'ADN	Toxicité pulmonaire avec risque de fibrose irréversible; fièvre, rashes cutanés, myélosuppression, N & V	Tumeurs germinales, MdH, carcinomes épidermoïdes. Agent sclérosant des épanchements néoplasiques
Busulfan (Myléran®, Busilvex®)-BSF	Agent alkylant	Myélotoxicité cumulative. N & V. Maladie veino-occlusive à fortes doses. Troubles de la vision, confusion, somnolence	Leucémie myéloïde chronique, greffe de moelle (hautes doses)
Capécitabine (Xéroda)	Antimétabolite (prodrogue active per os)	Toxicité médullaire, érythrodysesthésie palmo-plantaire	ADKs métastatiques du sein et du colon
Carboplatine (Carboplatine®, Paraplatine®)-Carbo, CBDCA	Agent alkylant atypique entraînant des cross-links entre les brins d'ADN, avec rupture de brin lors de la replication	Toxicité médullaire (thrombopénie)	ADK ovarien, cancer du testicule, carcinomes ORL, cervico-utérins et bronchopulmonaires
Carmustine (BiCNU®)-BCNU, Bischloronitrosourée	Agent alkylant indépendant du cycle, nitrosourée	Myélosuppression lente et cumulative. N & V. Hyperpigmentation, toxicité rénale	Tumeurs cérébrales primitives, myélome multiple, MdH. LMNH
Chlorambucil (Chloraminophène®)	Agent alkylant indépendant du cycle	Myélosuppression. N & V	LLC, LMNH de faible grade, maladie de Waldenström, myélome multiple

Tableau 1.VI. Médicaments anticancéreux cytotoxiques (suite)

Nom générique (nom commercial) abréviation	Classe médicamenteuse	Effets secondaires principaux	Indications
Cisplatine (Cisplatine <sup>®</sup> )-cDDP, DDP, Cisplatinum,	Agent alkylant atypique	Néphrotoxicité limitante. Neuropathie périphérique douloureuse. N & V. Ototoxicité cumulative	Presque toutes les formes de tumeurs solides et de lymphomes
Cyclophosphamide (Endoxan <sup>®</sup> )- CTX, CPM, Cy	Agent alkylant de référence, indépendant du cycle cellulaire	Toxicité médullaire (neutropénie). N & V. Cystite hémorragique à doses élevées	Nombreuses tumeurs solides épithéliales et lymphomateuses
Cytarabine (Aracytine <sup>®</sup> )-AraC, Cytosine Arabinoside	Agent antimétabolite qui s'incorpore à l'ADN lors de la phase S, bloquant la replication	Myélosuppression souvent sévère touchant les trois lignées. N & V. Erythème cutané desquamatif. Kératoconjunctivite. Ataxie dose-dépendante pouvant être irréversible	Leucémie aiguë myéloïde et lymphoïde, LIMNH
Dacarbazine (Déticène <sup>®</sup> )-DTIC	Agent alkylant atypique, méthylant la guanine, indépendant du cycle	Toxicité médullaire : N & V sévères. Fièvre et syndrome grippal	Mélanome malin, MdH, sarcomes, neuroblastomes
Dactinomycine (Cosmegen <sup>®</sup> )- Actinomycine D, ACT-D	Antibiotique antitumoral bloquant la transcription en se fixant à l'ADN	Myélosuppression dose-limitante. N & V, érythème cutané, acné, hyperpigmentation cutanée	Tumeur de Wilms, sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, tumeurs germinales, tumeurs trophoblastiques, LAM
Daurorubicine (Céribidine <sup>®</sup> )- Rubidomycine	Antibiotique antitumoral, classe des anthracyclines, agent intercalant	Médicament vésicant obligeant à des précautions d'administration. Toxicité médullaire dose limitante. Alopecie, N & V et mucite buccale. Cardiomyopathie rare pour une dose cumulée < à 400 à 500 mg/m <sup>2</sup>	Leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques
Docétaxel (Taxotère <sup>®</sup> )	Taxane semi-synthétique inhibant la formation du fuseau mitotique en empêchant la polymérisation de la tubuline conduisant à la mort des cellules en mitose	Myélosuppression systématique et dose limitante. Alopecie, anasarque. Neuropathie périphérique fréquente. Réaction d'hypersensibilité prévenue par les corticoïdes	Cancer du sein métastatique, cancer bronchopulmonaire non à petites cellules. ADK ovarien. Carcinomes épithéliaux divers

**Tableau 1.VI. Médicaments anticancéreux cytotoxiques (suite)**

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Doxorubicine (Doxorubicine®)- Adriamycine	Antibiotique antitumoral, classe des anthracyclines, agent intercalant	Agent très vésicant, précautions d'administration évitant toute extravasation. Myélosuppression systématique dose limitante. Cardiotoxicité cumulative significative au-delà de 400- 500 mg/m <sup>2</sup> réduite par le dexrazoxane (Cardioxane®). Effets cardiaques aigus rares mais imprévisibles. N & V, diarrhée, rashes cutanés, alopecie fréquente	Grande variété de cancers : sein, sarcomes, Mdh, tumeurs pédiatriques, LMNH, ovaire
Epirubicine (Farmorubicine®)	Antibiotique antitumoral, classe des anthracyclines, agent intercalant	Myélosuppression systématique et dose limitante. Alopecie. Risque de nécrose en cas d'extravasation. N & V. Stomatite. Toxicité cardiaque peu fréquente	Chimiothérapie adjuvante après traitement local des cancers du sein
Estramustine (Estracyt®)	Association d'un oestrogène et d'un alkylant	N & V, impuissance, céphalées, gynécomastie	Cancer de la prostate
Etoposide (Etoposide®) VP-16, Epidodophyllotoxine	Alcaloïde végétal inhibant la topoisomérase II. Partiellement dépendant du cycle cellulaire	Myélosuppression (leucopénie) systématique et dose limitante. N & V, stomatite. Pas d'alopecie marquée	Tumeurs germinales, cancer bronchopulmonaires à petites cellules, lymphomes, tumeurs cérébrales
Floxuridine (FUDR®)-FdUR, Fluorodéoxyuridine	Antimétabolite analogue du nucléotide pyrimidique cycle dépendant	Administré en bolus intra-artériel, la myélosuppression est minime. Diarrhée, stomatite, N & V, cholostase	Infusion intra-artérielle pour les ADKs digestifs métastatiques au foie
Fludarabine (Fludara®)-FAMP	Antimétabolite analogue du nucléotide purique. Partiellement cycle dépendant	Neurotoxicité (cécité corticale, somnolence, coma, démyélinisation) à doses élevées. Myélosuppression moyenne limitante	Leucémie lymphoïde chronique, LMNH de faible grade

Tableau 1.VI. Médicaments anticancéreux cytotoxiques (suite)

Nom générique (nom commercial) abréviation	Classe médicamenteuse	Effets secondaires principaux	Indications
5-Fluorouracil (Fluorouracile®)-5-FU	Antimétabolite pyrimidique inhibant la thymidylate synthétase, partiellement cycle dépendant	Toxicité digestive (mucite, diarrhée). Myélosuppression diminuée par l'administration parentérale continue. Dermatite toxique et syndrome main-pied. Rarement ataxie cérébelleuse et ischémie myocardique	ADKs coliques, rectaux, pancréatiques, mammaires. Présent dans de nombreux protocoles de polychimiothérapie pour des néoplasies diverses. Utilisable en topique pour les carcinomes cutanés superficiels et diffus
Gencitabine (Gemzar®)	Antimétabolite analogue d'un nucléoside inhibant la synthèse de l'ADN. Cycle dépendant	Toxicité médullaire moyenne, N & V, fièvre	ADKs pancréatiques avancés, cancer du sein métastatique, cancer de la vessie
Hydroxy-urée (Hydrea®)- Hydrocarbamide	Antimétabolite cycle dépendant inhibant la ribonucléotide réductase indispensable à la formation de déoxyribose pour la synthèse de l'ADN	Myélosuppression habituelle dose limitante. Rashes cutanés, fièvre	Leucémie myéloïde chronique et autres maladies myéloprolifératives; Formes avancées et/ou réfractaires de mélanomes malins, cancers ovariens, ORL ou utérins
Ifosfamide (Holoxan®)	Agent alkylant indépendant du cycle	Myélosuppression, cystite hémorragique et neurotoxicité centrale (léthargie, coma, épilepsie) dose limitantes. Le Mesna prévient la cystite	Tumeurs germinales récidivantes, nombreuses autres tumeurs comme les sarcomes, les LMNH, la MdH, les ADKs du sein et de l'ovaire
Irinotécane (Campto®)-CPT-11	Inhibiteur de la topoisomérase I partiellement cycle dépendant. Camptothécine semi-synthétique	Myélosuppression (neutropénie), diarrhée, N & V, rashes cutanés, alopecie	ADKs colorectaux récidivants ou réfractaires. Cancers du poumon, de l'ovaire, LMNH
L-Asparaginase (Kidrolase®)	Enzyme naturel d'origine bactérienne (E. coli) clivant l'asparagine acide aminé essentiel indispensable à la division cellulaire	Réaction d'hypersensibilité pouvant être grave nécessitant un test à faible dose. Coagulopathie fréquente. N & V, anorexie, insuffisance rénale labile. Confusion, asthénie, pancréatite, fièvre	Leucémies aiguës myéloïde et lymphoïde, leucémies myéloïde et lymphoïde chroniques, LMNH

**Tableau 1.VI. Médicaments anticancéreux cytotoxiques (suite)**

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Lomustine (Bélostine®)-CCNU	Agent alkylant, classe des nitrosurées, indépendant du cycle	Toxicité médullaire dose limitante et cumulative. N & V. Fibrose pulmonaire à long terme	Tumeurs cérébrales primitives, MdH. Mélanome, myélome multiple, LMNH et ADK du sein
Méchloréthamine (Caryolysine®)- Moutarde azotée, HN2	Agent alkylant indépendant du cycle	Agent fortement vésicant avec risque élevé de nécrose tissulaire si extravasation. Myélosuppression dose limitante. N & V, alopecie, stérilité	Hémapathies malignes diverses et certaines tumeurs de l'enfant. Utilisation topique pour les lymphomes T
Melphalan (Alkéran®) sarcolysine, I-PAM	Agent alkylant indépendant du cycle	Myélosuppression dose limitante prolongée et cumulative. Diarrhée, stomatite	Myélome multiple. ADK ovarien. Conditionnement à la greffe de moelle, perfusion de membre
Mercaptopurine (Purinethol®), 6-mercaptopurine, 6-MP	Antimétabolite analogue purinique essentiellement phase S dépendant	Myélosuppression marquée et dose limitante. N & V, diarrhée, anorexie, stomatite. Risque rare d'hépatopathie fulminante	Leucémie aiguë lymphoblastique et autres hémapathies malignes
Méthotrexate (Méthotrexate®) Améthoptérine, MTX,	Antimétabolite antifolate bloquant la synthèse des nucléotides en inhibant la dihydrofolate réductase. Dépendant du cycle	Myélosuppression dose limitante, stomatite, diarrhée. Réactions cutanées: fibrose pulmonaire, insuffisance rénale réversible, encéphalopathie surtout après hautes doses, administration intrathécale ou irradiation cérébrale simultanée	Grande variété de néoplasies : leucémies aiguës, lymphomes, ADK du sein, de la vessie, ORL, sarcomes
Mitomycine C (Amétycine®)	Antibiotique antitumoral inhibant la synthèse de l'AFN et de l'ARN	Agent vésicant obligeant à des précautions d'administration. Myélosuppression fréquente dose limitante avec nadir retardé à 4 semaines. N & V, stomatite, rashs, fièvre. Rarement maladie veino-occlusive, syndrome hémolytique et urémique, pneumopathie interstitielle	ADKs gastriques et pancréatiques. Cancers du sein et du poumon

Tableau 1.VI. Médicaments anticancéreux cytotoxiques (suite)

Nom générique (nom commercial) abréviation	Classe médicamenteuse	Effets secondaires principaux	Indications
Mitoxantrone (Novantrone®)-DHAD, Dihydroxy-anthracène-dione	Antibiotique antitumoral classe des anthracyclines	Myélosuppression (neutropénie) dose limitante. N & V, stomatite, diarrhée. Faible cardiotoxicité, dose dépendante	Leucémie aiguë myéloblastique, carcinome prostatique. ADK du sein, LMNH, hépatocarcinome
Oxaliplatine (Eloxatine®)	Agent alkylant atypique entraînant des cross-links entre et à l'intérieur des brins d'ADN, conduisant à l'apoptose au-delà d'un certain niveau de dommage à l'ADN	Neurotoxicité : neuropathie périphérique transitoire à effet cumulatif, dose limitante. Toxicité médullaire moyenne, asthénie, N & V, diarrhée, stomatite, réactions d'hypersensibilité. Laryngospasme rare	ADK colorectaux métastatiques association avec le 5FU et la leucovorine
Paclitaxel (Paclitaxel®, Taxo®)	Taxane d'origine naturelle inhibant la dépolymérisation de la tubuline du fuseau conduisant à l'apoptose des cellules en division	Agent vésicant en cas d'extravasation. Myélosuppression (neutropénie) fréquente et dose limitante. Mucite, neuropathie périphérique cumulative mais aussi aiguë, algique, survenant pendant plusieurs jours après chaque administration. Effets cardiovasculaires (hyper ou hypotension, arythmie). Hypersensibilité réduite par les corticoïdes et les antihistaminiques. Alopécie complète. N & V, diarrhée	Traitement adjuvant, de première et deuxième ligne des ADKs du sein et de l'ovaire. Cancer du poumon, ORL et de la vessie
Pentostatine (Nipent®)	Antimétabolite analogue purinique inhibant l'adénosine déaminase, partiellement cycle dépendant	Myélosuppression dose limitante avec lymphopénie sévère. Anémie et thrombopénie fréquentes. N & V, fièvre, asthénie, anorexie, diarrhée, stomatite. Risque rare d'hépatite, de nécrose rénale tubulaire et de troubles neurologiques centraux	Leucémie à tricholeucocytes. LMNH et leucémie lymphoïde chronique
Plicamycine (Mithramycine®)	Antibiotique antitumoral partiellement cycle dépendant	Agent vésicant si extravasation. Thrombopénie et troubles de la coagulation doses limitants. N & V, stomatite, diarrhée, rashs cutanés. Nécrolyse cutanée rare	Traitement de l'hypercalcémie maligne. Tumeurs germinales et leucémie myéloïde chronique en crise blastique

**Tableau 1.VI. Médicaments anticancéreux cytotoxiques (suite)**

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Procarbazine (Natulan®)-N-methylhydrazine	Agent alkylant indépendant du cycle	Myélosuppression systématique dose limitante. N & V, rashes, photosensibilisation cutanée, anorexie, diarrhée, stomatite, pneumopathie interstitielle	MdH, LMNH, myélome multiple, tumeurs cérébrales primitives, mélanome et cancer du poumon
Streptozocine (Zanosar®)	Agent alkylant, indépendant du cycle	N & V, douleurs intestinales. Néphrotoxicité dose limitante. Myélosuppression modérée	Cancers pancréatiques insulaires métastatiques, tumeurs carcinomés avancées, cancers pancréatiques
Témozolomide (Temodal®)	Agent alkylant particulier d'action voisine de celle de la dacarbazine mais franchissant la barrière hémato-cérébrale	Myélosuppression dose limitante pouvant être cumulative. N & V, céphalées, asthénie	Astrocytomes de haut grade en évolution, autres gliomes et mélanome malin métastatique
Téniposide (Téniposide®)-VM-26, PTG	Inhibiteur de la topoisomérase II d'action équivalente à celle de l'étoposide	Myélosuppression (neutropénie) systématique et dose limitante. N & V, alopecie	Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant. Diverses néoplasies notamment cancer du poumon épidermoïde
Thioguanine (Lanvis®)-6-TG	Antimétabolite analogue purinique dépendant du cycle	Leucopénie et thrombopénie fréquentes dose limitantes. N & V, stomatite, diarrhée	Leucémie aiguë myéloblastique et autres leucémies
Thiotépa (Thiotépa®) Triéthylène-thiophosphoramide, TSPA	Agent alkylant indépendant du cycle cellulaire	Myélosuppression (neutropénie) dose limitante et cumulative. N & V, anorexie, diarrhée, stomatite. Administration intravésicale entraîne hématurie, dysurie	ADK du sein, de l'ovaire, MdH, LMNH. Traitement intravésical des formes superficielles de cancers vésicaux
Topotécan (Hycamtin®, Campto®)	Camptothécine semi-synthétique inhibant la topoisomérase I nécessaire à la transcription et à la replication	Myélosuppression (neutropénie) dose limitante. N & V, diarrhée, céphalées, asthénie, fièvre	ADK ovarien réfractaire ou en récidence. Carcinome bronchique à petites cellules en récidence. Leucémies myéloïdes

Tableau 1.VI. Médicaments anticancéreux cytotoxiques (suite)

Nom générique (nom commercial) abréviation	Classe médicamenteuse	Effets secondaires principaux	Indications
Vinblastine (Velbé®)-VLB, Vincalécoblastine	Vincalcalcoïde inhibant la polymérisation de la tubuline et par voie de conséquence la mitose. Cycle dépendant spécifique de la phase G2	Agent vésicant demandant des précautions d'administration. Myélosuppression (neutropénie) dose limitante. Neuropathies périphériques moins fréquentes qu'avec la vincristine. N & V, constipation. Rares syndromes de sécrétion inappropriée d'ADH ou d'angor	Grand nombre de néoplasies diverses : MdH, LMNH, tumeurs germinales, ADK du sein
Vincristine (Oncovin®)- Leucocristine, VCR	Vincalcalcoïde inhibant la polymérisation de la tubuline et par voie de conséquence la mitose. Cycle dépendant spécifique de la phase G2	Agent vésicant demandant des précautions d'administration. Neuropathie périphérique cumulative dose limitante, atteinte viscérale ou centrale moins fréquente. Myélosuppression moyenne, N & V, constipation	MdH, LMNH, leucémies aiguës, rhabdomyosarcome, tumeur d'Ewing, neuroblastome, tumeur de Wilms et diverses autres néoplasies
Vinorelbine (Navelbine®)- 5- noranhydrovinblastine, NVB	Vincalcalcoïde semi-synthétique inhibant la polymérisation de la tubuline et par voie de conséquence la mitose. Cycle dépendant spécifique de la phase G2	Agent vésicant demandant des précautions d'administration. Myélosuppression (neutropénie) dose limitante. Neuropathie périphérique moins marquée qu'avec la vincristine	ADK du sein en récidive, cancer du poumon non à petites cellules en combinaison avec le platine

☐ **Tableau 1.VII. Facteurs de croissance, biphosphonates**  
**Tableau 1.VII. Facteurs de croissance, biphosphonates**

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
<b>Facteurs de croissance</b>			
Darbopoiétine Alfa (Aranesp®)	Facteur de croissance érythropoïétique	Risque de polyglobulie, d'hypertension ou d'hypotension. Rarement infarctus myocardique, troubles du rythme, AVC	Anémie lors d'une chimiothérapie pour cancer, insuffisance rénale chronique
Erythropoïétine (Eprex®)-EPO, Epoïétine Alpha	Facteur de croissance hématopoïétique stimulant les précurseurs médullaires des érythrocytes	Polyglobulie et hyperviscosité sanguine. Hypertension, syndrome grippal. Anémie sidéro-pénique à long terme corrigée par l'administration de fer	Anémie induite par la chimiothérapie ou l'insuffisance rénale chronique
Filgrastim (Neupogen®)-G-CSF	Facteur de croissance hématopoïétique principalement de la lignée leucocytaire	Douleurs osseuses, fièvre, arthralgies, myalgies. Risque d'hyperleucocytose	Correction et/ou prévention de la neutropénie induite par la chimiothérapie myélosuppressive notamment en cas de neutropénie fébrile. Mobilisation des CSP chez le donneur avant greffe de moelle
Sargramostim (Sargramostim®), GM-CSF	Cytokine stimulant les précurseurs médullaires des lignées sanguines	Syndrome de fuite capillaire avec les doses élevées. Flushes, hypo ou hypertension, dyspnée, fièvre, nausées, vomissements, asthénie, myalgies	Traitement de la myélosuppression induite par la chimiothérapie, réduction de la durée de la neutropénie fébrile
<b>Biphosphonates</b>			
Acide zoledronique (Zometa®)	Biphosphonate	Tolérance correcte. Fièvre, nausées et constipation. Insuffisance rénale pour les doses élevées	Traitement de l'hypercalcémie maligne, amélioration des lyses osseuses (myélome multiple et aux autres cancers métastatiques)
Pamidronate (Arédia®)-APD	Biphosphonate organique inhibant la résorption osseuse par les ostéoclastes	Tolérance correcte hormis hypotension, tachycardie. Hypocalcémie, hypophosphatémie et hypokaliémie	Traitement de l'hypercalcémie avec effet antalgique, amélioration des lyses osseuses (myélome multiple, métastases osseuses des cancers du sein et de la prostate)

☐ Tableau 1.VIII. Hormones

Tableau 1.VIII. Hormones

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Aminoglutéthimide (Orimétène®)	Inhibiteur de l'aromatase bloquant la conversion surrénalienne du cholestérol en prégnénolone et la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes	Insuffisance surrénalienne systématique traitée par les corticoïdes. Asthénie, léthargie, rashes cutanés, fièvre, virilisation et hypercholestrolémie	ADK du sein hormonodépendant; ADK de la prostate et corticostéroïdome
Anastrozole (Arimidex®)	Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase bloquant sélectivement la production d'œstrogènes	Asthénie, céphalées, flushes. Diarrhée, douleurs abdominales, N & V peu fréquents. Risque de thrombophlébite	Traitement adjuvant des ADKs du sein et des échecs après tamoxifène chez les patientes ménopausées
Bicalutamide (Casodex®)	Anti-androgène non stéroïdien	Flushes, baisse de la libido, dépression, prise de poids, œdèmes, gynécomastie, réaction de « flare » au niveau du site tumoral, constipation	ADK prostatique métastatique en association avec un agoniste de la LHRH
Buséreline (Supréfact®)-HOE 766	Agoniste de la LHRH et de la FSH entraînant une castration chimique	Réaction de « flare », bouffées de chaleur, baisse de la libido. N & V, diarrhée, constipation peu fréquents	ADK prostatique
Exémestane (Aromasine®)	Inhibiteur de l'aromatase	Bouffées de chaleur, asthénie, N & V, céphalées. Risque tératogénique	ADK du sein métastatique sensible aux œstrogènes chez les patientes ménopausées, en deuxième ligne d'hormonothérapie
Floxyimestérone (Halotestin®)	Androgène stéroïdien synthétique	Hirsutisme, aménorrhée, acné, gynécomastie chez l'homme. Cholestase hépatique	Traitement hormonal des ADKs du sein

**Tableau 1.VIII. Hormones (suite)**

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Flutamide (Euléxine®)	Anti-androgène non stéroïdien	Gynécomastie, galactorrhée, impuissance	Cancer de la prostate
Gosérline (acétate de) (Zoladex®)	Agoniste de la LHRH inhibant l'axe hypophysogonadique	Bouffées de chaleur, baisse de la libido, impuissance, gynécomastie, aménorrhée. Effet de « flare » en début de traitement	ADKs métastatiques de la prostate et du sein
Létrozole (Fémara®)	Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase	Douleurs musculaires, N & V, bouffées de chaleur	ADK du sein métastatique hormono-sensible chez des patientes ménopausées
Leuproréline (Enantone®)	Agoniste de la GRH arrêtant après prescription prolongée la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines faisant disparaître la sécrétion d'œstrogènes et d'androgènes	Bouffées de chaleur, impuissance, gynécomastie, aménorrhée, hypercholestérolémie, N & V, diarrhée, prurit, insomnie, dépression	ADK prostatique en phase avancée
Médroxyprogestérone (acétate de) (Provéra®, Depo-Provéra®)	Agent progestatif stéroïdien	Aménorrhée, gynécomastie, bouffées de chaleur, œdème, prise de poids, hirsutisme	ADK corporel utérin ou rénal en phase avancée
Nilutamide (Anandron®)	Anti-androgène non stéroïdien, voie orale	Bouffées de chaleur, asthénie, baisse de la libido, prise de poids, perte de la vision nocturne transitoire	ADK prostatique métastatique
Tamoxifène (Nolvadex®)	Anti-œstrogène non stéroïdien	Tolérance correcte. Bouffées de chaleur, sueurs, modifications de l'humeur, prise de poids, N & V. Élévation du risque thromboembolique	Cancer du sein présentant des récepteurs aux œstrogènes. Chimio-prévention des cancers du sein chez les individus à haut risque

❑ **Tableau 1.IX Médicaments divers**

**Tableau 1.IX. Médicaments divers**

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Amifostine (Ethyol®)	Cytoprotecteur, inhibiteur des radicaux libres	Hypotension, N & V, somnolence	Protecteur des effets toxiques du cisplatine (moelle osseuse, rein, nerfs périphériques) et des alkylants. Réduit la xérostomie radique
Arsenic trioxide (Trisenox®)	Agent arséniqué différenciant	L'effet différenciant induit une leucocytose, une fièvre avec dyspnée, douleurs thoraciques, hypoxie et risque léta. Traitement par les corticoïdes. Rashs cutanés, prurit, céphalées, arthralgies, saignements, N & V	Traitement de deuxième ligne de la leucémie promyélocytaire
Bévacizumab (Avastin®)	Anticorps monoclonal anti-VEGF	Syndrome hémorragique le plus souvent mineur (épistaxis), HTA, encéphalopathie hypertensive, leuco-encéphalopathie antérieure réversible	Cancer colorectal
Bexarotène (Targrétin®)	Rétinoïde synthétique, agent différenciant	Hyperlipémie dose limitante. Prurit, leucopénie, diarrhée, asthénie, céphalées	LMNH T cutanés (mycosis fungoides) en échec du primotraitement
Cetuximab (Erbix®)	Anticorps monoclonal anti-EGFR	Rashs acnéiformes, desquamation cutanée	ADKs colorectaux métastatiques. ADKs rénaux métastatiques
Dexrazoxane (Cardioxane®)	Cytoprotecteur inhibant les radicaux libres, agent chélateur des ions ferriques	N & V, fièvre, stomatite	Prévention de la toxicité myocardique de la doxorubicine

Tableau 1.IX. Médicaments divers (suite)

Nom générique (nom commercial) abréviation	Classe médicamenteuse	Effets secondaires principaux	Indications
Elonitib (Tarceva®)	Protéine inhibitrice de la tyrosine kinase	Diarrhée, rashes cutanés, acné	Carcinomes bronchiques non à petites cellules. ADKs pancréatiques
Géfitinib (Iressa®)	Protéine inhibitrice de la tyrosine kinase	Diarrhée, rashes cutanés, acné	Carcinomes bronchiques non à petites cellules
Ibritumomab Tiuxétan-Yttrium-90 (Zevalin®)	Immunoconjugué associant un anticorps monoclonal dirigé contre les antigènes de surface des cellules B et un émetteur bêta, l'yttrium 90	Lymphopénie, myélosuppression des autres lignées, N & V, diarrhée	LMNH B en échec ou en transformation
Imatinib mésylate (Glivec®)	Inhibiteur des récepteurs à la tyrosine kinase de bcr-abl, c-kit et PDGF	Hépatotoxicité modérée, rétention hydrique, N & V, diarrhée	Leucémie myéloïde chronique. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) inopérables, récidivantes ou métastatiques
Interféron- $\alpha$ (Intron A®, Roféron®)-IF $\alpha$	Modificateur de la réponse biologique, antiviral et immunostimulant	Effets aigus : fièvre, frissons, congestion nasale, diarrhée, malaise. Effets chroniques : asthénie, amaigrissement, dépression. A hautes doses neutropénie et thrombopénie. Rarement insuffisance cardiaque, arythmie, délire et psychose, neuropathie périphérique	Mélanome malin, LMC, leucémie à tricholeucocytes, sarcome de Kaposi, LMNH cutanés T
Interleukine-2 (Proleukin®)-IL2	Cytokine stimulant les cellules T et déclenchant la cascade biologique inflammatoire	multiples effets secondaires sévères : syndrome de fuite capillaire dose limitant associant hypotension, œdèmes, insuffisance rénale, œdème pulmonaire, arythmie, diarrhée. Myélosuppression transitoire. Fièvre, frissons, arthralgies, myalgies, congestion nasale, erythrodermie, infections à germes Gram <sup>+</sup> , défaillance cardiaque	Cancer du rein métastatique, mélanome malin métastatique. À doses faibles, traitement d'entretien de la leucémie myéloïde aigüe

Tableau 1.IX. Médicaments divers (suite)

Nom générique (nom commercial) abréviation	Classe médicamenteuse	Effets secondaires principaux	Indications
Isotrétinoïne (Accutane®), 13-CRA	Rétinoïde dérivé de la vitamine A responsable d'une différenciation ou d'une apoptose dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales ou pré-tumorales	Téatogène. Effets cutané-muqueux : xérostomie, stomatite, conjonctivite, peau sèche, prurit, chéilite, rashs, alopecie en plaques	Chimio-prévention des carcinomes des VADS et potentiellement d'autres néoplasies
Leucovorine calcium (Elvorne®), Citrovorum Factor, Acide folinique, LV	Cofacteur de la thymidilate synthétase évitant la voie de la dihydrofolate réductase inhibée par le méthotrexate. Renforce l'association entre le 5-FU et son enzyme cible, la thymidilate synthétase	Nausées peu importantes, diarrhée, réactions allergiques possibles	Utilisation comme « antidote » après hautes doses de méthotrexate. Potentialisation des effets antitumoraux des fluoropyrimidines (5-FU) lors du traitement des cancers colorectaux
Mesna (Uromitexan®)-Mercapto-éthane-sulfonate de sodium,	Uroprotecteur soufré se liant avec l'acroléine métabolite le plus actif du cyclophosphamide et de l'ifosfamide	Peu d'effets secondaires. N & V, diarrhée	Prévention de la cystite hémorragique lors de l'administration d'ifosfamide ou de hautes doses de cyclophosphamide
Mitotane (Lysodren®)-o, p'-DDD	Cytotoxine du cortex surrénalien	Insuffisance surrénalienne compensée par l'administration simultanée de glucocorticoïdes. N & V, somnolence. Troubles biologiques hépatiques, hypercholestérolémie. Rashs cutanés	Corticosurrénalome
Octréotide (Sandostatine®)	Peptide synthétique analogue de la somatostatine inhibant les effets de la sérotonine, de l'insuline, du glucagon et de la gastrine	Effets digestifs dose limitants : douleurs abdominales, N & V, diarrhée, lithiase biliaire, perturbations biologiques des fonctions hépatiques. Angor, défaillance cardiaque congestive, hypertension rares	Tumeurs carcinoïdes responsables d'un syndrome carcinoïde clinique. Traitement de la diarrhée chez les patients porteurs de cancer

**Tableau 1.IX. Médicaments divers (suite)**

<i>Nom générique (nom commercial) abréviation</i>	<i>Classe médicamenteuse</i>	<i>Effets secondaires principaux</i>	<i>Indications</i>
Rituximab (Rituxan®)	Anticorps monoclonal dirigé contre les antigènes de surface CD20 des cellules lymphoïdes B	Fièvre, frissons, malaise. N & V, flushes, urticaire, œdème, hypotension, dyspnée, bronchospasme réduits par une perfusion lente	LMNH folliculaire ou de faible grade CD20 positifs type B, en récidive ou réfractaire à la chimiothérapie
Thalidomide (Thalomid®)	Agent anti-angiogénique et immunomodulant	Tératogène. Asthénie, neuropathie périphérique dose limitante	Myélome multiple, cancer du rein, mélanome métastatique, gliomes malins. Lèpre cutanée
Trastuzumab (Herceptine®)	Anticorps monoclonal murin humanisé dirigé contre le récepteur au facteur de croissance her2/neu surexprimé dans certains cancers du sein	Fièvre, N & V, frissons, N & V, céphalées. Possibilité de toxicité cardiaque aiguë cumulée avec les effets des anthracyclines (contre indication à l'association)	Cancer du sein métastatique surexprimant her2/neu, seul ou en association avec le paclitaxel
Trétinoïne (Vesanoïd®) acide all-trans-rétinoïque, ATRA,	Rétinoïde naturel induisant la différenciation et l'apoptose des promyélocytes malins	Tératogène. Leucocytose avec risque de leucostase hémorragique dose limitante. Syndrome spécifique : fièvre, douleurs thoraciques, dyspnée, hypoxie, épanchement pleural et péricardique, infiltrats pulmonaires pouvant être létaux, sensibles aux corticoïdes	Traitement d'induction de la leucémie aiguë promyélocytaire. Autres hémopathies

### Nouveaux traitements ciblés

Le ciblage thérapeutique fait référence à l'utilisation d'agents spécifiquement dirigés vers les voies moléculaires activées dans les cellules cancéreuses notamment celles concernées par la régulation de la croissance, la survie cellulaire et l'angiogénèse. La cible peut être l'anomalie génétique elle-même ou les conséquences moléculaires de cette anomalie génétique. La mise en évidence d'un effet thérapeutique positif suppose la réalisation d'essais cliniques portant sur des cohortes de patients sélectionnés en raison de la présence dans la tumeur de l'anomalie génétique cible ou de l'activation des voies moléculaires qui en dépendent.

- L'acide alltransrétinoïque (ATRA) (Vesanoid<sup>®</sup>) : il cible une anomalie génétique concernant le récepteur  $\alpha$  à l'acide rétinoïque responsable de la leucémie aiguë promyélocytaire.
- L'imatinib (Glivec<sup>®</sup>) est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui joue un rôle majeur dans le développement de la leucémie myéloïde chronique. Il s'est avéré actif dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
- Les inhibiteurs des facteurs de croissance comme l'EGFR : le gefinitib (Iressa<sup>®</sup>), le trastuzumab (Herceptine<sup>®</sup>) anticorps monoclonal bloquant, le cetuximab (Erbix<sup>®</sup>), l'erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>).
- Les inhibiteurs des facteurs de l'angiogénèse comme le bévacizumab (Avastin<sup>®</sup>) inhibant le VEGF.
- Les anticorps dirigés sur des marqueurs de surface situés sur les membranes cellulaires tumorales comme le rituximab (Rituxan<sup>®</sup>) qui est une IgG anti-CD20, marqueur présent dans les LMNH à cellules B.

## RECHERCHE CLINIQUE

---

Il est aujourd'hui communément admis que les stratégies médicales, diagnostiques et thérapeutiques, doivent reposer autant que faire se peut sur des éléments établis de preuve, démarche appelée médecine « factuelle » ou « *evidence based medicine* ». En cancérologie, cette nécessité est particulièrement importante et ce pour plusieurs raisons :

- il persiste de très nombreuses questions non résolues à ce jour ;
- les choix diagnostiques et thérapeutiques ont en règle générale un impact majeur sur la survie et la qualité de vie des patients ;
- la formulation de nouvelles hypothèses pathogéniques et/ou thérapeutiques ne peut être faite qu'à partir de données strictement validées ;
- la marge relativement faible constatée le plus souvent entre un traitement standard et un traitement innovant oblige à des procédures de comparaison parfaitement contrôlées pour éviter les résultats faussement positifs comme d'ailleurs faussement négatifs ;
- les cancers étant des maladies chroniques présentant souvent une période de risque longue, l'établissement des conclusions finales quant au bien fondé ou

non d'une nouvelle approche diagnostique et/ou thérapeutique suppose une observation prolongée.

Seule la recherche clinique, et notamment les essais cliniques qui constituent son mode opérationnel habituel, est en mesure de répondre aux impératifs précédents. On peut ajouter que les essais cliniques en cancérologie apportent d'autres éléments positifs dans la mesure où ils contribuent habituellement à l'amélioration globale de la pratique médicale notamment lors d'essais de stratégie thérapeutique qui intègrent les différentes disciplines médicales concernées. Par ailleurs, ils permettent aux patients d'accéder à des prises en charge innovantes. Enfin, ils s'accompagnent de plus en plus souvent d'une mesure de l'efficacité médico-économique tout en permettant l'essor de l'innovation avec ses conséquences industrielles et sociales éventuelles.

La recherche clinique en oncologie représente environ 20 % de l'ensemble des essais cliniques initiés chaque année en France, la promotion de ces démarches étant assurée une fois sur deux par l'industrie, notamment pharmaceutique. On peut distinguer deux grands types d'études entrant dans la recherche clinique, les essais cliniques d'une part et les méta-analyses d'autre part.

## **Essais cliniques**

### ***Les différents types d'essais cliniques***

Il est admis de classer les études cliniques en plusieurs phases en fonction de leur objectif.

- Phase I ou phase préliminaire d'étude de tolérance et du métabolisme : cette phase initiale, qui constitue le premier temps d'application chez l'homme d'un principe innovant, établi comme actif lors des études précliniques, a pour but essentiel d'évaluer et de mesurer la tolérance et/ou la pharmacocinétique du médicament, avant de passer aux phases suivantes. En cancérologie, les essais de phase I sont réalisés chez des patients présentant une maladie évolutive pour laquelle il n'existe plus de proposition thérapeutique connue efficace.
- Phase II ou phase d'études d'efficacité et de sécurité thérapeutiques : les essais de phase II servent à mesurer l'efficacité du produit, administré en fonction des paramètres acquis dans la phase précédente, sur une tumeur ou un groupe donné de tumeurs. Ces essais portent sur un petit nombre de patients (quelques dizaines) homogènes vis-à-vis de la cible thérapeutique et des limites de prescription établies lors de la phase I. La comparaison est effectuée avec un groupe contrôle externe qui peut être issu de résultats publiés ou d'un groupe comparable précédemment traité de façon standard. Le paramètre d'analyse est le plus souvent la diminution du volume tumoral appréciée au vu de l'évolution de cibles tumorales mesurables de façon précise et reproductible (métastases pulmonaires rondes, métastases hépatiques par exemple), bien que cette diminution exprimée sous la forme de réponse partielle ou totale ne soit pas étroitement corrélée avec la survie des patients.

- Phase III ou essais comparatifs : c'est la phase décisive de l'analyse au cours de laquelle l'efficacité du produit, du principe ou de la stratégie est comparée à celle d'une prise en charge standard servant de référence et pour laquelle le niveau d'efficacité est connu et largement validé. L'allocation est alors randomisée entre le traitement innovant et le traitement standard, la perspective escomptée de différences d'efficacité souvent faibles obligeant à des échantillons volumineux, habituellement de plusieurs centaines de patients parfois de plusieurs milliers. Cet impératif de volume explique la nécessité évidente d'essais de phase III coopératifs multicentriques se déroulant habituellement sur plusieurs années de recueil et de suivi.
- Phase IV : les études de phase IV concernent des médicaments ou des procédés déjà commercialisés, c'est-à-dire après l'obtention de l'AMM. Elles ont pour but d'accumuler, à partir d'un très grand nombre de patients, des informations complémentaires sur la toxicité (notamment les effets secondaires rares) et sur l'efficacité à grande échelle. Par ailleurs, elles donnent des informations sur les pratiques médicales dans les différents lieux de traitement et mettent parfois en lumière des effets thérapeutiques initialement insoupçonnés sur d'autres pathologies.

### ***Dispositions légales et réglementaires***

La recherche clinique chez l'homme a fait l'objet de la promulgation d'un très grand nombre de textes, nationaux et internationaux, visant tous à protéger les personnes auxquelles est proposée une prise en charge expérimentale. En France, la plus connue est la loi dite Huriot-Sérusclat (1988), complétée depuis de multiples textes, notamment de portée européenne, visant, au-delà de la protection des personnes, à veiller au bien fondé et à la qualité des expérimentations conduites. La réalisation d'essais cliniques suppose l'existence de structures adaptées et de professionnels spécialisés ayant chacun une responsabilité clairement définie comme la promotion assurée par une personne morale à l'origine de l'essai (établissement sanitaire, fédération d'établissements, industriel...) qui endosse la responsabilité légale de la démarche (assurance obligatoire) et la coordination dans le cas (fréquent) d'essai pluricentrique (centralisation de la randomisation, du recueil des données, du contrôle de cohérence et de l'analyse des résultats). Ensuite, l'essai est placé sous la responsabilité scientifique d'un investigateur principal, la réalisation opérationnelle de l'essai lui-même étant effectuée dans chaque établissement par un praticien investigateur.

### **Méta-analyses**

Les résultats d'un essai clinique unique, fondés le plus souvent sur une évaluation statistique, n'éliminent pas complètement l'éventualité d'une différence liée au hasard, notamment quand l'écart d'efficacité est faible ce qui est très souvent le cas en cancérologie. Il est donc acquis que les résultats d'un premier essai méritent confirmation par ceux d'un autre avant d'être considérés comme établis. Ces essais fondamentaux, appelés aussi essais « pivots », sont indispensables à la poursuite du développement et notamment

à l'obtention d'une AMM pour un nouveau médicament ou dispositif. Dans les faits, il existe le plus souvent plusieurs essais de problématique identique ou voisine dont les résultats peuvent diverger voire être parfois contradictoires. La technique de la méta-analyse est alors utilisée pour mettre éventuellement en évidence l'efficacité du traitement en augmentant la puissance statistique de l'analyse par le regroupement de l'ensemble des effectifs concernés par les essais du même type mais dont, par exemple, aucun n'a donné de différence statistiquement significative.

Par ailleurs, en s'adressant à un grand effectif de patients, la méta-analyse augmente l'hétérogénéité de la population concernée et se rapproche ainsi des conditions d'utilisation en pratique quotidienne hors essai clinique contrôlé. Enfin, les résultats d'une méta-analyse peuvent être très utiles en répondant à une question non posée initialement ou en aidant à la conception de nouveaux essais débarrassés des biais statistiques éventuellement constatés en regroupant les essais antérieurs.

## **Particularités de la recherche clinique en oncologie**

La plupart des essais cliniques menés en oncologie sont des essais de stratégie avec ou sans introduction d'un nouveau médicament pour lequel l'essentiel de la méthodologie des essais cliniques a été mis au point. Les organismes fédératifs, nationaux, européens ou nord-américains, jouent un rôle important dans la promotion et le financement de la recherche clinique en oncologie, notamment pour ce qui est des essais concernant les stratégies plus que pour les nouvelles molécules médicamenteuses issues de l'industrie. En effet, l'obligation de transparence et d'indépendance vis-à-vis du financement de la recherche clinique est un élément très important pour éviter toute éventuelle interférence entre les résultats obtenus et les intérêts commerciaux naturels de l'industrie. Il est ainsi nécessaire que les structures de soins oncologiques soient dotées d'une organisation et de moyens internes de recherche clinique leur permettant de mener à bien des démarches indépendantes, le plus souvent au sein de groupes coopérateurs médico-scientifiques multi-institutionnels. Enfin, les résultats des essais cliniques, y compris quand ils sont négatifs, ont vocation à être rendus publics, accessibles à l'ensemble des professionnels de santé mais aussi aux usagers.

## **Standards, options et recommandations**

La nécessité de disposer en pratique quotidienne de données éprouvées pouvant servir de base à la discussion pluridisciplinaire préalable à toute proposition thérapeutique a conduit la Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer à engager un travail d'analyse critique de la littérature internationale oncologique et notamment des résultats des essais cliniques publiés. Ce travail a pour but de hiérarchiser les niveaux de preuve concernant aussi bien les procédures diagnostiques que thérapeutiques afin de classer les différentes attitudes possibles en standard, option ou simple recommandation. Le résultat de ce travail important, continuellement remis à jour, est connu sous le nom de SOR (Standards, options, recommandations) et permet de faire

bénéficier l'ensemble de la communauté médicale d'une base incontestable pour l'établissement de protocoles de prise en charge quotidienne notamment dans le cadre des réseaux de soins cancérologiques.

## STRATÉGIE DÉCISIONNELLE

---

### Principes généraux du traitement des cancers

#### *Données générales*

Le traitement des cancers fait le plus souvent appel à plusieurs disciplines médicales complémentaires dont les plus importantes sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Le choix de la proposition thérapeutique faite au patient dépend de multiples facteurs au rang desquels figurent :

- le volume tumoral total, c'est-à-dire y compris son extension ;
- le ou les sites lésionnels ;
- la nature histologique de la tumeur ;
- l'évolutivité tumorale ;
- l'histoire naturelle connue de la pathologie tumorale en cause ;
- le risque métastatique ;
- la mortalité et la morbidité, aiguës et chroniques, du traitement ;
- les taux de guérison envisageables avec les traitements disponibles ;
- les effets secondaires immédiats et à long terme des dits traitements ;
- la faisabilité thérapeutique au regard de l'état clinique général du patient.

La multiplicité de ces facteurs, augmentée des différentes thérapeutiques possibles et de leurs combinaisons, génère un très grand nombre d'éventualités thérapeutiques qui malgré leur diversité obéissent cependant à un certain nombre de règles communes :

- il n'existe pas de traitement efficace sans un diagnostic préalable confirmant formellement la nature histologique et évaluant précisément l'extension tumorale ;
- le choix entre les différentes options thérapeutiques repose pour l'essentiel sur les résultats publiés dans la littérature scientifique, fruits de la recherche clinique ; en effet, la guérison n'est obtenue aujourd'hui que pour un peu plus d'un patient sur deux, ce qui laisse une large place à l'amélioration des performances tant diagnostiques que thérapeutiques justifiant pleinement la participation du plus grand nombre possible de patients aux démarches de recherche clinique ;
- de façon générale, les traitements conservateurs ne peuvent pas être proposés pour les tumeurs volumineuses ; ils ne sont possibles que pour les tumeurs de petite taille et font appel le plus souvent à des associations thérapeutiques, en particulier radiochirurgicales (sein, ORL, rectum, par exemple) ;
- la prise en compte des effets secondaires des traitements, en particulier ceux pouvant survenir à moyen et long terme, est susceptible de modifier la stra-

tégie thérapeutique sans pour autant faire courir le risque d'une diminution des taux de guérison ;

- la faisabilité de la stratégie thérapeutique optimale peut se heurter à un certain nombre d'obstacles propres au patient, au premier rang desquels se situe l'état général global. Son évaluation est primordiale et, compte tenu de la multiplicité des éléments cliniques qui le constituent, il en a été proposé une expression standardisée sous forme d'échelles dites de performance (Karnofsky, OMS).

### **Concertation pluridisciplinaire**

La plupart des patients pensent que l'ensemble des acteurs soignants concernés par la prise en charge de leur situation personnelle œuvre systématiquement de façon coordonnée et harmonieuse. La médecine étant une affaire d'hommes, il est logique que les compétitions d'équipes, les « ego » professionnels, voire les animosités entre individus puissent influencer la qualité du service rendu.

En cancérologie, l'ubiquité des pathologies et la multiplicité des compétences nécessaires obligent à ce que se constituent des équipes pluridisciplinaires dont les différents membres doivent faire preuve d'humilité, de tolérance, d'adaptabilité et d'ouverture. Aucun d'entre eux n'est en mesure d'être un expert dans tous les aspects d'une pathologie tumorale, sa contribution n'étant pleinement valorisée que parce qu'elle s'articule avec celle des autres. Ce travail en commun doit être amical et confiant, les conflits de personnes faisant courir un risque important de prise en charge suboptimale. Ceci n'exclut pas la controverse, mais il faut savoir la clore au regard des faits objectifs comme ceux contenus dans la littérature scientifique.

### ***Le premier consultant et la collégialité***

Très peu de cancers sont diagnostiqués au décours d'un examen biologique de routine, hormis peut-être aujourd'hui le dosage du PSA, même si certaines pathologies tumorales bénéficient de démarches de dépistage ou de diagnostic précoce systématique comme par exemple les cancers du sein et la mammographie, les cancers colorectaux et l'endoscopie digestive. Dans la plupart des cas, c'est un symptôme clinique persistant qui motive la première consultation médicale. Deux éléments sont alors majeurs :

- aucun symptôme inaugural d'un cancer n'a de spécificité clinique en faveur d'une pathologie maligne ; ils sont en fait d'une grande banalité et c'est sur l'attention et la perspicacité du premier consultant que repose la rapidité du diagnostic ;
- le médecin généraliste est naturellement le premier consultant le plus fréquemment sollicité, et c'est donc à lui que revient la décision d'aller plus avant et d'orienter la suite diagnostique.

Il arrive ainsi fréquemment que l'orientation diagnostique mais aussi thérapeutique soit donnée par le premier consultant du patient. Il est beaucoup plus performant que cette orientation, surtout quand elle est irréversible, soit le

fruit d'une concertation préalable entre praticiens concernés disposant des éléments nécessaires pour former leur opinion et faire ensuite des propositions solides au patient. C'est la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) rendue obligatoire en France par les dispositions contenues dans le plan cancer lancé en 2003.

La bonne attitude pour le premier consultant est certes de donner une orientation générale préliminaire au patient qui le consulte, mais également de l'informer que son dossier fera l'objet d'une concertation collégiale avant qu'une proposition plus définitive ne lui soit faite, éventuellement différente du premier avis. Très peu de patients sont choqués par cette procédure, la plupart étant rassurés de savoir que plusieurs experts évalueront leur situation médicale personnelle.

### **La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)**

En fonction des données diagnostiques acquises, une stratégie thérapeutique est élaborée avant d'être proposée au patient. Cette phase de réflexion préthérapeutique est obligatoirement pluridisciplinaire et concertée entre les différents acteurs de l'évaluation diagnostique, de la réalisation thérapeutique et de la prise en charge globale du patient. Cette concertation rassemble au moins :

- au titre de l'évaluation diagnostique : anatomopathologiste, imagier, biologiste ;
- pour la réalisation thérapeutique : chirurgien, radiothérapeute, chimiothérapeute ;
- dans le souci d'une prise en charge globale : infirmiers, psychologues, travailleurs sociaux.

Ce groupe de professionnels, sans l'existence opérationnelle duquel il ne peut y avoir d'orientation stratégique sûre et adaptée, se réunit régulièrement sous la forme aujourd'hui consacrée par l'usage d'une RCP avec pour mission de retenir pour chaque patient une orientation partagée et adaptée. Chaque compte rendu, communiqué au médecin traitant, figure au dossier médical du patient et constitue un temps clef de la prise en charge. L'orientation initialement retenue est bien entendu susceptible d'être revue en cas de fait nouveau, toujours selon la même procédure. Elle peut par ailleurs être modifiée, à la condition expresse que la modification introduite soit clairement justifiée et ce par écrit.

Par ailleurs, ces réunions ont un effet de formation continue croisée entre les spécialités médicales concernées ce qui permet d'améliorer en permanence la performance du groupe. Dans certains cas, des consultations pluridisciplinaires sont nécessaires, l'examen clinique et l'avis d'un radiothérapeute ou d'un chimiothérapeute pouvant être très utile avant une intervention chirurgicale, l'appréciation d'un chirurgien souvent indispensable avant qu'une irradiation ou une chimiothérapie ne soit débutée. Il est important de rappeler que si cette phase initiale de concertation collégiale est négligée, il sera impossible de la reconstituer correctement a posteriori, faisant alors courir le risque d'une prise en charge initiale non optimale. La mise en réseau des systèmes d'information, notamment à l'occasion du développement du dossier médical individuel informatisé, devrait permettre à l'avenir la circulation des comptes-rendus de RCP au sein des réseaux de soins, évitant tout dysfonctionnement en cas de lieux multiples de prise en charge.

## Principes de l'association thérapeutique

La plupart des cancers relèvent d'une approche combinée faisant appel à plusieurs traitements oncologiques spécifiques, essentiellement la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. L'association thérapeutique a pour but d'utiliser les avantages de chacun de ces traitements en fonction de l'extension de la maladie et du but thérapeutique global poursuivi, tout en maîtrisant les effets secondaires propres à chaque traitement et à leur association. Dans les stratégies thérapeutiques à visée curative :

- la chirurgie s'adresse préférentiellement aux maladies locales dont l'exérèse est possible et comporte souvent dans le même temps un inventaire diagnostique (évidemment ganglionnaire, par exemple);
- la radiothérapie apporte le maximum d'efficacité dans le traitement de la maladie régionale microscopique qu'elle soit avérée ou que son risque soit considéré comme suffisamment important au vu des caractéristiques de la tumeur primitive (irradiation dite «de principe» ou «prophylactique»);
- la chimiothérapie est le seul traitement adapté à la maladie métastatique qu'elle soit potentielle (chimiothérapie adjuvante) ou patente (chimiothérapie de nécessité). Elle peut par ailleurs participer à une association radiochimiothérapique simultanée dans la recherche d'une potentialisation réciproque.

Les diverses combinaisons possibles, chaque fois adaptées à la situation anatomoclinique donnée et au patient qui la présente, ont cependant pour effet d'entraîner une sommation, et parfois une potentialisation, des effets secondaires liés à chacun des traitements. Il est donc habituel de faire en sorte que chacune des thérapeutiques soit mise en œuvre selon une procédure et/ou une posologie qui tient compte de son association à une autre. C'est ainsi que, par exemple, lors d'une association radiochirurgicale, la chirurgie d'exérèse n'a pas la nécessité d'être étendue systématiquement aux régions péri-tumorales macroscopiquement normales, la technique et la posologie de la radiothérapie postopératoire concernant ces régions étant choisies en tenant compte de la chirurgie préalable.

Ceci justifie amplement que l'association thérapeutique retenue fasse l'objet d'une proposition pluridisciplinaire initiale globale, fondamentalement différente d'une addition thérapeutique successive dans laquelle chaque traitement tente de compenser les insuffisances et/ou les échecs du précédent, et alors le plus souvent sans succès. Enfin, il est capital de rappeler que le choix thérapeutique initial est déterminant, les possibilités de rattraper une orientation initiale mal adaptée étant très réduites. Ceci souligne l'importance décisive de l'évaluation préthérapeutique initiale et du choix thérapeutique concerté qui en découle.

## Personnalisation des traitements

La plupart des propositions thérapeutiques à visée curative suivent des protocoles internationalement reconnus, basés sur les données de la littérature et le plus souvent issus des résultats des travaux de recherche clinique. Toutefois, ces protocoles ne prennent que peu ou pas en compte les éléments médicaux

non cancérologiques propres à chaque patient comme l'âge, les antécédents médicaux, les pathologies associées, qui peuvent tous obliger à une personnalisation de la prise en charge telle qu'elle devient incompatible avec le respect strict de l'attitude théorique référencée. Même si un objectif est d'en réduire la fréquence, ces «écarts» sont parfaitement licites à la condition formelle d'être clairement justifiés, expliqués au patient et formalisés dans le dossier médical.

Lors d'une prise en charge palliative, même s'il existe des règles thérapeutiques générales, l'individualisation du traitement prend alors une place plus large. En effet, les symptômes présentés par le patient et leur évolution deviennent les éléments majeurs qui orientent le traitement, leur variabilité interindividuelle et au fil du temps expliquant la diversité des stratégies adoptées.

Plus récemment, l'amélioration des connaissances sur les mécanismes biologiques intimes du développement des tumeurs a permis d'isoler des «cibles» thérapeutiques (voir chapitre 1. Nouveaux traitements ciblés, p. 57) dont certaines peuvent être mises en évidence par des techniques diagnostiques propres et atteintes par des moyens thérapeutiques qui leur sont spécifiques. Ces «thérapeutiques ciblées» participent à la personnalisation des traitements puisque, pour une maladie donnée, seuls les patients dont les tumeurs expriment une cible thérapeutique identifiée recevront le traitement correspondant.

## 2

# SUIVI ET ACCOMPAGNEMENT PENDANT LE TRAITEMENT

## ASTHÉNIE

---

La fatigue est un des symptômes les plus fréquents chez les patients traités pour cancer mais aussi chez les survivants sans aucune maladie évolutive. La fatigue s'exprime de façon très diverse en utilisant des termes variés comme fatigué, épuisé, vidé, ralenti, lourd, etc. D'un point de vue clinique les manifestations spécifiques de la fatigue (ou asthénie, lassitude, prostration, intolérance à l'effort, perte d'énergie, faiblesse) peuvent être physiques, mentales ou émotionnelles. La capacité de récupération après un effort est habituellement diminuée chez un patient porteur de cancer, définissant la situation de fatigue aiguë. La fatigue chronique correspond à un état prolongé et persistant d'asthénie débilante durant des semaines sans signe de récupération. Cette situation peut compromettre la vie personnelle, familiale, sociale, professionnelle du patient avec toutes les conséquences que cela comporte, obligeant à une évaluation attentive avant toute mesure thérapeutique.

Les mécanismes exacts conduisant à la fatigue sont mal connus. Parmi les nombreux mécanismes invoqués, le stress prolongé peut être fréquemment retrouvé chez les patients atteints de cancer. D'autres hypothèses font appel à un dérèglement neurophysiologique portant soit sur le système nerveux périphérique et altérant le fonctionnement de la jonction neuromusculaire soit sur le SNC comme lors de l'asthénie importante dont souffrent les patients traités par biothérapie ou par chimiothérapie comportant une neurotoxicité centrale. De plus, bon nombre de patients reçoivent des antalgiques, des hypnotiques, des antidépresseurs, des antiémétiques ou des anticonvulsivants qui tous ont des effets sur le SNC et peuvent entraîner l'apparition d'une asthénie chronique. Une autre avenue étiologique est représentée par la réduction du stock de protéines musculaires par l'effet du *tumor necrosis factor* (TNF) sécrété par la tumeur.

### Éléments contribuant à la fatigue

Les facteurs les plus souvent retrouvés sont les suivants :

- traitement oncologique, médicaments associés ;
- anémie ;
- anorexie/cachexie ;
- troubles métaboliques ;
- insuffisance hormonale ;
- détresse psychologique ;
- troubles du sommeil ;

- inactivité excessive ;
- insuffisance respiratoire ;
- dysfonctionnement neuromusculaire ;
- douleur ;
- infection ;
- comorbidité sévère.

### **Traitements oncologiques**

La fatigue accompagne habituellement la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et les biothérapies. Lors d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie, l'anémie peut être en cause mais aussi une accumulation de produits de la destruction cellulaire. Par ailleurs, la réaction psychologique au diagnostic et au traitement, les nausées et les vomissements, l'insomnie participent à la constitution de l'asthénie. De fait, après le traitement, tous les patients ne retrouvent pas leur niveau d'énergie préthérapeutique, notamment les patients âgés, les patients porteurs de maladies avancées et ceux ayant reçu des traitements combinés. La fatigue est un effet secondaire qui peut à lui seul limiter l'administration de biothérapies régulièrement responsables de l'apparition d'un syndrome pseudogrippal souvent invalidant, fréquemment aggravé par des troubles neurologiques centraux et un syndrome dépressif.

### **Anémie**

Il est évident que l'anémie génère une asthénie altérant la qualité de vie des patients dont près d'un sur deux est concerné. L'anémie peut être due au cancer lui-même et/ou à son traitement (voir chapitre 2. Effets secondaires hématologiques des traitements, p. 71). L'impact clinique de l'anémie dépend de sa rapidité d'installation, de l'âge du patient et des comorbidités associées. L'anémie peut être un facteur pronostique péjoratif notamment pour les cancers ORL et gynécologiques en s'accompagnant souvent de volumes tumoraux importants et en diminuant l'efficacité biologique de la radiothérapie.

### **Etat nutritionnel**

Chez les patients porteurs de cancer, trois mécanismes majeurs peuvent conduire à un bilan nutritionnel négatif (voir chapitre 2. Troubles digestifs, p. 102) : diminution de la production par l'organisme de nutriments efficaces (altérations métaboliques), augmentation des besoins énergétiques de l'organisme (tumeur, infection, dyspnée) et diminution de l'absorption de sources énergétiques (anorexie, vomissements, diarrhée).

### **Facteurs psychologiques**

Les causes non organiques de la fatigue chronique représentent environ la moitié des situations cliniques dans la population générale au sein de laquelle l'anxiété et la dépression (voir chapitre 2. Troubles psychologiques, p. 152) sont les syndromes étiologiques les plus fréquemment rencontrés. Ces causes

se retrouvent évidemment chez les patients porteurs de cancer et ce dès le diagnostic à partir duquel près d'un patient sur deux présente une asthénie modérée ou marquée fréquemment associée à une insomnie. Chez les patients traités, une asthénie est souvent constatée en dehors de toute cause physique objective, le plus souvent liée à un syndrome anxiodépressif chronique plus ou moins marqué.

### **Troubles du sommeil et inactivité**

Le sommeil haché, la diminution du sommeil nocturne et l'augmentation du sommeil diurne ainsi que l'inactivité peuvent tous contribuer à une situation de fatigue chronique (voir chapitre 2. Troubles du sommeil, p. 150).

### **Médicaments**

Au-delà des médicaments chimiothérapeutiques, les opioïdes, les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques, les bêtabloquants, les benzodiazépines, les antihistaminiques peuvent entraîner des effets sédatifs se traduisant par une fatigue. Les traitements polymédicamenteux, fréquents chez les patients porteurs de cancers en évolution, sont souvent à l'origine de syndromes de fatigue chronique.

### **Évaluation**

L'évaluation d'une asthénie chronique est multiparamétriale et doit comporter le recueil et l'analyse de plusieurs éléments :

- type de fatigue : début, durée, intensité, facteurs déclenchants, aggravants et améliorants ;
- type de néoplasie en cause, stade évolutif, traitements en cours et leurs effets secondaires ;
- antécédents thérapeutiques ;
- médicaments en cours ;
- structure du sommeil, habitudes de relaxation ;
- habitudes alimentaires, appétit, variations de poids corporel ;
- conséquences de l'asthénie sur les occupations quotidiennes, sur les habitudes de vie ou la performance professionnelle ;
- évaluation psychologique notamment de l'anxiété et de la dépression éventuelles ;
- examen physique complet notant la démarche, la posture et le degré de mobilité spontanée ;
- difficultés financières ou administratives ;
- autres facteurs contributeurs : anémie, dyspnée, démuscularisation, fièvre, etc.

### **Prise en charge**

La prise en charge peut être extrêmement variée en fonction des causes favorisant l'asthénie et des modalités de leur correction.

### **Psychostimulants**

L'utilisation de psychostimulants chez les patients asthéniques porteurs de cancers évolutifs ou traités pour cancer est peu documentée. La prescription à faibles doses de médicaments tels que la caféine, le méthylphénidate (Ritaline®), le modafinil (Modiodal®) ou la dextroamphétamine (Dexedrine®) s'avère cependant utile chez les patients présentant une humeur dépressive, une apathie, des troubles de la concentration ou une faiblesse généralisée. On observe généralement une amélioration du bien-être, une reprise de l'appétit et une amélioration de la fatigue. Ils sont également utiles pour corriger les effets sédatifs de la morphine. Toutefois, ces substances peuvent entraîner insomnie, cauchemars, euphorie, instabilité de l'humeur et complications cardiaques à fortes doses prolongées. Elles doivent être administrées en deux prises, le matin et à midi. L'utilisation des effets euphorisants et stimulants des corticoïdes n'est envisageable que pour les patients en phase avancée palliative.

### **Correction de l'anémie**

Le meilleur traitement de l'anémie chez les patients porteurs de cancer est étiologique. Toutefois cette éventualité est souvent impossible compte tenu d'une intrication de facteurs multiples, le recours à un traitement purement symptomatique étant alors le seul envisageable (voir chapitre 2. Anémie, p. 79).

### **Exercice**

L'exercice physique, même très modéré sous la forme de la simple marche, semble apporter des bénéfices indéniables aux patients porteurs de cancer en augmentant leur énergie, améliorant l'appétit et leur état psychologique. La plupart des données concernent les femmes atteintes de cancer du sein. Même pour les patients en phase avancée de leur maladie, l'exercice physique continue à apporter des effets positifs même quand il se limite aux activités quotidiennes simples.

### **Thérapies cognitivo-comportementales**

Ces approches paraissent plus particulièrement adaptées aux patients qui présentent une asthénie chronique lors de la phase post-thérapeutique sans aucune maladie évolutive décelable. Elles peuvent s'intégrer à la prise en charge d'un syndrome dépressif léger ou avéré.

### **Rapport activité/repos**

Les patients doivent être aidés et conseillés pour hiérarchiser leurs activités dans la journée, trouver une aide à domicile pour les soulager des tâches et responsabilités les plus fatigantes, adopter une hygiène correcte du sommeil en évitant de rester au lit trop longtemps dans la journée et en réduisant les siestes à moins d'une heure, etc.

## SYNDROME FÉBRILE

---

Les causes essentielles de la fièvre chez un patient atteint de cancer sont l'infection, la tumeur elle-même (fièvre dite «paranéoplasique»), les médicaments (allergie ou hypersensibilité), la transfusion de produits sanguins et chez les patients greffés la GVH.

L'infection est une complication fréquente chez les patients immunodéprimés notamment neutropéniques chez qui elle peut être fatale. (voir chapitre 2. Fièvre et neutropénie, p. 73). Certains cancers sont plus susceptibles que d'autres de produire un syndrome pyrexique : ADK rénal, lymphomes. Les mécanismes en cause font appel à des réactions d'hypersensibilité, à la production de substances pyrogènes, au relargage de cytokines, direct ou médiaté par le *Tumor Necrosis Factor* (TNF). De nombreux médicaments peuvent être pyrogènes y compris certains antibiotiques comme la vancomycine ou l'amphotéricine B. L'arrêt de certains médicaments (opioïdes, benzodiazépines) peut entraîner une fièvre ainsi que la prise d'autres (syndrome malin des neuroleptiques), l'obstruction d'organes creux (vessie, intestin, rein) ou la survenue d'une thrombose veineuse. De ce fait, il existe un grand nombre de diagnostics différentiels lors de la survenue d'une fièvre chez un patient porteur d'un cancer en évolution et/ou recevant un traitement spécifique.

### Diagnostic

La constatation d'une fièvre nécessite une démarche diagnostique systématique portant sur les antécédents, les traitements récents ou en cours, l'examen physique particulièrement orienté vers la recherche de foyers infectieux notamment chez les patients neutropéniques. Chez les patients non neutropéniques, l'infection reste la cause la plus fréquente mais ne comporte pas les mêmes caractères de gravité immédiate. En dehors d'une infection patente, les autres diagnostics sont évoqués à la vue des traitements médicamenteux prescrits et enfin, par défaut, une étiologie paranéoplasique sera retenue.

### Fièvre et médicaments

Les modificateurs de la réponse biologique (IFN, IL) sont responsables d'une fièvre s'intégrant dans un tableau pseudogrippal souvent marqué et invalidant. L'amphotéricine B, la bléomycine sont également pyrogènes. La fièvre cesse à l'arrêt du médicament en cause quand cela est possible. L'acétaminophène, les AINS et les corticoïdes peuvent diminuer la réaction fébrile.

### Syndrome malin des neuroleptiques

Syndrome rare mais potentiellement fatal, il peut survenir au cours du traitement par neuroleptiques de troubles psychiatriques aigus mais aussi de simples nausées et vomissements. Il associe de la fièvre, une rigidité musculaire, une confusion, une leucocytose avec élévation de la créatine

phosphokinase et une myoglobulinurie. Le traitement consiste en l'arrêt des neuroleptiques, des mesures symptomatiques et éventuellement l'administration de bromocriptine (Bromokin<sup>®</sup>, Parlodel<sup>®</sup>) ou de dantrolène (Dantrium<sup>®</sup>).

### **Fièvre et administration de produits sanguins**

La survenue d'un syndrome fébrile peut être prévenue par l'administration de produits sanguins déleucocytés quand cela est possible et par l'administration préventive de paracétamol.

### **Fièvre paranéoplasique**

Souvent diagnostic d'élimination, la fièvre liée directement à l'évolution de la tumeur (rein, lymphomes, sarcomes) est réduite par le traitement spécifique de la néoplasie. Autrement, les AINS sont utilisés comme le naproxène (Apranax<sup>®</sup>, Naprosyne<sup>®</sup>).

## **EFFETS SECONDAIRES HÉMATOLOGIQUES DES TRAITEMENTS**

---

L'immense majorité des patients porteurs de cancer présentent à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie et de son traitement, une perturbation de la fonction hématopoïétique, même en dehors de l'action d'agents cytotoxiques comme la chimiothérapie ou la radiothérapie. L'évolution d'un cancer et son traitement peuvent affecter de différentes façons l'hématopoïèse :

- soit directement par action sur les cellules souches ;
- soit indirectement en modifiant le micro-environnement médullaire comme lors d'un envahissement de la moelle par une population cellulaire tumorale maligne intrinsèque (leucémies, lymphomes) ou extrinsèque (métastases) pouvant conduire à terme à une myélopoïèse extramédullaire traduite par une myélémie circulante.

La cause la plus fréquente en cancérologie de désordres hématologiques est représentée par l'administration d'une chimiothérapie dont les effets dépendent :

- des médicaments utilisés ;
- des doses administrées ;
- des traitements antérieurs susceptibles d'avoir réduit les réserves médullaires ;
- du rythme de remplacement propre à chaque lignée cellulaire circulante.

La réserve médullaire en précurseurs des éléments cellulaires matures circulants de la lignée leucocytaire peut compenser leur diminution pendant une période de 8 à 10 jours. Au-delà, apparaît une cytopénie périphérique qui devient maximale entre le 14<sup>e</sup> et le 18<sup>e</sup> jour avant d'être compensée à partir du 21<sup>e</sup> et de disparaître au 28<sup>e</sup> jour. Ces capacités de régénération supposent que les vraies cellules souches ne soient pas en cycle pour ne pas être détruites

elles-mêmes par les médicaments cytotoxiques et reconstituer ainsi la réserve médullaire en précurseurs des éléments figurés du sang. Le type de mécanisme toxique propre à chaque classe médicamenteuse (voir chapitre 1. Traitements anticancéreux cytotoxiques, p. 37) influence ces capacités de régénération :

- l'administration brève d'agents dont l'action est dépendante du cycle cellulaire est suivie d'une régénération rapide et forte (7 à 14 jours), alors que leur administration prolongée entraîne une détérioration permanente de la fonction hématopoïétique;
- les médicaments dont l'action est indépendante du cycle entraînent des toxicités retardées (4 à 6 semaines) mais dont la correction est lente (6 à 8 semaines).

La radiothérapie est un facteur myélotoxique puissant dans la mesure où les cellules souches hématopoïétiques ont des capacités faibles de réparation des dégâts sublétaux, les rendant sensibles aux irradiations répétées à petites doses. Toutefois, le caractère habituellement limité des territoires médullaires irradiés réduit le risque de pancytopenie profonde et permet en outre leur recolonisation par les cellules hématopoïétiques venant des zones non irradiées.

Enfin, un patient porteur d'un cancer peut également présenter des troubles de l'hématopoïèse liés à d'autres causes comme la dénutrition, des phénomènes auto-immuns, une diminution de l'efficacité de l'érythropoïétine entre autres.

La disponibilité de cytokines hématopoïétiques recombinantes pures a permis de modifier de façon très importante la stratégie thérapeutique de nombreux cancers. Compte tenu des risques infectieux que comporte une leuconeutropénie, la première utilisation clinique des cytokines hématopoïétiques a concerné le G-CSF puis le GM-CSF. Des essais cliniques comparatifs à grande échelle ont confirmé que ces cytokines présentaient une efficacité clinique patente en réduisant le risque de leucopénie après chimiothérapie d'environ 50 % et le risque d'hospitalisation pour fièvre associée à une neutropénie. Les patients les plus susceptibles de bénéficier de ce traitement adjuvant ne sont pas encore aujourd'hui clairement définis, même s'il existe des arguments substantiels pour penser que le respect du rythme et des doses de médicaments chimiothérapeutiques présente une incidence pronostique réelle. Par contre, la possibilité d'augmenter les posologies à l'aide de l'effet « protecteur » de ces cytokines n'est pas démontrée. Toutefois, la qualité de vie des patients se trouve nettement améliorée par la réduction des épisodes de neutropénie avec leurs éventuelles conséquences infectieuses.

## **Leuconeutropénie**

La leucopénie est une conséquence fréquente de l'administration de traitements cytotoxiques en particulier médicamenteux. Elle constitue une situation de menace vitale, la neutropénie étant un facteur largement favorisant pour la survenue d'infections. Ainsi la numération des leucocytes neutrophiles circulants constitue un des paramètres majeurs de la décision de débiter et/ou de poursuivre un traitement chimiothérapeutique cyclique. La constatation d'un

compte insuffisant de neutrophiles pour administrer le cycle suivant peut conduire soit à le retarder soit à diminuer les doses. Il est habituel de préférer l'espacement des cycles à la réduction des doses dans les traitements à visée curative pour lesquels il est démontré que l'efficacité dépend en partie de l'intensité de dose; en revanche, pour les chimiothérapies palliatives, la réduction de dose peut être préférée.

## Fièvre et neutropénie

La susceptibilité du patient neutropénique aux infections peut être aggravée par une immunodépression comme celle liée à une splénectomie ou une hypogammaglobulinémie. Les infections à bactéries Gram négatif sont aujourd'hui supplantées par les infections à Gram positif et notamment celles à streptocoques et à staphylocoques probablement en raison de l'usage répandu de DIVLD, de la pratique de chimiothérapies à hautes doses entraînant des mucites sévères et de la réalisation fréquente d'antibiothérapies prophylactiques par les fluoroquinolones qui facilitent par ailleurs l'apparition d'infections à bactéries Gram négatif résistantes.

Aucun délai ne doit être apporté à l'évaluation et au traitement d'un patient neutropénique fébrile, dans la mesure où le risque d'évolution fatale est majeur. Toute fièvre chez ce type de patient doit être considérée comme synonyme d'infection jusqu'à la preuve du contraire. Les infections au cours d'une neutropénie sont en général dues à des bactéries pathogènes mais dans près de la moitié des cas aucun site infectieux ou aucun germe ne peut être mis en évidence. Par ailleurs, des infections systémiques à levures peuvent survenir en particulier quand la neutropénie est sévère et prolongée (moins de 500 éléments/mm<sup>3</sup> pendant plus de 10 jours).

Il existe en outre des causes, propres à la tumeur maligne et à son traitement, favorisant la survenue d'une infection : DIVLD en place, mucite chimio et/ou radio-induite, lymphopénie, corticothérapie au long cours, plaie tissulaire, tumorale et/ou thérapeutique. La majorité des infections survenant chez un patient neutropénique sont toutefois d'origine endogène, la flore bactérienne et fongique ainsi que les infections herpétiques latentes représentant l'essentiel des germes en cause. Les causes exogènes (infections nosocomiales, contamination hydrique ou alimentaire) sont moins fréquentes.

## Diagnostic

La neutropénie fébrile est définie par l'association d'une température centrale supérieure à 38 °C, confirmée au bout d'une heure, et d'un compte des leucocytes neutrophiles inférieur à 500 éléments/mm<sup>3</sup>, définissant le risque élevé, ou à 1 000 éléments/mm<sup>3</sup> niveau pour lequel le risque est moindre.

Un interrogatoire portant sur les antécédents récents concernant les traitements en cours, les gestes médicaux récemment réalisés, le contact éventuel avec des personnes infectées, est utile. L'examen clinique général est obligatoire à la recherche de sites infectieux patents pouvant orienter le diagnostic bactériologique et le traitement, avec une attention spéciale pour les gencives,

## 74 *Suivi et accompagnement pendant le traitement*

l'oropharynx, le pharynx, la région périrectale, pour l'existence d'une diarrhée avec ou sans douleurs abdominales, d'un syndrome bronchique ou d'une condensation pulmonaire et enfin pour les sites d'accès vasculaire. Les signes infectieux locaux sont cependant le plus souvent très discrets. Les examens complémentaires utiles sont :

- une NFS complète réalisée en urgence ;
- l'évaluation biologique des fonctions rénales, hépatiques, et de la saturation en oxygène ;
- la mise en culture du sang, des urines et éventuellement d'autres sites en fonction de l'examen clinique (coproculture, extrémité de cathéter intraveineux) ;
- un cliché thoracique est recommandé.

### **Évaluation du risque immédiat**

Cette démarche, simultanée à la précédente, a pour but d'évaluer le plus rapidement possible le niveau de risque de survenue d'une complication grave au cours de l'épisode fébrile et d'en déduire le type et le lieu de prise en charge médicale.

Les arguments en faveur d'un risque faible sont :

- pas de signes de souffrance viscérale imposant une hospitalisation urgente ;
- patient à son domicile ;
- score OMS 0 ou 1 ;
- pas de signes marqués d'insuffisance rénale ou hépatique ;
- patient porteur d'une tumeur solide ou d'un lymphome ;
- neutropénie supérieure à 500 éléments/mm<sup>3</sup> et de durée prévisible inférieure à 8 jours.

À l'opposé, les éléments en faveur d'un risque élevé de complications graves sont représentés par :

- patient hospitalisé ;
- tumeur évolutive ;
- présence de signes de souffrance viscérale : hypotension, déshydratation, troubles de la conscience, douleurs abdominales, signes cliniques de surinfection pulmonaire, hypoxie ;
- comorbidité associée sévère (diabète instable, insuffisance respiratoire chronique) ;
- neutropénie sévère, de moins de 100 éléments/mm<sup>3</sup> probablement prolongée au-delà de 8 jours.
- patient transplanté.

### **Traitement**

La mise en route rapide d'une antibiothérapie à large spectre est indispensable. Dans une situation de risque faible de complications, le traitement peut être réalisé à domicile, en tenant compte des données sociales, et alors administré *per os* sous la forme, par exemple, de l'association ciprofloxacine

(Ciprofloxacine<sup>®</sup>, Ciflox<sup>®</sup>) à la dose de 500 mg × 2 par jour ou ofloxacine (Ofloxacine<sup>®</sup>, Oflozet<sup>®</sup>) 200 mg × 2 par jour et amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin<sup>®</sup>) 1 g × 3 par jour. Ce traitement peut varier en fonction de risques infectieux particuliers ou des données cliniques. Si une infection à bacille Gram<sup>+</sup> ou une surinfection sur voie veineuse est suspectée, la vancomycine, agent antistaphylococcique, est utile.

Chez les patients en situation clinique instable et/ou présentant un risque élevé de complications, une hospitalisation est indispensable pour mise en route des gestes de réanimation et d'une antibiothérapie parentérale parfois d'emblée triple. Le suivi médical quotidien, voire pluriquotidien, est indispensable notamment pour :

- suivre la correction de l'instabilité volémique;
- évaluer l'efficacité de l'antibiothérapie jugée sur l'apparition de la défervescence qui survient habituellement en 3 à 4 jours, mais qui chez le neutropénique peut prendre jusqu'à 7 jours;
- récupérer les résultats des cultures initiales, habituellement sous 48 heures, et adapter éventuellement le traitement.

Si le patient reste fébrile et instable, il est habituel d'adjoindre une antibiothérapie dirigée contre les germes Gram<sup>-</sup>. La persistance au-delà de 3 à 5 jours, d'une fièvre chez un patient traité par une association antibiothérapique correcte doit faire recourir à la prescription empirique d'amphotéricine B (Fungizone<sup>®</sup>) ou de fluconazole (Triflucan<sup>®</sup>) à visée antifongique (par exemple, fluconazole 400 mg/jour). Quand une infection est bactériologiquement identifiée, le traitement ciblé est habituellement prescrit pour 1 à 2 semaines.

L'antibiothérapie doit être poursuivie tant que la numération des neutrophiles n'est pas redevenue supérieure à 500 éléments/mm<sup>3</sup> (NFS tous les jours ou tous les 2 jours) et que l'apyrexie est maintenue pendant au moins 24 heures sans réduire toutefois l'antibiothérapie à moins de 4 jours au total.

### **Formes topographiques**

#### **☐ Bactériémie**

Le risque de survenue d'une bactériémie est à la hauteur de 20 % pour les patients présentant une neutropénie inférieure à 100 éléments/mm<sup>3</sup>. Le risque létal va de 5 à 20 % en fonction de la sévérité et du nombre de localisations septiques.

#### **☐ Infections cutanées**

Les infections tégumentaires et/ou des parties molles sont des portes d'entrée fréquentes chez les patients neutropéniques, mais peuvent aussi correspondre à des localisations viscérales d'une bactériémie. L'apparition d'une cellulite érythémateuse, chaude et douloureuse, n'évoluant pas vers la constitution d'un abcès peut être due à un germe tégumentaire normalement présent (staphylocoque) ou à un virus épidermotrope (herpès virus). D'autres germes peuvent être retrouvés soit cutanés opportunistiques comme *Candida* soit non

cutanés comme *Pseudomonas aeruginosa* responsable de l'érythème gangreneux, lésion cutanée nécrotique.

#### ☐ Infections bronchopulmonaires

Plus d'un quart des épisodes fébriles chez le patient neutropénique comportent une localisation pulmonaire septique le plus souvent sous la forme d'une pneumonie qui n'est habituellement retrouvée qu'au scanner. Le lavage bronchiolo-alvéolaire est souvent indispensable retrouvant une infection à *Pneumocystis carinii*, mais aussi virale (influenza, virus respiratoire syncytial, cytomégalovirus, herpès), à protozoaire (toxoplasme, cryptocoque, strongyloïdes) ou bactérienne (pneumocoque, entérobactéries, pseudomonas). Le risque de surinfection aspergillaire ne devient important que dans les neutropénies prolongées.

#### ☐ Dispositifs d'accès vasculaire

Beaucoup de patients neutropéniques sont porteurs de dispositifs permanents d'accès vasculaire qui peuvent être la voie d'entrée d'infections. Le plus souvent, il n'existe pas de signes locaux d'infection au point d'entrée et l'antibiothérapie est efficace même sans retirer le dispositif. Toutefois, dans certaines circonstances (infection à mycobactéries ou mycotique) le retrait du matériel sera nécessaire (voir chapitre 1. Accès vasculaires, DIVLD, p. 25).

#### ☐ Infections ORL

La mucite toxique buccale et pharyngée, l'œsophagite sont des portes d'entrée fréquentes en relation avec une infection le plus souvent herpétique ou fongique, mais qui peut aussi être bactérienne (voir chapitre 2.7. Complications buccales des traitements cytotoxiques). Par ailleurs, une sinusite aiguë, confirmée par le scanner, peut être le site d'entrée, une destruction du cadre osseux étant en faveur d'une infection aspergillaire.

#### ☐ Infections digestives basses

Une entérite diarrhéique peut accompagner la neutropénie, due à de multiples germes possibles comme *Clostridium difficile*. La survenue de douleurs abdominales, notamment du cadre colique droit, peut faire craindre la survenue d'une entérocolite grave susceptible de se compliquer de perforation et/ou d'hémorragie conduisant à la réalisation d'un geste chirurgical délicat dans ce contexte général altéré. Les infections périrectales sont observées préférentiellement chez les patients présentant une leucémie aiguë, notamment monocyttaire.

### **Formes infectiologiques particulières**

La cause infectieuse aujourd'hui la plus fréquemment rencontrée chez les patients neutropéniques est représentée par les germes Gram<sup>+</sup> (staphylocoques, streptocoques, entérocoques), plus souvent que les germes Gram<sup>-</sup>

d'origine digestive, responsables classiquement d'un choc septique avec pneumonie sévère comme lors d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

#### ☐ Infection fongique

La neutropénie et l'immunosuppression sont des facteurs favorisant le développement d'une infection fongique locale agressive ou d'emblée systémique. Par exemple, chez les patients leucémiques en neutropénie prolongée, des champignons comme *Candida*, *Aspergillus* ou *Mucor sp.* sont fréquemment retrouvés. L'administration de corticoïdes au long cours, l'hyperalimentation centrale, les mucites, l'antibiothérapie à large spectre et la présence de cathéters veineux profonds sont tous des facteurs d'aggravation du risque d'infections fongiques. Par ailleurs, les patients porteurs de lymphomes peuvent présenter une infection à *Cryptococcus sp.*, sans neutropénie, en raison d'une immunodépression cellulaire.

Les candidoses invasives entraînent souvent des œsophagites, des entérites ou des pneumonies, avec risque de dissémination cérébrale, hépatique ou oculaire. Le syndrome de candidose hépatique associe fièvre, douleur abdominale, élévation des phosphatases alcalines, les lésions hépatiques n'apparaissant à l'IRM qu'après disparition de la neutropénie. *Aspergillus* et *Mucor sp.* entraînent volontiers des infections pulmonaires ou sinusiennes, avec le risque, compte tenu des propriétés angio-invasives de ces germes, de survenue d'infarctus pulmonaire, de nécrose aiguë des sinus, du palais ou de l'orbite avec dissémination systémique rapide. En revanche, les infections à *Cryptococcus sp.* sont typiquement méningées et entraînent céphalées, somnolence, fièvre et confusion.

##### • Diagnostic

L'identification du champignon par prélèvements multiples (y compris le LCR) et mise en culture est indispensable. Une fongémie est rarement mise en évidence. Le test séro-immunologique de détection des antigènes cryptococciques est une technique sensible et spécifique y compris dans le LCR. Les cryptococques peuvent également être mis en évidence dans le LCR par coloration spéciale.

##### • Traitement

L'administration parentérale prolongée d'amphotéricine B (Ambisome®) est indispensable pour les mycoses systémiques, la guérison dépendant en grande partie de l'évolution favorable de la neutropénie. Le drainage chirurgical des foyers fongiques sinusiens est souvent indispensable. Une fongémie en relation avec un cathéter oblige à son retrait immédiat.

#### ☐ Infections virales

L'infection à herpès virus survenant chez un patient immunodéprimé est en règle sévère, prolongée et fréquemment diffuse. Elle constitue généralement une complication des traitements lourdement immunosuppresseurs des leucémies ou des lymphomes.

La réactivation de l'herpès simplex provoque l'apparition d'une mucite ulcéreuse au niveau de la bouche, de l'oropharynx et de l'œsophage, rendant impossible l'alimentation et facilitant la survenue de surinfections bactériennes ou fongiques. La dissémination virale, quoique rare, peut conduire à des pneumopathies interstitielles gravissimes, ainsi qu'à des hépatites ou des encéphalites. L'infection primaire par le virus de la varicelle peut entraîner un exanthème sévère et éventuellement une pneumopathie très grave. La réactivation chez l'adulte d'une infection varicelleuse latente entraîne l'apparition d'un zona souvent hyperalgique, éventuellement suivi d'une dissémination systémique.

- **Diagnostic**

La mucite herpétique peut être difficile à différencier de celle entraînée par la chimiothérapie, l'irradiation ou une candidose. Il est beaucoup plus facile de reconnaître les signes cliniques de la varicelle ou du zona. L'étude cytologique du fluide contenu dans les vésicules montre de nombreuses cellules géantes avec des inclusions intranucléaires. Le virus herpétique peut être mis en culture à partir du contenu vésiculaire ou des dépôts muqueux.

- **Prophylaxie**

L'administration d'immunoglobulines antivarielleuses dans les 72 heures qui suivent une exposition diminue le risque de survenue et la gravité de l'infection varicelleuse primaire. La prise orale ou IV d'aciclovir diminue le risque d'infection cutanéomuqueuse à herpès simplex chez les patients séropositifs recevant un traitement antileucémique.

- **Traitement**

La varicelle chez l'immunodéprimé doit être traitée rapidement par aciclovir (Zovirax®) IV à la dose de 10 mg/kg toutes les huit heures pendant 8 à 10 jours. L'efficacité d'un traitement antiviral *per os* n'a pas été évaluée chez ces patients. Les lésions cutanéomuqueuses à herpès simplex répondent également au traitement par aciclovir soit sous forme orale soit IV.

## ☐ Infections parasitaires

Les patients traités par chimiothérapie lourde neutropénisante et immunodépressive ou par corticothérapie prolongée peuvent présenter une infection opportuniste parasitaire. Les parasites concernés peuvent être des protozoaires comme *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, ou des nématodes comme *Strongyloides stercoralis*. Les cibles essentielles de ces parasites sont les poumons, le SNC et l'intestin.

La pneumonie à pneumocystes se présente classiquement sous la forme d'une fièvre avec toux et dyspnée, associée radiologiquement à des infiltrats diffus interstitiels de type alvéolaire. La toxoplasmose qui est soit une primo-infection soit une infection ancienne réactivée, peut entraîner une encéphalite, avec syndrome pseudotumoral intracérébral retrouvé au scanner, ou une méningite, les patients présentant alors des déficits neurologiques et souvent une HTIC.

*Strongyloides* entraîne un syndrome infectieux très sévère lié à la prolifération incontrôlable du parasite dans l'intestin. La forme larvaire filaire de ce para-

site passe à travers la muqueuse intestinale et colonise les poumons, entre autres. La larve transportant de nombreux éléments de la flore bactérienne, elle permet le développement de pneumonies, de méningites ou de septicémies, soit bactériennes soit fongiques, soit les deux.

- **Diagnostic**

Le diagnostic de pneumocystose pulmonaire est obtenu par lavage broncho-alvéolaire et biopsie transbronchique, parfois même par biopsie chirurgicale. Le diagnostic de toxoplasmose est apporté par les tests sérologiques mais, chez le patient très immunodéprimé, une négativité sérologique ne signifie pas forcément absence de l'infection, le diagnostic ne pouvant alors être obtenu qu'à la lecture microscopique de prélèvements tissulaires. *Strongyloïdes* est mis en évidence par l'examen du contenu duodénal, des selles ou de prélèvements effectués à partir d'un des organes atteints.

- **Traitement**

La pneumonie à pneumocystes est traitée par le thriméthoprime (Bactrim<sup>®</sup>, par exemple) (15-20 mg/kg/j) sur deux semaines. L'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat<sup>®</sup>) est également efficace (4 mg/kg/j) bien que plus toxique.

La toxoplasmose cérébro-méningée doit être traitée par la pyriméthamine (Malocide<sup>®</sup>, Fansidar<sup>®</sup>) associée à la sulfadiazine (Adiazine<sup>®</sup>, Flammazine<sup>®</sup>) pendant plusieurs semaines après la fin du syndrome infectieux ce qui peut correspondre à plusieurs mois de traitement. *Strongyloïdes* nécessite un traitement par des antihelminthiques comme l'albendazole (Eskazole<sup>®</sup>, Zentel<sup>®</sup>) et des antibiotiques pour les surinfections bactériennes associées.

## Anémie

### *Circonstances étiologiques*

Les causes possibles d'anémie chez un patient porteur de cancer sont nombreuses :

- hémorragies plus souvent distillantes que massives comme pour les cancers digestifs colorectaux ou les cancers utérins ;
- envahissement médullaire par une extension métastatique diffuse ;
- syndrome hémolytique associant ictère et splénomégalie avec augmentation forte du taux des réticulocytes et test de Coombs positif, plus fréquent lors de lymphomes ;
- carences vitaminiques accompagnant la dénutrition ;
- séquestration et destruction périphériques des hématies dans la rate et ou le foie ;
- coagulation intravasculaire (CIVD) avec augmentation du temps de saignement, fragmentation des hématies et augmentation des produits de dégradation de la fibrine, pouvant être initiée par des facteurs produits par la tumeur ;
- enfin, effets directs des agents cytotoxiques sur les précurseurs médullaires des hématies.

### **Symptomatologie**

La prévalence d'un syndrome anémique chez un patient porteur d'un cancer est estimée entre 40 et 70 % suivant les bornes biologiques choisies, avec une incidence moyenne de l'ordre de 50 %, atteignant 65 % pour les patients qui reçoivent une chimiothérapie. L'anémie contribue de façon majeure à l'asthénie, en y associant vertiges, pâleur, dyspnée, tachycardie, angor, palpitations, dépression, baisse de la conscience et de la libido. Elle contribue à une altération globale de la qualité de vie, la sévérité des symptômes dépendant de la rapidité d'installation, du taux d'hémoglobine, de l'efficacité des mécanismes de compensation et des facteurs associés de comorbidité. L'anémie constitue un facteur pronostique défavorable laissant prévoir une mauvaise efficacité et/ou tolérance aux traitements anticancéreux. Le risque relatif de décès pour un patient anémique augmente en moyenne de 65 %.

### **Diagnostic**

La mesure du volume corpusculaire moyen (VCM) égal au taux d'hématocrite x 10/nombre de globules rouges permet de distinguer les anémies micro-, macro- ou normocytaires :

- les anémies microcytaires avec un VCM inférieur à  $80 \mu^3$  : anémies ferri-privées, thalassémie, anémie des maladies chroniques ;
- les anémies macrocytaires (VCM  $> 100 \mu^3$ ) : anémies dues à une déficience en vitamine B12 ou en folates, à une myélodysplasie ou à une hépatopathie ;
- les anémies normocytaires (VCM entre 80 et  $100 \mu^3$ ), les plus fréquentes, dues à une insuffisance médullaire par envahissement néoplasique de la moelle osseuse ou secondaire à l'effet de médicaments myélotoxiques, à une insuffisance rénale ou hépatique, à une anémie hémolytique ou aplasique.

Il peut exister une anisocytose, faisant coexister des microcytes (saignement chronique) et une macrocytose (réticulocytose réactionnelle), le mélange des deux conduisant à un VCM normal. En revanche le frottis sanguin retrouvera l'hétérogénéité morphologique des hématies mais aussi la présence d'hématies nucléées en faveur d'une érythropoïèse extramédullaire lors d'un envahissement tumoral de la moelle osseuse, ou celle de neutrophiles hypersegmentés dans une anémie mégalo-blastique. Des explorations biologiques additionnelles comme le dosage sérique de la vitamine B12 ou des folates, de la sidérémie, de la transferrine et de la ferritine peuvent être utiles comme le dosage de l'érythropoïétine et la réalisation d'un test de Coombs direct et indirect. Enfin, il peut s'avérer nécessaire de pratiquer une biopsie ostéomédullaire.

### **Traitement de l'anémie**

Bien qu'elle altère la qualité de vie des patients, l'anémie est généralement sous-estimée et sous-traitée. Par ailleurs le traitement doit comprendre celui des causes : infection, hémorragie, déficit martial ou vitaminique. Les transfusions sanguines ont constitué pendant longtemps le traitement essentiel avant que les protéines humaines érythropoïétiques recombinantes ne bouleversent

la stratégie thérapeutique. L'amélioration d'une anémie par l'administration d'une cytokine érythropoïétique recombinante chez un patient porteur d'un cancer et/ou recevant un traitement cytotoxique a fait l'objet de nombreux travaux cliniques d'où il ressort que :

- deux cytokines sont efficaces, la rhEPO et la darbEPO (darbopoiétine  $\alpha$ );
- l'efficacité n'est perceptible qu'après 3 à 4 semaines de délai;
- le nombre de transfusions nécessaires au cours d'un traitement par chimiothérapie ou radiochimiothérapie est diminué et globalement la qualité de vie des patients est améliorée.

#### □ Transfusions sanguines

Les transfusions de globules rouges sont habituellement prescrites chez des patients présentant une anémie sévère ou très symptomatique, le plus souvent en dessous de 8 g d'hémoglobine par litre. L'âge et les comorbidités associées doivent être pris en compte dans l'indication. Si les transfusions procurent un effet rapide mais de courte durée, elles comportent cependant des risques de réactions transfusionnelles, d'immunosuppression et de transmission d'agents infectieux.

#### □ Protéines érythropoïétiques

L'administration de protéines érythropoïétiques (époïétine alpha, époïétine bêta, darbepoïétine alpha) augmente le taux d'hémoglobine (Hb) et permet de diminuer le recours aux transfusions de globules rouges, y compris chez les patients recevant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Le bénéfice apparaît le plus important pour les patients présentant une anémie moyenne plutôt que pour ceux présentant une anémie légère ou au contraire sévère.

Le délai de réponse dépend de la dose et du schéma de prescription, les non-répondeurs après 4 semaines d'administration devant faire l'objet d'une escalade de dose pour une période de temps équivalente en vérifiant l'absence de déficit martial ou de progression tumorale.

L'époïétine alpha (Eprex<sup>®</sup>) est habituellement administrée à la dose soit de 150 U/kg (10 000 U) trois fois par semaine soit de 40 à 60 000 U une fois par semaine, les deux schémas ayant montré une efficacité équivalente. L'époïétine bêta (Néocormon<sup>®</sup>) est habituellement donnée à la dose de 150 U/kg trois fois par semaine ou 30 000 U une fois par semaine. La darbepoïétine alpha (Aranesp<sup>®</sup>) est administrée à la dose de 150 mg une fois par semaine ou à des doses plus importantes mais avec des intervalles plus longs entre les administrations.

La réponse aux protéines érythropoïétiques dépend de la voie d'administration, de la dose, du rythme d'administration, de la durée du traitement, de la présence ou de l'absence de causes additionnelles d'anémie comme l'infection ou le déficit martial. La réponse est indépendante de l'âge, du sexe, du type de cancer, du type de chimiothérapie avec ou sans platine et de la réponse à la chimiothérapie. En revanche, la prévention de la survenue d'une anémie au cours d'une chimiothérapie par la prescription anticipée de protéines érythropoïétiques n'a pas été démontrée.

• **Attitude pratique**

Une stratégie de prescription peut être proposée en accord avec la plupart des consensus internationaux. Les époïétines sont indiquées pour les patients recevant une chimiothérapie et dont l'hémoglobine est en dessous de 10 g/l, les transfusions constituant une option en fonction de la sévérité des symptômes. Les patients en dessous de 12 g d'Hb peuvent être également traités en particulier si de nouveaux cycles de chimiothérapie sont prévus. La prescription d'époïétines érythropoïétiques doit être poursuivie jusqu'à l'obtention et le maintien d'un niveau d'hémoglobine de 12 g/l et au-dessus. Une augmentation de dose est recommandée en l'absence de réponse, mais le traitement doit être arrêté si aucune réponse n'est constatée en 6 à 8 semaines.

• **Effets secondaires**

En général l'administration d'époïétines est bien tolérée. Les effets secondaires connus sont l'hypertension artérielle et la survenue d'épisodes thromboemboliques, survenant dans moins de 10 % des cas. L'éventualité d'une augmentation de la croissance tumorale liée à la prescription d'époïétines n'a pas été formellement documentée mais doit être prise en compte chez les patients recevant un traitement à visée curative.

## **Thrombocytopénie**

La survenue d'une thrombocytopénie est le plus souvent due à l'administration d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie et survient progressivement par effet toxique cumulatif sur les mégacaryocytes. Il existe cependant d'autres causes de thrombocytopénie chez les patients porteurs de cancer :

- séquestration splénique en cas de splénomégalie tumorale ;
- thrombocytopénie auto-immune ;
- coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) notamment lors de leucémies aiguës promyélocytaires mais aussi accompagnant diverses tumeurs solides sécrétant des protéases fibrinolytiques.

Lors des désordres myéloprolifératifs, les plaquettes, bien qu'en nombre suffisant, peuvent présenter des anomalies fonctionnelles responsables de syndromes hémorragiques ; de la même façon, la maladie de Waldenström, le myélome multiple, les gammopathies s'accompagnent fréquemment de dysfonctionnements plaquettaires aggravant les effets de l'hyperviscosité sanguine. Au-delà de 50 000 éléments par ml, le risque d'hémorragie spontanée est faible. En revanche, il augmente très vite au-dessous de 20 000 plaquettes par ml, en particulier au niveau des muqueuses, avec un risque méningé ou endocérébral dominant.

## **Diagnostic**

Épistaxis, ecchymoses, purpura, ménométrorragies, hématurie ou hémorragies digestives peuvent être constatées, le diagnostic étant affirmé par la numération plaquettaire.

**Traitement**

Les transfusions plaquettaires sont indiquées lorsqu'un syndrome hémorragique survient au décours d'une thrombocytopénie sévère, ou comme traitement préventif du risque hémorragique lors d'une numération plaquettaire inférieure à 20 000/ml. En l'absence d'association avec une fièvre, une infection, une splénomégalie ou une allo-immunisation, une unité plaquettaire pour 10 kg de poids corporel (5 à 7 U/m<sup>2</sup>) est une posologie suffisante pour atteindre un compte plaquettaire efficace. Au cours d'une hémorragie patente la numération plaquettaire doit être maintenue au-dessus de 50 000/ml. Aucune cause supplémentaire de destruction plaquettaire comme l'aspirine, ne doit être administrée.

La correction d'une thrombocytopénie menaçante reste fondée sur la transfusion plaquettaire; il existe cependant des cytokines stimulant l'activité des mégacaryocytes comme la thrombopoïétine (IL-11 recombinante humaine) dont l'efficacité est souvent masquée par l'administration de transfusions plaquettaires compte tenu des risques immédiats que comporte une thrombopénie profonde. Son action pour prévenir un nouvel épisode thrombopénique lors de traitements itératifs reste peu importante.

**Coagulation intravasculaire disséminée**

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome thrombo-hémorragique dû à un excès d'activation de la thrombine qui entraîne une consommation importante et donc une diminution majeure de la disponibilité des facteurs circulants de la coagulation avec dans le même temps précipitation de thrombi fibrinoplaquettaires dans la microcirculation. De ce fait, la CIVD se manifeste le plus souvent sous la forme d'un syndrome hémorragique avec plusieurs dysfonctionnements organiques associés. Ce syndrome apparaît habituellement au moment du diagnostic ou au décours du traitement cytoréducteur d'une leucémie aiguë, mais peut également compliquer d'autres leucémies ou tumeurs solides très cellulaires. La CIVD est vraisemblablement initiée par les thromboplastines tissulaires, les protéases ou les ILs libérées par les cellules leucémiques ou tumorales.

**Diagnostic**

Des hémorragies graves, souvent multiples, avec risque neuroméningé majeur, dominent le tableau clinique. Les données biologiques montrent une thrombocytopénie profonde, un allongement des temps de prothrombine, de thrombine et du temps partiel de thromboplastine, une hypofibrinogénémie et une élévation du taux circulant des produits de dégradation de la fibrine. Une fragmentation des hématies peut être retrouvée sur les frottis sanguins.

**Traitement**

Les patients leucémiques présentant une CIVD sont traités par héparine IV (5 à 10 U/kg/h) pour inhiber l'activité thrombine et les microthromboses diffuses qui en résultent. L'administration rapide de plaquettes, de plasma et de cryo-

précipités est nécessaire pour restaurer rapidement les facteurs de la coagulation. La numération des plaquettes doit être maintenue au-dessus de 50 000/ml et le fibrinogène au-dessus de 1,5 g/ml. Le traitement transfusionnel et l'héparinothérapie doivent être poursuivis jusqu'à ce que la chimiothérapie ait réduit suffisamment le volume tumoral et que le syndrome hémorragique soit contrôlé.

### **Leucostase**

La leucostase est une complication des leucémies hypercellulaires au cours desquelles la microvascularisation peut être obstruée et/ou infiltrée par les cellules blastiques. Cette complication peut survenir quand la numération leucocytaire est au-dessus de 100 000 éléments/ml. Les conséquences sont le plus souvent un dysfonctionnement pulmonaire et neurologique par obstruction et/ou hémorragie à partir des vaisseaux de petit calibre. Les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques, les leucémies lymphoblastiques aiguës, beaucoup plus rarement la leucémie lymphoïde chronique, peuvent se compliquer de leucostase. Les patients présentant une variété monocytaire de leucémie aiguë sont particulièrement exposés à ce risque. Habituellement, la leucostase survient avant tout traitement, mais elle peut parfois être secondaire à la chimiothérapie ou à une transfusion sanguine.

### **Diagnostic**

Le diagnostic doit être posé devant tout patient présentant une leucocytose supérieure à 50 000 éléments/mm<sup>3</sup> et qui se plaint de difficultés neurologiques ou respiratoires. On retrouve alors dyspnée, confusion, ataxie, troubles visuels, avec dans certains cas un priapisme ou une insuffisance artérielle périphérique. L'examen physique peut montrer un œdème papillaire, une distension veineuse rétinienne, des râles pulmonaires diffus avec tachypnée. La gazométrie sanguine montre alors une hypoxie marquée.

### **Traitement**

La baisse rapide de la leucocytose est indispensable pour éviter les conséquences graves d'une détresse respiratoire ou d'une hémorragie cérébrale ou méningée. Une leucophérèse en urgence permet de réduire la leucocytose de 30 à 60 % et de diminuer les effets métaboliques liés à la lyse cellulaire par la chimiothérapie. L'hydroxurée (Hydréa™) à la dose de 3 g/m<sup>2</sup>/j *per os* pendant deux jours entraîne une diminution rapide du nombre de leucocytes. Les deux moyens précédents n'ont que des effets transitoires, et seule l'efficacité de la chimiothérapie permettra d'éviter la réapparition d'une hyperleucocytose dangereuse.

### **Syndrome de lyse tumorale**

Le syndrome de lyse tumorale englobe un groupe de désordres métaboliques venant compliquer le traitement des gros volumes tumoraux rapidement

évolutifs. Habituellement il survient lors du traitement d'un lymphome de Burkitt, d'un lymphome lymphoblastique avec hyperleucocytose ou d'une leucose myéloïde aiguë ou chronique. Toutefois, il peut également survenir lors du traitement de tumeurs solides diverses. La très grande sensibilité de ces tumeurs s'accompagne d'une lyse cellulaire massive libérant dans la circulation une quantité importante de constituants intracellulaires comme les urates, les phosphates et le potassium. La lyse cellulaire libère notamment des purines qui sont catabolisées en acide urique et dont l'hyperabondance brutale peut dépasser les capacités d'excrétion rénale. La précipitation des urates et des phosphates dans le tube rénal peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et aggraver encore les désordres métaboliques avec le risque de troubles du rythme cardiaque et d'encéphalopathie.

### **Diagnostic**

La surveillance biologique régulière des patients traités pour les maladies indiquées plus haut est le meilleur moyen d'aide à la prévention et au diagnostic. Les premiers symptômes peuvent être ceux d'une insuffisance rénale aiguë, l'existence d'une hématurie et de douleurs lombaires suggérant une lithiase associée. L'uricémie dépasse alors 100 mg/l et se situe le plus souvent à la hauteur de 200 mg/l. Une oligurie ou une anurie est observée avec ou sans cristaux uriques. L'urée et la créatinine sanguines sont élevées. Le tableau biologique comporte également une hyperkaliémie, une hyperphosphatémie, une hypocalcémie et une augmentation des LDH. Les complications du syndrome de lyse peuvent comporter une menace vitale comme la survenue de troubles du rythme cardiaque et/ou une insuffisance rénale aiguë.

### **Traitement**

Des mesures préventives comme celles décrites ci-dessous doivent être mises en œuvre 48 heures avant la chimiothérapie et poursuivies pendant trois à cinq jours chez tous les patients porteurs d'une néoplasie fortement cellulaire et dont on sait par ailleurs qu'elle est sensible aux traitements cytotoxiques :

- mise en place d'une voie veineuse centrale et hydratation d'environ 3 000 ml/m<sup>2</sup>/j de sérum salé iso ou hypotonique aidée de diurétiques pour amorcer l'excrétion d'urates et de phosphates ;
- administration d'allopurinol (Allopurinol<sup>®</sup>, Zyloric<sup>®</sup>) *per os* ou de rasburicase, analogue de l'urate oxydase, (Fasturtec<sup>®</sup>) IV pour réduire l'hyperuricémie ;
- alcalinisation des urines pour éviter la précipitation de cristaux.

L'hémodialyse est rarement nécessaire mais est alors très efficace.

## **EFFETS TÉGUMENTAIRES DES TRAITEMENTS** \_\_\_\_\_

La plupart des agents chimiothérapeutiques entraînent des effets toxiques dont un certain nombre sont à expression tégumentaire. Ces effets peuvent être directement toxiques ou être allergiques, communs à d'autres médicaments ou

propres aux substances cytotoxiques antinéoplasiques. La plupart des effets secondaires tégumentaires sont accessibles à un traitement symptomatique et n'ont pas d'influence sur la poursuite du traitement. Toutefois, certains d'entre eux comportent le risque de séquelles tardives ce qui peut faire préférer l'interruption du traitement. Par ailleurs, la radiothérapie entraîne des effets tégumentaires classiques, l'association avec la chimiothérapie en majorant habituellement l'intensité.

## **Alopécie**

L'alopécie est un des effets secondaires les plus fréquents des médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse. Bien que sans conséquence physique grave, l'alopécie n'en reste pas moins un effet secondaire ayant un impact psychosocial et émotionnel majeur pouvant parfois interférer négativement avec l'acceptation ou la poursuite du traitement.

## **Etiologie**

Un grand nombre de médicaments cytotoxiques sont alopeciant en fonction de la dose administrée, du rythme et de la voie d'administration. Les médicaments les plus alopeciant sont la doxorubicine, la daunorubicine, le cyclophosphamide et l'étoposide. Toutefois, d'autres médicaments peuvent être alopeciant : bléomycine, busulfan, carmustine (BCNU), chlorambucil, cytarabine, dacarbazine, dactinomycine, docétaxel, hydroxyurée, 5-FU, GM-CSF, idarubicine, méchllorethamine, melphalan, méthotrexate, mitomycine, paclitaxel, procarbazine, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-2, vinca-alcaloïdes.

La radiothérapie est également alopeciante dans les zones traitées et reste définitive si le cuir chevelu reçoit des doses supérieures à 40 Gy. Toutefois, l'irradiation avec les rayons X de haute énergie des accélérateurs réduit la dose délivrée dans les plans superficiels, diminuant ainsi le risque d'alopécie définitive.

## **Aspects cliniques**

L'inhibition toxique des cellules souches de la matrice pileuse entraîne une fragilisation des cheveux qui peuvent alors se casser sous l'effet d'un simple coup de peigne. Les cheveux endommagés par des produits chimiques (colorations) sont plus sensibles que les autres. L'alopécie du scalp débute 1 à 2 semaines après le premier cycle de chimiothérapie, mais n'apparaît évidente que 1 à 2 mois après le début des cycles, la durée normale de renouvellement des cheveux étant de l'ordre de 70 jours avec une forte proportion de follicules (70 %) en phase cellulaire active (anagène) et donc sensible aux substances cytotoxiques. Une alopécie retardée (3 à 6 mois après la fin du traitement), dite télogène, peut survenir comme conséquence du stress thérapeutique ou d'une anémie.

Les sourcils et cils, les zones de barbe, les poils pubiens et axillaires possèdent moins de follicules pileux en phase cellulaire active, l'alopécie dans ces sites survenant de ce fait plus tardivement (3 à 6 mois après le début de la chimiothérapie).

### **Évolution et prise en charge**

La survenue d'une alopecie, même si elle a été annoncée, n'en reste pas moins un moment très pénible pour les patients et notamment pour les patientes. L'alopecie secondaire à la chimiothérapie est temporaire, la repousse des cheveux survenant entre 3 et 10 mois après la fin du traitement. Dans certains cas rares, une alopecie définitive a été constatée après une chimiothérapie à très hautes doses (busulfan, cyclophosphamide, thiotépa, carboplatine). Le plus souvent les premiers cheveux qui repoussent sont différents en termes de couleur, de texture, d'épaisseur, avant de retrouver leur aspect antérieur.

#### **• Prévention de l'alopecie**

Un certain nombre de techniques est utilisable pour tenter d'éviter ou de réduire l'alopecie. Il s'agit de méthodes physiques comme le tourniquet qui diminue la vascularisation du cuir chevelu (efficacité irrégulière, tolérance médiocre), ou le port d'un casque réfrigérant, mieux toléré et plus efficace, notamment pour les chimiothérapies délivrées en bolus, à faibles doses et comportant des médicaments à durée de vie courte comme la doxorubicine. Le casque réfrigérant entraîne des effets secondaires comme céphalées, vertiges, nausées, vomissements, sensation de tête lourde. La constatation de localisations métastatiques au niveau du scalp après utilisation d'une technique de réfrigération fait habituellement contre-indiquer cette technique pour les leucémies, les lymphomes et les carcinomes hautement métastatiques.

Il existe également des procédures préventives médicamenteuses d'efficacité médiocre :

- supplémentation alimentaire en  $\alpha$ -tocophérol sans efficacité réellement prouvée ;
- minoxidil (Minoxidil<sup>®</sup>), utilisé dans le traitement des alopecies spontanées, d'efficacité marginale ;
- applications locales de cyclosporine ;
- enfin, l'électrotrichogenèse stimulant l'activité des follicules à l'aide de champs électrostatiques semble une technique prometteuse.

Le plus souvent seules des mesures cosmétiques (perruque, foulard) seront possibles en évitant les shampoings immédiatement après les cycles et les colorations.

### **Effets cutanés des médicaments antitumoraux**

#### **Cellulite, phlébite et extravasation nécrosante**

La survenue d'une toxicité locale lors de l'administration d'une chimiothérapie vésicante constitue une complication redoutée dont la fréquence est toutefois inférieure à 5 % des cas. Ces effets secondaires surviennent quand les médicaments injectés lèsent la paroi veineuse, provoquant ainsi une phlébite locale, ou quand ils s'échappent de la lumière vasculaire pour provoquer une réaction inflammatoire (cellulite) ou une nécrose tissulaire de gravité variable. Lors de l'administration dans une veine périphérique d'un médicament comme la doxorubicine, le risque d'accident d'extravasation est de l'ordre de 5 à 7 %.

### □ Pathogénie

Un grand nombre de médicaments cytotoxiques présente un risque de toxicité cutanée et sous-cutanée locale. Toutefois, les vinca-alcaloïdes, les agents alkylants, les anthracyclines et les antibiotiques cytotoxiques sont les substances les plus vésicantes. La doxorubicine peut entraîner également en dehors d'une extravasation patente, une réaction le long du trajet veineux du membre associant érythème, œdème, induration, prurit et infiltration sous-cutanée. Il peut se surajouter une éruption bulleuse ou vésiculeuse. Cette réaction dure environ 48 heures après l'injection.

### □ Aspects cliniques

Quand une extravasation survient, le patient se plaint souvent durant l'administration d'une sensation de brûlure douloureuse et d'un gonflement local. Dans la semaine qui suit apparaissent douleurs, œdème, érythème et infiltration au niveau du site d'injection. Enfin, des bulles ou des vésicules précèdent l'apparition d'une ulcération étendue à centre nécrotique. Il existe habituellement une large infiltration, nécrotique en profondeur, responsable de douleurs articulaires, d'une limitation des mouvements et d'une neuropathie associée fréquente.

### □ Traitement

Les phlébites et cellulites de la zone d'administration sont en général d'évolution favorable après l'arrêt de la perfusion, avec un traitement local simple de type anti-inflammatoires non stéroïdiens locaux, cataplasmes à l'alumine, aescine-diéthylamine (Réparyl®). En revanche, le traitement des extravasations comportant le risque de troubles trophiques graves fait l'objet de controverses y compris pour ce qui est des indications et des techniques chirurgicales.

Infiltration locale immédiate après l'extravasation de 500 mg d'hydrocortisone dans 10 cc de sérum, applications locales quotidiennes de bétaméthasone, pansements contenant de la gentamycine, élévation et refroidissement intermittents du membre, jusqu'à l'obtention de la cicatrisation complète. Cette attitude est contestée dans la mesure où il n'existe pas localement de lésions histologiques de type inflammatoire justifiant le recours aux corticoïdes. L'utilisation d'antidotes en injection locale (bicarbonates, thiosulfate de sodium, héparine, gluconate de calcium, lidocaïne, cimétidine, hyaluronidase, etc.) est largement controversée, accusée parfois d'aggraver les lésions locales.

Dans tous les cas, la perfusion doit être immédiatement stoppée dès les premiers signes cliniques d'extravasation après éventuellement une tentative d'aspiration si le cathéter est toujours dans la lumière veineuse. Le bras doit être surélevé, un enveloppement chaud recommandé si l'agent vésicant est un vinca-alcaloïde et à l'inverse un refroidissement dans les autres cas sauf pour les agents alkylants et la mitomycine. Le DMSO peut être utilisé en topique local après perfusion d'anthracyclines. Le choix du moment opportun d'un éventuel geste chirurgical est une des questions les plus difficiles à résoudre dans la mesure où moins d'un tiers des extravasations débouche sur la forma-

tion d'une bulle œdémateuse puis d'une ulcération. Toutefois, la persistance de douleurs, d'un gonflement et d'un érythème est une indication de consultation chirurgicale urgente même en l'absence de nécrose patente compte tenu du risque de diffusion de l'agent vésicant et de la constitution de dégâts délabrés extensifs.

La prévention de ces accidents d'extravasation consiste à éviter les sites de perfusion tels que le dos de la main, l'avant-bras, le côté opéré après chirurgie mammaire par exemple. Si des cycles multiples sont prévus la mise en place d'un DIVLD est indispensable, même si le risque d'extravasation ne disparaît pas complètement (5 à 7%) malgré ce dispositif (voir chapitre 1. Accès vasculaires, DIVLD, p. 25).

### ***Dysesthésies palmoplantaires et syndrome érythrodysesthésique (syndrome « mains-pieds »)***

La survenue d'une érythrose palmoplantaire est relativement fréquente au cours d'une chimiothérapie (30 à 40%) et ce pour une grande variété de substances cytotoxiques. Toutefois, le 5-FU est le plus souvent en cause avec la cytosine arabinoside, la doxorubicine, le méthotrexate, la capécitabine, la 6-mercaptopurine, l'hydroxyurée, l'étoposide, les taxanes, les vinca-alcaloïdes et leurs combinaisons.

Le mécanisme d'apparition est inconnu mais semble dose-dépendant. Cliniquement, il apparaît quelques semaines ou mois après le début du traitement, des dysesthésies et des paresthésies au niveau des mains et des pieds (sensation de brûlures, de douleurs, de difficultés à saisir les objets et à marcher) suivies 2 à 4 jours après d'œdème et d'un érythème débutant au niveau des éminences thénar et hypothénar avant d'envahir complètement les paumes et les plantes, les espaces interdigitaux et les régions péri-unguéales. La douleur devient intense, insomnante, la cicatrisation après une phase desquamative survenant en plusieurs semaines. Ce tableau clinique est à différencier des érythèmes distaux participant à une GVH chez les patients greffés ou à l'érythème accompagnant les hépatopathies sévères.

Le traitement fait appel à des antalgiques (paracétamol), des applications locales de crèmes hydratantes comportant souvent des corticoïdes. Par ailleurs, la réduction du niveau de dose peut permettre la poursuite du traitement, l'adjonction empirique de pyridoxine (vitamine B6) étant susceptible de réduire la symptomatologie quand elle est secondaire à l'administration de 5-FU.

### ***Hyperpigmentation***

L'hyperpigmentation est un effet secondaire fréquemment observé au cours d'une chimiothérapie. Elle peut être spécifiquement localisée ou au contraire généralisée, concerner les cheveux, les muqueuses, les dents et les ongles :

- pigmentation généralisée : busulfan, bléomycine, cyclophosphamide, dactinomycine, daunorubicine, doxorubicine, 5-FU, hydroxyurée, procarbazine ;

- pigmentation localisée : cyclophosphamide, bléomycine, doxorubicine, daunorubicine, 5-FU, thiotépa, vinca-alcaloïdes, plicamycine, paclitaxel ;
- pigmentation muqueuse : doxorubicine, cisplatine, 5-FU, busulfan ;
- pigmentation unguéale : busulfan, cisplatine, cyclophosphamide, bléomycine, dacarbazine, doxorubicine, daunorubicine, étoposide, 5-FU, hydroxyurée, méthotrexate ;
- modification de la couleur des cheveux : méthotrexate, de la couleur des dents : cyclophosphamide.

Cliniquement, certaines formes généralisées d'hyperpigmentation s'accompagnent d'un tableau général d'asthénie, de nausées, d'amaigrissement évoquant une maladie d'Addison. L'hyperpigmentation peut parfois dessiner le réseau veineux superficiel sans qu'elle traduise pour autant une extravasation. Ces anomalies hyperpigmentées disparaissent après l'arrêt du traitement et peuvent être prévenues au moins partiellement en évitant l'exposition solaire. Par ailleurs, les ongles peuvent être le siège de modifications comme des cannelures transversales (lignes de Beau), des bandes transversales décolorées, une onycholyse, une fragilité accrue. À l'inverse, lors d'une chimio-immunothérapie pour mélanome, il peut survenir une dépigmentation cutanée, habituellement corrélée avec la régression tumorale (carmustine, cisplatine, dacarbazine, IL-2, IFN- $\alpha$ ).

### **Dermatites**

Les médicaments anticancéreux sont susceptibles d'entraîner ou d'activer de nombreuses dermatites dont certaines sont graves comme l'épidermolyse nécrotique toxique le plus souvent fatale (allopurinol, cyclophosphamide) ou le syndrome de Sweet appelé aussi dermatose aiguë fébrile neutrophilique (busulfan G-CSF). Par ailleurs, il peut être observé des kératoses actiniques inflammatoires (capécitabine, dacarbazine, dactinomycine, doxorubicine, vincristine, 5-FU), des érythèmes divers (G-CSF, cytarabine, IL2, 5-FU, IFN), des réactions urticariennes ou des vascularites parfois nécrosantes (G-CSF, GM-CSF, hydroxyurée, méthotrexate). Enfin certains médicaments peuvent provoquer une photosensibilisation (dacarbazine, 5-FU, flutamide, thiotépa).

Bon nombre de médicaments utilisés en oncologie sont susceptibles de réactiver une pathologie cutanée préexistante : IFN et psoriasis y compris les formes articulaires, modifications de dermatites allergiques de contact par le méthotrexate ou le cyclophosphamide, réactivation de dermatites séborrhéiques par le 5-FU.

#### **☐ Hidradénite neutrophilique ecchrine**

Certains médicaments chimiothérapeutiques peuvent entraîner l'apparition d'une affection dermatologique aiguë, l'hidradénite neutrophilique ecchrine qui se présente sous la forme de macules érythémateuses, parfois purpuriques, d'apparition soudaine sur n'importe quelle partie du corps habituellement 2 à 3 jours après le début du traitement. Il s'y associe souvent des plaques hyperpigmentées et douloureuses au niveau des pavillons des oreilles. L'ensemble

disparaît en 1 à 3 semaines même si la chimiothérapie est poursuivie, mais peut réapparaître lors de la reprise du traitement. Les médicaments en cause sont la bléomycine, le chlorambucil, le cisplatine, la cytarabine, la daunorubicine, la doxorubicine, la mitoxantrone, la vincristine et le topotécan. Le mécanisme est lié à une nécrose toxique des cellules des glandes eccrines sudoripares responsable d'une infiltration neutrophilique dermique. Le diagnostic différentiel doit se faire avec les localisations cutanées de leucémies ou de carcinomes divers, une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, une infection bactérienne ou fongique, un syndrome de Sweet et une pyodermite gangréneuse. Les circonstances de survenue et éventuellement l'examen histologique permettent de trancher. Les lésions régressent spontanément sans laisser de séquelles cutanées cicatricielles.

#### ❑ **Métaplasie syringosquameuse**

Affection de mécanisme inconnu, caractérisée par l'apparition de papules ou de plaques érythémateuses, parfois vésiculeuses, le plus souvent généralisées, survenant pendant l'administration de la chimiothérapie et disparaissant spontanément à son arrêt. Les médicaments en cause sont multiples : bléomycine, cytarabine, daunorubicine, doxorubicine, mitoxantrone, docetaxel. Histologiquement, il existe une nécrose eccrine avec infiltrat éosinophilique et non neutrophilique.

#### ❑ **Allergies médicamenteuses**

Beaucoup de médicaments oncologiques sont susceptibles de déclencher des réactions allergiques notamment cutanées. L'injection de paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) ou de procarbazine (Natulan<sup>®</sup>) mérite d'être précédée de l'administration de corticoïdes et d'antihistaminiques.

### **Effets cutanés radio-induits**

La peau est un organe sensible aux radiations ionisantes compte tenu de son renouvellement cellulaire permanent. L'importance des effets secondaires dépend de la dose délivrée par fraction, de la dose totale, de la taille des champs et de la zone anatomique traitée. En effet, certaines zones cutanées anatomiques sont plus fragiles que d'autres comme la peau du thorax, de la face et du cou et des zones de plis comme l'aisselle et l'aîne. D'autres facteurs comme l'âge, l'état nutritionnel, la simultanéité ou la proximité d'autres traitements cytotoxiques (chimiothérapie), la qualité de la peau (phototype et sensibilité solaire), influencent la tolérance cutanée à l'irradiation. Il y a peu de données clairement consensuelles dans la littérature concernant les soins cutanés des patients en irradiation ce qui explique que les habitudes locales sont souvent empiriques et parfois contradictoires.

#### **Aspects cliniques**

Au cours d'une irradiation fractionnée classique, les réactions cutanées passent par quatre phases successives :

- l'érythème, survenant entre 15 et 25 Gy, dessine les champs d'irradiation ; il peut prendre parfois l'aspect de rashes ou de tâches ; le patient décrit une sensation de chaleur et se plaint souvent de prurit ; sa survenue précoce (vers 10 Gy) laisse présager une mauvaise tolérance cutanée au reste du traitement ;
- la desquamation sèche est caractérisée par une peau sèche, écailleuse en particulier dans les zones de frottement vestimentaire ou les plis ; elle précède de peu la phase suivante ;
- la desquamation humide s'accompagne d'une mise à nu du derme avec l'apparition d'un exsudat qui peut être blanc, jaune ou vert ; la desquamation peut être hémorragique ; classiquement, l'apparition d'une telle réaction cutanée était une indication d'arrêt du traitement ; on sait aujourd'hui que toute suspension du traitement est préjudiciable au résultat thérapeutique final, ce qui conduit à poursuivre le traitement malgré ces effets secondaires inconfortables mais sans gravité réelle ;
- la nécrose cutanée consiste en l'apparition d'un ulcère creusant, ce qui est aujourd'hui exceptionnel compte tenu des techniques utilisées et des moyens d'améliorer la tolérance cutanée.

### **Traitement**

Les objectifs du traitement sont :

- la prévention et/ou la réduction des réactions cutanées en évitant toute agression ou friction cutanées inutiles ;
- le diagnostic précoce des réactions cutanées quand elles surviennent ;
- le traitement rapide d'une effraction cutanée en assurant sa protection vis-à-vis de toute agression supplémentaire physique ou infectieuse.

Tous les patients doivent recevoir une information détaillée sur les précautions et soins cutanés durant le traitement :

- éviter les vêtements serrés au niveau des zones irradiées (ceintures, bas, collants, col fermé, cravate) qui peuvent ajouter une friction traumatisante pour la peau ;
- porter préférentiellement des vêtements en fibres naturelles (coton, lin) plutôt que synthétiques ;
- ne pas porter de bijoux (colliers) pouvant irriter la peau, ne pas utiliser de parfums, d'après-rasage ou de déodorants dans les zones traitées ;
- éviter les expositions solaires de la zone traitée, les températures très froides ou très chaudes ;
- ne pas se gratter même en cas de prurit, éviter les pansements adhésifs dans les zones irradiées.

Les soins de peau doivent associer un lavage avec un savon doux, sans frottement, suivi d'un séchage soigneux notamment au niveau des plis (aisselle, périnée) avec application d'une crème hydratante non grasse en évitant la vaseline qui peut avoir un effet bolus dans les champs d'irradiation et augmenter ainsi la dose délivrée à l'épiderme. La trolamine (Biafine<sup>®</sup>) est un protecteur cutané très souvent utilisé sans qu'il ait été démontré clairement son efficacité dans la prévention ou le traitement des effets cutanés radio-induits.

Le rasage des zones irradiées ne doit se faire qu'avec un rasoir électrique en sachant que la pousse des poils va être ralentie voire stoppée par l'irradiation. En cas de desquamation humide, l'utilisation de pansements non directement adhésifs comme le Mepitel® peut s'avérer utile, après un nettoyage local aseptique non traumatisant. L'utilisation de violet de gentiane, de pommades cortisonées, de pansements adhésifs dans les champs, est déconseillée.

### **Effets cutanés radiochimio-induits**

Il existe deux types de réactions cutanées (et souvent muqueuses) dues à l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie : lors d'une administration simultanée l'aggravation de la radiodermite et/ou de la radiomucite et, lors d'une chimiothérapie postradiothérapique, la réactivation des effets cutané-muqueux radio-induits.

#### **Réactivation**

Les médicaments entraînant l'apparition d'une réactivation des effets cutané-muqueux radio-induits sont nombreux, les plus concernés étant les antibiotiques cytotoxiques (bléomycine, dactinomycine, daunorubicine), les taxanes (docetaxel, paclitaxel) et le méthotrexate. Toutefois, d'autres molécules peuvent produire, moins fréquemment, des réactions du même type : 5-FU, bléomycine, cytarabine, cyclophosphamide, dacarbazine, doxorubicine, étoposide, gemcitabine, hydroxyurée, IFN, lomustine, melphalan, mercaptopurine, oxaliplatine.

La réactivation consiste en une réaction inflammatoire survenant quelques jours après la chimiothérapie et dessinant les champs de l'irradiation antérieure mais pouvant également concerner les muqueuses (bouche, œsophage, poumon, tube digestif, vessie, etc.). Localement, les mêmes symptômes que lors de l'irradiation réapparaissent pouvant aller jusqu'à la desquamation humide, voire la nécrose. L'intervalle de temps entre les deux traitements influence la sévérité de la réaction qui est d'autant plus sévère que le délai est court. Les mêmes mesures de prévention et de traitement que lors de l'irradiation sont de mise, la survenue d'un ulcère posant de difficiles problèmes de réparation compte tenu des altérations locales de la microvascularisation. Par ailleurs, par un mécanisme vraisemblablement voisin, le méthotrexate ou la vinblastine peuvent provoquer une réactivation de l'érythème solaire.

#### **Aggravation des réactions cutané-muqueuses**

Bon nombre de médicaments cytotoxiques ont un effet radiosensibilisant quand ils sont administrés en même temps que l'irradiation (ou dans les 3 semaines qui suivent) : gemcitabine, IFN- $\alpha$ -2a, acide rétinoïque, doxorubicine, docetaxel, carboplatine, cisplatine, dactinomycine, méthotrexate, 5-FU, bléomycine et hydroxyurée. Ils réduisent les capacités de réparation des dégâts radio-induits subléthaux et entraînent une aggravation et souvent une anticipation des réactions cutané-muqueuses de l'irradiation. La prise en

charge est identique à celle décrite plus haut mais les lésions sont nettement plus intenses, notamment au niveau des plis et du périnée.

## **Effets cutanés spécifiques d'un médicament cytotoxique**

### ***Bléomycine***

La toxicité cutané-muqueuse est caractéristique de l'administration de bléomycine : alopecie, anomalies unguéales, hyperpigmentation, hyperkératose et mucite sont les effets les plus fréquents. Plus rarement, il peut survenir des nodules fibreux sous-cutanés douloureux (acrosclérose), une hyperkératose des doigts (acrokératose), des plaques violacées parfois ulcérées au niveau des mains, des pieds, des genoux ou des coudes, une folliculite acnéiforme, un urticaire. Le mécanisme exact de ces effets secondaires est inconnu, leur survenue étant possible à des doses inférieures à celles reconnues toxiques pour le poumon (300 à 400 mg cumulés) et sans relation directe avec la constitution d'une fibrose pulmonaire. Les antécédents thérapeutiques permettent d'éliminer une sclérodémie. Le traitement fait appel à une corticothérapie par voie générale (prednisone 40-60 mg/j) parfois spectaculairement efficace. La surveillance tégumentaire est indispensable avant toute nouvelle administration de bléomycine.

### ***Cytokines***

L'IL-2 est utilisée pour traiter plusieurs néoplasies avancées comme le mélanome malin, les LMNH cutanés T, les cancers du rein, entre autres. Cliniquement, le syndrome général pseudo-grippal qui accompagne l'injection d'IL peut s'enrichir de manifestations cutanées comme une poussée érythémateuse de la face puis du cou responsable de prurit et de sensations de brûlure. Il peut survenir un érythème généralisé, y compris des paumes et des plantes, qui n'est pas forcément corrélé avec le syndrome de fuite capillaire très fréquent lors d'un traitement par IL-2, caractérisé par l'apparition d'un œdème périphérique et pouvant évoluer vers une anasarque avec défaillance viscérale parfois létale. Les antihistaminiques peuvent améliorer les symptômes cutanés. L'érythème cutané disparaît rapidement et sans séquelles notables après l'arrêt du traitement.

### **Prurit**

Le prurit est un symptôme désagréable susceptible de dégrader la qualité de vie des patients. La part subjective dans l'intensité du symptôme rend son évaluation difficile ainsi que la mise en évidence de la supériorité de telle ou telle approche thérapeutique.

### ***Étiologie***

De multiples pathologies non tumorales peuvent être à l'origine d'un prurit cutané comme le diabète, l'hyperthyroïdie, la polyglobulie, la carence en fer.

Le sida est responsable dans près de 90 % d'un prurit accompagné fréquemment de rashes cutanés. Plusieurs pathologies tumorales sont susceptibles de donner lieu à un prurit :

- les lymphomes malins et notamment la MdH sont responsables d'un prurit, parfois précessif, dans 10 à 25 % des cas; ce symptôme fait partie avec la fièvre et l'amaigrissement des signes dits de la série «B» de pronostic moins favorable; le prurit est le plus souvent localisé à une zone anatomique, habituellement aux niveaux des membres inférieurs;
- les carcinomes de l'estomac, du pancréas, du poumon, du colon, du sein, de la prostate peuvent donner naissance à un prurit cutané, le plus souvent généralisé, mais prédominant habituellement à la partie haute du tronc; ce symptôme diminue puis disparaît avec le traitement, mais peut réapparaître lors d'une récurrence.

Certains médicaments non cytotoxiques mais utilisés fréquemment en cancérologie comportent le prurit parmi leurs effets secondaires : les opioïdes, les phénothiazines, les anabolisants hormonaux, les hormones sexuelles féminines et masculines, l'aspirine, le G-CSF, l'IFN- $\alpha$ , l'IL-2 et les anticorps monoclonaux. Les mécanismes pathogéniques reposent sur une activation des terminaisons nerveuses libres situées dans la jonction dermo-épidermique par des substances diverses comme l'histamine, les peptides vasoactifs, la substance P et les prostaglandines.

#### ☐ Chimiothérapie

Toutes les classes utilisées en chimiothérapie comportent des médicaments susceptibles d'entraîner l'apparition d'un prurit ne serait-ce que parce que beaucoup de patients présentent une peau sèche et desquamative en raison de l'effet toxique direct sur les cellules des glandes sébacées et sudoripares.

Une hypersensibilité à certains médicaments peut se traduire par un tableau plus spectaculaire associant prurit, œdème, urticaire et érythème, habituellement transitoire (1/2 heure à 1,5 heure) et localisé à la zone d'administration mais pouvant être généralisé et alors grave. Les médicaments les plus allergisants sont la doxorubicine, la daunorubicine, la cytarabine, la L-asparaginase, le paclitaxel et le cisplatine.

#### ☐ Radiothérapie

Le prurit est associé avec la phase de desquamation sèche qui suit la phase érythémateuse initiale. La desquamation survient habituellement entre 20 et 30 Gy d'une irradiation à fractionnement classique et est principalement due à l'oblitération des glandes sébacées situées dans les champs. Des lésions de grattage peuvent entraîner l'apparition d'ulcérations cutanées rapidement surinfectées pouvant précipiter l'apparition d'une desquamation humide douloureuse. Ce type d'effets secondaires est plus fréquent au niveau des plis cutanés et dans les zones de friction vestimentaire.

☐ **Biothérapies**

Les modificateurs de la réponse biologique (IFNs, ILs, anticorps monoclonaux) sont responsables de nombreux effets secondaires au rang desquels figure le prurit, en particulier avec les IFNs.

☐ **Greffe de moelle**

La survenue d'une GVH après greffe de moelle s'accompagne dans la quasi-totalité des cas d'une symptomatologie cutanée comportant rashes, éruption maculo-papuleuse, érythème, peau sèche desquamative et prurit.

☐ **Infection**

Un prurit accompagne habituellement les infections anales ou anovulvaires habituellement causées par trichomonas ou par des champignons. Les fissures et fistules anales, les zones cutanées de drainage chirurgical et les régions péristomiales sont fréquemment responsables d'un prurit.

**Prise en charge**

Le prurit lié à une affection tumorale est en règle amélioré par le traitement oncologique, mais la part subjective du symptôme peut entraîner une évolution dissociée. Quelles que soient les circonstances étiologiques, le traitement fait appel à plusieurs démarches :

☐ **Conseils au patient**

Diminuer ou éliminer les facteurs d'aggravation : hydratation insuffisante en cas de fièvre, diarrhée, nausées ou vomissements. Utilisation de pommades huileuses, de savons contenant des détergents, de déodorants ou d'antitranspirants. Vêtements lavés avec des détergents, en fibres synthétiques, trop serrés notamment au niveau des plis. Stress émotionnel.

Favoriser les éléments pouvant soulager le prurit : soins cutanés de base. Crème ou lotions émoullientes non grasses. Savon doux «peaux sensibles». Préférer les douches aux bains. Environnement maintenu humide. Vêtements et sous-vêtements en coton, lavés au savon pour bébé, suffisamment lâches notamment au niveau des plis. Apprentissage de techniques de relaxation. Maintien d'une ration liquidienne quotidienne d'au moins 3 litres et d'un niveau nutritionnel suffisant

☐ **Soins de peau**

L'objectif est de maintenir une hydratation cutanée suffisante ce qui est assuré par les émoullients hydriques et non pas par les composés contenant des lipides. Ces hydratants créent un film plus ou moins complètement occlusif qui favorise l'hydratation des différentes couches épidermiques sous-jacentes à raison de deux ou trois applications quotidiennes. Il est donc important de bien connaître la composition des produits utilisés pour les soins de peau. Les

additifs à ces produits de base comme les parfums, les conservateurs, les épaississants, les colorants, etc., peuvent provoquer des allergies cutanées.

Certaines substances topiques comme le talc ou certaines poudres parfumées peuvent aggraver le prurit, les composés contenant des ions métalliques (aluminium, zinc) doivent être évités pendant la radiothérapie. Les spécialités avec excipient alcoolique sont à proscrire ainsi que celles contenant des corticoïdes qui si elles peuvent soulager le prurit entraînent une atrophie cutanée qui la fragilise.

#### ❑ Traitements médicamenteux

Les antihistaminiques *per os* peuvent améliorer le symptôme par leurs effets antiprurigineux mais aussi sédatifs : diphenhydramine (Butix<sup>®</sup>), 25 mg à 50 mg toutes les 6 heures, hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>), 25 mg à 50 mg toutes les 6 à 8 heures, cyproheptadine (Périactine<sup>®</sup>), 4 mg toutes les 6 à 8 heures. Des sédatifs ou des tranquillisants peuvent s'avérer nécessaires, ainsi que parfois des antidépresseurs comme le diazépam (Valium<sup>®</sup>) qui a des effets antihistaminiques puissants.

## CHIMIOTHÉRAPIE À DOMICILE

---

La chimiothérapie à domicile est une alternative, complète ou partielle, à sa réalisation en hospitalisation classique ou ambulatoire. Elle fait désormais l'objet d'un encadrement réglementaire strict inscrivant la pratique dans un fonctionnement en réseau et sécurisant la préparation et la dispensation des cytostatiques (Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004, arrêté du 20 décembre 2004, circulaire DHOS-F2/DSS-1A/2005).

La structure de support la mieux adaptée à la chimiothérapie à domicile est l'hospitalisation à domicile (HAD) qui sécurise la démarche d'une part en raison de ses liens étroits avec l'établissement hospitalier d'origine et d'autre part du fait de la collaboration de ses équipes notamment infirmières avec le médecin traitant. Les avantages attendus de cette procédure sont multiples qu'il s'agisse de la qualité de vie, du maintien d'activités personnelles ou d'économies financières. Toutefois, les gains en termes de confort sont discutés, l'environnement familial étant souvent une source de stress qui peut s'avérer parfois moins « rassurante » que la prise en charge hospitalière. Cette pratique suppose que le protocole thérapeutique soit réalisable à domicile, que le patient y soit favorable et que son état général et son environnement personnel soient compatibles. Il est recommandé que la première administration, notamment parentérale, soit réalisée en hospitalisation. Les quelques études comparatives réalisées ne montrent pas de détérioration de l'efficacité et/ou d'augmentation des incidents par rapport à la réalisation hospitalière classique sous réserve d'une sélection des traitements administrés. Plusieurs protocoles thérapeutiques ont été validés pour pouvoir être réalisés à domicile :

- par voie parentérale : 5-FU, bléomycine, gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>), vinorelbine (Navelbine<sup>®</sup>), fludarabine (Fludara<sup>®</sup>), IFN alpha, IL 2 et bisphosphonates.

- *per os* : capécitabine (Xéroda<sup>®</sup>), témozolomide (Témodal<sup>®</sup>), étoposide (Vépéside<sup>®</sup>, Etoposide<sup>®</sup>), vinorelbine.

Les protocoles à administrer par voie parentérale le sont au moyen d'un dispositif d'injection de longue durée (DIVLD) (voir chapitre 1. Accès vasculaires, DIVLD, p. 25), le plus souvent sous la forme d'une chambre implantée en position sous-cutanée thoracique antérieure. Certains schémas thérapeutiques nécessitent la disposition d'une pompe à injection pour assurer une infusion continue sur plusieurs jours (5 fluoro-uracile).

## TRoubles MÉTABOLIQUES

---

### Hypercalcémie

L'hypercalcémie est une des complications métaboliques les plus fréquentes au cours de l'évolution d'une néoplasie, survenant dans près de 10 % des cas. Les formes tumorales les plus fréquemment à l'origine d'une hypercalcémie sont les carcinomes épidermoïdes bronchopulmonaires, les cancers du sein et le myélome multiple. Certaines tumeurs, bien que très ostéophiles, ne s'accompagnent cependant que rarement d'une hypercalcémie : cancers de la prostate, du colon, carcinome bronchique à petites cellules. Il existe plusieurs types d'hypercalcémie en fonction de leurs mécanismes physiopathologiques : mobilisation excessive du calcium osseux, augmentation de la réabsorption rénale du calcium, augmentation de l'absorption intestinale du calcium, cette dernière étant plus rarement en cause en oncologie. Ces trois mécanismes fondamentaux se retrouvent parfois associés.

#### *Types d'hypercalcémie*

##### Hypercalcémie paranéoplasique

L'hypercalcémie paranéoplasique est la conséquence de la sécrétion par la tumeur d'une substance active dont la structure et les effets sont voisins de ceux de la parathormone. Cette PTHrP (*para-thyroid hormone-related protein*) est un polypeptide retrouvé dans le sérum et dans les cellules tumorales. Elle entraîne une mobilisation du calcium osseux et une augmentation de la réabsorption rénale du calcium. Son antagoniste physiologique est la calcitonine.

##### Hypercalcémie par excès de destruction osseuse

La mobilisation du calcium osseux sous l'effet de l'action ostéoclastique, stimulée par les facteurs produits par les cellules tumorales métastatiques, n'entraîne d'hypercalcémie que lors d'une extension métastatique importante. Les facteurs d'origine tumorale stimulant localement l'action des ostéoclastes sont nombreux : lymphocytokines, IL1 et TNF dans le myélome multiple, TGF- $\alpha$ , prostaglandines E dans le cancer du sein, activation par les ostéoblastes du système RANKL (*receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand*), ostéoprotégérine entraînant la maturation et la fonction des ostéoclastes.

### □ Hypercalcémie par anomalie du métabolisme de la vitamine D

Les lymphomes T comme la MdH peuvent s'accompagner de troubles de la conversion de l'hydroxyvitamine D3 en dihydroxyvitamine, responsables d'une hypercalcémie.

#### **Symptomatologie**

Les signes cliniques initiaux de l'hypercalcémie sont souvent ignorés, noyés dans ceux secondaires à la néoplasie et à son traitement :

- nausées, vomissements, anorexie, constipation, douleurs abdominales à type de crampes ;
- apathie, dépression, asthénie, faiblesse musculaire confinant le patient au lit ce qui aggrave la résorption osseuse ;
- polyurie due à la diminution des capacités de filtration rénale en raison de l'hypercalcémie ;
- prurit, conjonctivite irritative.

Biologiquement, il est nécessaire de mesurer :

- la calcémie sérique et l'albuminémie sérique dans la mesure où la fraction libre du calcium (calcium ionisé), qui a la plus grande signification, dépend de la part fixée aux protéines et donc du taux d'albumine ;
- les taux sanguins et urinaires des électrolytes, de l'urée sanguine, de la créatininémie, montrant habituellement une hypophosphatémie, une hyperchlorémie et une alcalose métabolique ; la calciurie est élevée ;
- une NFS complète ;
- une scintigraphie osseuse au Tc<sup>99m</sup> peut être utile pour confirmer si besoin l'ostéose métastatique éventuelle. Un électrocardiogramme à la recherche de troubles de la conduction est indispensable (risque de tachycardie ventriculaire).

#### **Évaluation pronostique**

L'importance de la symptomatologie et le risque de complications graves ne sont pas étroitement corrélés avec les taux sériques de calcium. C'est l'évaluation clinique qui fait l'essentiel du pronostic et qui guide les choix thérapeutiques. Les patients asymptomatiques porteurs d'une hypercalcémie inférieure à 3 mmol/l doivent faire l'objet d'une attention particulière visant à éviter l'aggravation : maintien d'apports hydriques suffisants, éviction de médicaments cytotoxiques non indispensables (anti-inflammatoires, par exemple) voire modification d'une chimiothérapie en cours, surveillance de l'uricémie, conseils de maintien d'une activité physique. Au-delà de 3,5 mmol/l, un traitement doit être mis en œuvre même si le patient reste asymptomatique. Tous les patients symptomatiques doivent être rapidement traités surtout si la calcémie (corrigée de l'albuminémie) est supérieure à 3,5 mmol/l.

#### **Traitement**

Le choix du traitement dépend du mécanisme physiopathologique de l'hypercalcémie, mais aussi du projet thérapeutique global, l'objectif de réduire une

hypercalcémie biologique chez un patient en situation palliative avancée n'étant pas toujours recevable.

#### ❑ Réanimation hydroélectrolytique

L'hypercalcémie entraîne une contraction du volume liquidien extracellulaire en raison de l'anorexie, des vomissements et des troubles de la filtration et de la résorption rénales. L'obtention forcée d'une diurèse d'au moins 200 à 250 ml/h par une hyperhydratation parentérale et l'administration de diurétiques (furosémide : Furosémide<sup>®</sup>, Lasilix<sup>®</sup>), inverse la contraction du volume extracellulaire et favorise la calciurèse. Cette manœuvre suppose une surveillance étroite des fonctions cardiopulmonaires pour prévenir toute surcharge hydrique susceptible de provoquer une défaillance cardiaque congestive en particulier chez les patients âgés. Les effets de cette diurèse forcée sont en général perceptibles sur la calcémie après 24 à 48 heures de traitement.

La calcitonine est un puissant facteur calciurique qui bloque la résorption tubulaire du calcium et peut être ainsi utile en association avec l'expansion extracellulaire.

#### ❑ Traitement de la résorption osseuse

Les biphosphonates administrés par voie parentérale constituent les moyens de choix pour réduire la résorption osseuse et l'hypercalcémie qui en découle. Il existe plusieurs composés actifs comme le pamidronate (Arédia<sup>®</sup>) et surtout l'acide zolédronique (Zometa<sup>®</sup>) qui est le plus efficace en perfusion IV lente de 4 mg en au moins 15 minutes. La tolérance au traitement est en général bonne, sans effets secondaires marqués.

#### ❑ Autres traitements

Les corticoïdes sont utiles dans le traitement de l'hypercalcémie secondaire à un myélome multiple, à un lymphome ou à un cancer du sein. Leurs effets positifs s'observent après cinq à dix jours de traitement souvent mélangés à ceux des médicaments cytotoxiques associés.

Le traitement de fond de l'hypercalcémie repose essentiellement sur la perfusion intraveineuse intermittente de biphosphonates (toutes les 2 à 4 semaines) et sur la corticothérapie en cas de myélome multiple. Il faut y associer un volume quotidien de boissons de 2 à 3 litres au minimum et le maintien d'une activité physique minimale. Enfin, le traitement spécifique de la maladie néoplasique en cause reste le moyen le plus efficace de réduire l'hypercalcémie et doit donc être mis en œuvre le plus tôt possible.

## Hyponatrémie

L'hyponatrémie est définie comme un taux de sodium dans le sérum sanguin inférieur à 135 mEq/l. Chez les patients porteurs de cancer, elle est habituellement due à une sécrétion ectopique ou inappropriée d'ADH responsable d'une hyponatrémie en situation de volémie normale. Le plus souvent, il s'agit

d'une production autonome d'ADH par un cancer pulmonaire anaplasique à petites cellules (syndrome de Schwartz-Bartter, SSB). D'autres types de tumeurs peuvent également produire de l'ADH : LMNH, MdH, ADK pancréatique ou mammaire. L'hyponatrémie liée à une sécrétion inappropriée d'ADH peut précéder de plusieurs mois le diagnostic de la tumeur en cause, mais le plus souvent la maladie tumorale est connue lors de la constatation de l'hyponatrémie. Un SSB peut également survenir secondairement lors de l'apparition de métastases cérébrales ou après traitement par des cytotoxiques comme le cyclophosphamide ou la vincristine. Dans ce cas, la cause est un dysfonctionnement de l'axe hypothalamohypophysaire. Enfin, une tumeur médiastinale compressive élevant la pression veineuse peut entraîner une sécrétion réactionnelle d'ADH.

### **Diagnostic**

Les symptômes ne sont pas étroitement corrélés avec l'importance de l'hyponatrémie et dépendent plutôt de sa rapidité d'apparition. La plupart des patients hyponatrémiques sont asymptomatiques et l'apparition de symptômes cliniques doit être considérée comme une urgence médicale. Il est alors le plus souvent retrouvé anorexie, nausées, vomissements, asthénie et somnolence, conséquences de l'existence d'un œdème cérébral.

La natrémie est alors inférieure à 130 mmol/l, les chiffres inférieurs à 120 mmol/l étant généralement associés à des crises irritatives et à un coma. D'autres étiologies possibles de l'hyponatrémie doivent être exclues, comme l'usage des diurétiques, l'hypocorticisme, l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale, l'existence d'œdèmes ou l'hémodilution. La mesure simultanée de l'osmolarité sérique et urinaire montre une hyperconcentration urinaire paradoxale et affirme le diagnostic de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), puisque l'excrétion sodée urinaire n'est pas diminuée.

### **Traitement**

Une hyponatrémie légère ou modérée, liée à un SSB, et sans symptômes associés, est habituellement corrigée par la restriction hydrique (500 ml/j) et par les effets du traitement de la maladie tumorale en cause. Pour les formes sévères, en particulier quand il existe des symptômes neurologiques, l'administration prudente et progressive de solutions salées hypertoniques est nécessaire. Le furosémide permet d'améliorer la natrémie et d'éviter une surcharge cardiovasculaire. Si la natrémie est corrigée de façon trop rapide, le risque est à la survenue d'un syndrome de démyélinisation osmotique générateur de complications neurologiques centrales potentiellement létales, notamment chez les patients éthyliques et/ou malnutris. La vitesse maximale de correction ne doit pas excéder 12 mEq/l par 24 heures. La chimiothérapie est le moyen le plus durable d'amélioration du SSB en réduisant le volume tumoral. De même, l'irradiation des métastases cérébrales et les corticoïdes sont capables d'améliorer le trouble métabolique.

## Hypoglycémie

Certains cancers peuvent s'accompagner d'épisodes d'hypoglycémie soit dans le cadre de syndromes paranéoplasiques d'accompagnement soit par ce qu'ils concernent les cellules  $\beta$  du pancréas insulaires.

Certains sarcomes des parties molles mais aussi des cancers bronchiques ou coliques peuvent s'accompagner d'une hypoglycémie en règle générale peu symptomatique et sans crises aiguës. Par contre, les tumeurs insulaires pancréatiques concernant les cellules  $\beta$  (insulinomes) sont responsables de crises hypoglycémiques brutales s'accompagnant d'une insulinémie élevée. Ces tumeurs dont uniquement 10 % d'entre elles sont malignes appartiennent au groupe des « apudomes » c'est-à-dire des tumeurs dérivées du système APUD et peuvent s'inscrire dans le cadre d'un tableau de néoplasies endocriniennes multiples de type I à distribution familiale. La résection chirurgicale complète est le traitement essentiel. Même si elle est incomplète, elle est efficace sur les symptômes qui sont aujourd'hui accessibles au traitement par diazoxide (Proglidem<sup>®</sup>), substance hyperglycémisante directement efficace sur la sécrétion des cellules  $\beta$ .

## TROUBLES DIGESTIFS

---

### Anorexie, dénutrition, cachexie

Les troubles de la nutrition sont fréquents chez les patients présentant un cancer. Ils augmentent la morbidité et la mortalité, dégradent la qualité de vie, la perte de poids lors du diagnostic constituant habituellement un indicateur de mauvais pronostic. Des démarches nutritionnelles efficaces peuvent restaurer une situation correcte permettant une meilleure qualité de vie, une augmentation de la résistance aux effets secondaires des traitements, aux infections et globalement une augmentation de la survie. Les symptômes qui ont une influence sur la nutrition sont ceux qui perturbent les capacités alimentaires normales : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, stomatite, mucite, dysphagie, altération du goût ou de l'odorat, et enfin la douleur.

L'état nutritionnel est compromis par l'évolution de la maladie tumorale :

- lors du diagnostic quand l'impact psychologique négatif dégrade les conditions alimentaires ;
- pendant le traitement en raison des effets secondaires induits ;
- après le traitement à cause d'éventuelles séquelles fonctionnelles ;
- en cas d'évolution tumorale lors de récidives ou de métastases.

La malnutrition protéocalorique est la forme la plus fréquemment rencontrée chez les patients porteurs de cancer. L'anorexie est présente chez 15 à 25 % des patients lors du diagnostic de cancer et chez la quasi-totalité des patients présentant une maladie métastatique. Les traitements peuvent aggraver l'anorexie (radiothérapie, chimiothérapie, modifications anatomiques chirurgicales). La

dépression et l'anxiété sont anorexigènes ainsi que l'hypermétabolisme, l'infection ou la malabsorption.

L'anorexie prolongée peut déboucher sur la cachexie, syndrome de dégradation progressive, caractérisée par une faiblesse extrême avec une perte importante de masse corporelle, de graisse et de muscle, cause immédiate de la mort chez environ un tiers des patients. La cachexie peut survenir alors que la prise de nutriments est suffisante en raison d'une malabsorption due à l'évolution de la tumeur.

### **Effets de la tumeur sur l'état nutritionnel**

Les effets de la tumeur sur l'état nutritionnel conduisant à une cachexie progressive sont particulièrement fréquents chez les patients présentant un cancer du poumon, du pancréas ou de la partie haute du tube digestif. L'anorexie, fréquemment présente, ne suffit pas à expliquer complètement la pathogénie de la cachexie pour laquelle de multiples mécanismes ont été proposés :

- médiateurs tumoraux : cytokines, neuropeptides, neurotransmetteurs et autres facteurs issus de la tumeur à effet catalytique ;
- substances produites par les tissus hôtes de la tumeur : *tumor necrosis factor* (TNF), ILs, IFNs.

L'effet de ses substances serait susceptible d'expliquer qu'une hyperalimentation, *per os* ou parentérale, est insuffisante pour enrayer l'évolution cachectique, suggérant ainsi l'existence d'une augmentation catabolique en relation directe avec l'évolution tumorale qui empêche le système immunitaire d'assurer la régulation homéostatique du poids corporel. De nombreuses approches médicamenteuses (tableau 2.I. Médicaments adjuvants à la nutrition) ont été proposées pour enrayer l'évolution cachectique dont l'indication dépend des désirs du patient, de son état clinique et de son espérance de vie.

### **Impact nutritionnel des traitements oncologiques**

Lors du début du traitement, tous les patients ne présentent pas de symptômes de troubles nutritionnels, mais ceux qui en souffrent verront leur situation aggravée par les différents traitements mis en œuvre. Par ailleurs, bon nombre de patients présentent des comorbidités qui risquent de détériorer la tolérance au traitement y compris nutritionnelle. Il est donc important que l'état nutritionnel soit évalué et amélioré avant le début du traitement pour qu'il puisse être mené jusqu'à son terme.

#### **□ Chirurgie**

Environ 60 % des patients présentant un cancer font l'objet d'une intervention chirurgicale, le plus souvent associée à d'autres traitements oncologiques. Les patients dénutris présentent un taux élevé de morbidité et de mortalité péri et postopératoire ce qui justifie une correction préalable utilisant des macro et des micronutriments administrés par voie entérale et/ou parentérale. La chirurgie peut modifier les conditions anatomiques et physiologiques comme

**Tableau 2.I. Médicaments adjuvants à la nutrition**

<i>Famille de médicaments</i>	<i>Médicaments</i>	<i>Commentaires</i>
Progestatifs	Acétate de mégestrol (Megace®). Médroxyprogestérone (Dépoprodasone®, Farluta®)	Entraînent une amélioration de l'appétit et une prise de poids essentiellement par stockage accru des graisses. Augmentation du risque thromboembolique
Glucocorticoïdes	Dexaméthasone (Dectancy®). Méthylprednisolone (Dépomédrol®, Solumédrol®). Prednisolone (Solupred®)	Mécanisme d'amélioration de l'appétit mal connu, peut être dû aux effets anti-inflammatoires et à l'effet euphorisant des corticoïdes. Atrophie musculaire et immunosuppression à long terme
Cannabinoïdes	Dronabinol	Effets inconstants et contradictoires. Médicament non commercialisé en France
Antihistaminiques	Cyproheptadine (Periactine®)	Peu étudié chez les patients porteurs de cancer. Un seul essai ne montre pas de différence. Sédation induite
Antidépresseurs/antipsychotiques	Mirtazapine (Mirtazapine®, Norset®). Olanzapine (Zyprexa®)	Pas de données scientifiques disponibles
Anti-inflammatoires	Thalidomide (Thalidomide®). Pentoxifylline (Pentoflux®, Torental®). Melatonin (DHEA)	La diminution du TNF- $\alpha$ entraîne une augmentation de l'appétit et une prise de poids dans certains essais cliniques mais dont les résultats ne sont pas univoques
Agents anabolisants	Oxandrolone (Anavar®). Nandrolone (Keratyl®). Fluoxymesterone (Halotestin®)	Peu de données cliniques positives

par exemple un raccourcissement intestinal source de malabsorption. L'acte chirurgical par lui-même entraîne une consommation énergétique supplémentaire pour la cicatrisation et la convalescence.

• **Cancers ORL**

L'éthylisme fréquemment rencontré chez les patients présentant un cancer ORL est en lui-même un facteur de malnutrition qui va être aggravé par les modifications fonctionnelles secondaires à la chirurgie et à la radiothérapie postopératoire qui détériorent souvent les capacités de déglutition, de mastication, de perception de goût et d'odorat. L'évaluation nutritionnelle initiale avant tout traitement est là très importante, débouchant fréquemment sur une phase préthérapeutique de restauration nutritionnelle le plus souvent par hyperalimentation entérale.

• **Cancers digestifs**

Le traitement chirurgical des cancers digestifs est susceptible d'entraîner un très grand nombre d'effets secondaires retentissant sur les capacités nutritionnelles : parésie gastrique, troubles de la digestion, malabsorption, hyperglycémie, hyperlipémie, encéphalopathie hépatique, déséquilibre hydro-électrolytique, fuites anastomotiques, dumping syndrome, déficits vitaminiques. Un soutien nutritionnel entéral par gastrostomie ou jéjunostomie est très souvent indispensable, le recours à une hyperalimentation parentérale (HAP) pouvant être préféré en préopératoire.

• **Effets secondaires généraux de la chirurgie**

Bon nombre de patients se plaignent d'asthénie, de douleurs et de perte d'appétit lors de la phase postopératoire. Un support nutritionnel précoce est alors très utile sous la forme d'une diminution des hydrates de carbone générateurs de gaz intestinaux, d'une adaptation du contenu en fibres de la ration alimentaire pour régulariser le transit intestinal, enfin d'une ration alimentaire équilibrée en nutriments essentiels et en calories facilitant la cicatrisation.

□ **Chimiothérapie**

Les médicaments utilisés en chimiothérapie des cancers entraînent des effets secondaires diffus et nombreux dont beaucoup ont un retentissement nutritionnel marqué : anorexie, modifications du goût, satiété rapide, nausées, vomissements, mucite et oesophagite, diarrhée et constipation. Une évaluation initiale, un suivi régulier et des conseils nutritionnels avant et pendant le traitement sont très utiles pour que le traitement aille à son terme. Le recours à un support nutritionnel entéral voire parentéral peut être nécessaire.

□ **Radiothérapie**

La radiothérapie entraîne des modifications cellulaires importantes au niveau des tissus normaux inclus dans les champs d'irradiation ce qui est susceptible de modifier les capacités d'ingestion, de digestion et d'absorption des nutriments en fonction de la zone anatomique concernée par le traitement. Les effets aigus, qui dépendent de la zone irradiée, de la dose, de son fractionne-

ment et du volume traité, débutent dès la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> semaine de traitement et s'amendent progressivement 3 à 4 semaines après la fin de l'irradiation, certains étant susceptibles de passer à la chronicité (sécheresse buccale, diarrhée par exemple).

Les patients recevant une irradiation concernant le tube digestif sont plus menacés par des troubles nutritionnels que les autres : cavité buccale, pharyngolarynx, poumon, œsophage, colon, rectum, pancréas, utérus. Les patients porteurs de cancers ORL sont particulièrement à risque compte tenu d'une situation nutritionnelle initiale souvent précaire en raison des troubles fonctionnels dus à la tumeur et à l'éthylisme préexistant. Le support nutritionnel est fonction des symptômes présentés, la surveillance très régulière du poids étant indispensable :

- tête et cou : dysgueusie, salive épaisse, xérostomie, odynophagie, mucite, dysphagie ;
- thorax : oesophagite, dysphagie, reflux œsophagien ;
- abdomen et pelvis : diarrhée, nausées, vomissements, entérite aigüe, malabsorption.

Des conseils diététiques, une supplémentation avec des produits synthétiques adaptés entre les repas, une hyperalimentation entérale si nécessaire, plus rarement une HAP constituent l'éventail des techniques de support nutritionnel disponibles.

#### ☐ **Immunothérapie**

Les biothérapies (anticorps monoclonaux, IL, IFN, facteurs de croissance hématopoïétique) entraînent habituellement un syndrome général associant fièvre, asthénie, nausées, vomissements et diarrhée, qu'il convient d'évaluer et de compenser ou traiter pour éviter la survenue d'une malnutrition constituée.

#### ☐ **Greffe de moelle ou de cellules souches périphériques hématopoïétiques**

La greffe de moelle hématopoïétique pose des problèmes nutritionnels particuliers pour plusieurs raisons :

- le conditionnement fait appel à une chimiothérapie à haute dose et parfois à une ICT, ces deux traitements entraînant des effets secondaires importants notamment digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, anorexie) ;
- la neutropénie profonde oblige à des précautions diététiques vis-à-vis du risque infectieux alimentaire excluant au moins tous les aliments frais et notamment les fruits et les légumes ;
- la mucite secondaire aux traitements est souvent prolongée dégradant encore les capacités d'alimentation *per os*.

Un support nutritionnel attentif est donc quasi systématiquement nécessaire en essayant d'éviter les voies d'administration invasives compte tenu du risque infectieux majeur.

### **Prise en charge nutritionnelle**

La nutrition en cancérologie a un impact sur la prévention, le traitement, la guérison et/ou la prise en charge palliative. Une démarche nutritionnelle active est susceptible de diminuer les effets secondaires des traitements cancérologiques voire de les prévenir, d'améliorer le pronostic global de la pathologie traitée ne serait-ce qu'en permettant au traitement d'aller jusqu'à son terme.

#### **Évaluation nutritionnelle**

L'évaluation nutritionnelle doit être pluridisciplinaire et maintenue tout au long de la prise en charge soignante. Il existe un grand nombre d'outils d'évaluation disponibles comme les index nutritionnels, les tests cutanés d'hypersensibilité retardée et les échelles anthropométriques. Il existe toutefois des méthodes plus simples et moins coûteuses permettant d'obtenir un bilan nutritionnel au terme d'un simple questionnaire et de la connaissance du type de tumeur traitée, du poids corporel et des données de l'examen physique.

#### **Objectifs**

Les objectifs du maintien ou de la restauration d'un état nutritionnel correct sont multiples :

- prévenir ou corriger les déficits nutritionnels ;
- préserver la masse corporelle maigre ;
- améliorer la tolérance des patients aux traitements ;
- réduire les effets secondaires dégradant les capacités nutritionnelles ;
- maintenir un niveau suffisant de force et d'énergie ;
- éviter la dégradation de l'immunité et le risque infectieux qu'elle comporte ;
- favoriser la cicatrisation et la convalescence ;
- optimiser la qualité de vie.

Ces objectifs sont également valables pour les patients en phase palliative même si le gain en matière de poids corporel n'est plus un objectif pertinent, remplacé par la réduction des symptômes et l'amélioration du confort..

### **Méthodes**

La méthode nutritionnelle qui doit être privilégiée chaque fois qu'elle reste possible est l'alimentation par les voies naturelles qui seule est capable de donner du plaisir au patient. La nutrition entérale directe n'est indiquée que quand le tube digestif est fonctionnel mais que l'ingestion par voie orale est douloureuse, insuffisante ou impossible. Quand le tube digestif n'est pas fonctionnel, l'alimentation parentérale peut être alors indiquée.

#### **Alimentation per os**

Chaque patient doit pouvoir rencontrer un(e) diététicien(ne) avant le début de son traitement pour pouvoir bénéficier d'une évaluation initiale et recevoir

des conseils d'alimentation et/ou de supplémentation en fonction de la maladie qu'il présente et du traitement qui va être mis en œuvre. Le plus souvent, le fractionnement des repas, l'adaptation des textures et le recours à des aliments très énergétiques permettent de réduire l'impact négatif des effets secondaires des traitements en particulier de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Les patients présentant un risque particulier bénéficient d'un support nutritionnel plus soutenu dans les circonstances suivantes :

- perte de poids en dessous de 80 % du poids idéal ou amaigrissement récent de plus de 10 % du poids corporel habituel ;
- malabsorption des nutriments en raison de la maladie, d'un tube digestif court ou des effets secondaires du traitement ;
- fistules ou abcès en cours de drainage ;
- gêne majeure pour boire ou manger depuis plus de 5 jours ;
- évaluation nutritionnelle initiale très défavorable.

#### ☐ **Nutrition entérale par sonde**

Les avantages de la nutrition entérale par sonde résident dans le maintien de l'utilisation du tube digestif, la moindre fréquence de complications comme l'infection ou le dysfonctionnement organique, la plus grande facilité d'administration et le coût moins important que celui de la nutrition parentérale. Par ailleurs les nutriments métabolisés ont une plus grande efficacité. Les contre-indications de l'alimentation entérale sont : un dysfonctionnement gastro-intestinal, une malabsorption, une obstruction mécanique, des saignements importants, une fistule digestive d'aval, une pathologie intestinale inflammatoire et enfin une situation pronostique générale qui ne rend pas l'hypernutrition entérale pertinente. Par ailleurs, une thrombopénie ou une aplasie médullaire secondaire au traitement constitue une contre-indication relative à l'alimentation par sonde.

##### • **Évaluation**

Il existe plusieurs méthodes pour apporter un support nutritionnel *per os* ou par sonde. Le choix dépend de la durée prévisible du support alimentaire : pour les durées courtes, inférieures à deux semaines la mise en place d'une sonde nasogastrique, nasoduodénale ou nasojéjunale est la méthode la mieux adaptée, le niveau anatomique de délivrance dépendant du risque de reflux. Si le risque de reflux est très important, on peut être contraint à une alimentation parentérale. De même les patients présentant une mucite ou une oesophagite intenses, une infection buccopharyngée herpétique ou fongique peuvent présenter une mauvaise tolérance à l'alimentation par sonde nasogastrique.

Pour les alimentations plus longues, supérieures à deux semaines, il est habituellement préféré la mise en place perendoscopique d'une sonde de gastrostomie ou d'une sonde de jéjunostomie par voie percutanée. Le fait de placer la sonde directement dans le tube digestif permet d'utiliser des calibres plus importants que lors de la voie nasale ce qui facilite l'administration des nutriments, diminue le risque de reflux par absence de migration de la sonde dans l'œsophage et réduit le risque de sinusite et d'ulcère œsophagien. Un

avantage majeur est évidemment l'absence de stigmate visible, compatible avec une vie relationnelle normale.

• **Méthodes d'administration**

Chaque fois que possible l'administration en bolus est à préférer à l'administration continue dans la mesure où elle se rapproche de l'alimentation normale, qu'elle est plus rapide, qu'elle nécessite moins de matériel et qu'elle est enfin plus facile à gérer par le patient.

*Alimentation continue*

Elle requiert l'utilisation d'une pompe qui permet un rythme régulier d'administration d'eau et de nutriments de l'ordre de 25-30 cc/heure dans l'estomac et de 10 cc/heure dans le jéjunum. Si la tolérance le permet, le rythme peut être progressivement augmenté par paliers, toutes les 4 à 6 heures jusqu'au niveau calorique et nutritionnel nécessaire. L'administration est habituellement exclusivement nocturne pour permettre une meilleure socialisation. Dans la journée, une alimentation *per os* quand elle est possible ou des administrations bolus peuvent compléter l'alimentation continue nocturne.

*Alimentation intermittente (bolus)*

L'alimentation est alors fragmentée en 3 à 6 prises quotidiennes chacune de 250 à 500 cc administrés en 10 à 15 minutes. L'alimentation bolus n'est possible que quand l'extrémité de la sonde est située dans l'estomac et ne doit jamais être utilisée quand la sonde se situe dans le duodénum ou le jéjunum pour éviter toute distension gastrique et dumping syndrome. Cette complication classique après gastrectomie, est due à l'arrivée brutale dans les anses grêles d'un volume liquide hyperosmotique, entraînant la sécrétion d'eau et d'hormones comme la sérotonine et les kinines, responsable de signes généraux associant bouffées de chaleur, hypersudation, pâleur, tachycardie et de troubles digestifs à type de nausées, douleurs abdominales et diarrhée. La diarrhée est un effet secondaire fréquent de ce mode d'administration qui peut être corrigé par une modification de la composition de l'alimentation et/ou un ralentissement du débit d'administration

Il existe de très nombreuses préparations alimentaires commercialisées allant de nutriments prédigérés à des préparations complexes mimant l'alimentation orale normale (Nutrison®, Rénutryl®, Protireal®, Isosource®, entre autres). Ils apportent une ration azotée supérieure à l'alimentation standard avec des apports en électrolytes et oligoéléments identiques. Toutefois, leur hyperosmolarité augmente le risque de syndrome diarrhéique. Des préparations particulières sont disponibles en fonction des conditions pathologiques particulières (diabète, insuffisance rénale par exemple) ou de la nécessité d'augmenter l'apport en protéines, graisses, sucres. La supplémentation en glutamine protège la muqueuse intestinale et il existe de multiples autres additifs comme ceux apportant de la L-arginine ou des acides gras oméga 3.

*Transfert à domicile*

Le passage à domicile suppose que le patient et l'équipe soignante à domicile ait reçu une information suffisante notamment sur la manipulation des sondes

## 110 *Suivi et accompagnement pendant le traitement*

et de la pompe s'il y a lieu, que le domicile du patient soit adapté à la procédure et qu'un suivi régulier soit prévu pour vérifier le bon fonctionnement du dispositif et la performance de l'alimentation. Le support d'un service d'HAD s'avère le plus souvent utile.

### □ **Nutrition parentérale**

La nutrition parentérale est indiquée chez les patients dont le tube digestif est inutilisable en raison d'une obstruction, de nausées et vomissements incoercibles, d'un iléus paralytique, d'un intestin court, d'un syndrome de malabsorption, d'une mucite ou d'une d'oesophagite sévère, d'une fistule basse ou enfin d'une dénutrition préopératoire profonde. À l'inverse, les contre-indications sont représentées par un tube digestif fonctionnel, un support nutritionnel de moins de 5 jours, l'impossibilité d'obtenir un accès veineux adapté, une instabilité hémodynamique, des troubles hydroélectrolytiques majeurs, enfin un pronostic vital rendant une réanimation nutritionnelle agressive inadaptée.

#### • **Méthodes**

L'abord parentéral peut être périphérique ou central, ce dernier étant largement préférable. Beaucoup de patients traités pour cancer sont porteurs de cathéters centraux utilisés notamment pour la chimiothérapie.

#### *Voie centrale*

L'utilisation de cathéters à double ou triple lumière permet d'administrer médicaments, produits sanguins et alimentation de façon parallèle. La mise en place de ces cathéters centraux (voir chapitre 1. Accès vasculaires, DIVLD, p. 25) doit être réalisée par une équipe expérimentée pour éviter la survenue d'un pneumothorax, d'un hémithorax, d'une blessure d'un gros tronc veineux ou d'un nerf, d'une surinfection. Le contrôle radiologique de la position du cathéter (veine cave supérieure ou inférieure) et la réalisation de soins méticuleux au niveau de l'abord cutané sont très importants.

#### • **Solutions administrables**

Les mixtures nutritionnelles parentérales sont définies en fonction de l'état du patient et de l'objectif thérapeutique. Elles sont constituées d'un mélange de dextrose, d'acides aminés, de lipides, de vitamines, de minéraux et d'oligo-éléments, de liquides, d'électrolytes avec éventuellement des additifs comme l'insuline, l'héparine ou les anti-acides. L'utilisation d'une voie veineuse périphérique limite l'osmolarité des solutions administrables et donc l'apport calorique notamment en glucides, alors que les voies centrales permettent de choisir des solutions hypertoniques plus rapidement efficaces et réduisant le volume de liquide perfusé. Il existe de nombreuses incompatibilités entre les solutions nutritionnelles et certains médicaments ou additifs, nécessitant l'avis d'un pharmacien.

#### • **Complications**

Il en existe plusieurs : incompatibilités médicamenteuses, thrombose veineuse, déplacement du cathéter, pneumothorax, hyper ou hypoglycémie, hypokaliémie, perturbations biologiques des fonctions hépatiques.

• **Transfert à domicile**

Le transfert à domicile d'un patient bénéficiant d'une nutrition parentérale nécessite un certain nombre de conditions :

- situation émotionnelle stabilisée, patient et entourage proche coopératifs ;
- espérance de vie supérieure à 6 mois ;
- information et formation du patient et de son entourage ;
- voie centrale en place ;
- solution nutritionnelle stabilisée ;
- soins à domicile compétents et efficaces avec suivi médical régulier.

Le passage progressif de l'alimentation parentérale à l'alimentation entérale demande une bonne coordination de l'ensemble des intervenants et du patient notamment lors de la phase transitoire où les deux modes d'alimentation sont simultanés. L'alimentation parentérale peut être stoppée quand la voie entérale apporte environ 75 % de l'objectif nutritionnel prescrit.

**Adaptation nutritionnelle en fonction des symptômes**

**Anorexie**

Symptôme fréquent chez les patients porteurs de cancer, l'anorexie ou la baisse d'appétit est souvent multifactorielle, due au traitement en cours, à la tumeur elle-même et à des facteurs psychosociaux divers. La multiplication de prises alimentaires de préparation facile, une supplémentation liquide fortement énergétique, la prise des repas dans une ambiance calme, confortable et à des horaires réguliers peuvent améliorer l'appétit.

**Troubles du goût**

Le goût peut être altéré par la radiothérapie, des problèmes dentaires et par de nombreux médicaments notamment chimiothérapeutiques (sensation d'amertume dans la bouche). Pour éviter que ces troubles débouchent sur une anorexie et un amaigrissement, plusieurs mesures peuvent s'avérer utiles : changer le type d'aliments, ajouter des condiments en évitant les épices agressifs notamment en cas de mucite, réaliser un bain de bouche avant chaque repas. Le sulfate de zinc en gel buccal peut accélérer le retour du goût après la fin de la radiothérapie ORL.

**Xérostomie**

La radiothérapie incluant les glandes salivaires et de nombreux médicaments peuvent être responsables d'une sécheresse buccale (voir chapitre 3. Complications tardives des traitements, p. 212). La xérostomie entraîne des troubles de l'élocution, du goût, de la déglutition et gêne le port des prothèses dentaires. Par ailleurs, elle s'accompagne d'une hyperacidité endobuccale favorisant la surinfection, source de caries et de pathologies parodontales. Une première approche consiste à conseiller des boissons abondantes, des aliments largement hydratés (sauces) ou lubrifiés (beurre, margarine). Les

## 112 *Suivi et accompagnement pendant le traitement*

glaces, le chewing gum sans sucre peuvent être utiles. Une supplémentation en zinc, fer et sélénium peut être efficace.

Une hygiène dentaire rigoureuse (après chaque repas et le soir au coucher) et une prophylaxie fluorée au long cours réduit le risque cariogène et parodontal. Les bains de bouche comportant un excipient alcoolique doivent être évités, les solutions alcalines (bicarbonate de sodium) sont à privilégier.

### ☐ **Mucite et stomatite**

Un certain nombre de mesures diététiques peuvent accompagner le traitement des mucites et stomatites secondaires à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie (voir chapitre 2.7 Complications buccales des traitements cytotoxiques). L'alimentation doit être lisse, facile à mâcher et à avaler, non irritante :

- bananes, pêches, poires, melon, fromage blanc, purée de pomme de terre, pâtes, oeufs brouillés, etc. ;
- éviter le citron, le jus d'orange, le sel, le poivre, les épices, les aliments secs et abrasifs (chips) ;
- couper les aliments en petits morceaux ;
- utiliser une paille pour boire les liquides qui doivent être froids ou à température ambiante ;
- favoriser la prise de suppléments nutritionnels liquides ;
- engourdir la muqueuse buccale avec des glaces ou même des glaçons ;
- la glutamine (Dipeptiven<sup>®</sup>) peut également réduire la durée et la sévérité de la stomatite.

### ☐ **Nausées**

Il est important que les patients se nourrissent avant le traitement émétisant et qu'ils évitent les aliments qui aggravent les nausées comme les plats épicés, gras ou dégageant des odeurs fortes. Là encore, le fractionnement des repas, la prise de liquides chaque fois en petites quantités, peuvent aider à diminuer les nausées.

### ☐ **Diarrhée**

Pour éviter les conséquences hydroélectrolytiques de la diarrhée, une prise importante de liquides et d'électrolytes est indispensable : les potages, les soupes, les bananes, les boissons énergisantes sont recommandés, les aliments gras, chauds ou froids, le lait et les produits laitiers, les boissons gazeuses, les légumes secs, les aliments très sucrés, la caféine sont à éviter. La glutamine *per os* peut protéger de la toxicité intestinale du 5-FU.

### ☐ **Neutropénie**

Un certain nombre de mesures alimentaires sont à prendre pour limiter le risque d'infection par cette voie chez le patient leuconeutropénique.

- vérifier les dates de péremption des aliments ;
- ne pas ingérer le contenu d'une boîte de conserve endommagée ou dilatée ;

- décongeler les aliments dans le réfrigérateur ou le four à micro-ondes, jamais à température ambiante ;
- cuisiner les aliments immédiatement après décongélation ;
- éviter les fruits crus ;
- cuire tous les aliments ;
- se laver les mains très fréquemment ;
- éviter d'aller au restaurant.

#### ☐ Constipation

Un certain nombre de suggestions peuvent être faites pour prévenir ou améliorer la constipation chez les patients déshydratés, alités, recevant des antiémétiques ou des opioïdes : augmenter progressivement la ration d'aliments contenant des fibres alimentaires, boire 8 à 10 verres de liquide par jour (eau, jus de fruits, café et thé décaféiné), faire si possible suffisamment d'exercice physique (marche) et, bien sûr, suivre le traitement médical prescrit (voir chapitre 2. Constipation, fécalome, p. 130)

#### **Interactions médicamenteuses et alimentaires**

Il existe un certain nombre d'interactions, le plus souvent délétères, entre aliments ou suppléments diététiques et médicaments utilisés en oncologie. Ainsi l'alcool peut augmenter la toxicité hépatique du méthotrexate ou provoquer un effet antabuse avec la procarbazine (Natulan®). Inversement, un certain nombre de préparations « diététiques » issues de prises en charge parallèles ou alternatives fréquemment rencontrées en cancérologie, sont susceptibles d'avoir des interactions délétères avec des traitements régulièrement prescrits chez des patients porteurs de cancer : ainsi, il est important de demander aux patients s'ils reçoivent de tels traitements « adjuvants » sans pour autant le leur reprocher (voir chapitre 2. Thérapeutiques complémentaires et/ou alternatives, p. 164).

#### **Nausées, vomissements**

La prévention et le traitement des nausées et vomissements (N & V) sont des démarches fréquentes et importantes en cancérologie. Au-delà de l'inconfort qu'ils entraînent, ces symptômes comportent des risques de désordres métaboliques, de troubles nutritionnels et de détérioration de la situation physique et psychologique des patients. Par ailleurs, il existe un risque d'œsophagite, de fractures costales, de déhiscence cicatricielle mais aussi d'inefficacité des médicaments administrés *per os* (tableau 2.II. Score d'évaluation des nausées et vomissements).

#### **Classifications**

Il est classique de distinguer :

- les N & V anticipés qui surviennent avant la réalisation d'un cycle de chimiothérapie en réponse à un stimulus conditionnant comme une odeur, une

**Tableau 2.II. Score d'évaluation des nausées et vomissements**

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Diminution de l'appétit sans modifications majeures des habitudes alimentaires	Diminution de l'alimentation sans amaigrissement significatif, déshydratation ou malnutrition	Ration calorique et liquide devenant insuffisante justifiant la mise en place d'une voie veineuse ou d'une SNG	Situation comportant une menace vitale	Décès
Vomissements	1 épisode/jour	2-5 épisodes en 24 heures. Perfusion, ou SNG < 24 heures	≥ 6 épisodes en 24 heures; perfusion, ou SNG ≥ 24 heures	Situation comportant une menace vitale	Décès

SNG : sonde nasogastrique

image, un bruit; ces symptômes surviennent habituellement après le 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> cycle, eux-mêmes responsables de vomissements aigus ou retardés;

- les N & V aigus surviennent dans les 24 heures qui suivent l'administration du cycle de chimiothérapie;
- les N & V retardés ou tardifs surviennent après les 24 premières heures suivant l'administration de la chimiothérapie, le plus souvent secondaires au cisplatine, au cyclophosphamide ou à la doxorubicine;
- les N & V chroniques chez les patients porteurs de cancers en phase avancée sont le plus souvent dus à de multiples causes dont toutes ne sont pas complètement connues : HTIC, troubles digestifs ou métaboliques, effets secondaires médicamenteux (opioïdes), chimiothérapie et radiothérapie.

### **Mécanismes des N & V**

Les nausées sont sous la dépendance du système nerveux autonome, les vomissements sont le résultat d'un mécanisme réflexe complexe coordonné par le "centre du vomissement" situé dans la substance réticulée dorsolatérale proche des centres médullaires de la respiration. Ce centre reçoit des informations issues de plusieurs connections neurologiques :

- une zone de chémorécepteurs déclenchant le vomissement, située dans l'area postrema à l'extrémité caudale du IV<sup>e</sup> ventricule susceptible d'être stimulée par le contenu à la fois du sang et du LCR;
- le cortex cérébral et le système limbique en réponse à des stimuli comme le goût ou l'odeur, le stress, la douleur;
- le système vestibulo-labyrinthique de l'oreille interne sensible à la position du corps dans l'espace;
- des stimuli périphériques issus des viscères et des vaisseaux (voie vagale et nerfs sympathiques spinaux) en réponse à des substances chimiques endogènes ou exogènes.

L'explication admise pour les vomissements secondaires à la chimiothérapie fait appel au relargage de neurotransmetteurs par des cellules sanguines ou présentes dans le LCR et contenant des substances toxiques.

### **Facteurs de risque et pathogénie**

Les causes les plus fréquentes de N & V chez les patients porteurs de cancer sont liées à la chimiothérapie et à l'irradiation du système digestif, du foie ou du cerveau. Par ailleurs, plusieurs facteurs de risque liés au patient ont été isolés :

- importance des N & V au cours des cycles précédents de chimiothérapie ;
- antécédents d'éthylisme ;
- âge (patients jeunes) et sexe (féminin).

D'autres facteurs sont susceptibles de majorer les N & V comme l'hypercalcémie, l'hyponatrémie, l'extension tumorale au système digestif, au foie, à la fosse postérieure, la constipation, la prise d'opioïdes, l'infection, l'urémie. De même un niveau élevé d'anxiété peut majorer les N & V ainsi que la crainte préthérapeutique des N & V.

### **N & V anticipés**

Les nausées anticipées touchent près de 30 % des patients recevant une chimiothérapie, les vomissements anticipés environ 10 %. Le mécanisme s'apparente à un réflexe pavlovien, c'est-à-dire à une réponse conditionnée par la mémoire des effets émétisants des cycles précédents et/ou des stimuli qui s'y rattachent comme une odeur, le trajet pour se rendre à l'hôpital, un personnel soignant particulier, la salle de chimiothérapie, etc.

Les facteurs influençant la survenue de N & V anticipés sont multiples : âge inférieur à 50 ans, N & V lors des précédents cycles de chimiothérapie, N & V post-thérapeutiques décrits comme sévères voire intolérables, sensation de chaleur diffuse et/ou survenue de sueurs profuses, faiblesse généralisée, vertiges après le cycle de chimiothérapie précédent, nausées fréquentes lors des changements de position, anxiété importante, sexe féminin, peur des N & V avant toute chimiothérapie et enfin le type de substances chimiothérapeutiques utilisées.

Les médicaments antiémétiques semblent peu efficaces pour traiter les N & V anticipés, les approches les plus performantes étant comportementales comme la relaxation, l'hypnose, la désensibilisation systématique, le biofeedback thermique, la distraction (télévision, jeux vidéo,...) avec le concours souvent utile d'un professionnel spécialisé dans cette application particulière. Une prise en charge précoce est un gage d'efficacité thérapeutique pour ces symptômes qui sont souvent sousestimés par les soignants.

### **N & V aigus ou retardés**

#### **N & V aigus**

##### **• Incidence**

Environ 30 % des patients présentent des nausées aiguës et 15 % des vomissements aigus. Après une chimiothérapie fortement émétogène, ces chiffres peuvent atteindre 50 %, la fréquence des nausées retardées étant d'environ 60 %, de 50 % pour les vomissements. Le type de médicament, la dose, le

protocole d'administration sont des facteurs majeurs du risque émétogène. Il existe en outre des éléments propres au patient voisins de ceux exposés pour les symptômes anticipés : cycle précédent fortement émétogène, patient jeune de moins de 50 ans, sexe féminin.

Les médicaments chimiothérapeutiques peuvent être classés en fonction de leur pouvoir émétogène :

*Haut risque (plus de 90% des patients)*

Carmustine (BiCNU<sup>®</sup>), cisplatine (Cisplatine<sup>®</sup>, Cisplatyl<sup>®</sup>), cyclophosphamide (Cytoxan<sup>®</sup>) 1500 mg/m<sup>2</sup> ou plus, dacarbazine (DTIC-Déticène<sup>®</sup>), dactinomycine (Cosmegen<sup>®</sup>), méchloréthamine (Mustargen<sup>®</sup>), streptozotocine (Zanosar<sup>®</sup>).

*Risque modéré (entre 30 et 90% des patients)*

Carboplatine (Paraplatine<sup>®</sup>, Carboplatine<sup>®</sup>), cyclophosphamide (Cytoxan<sup>®</sup>) < 1500 mg/m<sup>2</sup>, cytarabine (Aracytine<sup>®</sup>) au-delà d'un 1 g/m<sup>2</sup>, daunorubicine (Céribidine<sup>®</sup>, Daunoxome<sup>®</sup>), doxorubicine (Adriamycine<sup>®</sup>), épiorubicine (Farmorubicine<sup>®</sup>), idarubicine (Zavedos<sup>®</sup>), ifosfamide (Holoxan<sup>®</sup>), irinotécan (Campto<sup>®</sup>), oxaliplatine (Eloxatine<sup>®</sup>).

*Risque faible (entre 10 et 30% des patients)*

Bortézomib (Velcade<sup>®</sup>), cétuximab (Erbitux<sup>®</sup>), cytarabine (Cytosar<sup>®</sup>) < 1000 mg/m<sup>2</sup>, docetaxel (Taxotère<sup>®</sup>), étoposide (Vépéside<sup>®</sup>), 5-FU (Fluorouracile<sup>®</sup>), gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>), méthotrexate (Méthotrexate<sup>®</sup>), mitomycine (Améticine<sup>®</sup>), mitoxantrone (Novantrone<sup>®</sup>), paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>), pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>), topotécan (Hycamtin<sup>®</sup>), trastuzumab (Herceptine<sup>®</sup>).

*Risque minime (moins de 10% des patients)*

Bévacizumab (Avastin<sup>®</sup>), bléomycine (Blénoxane<sup>®</sup>), busulfan (Myléran<sup>®</sup>), fludarabine (Fludara<sup>®</sup>), rituximab (Rituxan<sup>®</sup>), vinblastine (Velbé<sup>®</sup>), vincristine (Oncovin<sup>®</sup>), vinorelbine (Navelbine<sup>®</sup>), 2-chlorodéoxyadénosine (Leustatine<sup>®</sup>)

Au-delà du type de médicament, la dose et le rythme d'administration ont une grande influence, un médicament faiblement émétisant pouvant se révéler toxique à fortes doses. Par ailleurs, les associations médicamenteuses peuvent potentialiser les effets émétisants.

☐ **N & V retardés**

Les N & V retardés sont définis par leur survenue au-delà des premières 24 heures suivant le traitement. Les mêmes facteurs de risque décrits pour les symptômes aigus sont retrouvés dans la genèse des symptômes retardés y compris pour ce qui est des médicaments en cause : cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, ifosfamide, notamment à hautes doses et sur deux jours consécutifs ou plus. Les patients présentant des N & V aigus ont un risque accru de symptômes retardés.

**Traitement des N & V aigus et/ou retardés**

Les agents antiémétiques ont pour objectif d'obtenir un contrôle chimique du ou des mécanismes conduisant à la survenue de N & V. Les neurotransmet-

teurs mis en jeu dans ces mécanismes complexes sont nombreux : sérotonine, histamine (H1 et H2), dopamine, acétylcholine, opioïdes, et bien d'autres neurotransmetteurs endogènes. Bon nombre des antiémétiques ont pour action de bloquer les récepteurs de ces substances au moins au niveau des sites nerveux périphériques et peut-être au niveau du centre cérébral du vomissement. Il en existe de plusieurs types :

- antagonistes compétitifs des récepteurs dopaminergiques (sous-type D2);
- phénothiazines;
- dérivés des benzamides;
- butyrophénones;
- antagonistes compétitifs des récepteurs sérotonergiques (sous-type 5-hydroxytryptamine-3 ou 5-HT<sub>3</sub>);
- corticostéroïdes;
- cannabinoïdes.

De façon générale, la voie d'administration IM doit être évitée car elle est douloureuse et fait courir le risque d'une mauvaise diffusion de la substance et de la survenue d'une infection locale.

#### ☐ Phénothiazines

Les phénothiazines bloquent les récepteurs dopaminergiques du centre du vomissement et des sites périphériques. Toutes les phénothiazines ont des propriétés antiémétiques y compris la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>) à des doses quotidiennes de 10 à 50 mg *per os*. Le choix de la substance est fonction de ses effets secondaires, les phénothiazines aliphatiques (chlorpromazine) entraînant sédation et effets anticholinergiques, alors que les pipérazines comme la perphénazine (Trilifan<sup>®</sup>) ou la fluphénazine (Modécate<sup>®</sup>, Moditen<sup>®</sup>) causent moins de sédation mais plus d'effets extrapyramidaux.

#### ☐ Butyrophénones

Le dropéridol (Droleptan<sup>®</sup>) et l'halopéridol (Haldol<sup>®</sup>) sont des antagonistes des récepteurs D2 dopaminergiques et sont très voisins des phénothiazines ayant tous deux des propriétés antiémétiques fortes. Le dropéridol est administré IM ou IV, de 1 à 2,5 mg toutes les 2 à 6 heures, l'halopéridol par voie IM, IV, ou *per os*, de 1 à 4 mg toutes les 2 à 6 heures. Les deux peuvent provoquer des effets extrapyramidaux, une akathisie (agitation anxieuse majeure), une hypotension et une sédation.

#### ☐ Antagonistes de la dopamine (D2)

Le métoclopramide (Primpéran<sup>®</sup>) est un benzamide substitué qui a été considéré pendant longtemps, avant l'arrivée des antagonistes des récepteurs à la sérotonine (5-HT<sub>3</sub>), comme l'antiémétique de référence. Son efficacité est maximale contre les vomissements aigus en injection IV à hautes doses (1 à 2 mg/kg toutes les 2 heures, 3 à 5 fois par jour). Au-delà de ses effets centraux et périphériques, le métoclopramide augmente l'efficacité du sphincter œsophagien et favorise la vidange gastrique ce qui constitue un effet antiémé-

tique. Il peut entraîner l'apparition d'une akhatisie, d'effets extrapyramidaux notamment chez les patients jeunes de moins de 30 ans justifiant l'administration prophylactique de trihexyphénidyl (Artane®). En cas de survenue de ces effets secondaires, l'attitude consiste à réduire les doses de métoclopramide ou de changer si possible de médicament et de prescrire une benzodiazépine (lorazepam par exemple, Témesta®) ou un bêtabloquant comme le propranolol.

#### □ Antagonistes de la 5-HT<sub>3</sub>

Il existe plusieurs antagonistes des récepteurs à la sérotonine comme l'ondansétron (Ondansetron®, Zophren®), le granisétron (Kytril®), le dolasétron (Anzemet®) et le tropisétron (Navoban®). Ces médicaments agissent sur les récepteurs périphériques et centraux à la sérotonine.

L'ondansétron est indiqué dans les N & V aigus induits par les chimiothérapies moyennement à hautement émétisante et dans la prévention des N & V retardés. La posologie est habituellement de 8 mg IV une demi-heure avant la chimiothérapie, l'entretien pouvant être assuré par une prise orale de comprimés à 4 ou 8 mg, 2 à 3 fois par jour. Il existe une forme lyoc et une forme sirop pour les enfants. Les effets secondaires essentiels sont représentés par des céphalées, des troubles du transit intestinal, une asthénie, une xérostomie et quelques rares observations de thrombopénie ou de phlébite. Le granisétron, bien que pharmacologiquement différent, a une efficacité et des effets secondaires voisins de ceux de l'ondansétron. Le dolasétron est plus particulièrement indiqué pour la prévention des N & V accompagnant une chimiothérapie moyennement émétisante.

Au total, ces molécules n'ont pas des effets très différents les unes des autres avec une efficacité particulièrement nette pour les N & V des premières 24 heures, moins marquée pour les symptômes retardés. De nouvelles molécules comme le palonosétron, antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de deuxième génération, sont susceptibles d'améliorer le traitement des N & V retardés qui reste encore imparfait.

#### □ Antagonistes des récepteurs NK-1

Les molécules qui inhibent les récepteurs NK-1 de la substance P ont un effet antiémétique. La substance P est une neurokinine qui induit des vomissements par elle-même en agissant sur les cellules porteuses de récepteur NK-1. L'aprépitant (Emend™) est la première molécule de ce groupe à être disponible pour cette indication antiémétisante en association avec un traitement standard associant corticoïdes (dexaméthasone) et antagoniste 5-HT<sub>3</sub>. Son efficacité sur les N & V retardés est avérée, notamment lors de chimiothérapies fortement émétisantes. L'aprépitant s'administre *per os*, après la prise de sétron, 125 mg le premier jour puis 80 mg par jour les jours suivants. Il peut interagir avec d'autres médicaments (neuroleptiques, benzodiazépines, notamment).

#### □ Corticostéroïdes

Les corticoïdes peuvent parfois être utilisés seuls comme antiémétiques lors de chimiothérapies faiblement émétisantes, mais le plus souvent ils sont asso-

ciés à d'autres molécules. La dexaméthasone (Dexaméthasone<sup>®</sup>) est la plus utilisée en injection IV avant la chimiothérapie à des doses variant entre 10 et 40 mg. Sa répétition sur plusieurs jours (par voie orale) pour diminuer les symptômes retardés est possible en évitant les traitements prolongés compte tenu des effets indésirables classiques qu'ils comportent.

#### □ Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes ont des effets antiémétiques centraux relativement faibles. Le dronabinol (delta-9-tétrahydrocannabinol) est le médicament le plus répandu mais il n'est pas commercialisé en France notamment en raison de sa faible efficacité. Les effets secondaires sont ceux de la marijuana.

#### □ Benzodiazépines

Les benzodiazépines comme le lorazepam (Témesta<sup>®</sup>), le midazolam (Hypnovel<sup>®</sup>, Midazolam<sup>®</sup>), et l'alprazolam (Alprazolam<sup>®</sup>, Xanax<sup>®</sup>), sont des adjuvants souvent utiles et efficaces pour prévenir l'anxiété avant le traitement pouvant s'accompagner de N & V anticipés. L'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) qui bloque de très nombreux neurotransmetteurs peut être utilisée comme antiémétique notamment pour ce qui est des symptômes retardés.

### **Recommandations**

- Chimiothérapie fortement émétisante : avant la chimiothérapie, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> associé à la dexaméthasone et l'aprépitant. Après la chimiothérapie, aprépitant les jours 2 et 3, dexaméthasone les jours 2 à 4.
- Chimiothérapie moyennement émétisante : avant la chimiothérapie, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> associé à la dexaméthasone. Après la chimiothérapie, dexaméthasone les jours 2 à 4.
- Chimiothérapie faiblement émétisante : utilisation d'un seul agent antiémétique comme un sétron, la dexaméthasone ou une phénotiazine.

### **Nausées, vomissements, constipation chez les patients en phase avancée**

Ces symptômes sont fréquents chez les patients porteurs de tumeurs en phase avancée et sont dus à des causes multiples souvent intriquées : médicaments (opioïdes, anti-inflammatoires, corticoïdes, antidépresseurs, etc.), HTIC, hypercalcémie, déshydratation, obstruction intestinale tumorale, fécalome, ulcères gastroduodénaux, surinfections buccopharyngées ou œsophagiennes, entre autres. Le plus souvent le métoclopramide (Primpéran<sup>®</sup>) ou le dompéridone (Dompéridone<sup>®</sup>, Motilium<sup>®</sup>) constitue le traitement symptomatique de premier niveau.

Si un obstacle intestinal complet est suspecté le dimenhhydrinate (Dramamine<sup>®</sup>) ou les agents antihistaminiques peuvent être utilisés, comme l'halopéridol (Haldol<sup>®</sup>) qui est un puissant agent antidopamine. Une perfusion continue de métoclopramide à la dose de 60 à 120 mg/jour, peut améliorer les N & V intracatables, éventuellement en association avec les corticoïdes. Par contre, les sétrons n'apparaissent pas clairement efficaces dans ces syndromes chroniques.

## 120 *Suivi et accompagnement pendant le traitement*

La constitution d'une occlusion intestinale patente (voir chapitre 3. Syndromes digestifs aigus, p. 250) pose le problème d'une éventuelle intervention chirurgicale et de son ampleur. En phase avancée, la mise en place d'une sonde nasogastrique, la réalisation d'une stomie d'amont, parfois la mise en place de stent de dilatation d'une sténose, peuvent apporter un soulagement considérable. Si aucune intervention chirurgicale n'est envisageable, les antihistaminiques et l'halopéridol doivent être préférés aux antiémétiques prokinétiques. Par ailleurs, les corticoïdes, l'octréotide (Sandostatine®) peuvent s'avérer efficaces dans les obstructions intestinales réfractaires inopérables.

### **Approches non pharmacologiques des N & V**

Il existe des moyens non pharmacologiques pouvant améliorer la prise en charge symptomatique : hypnose, acupuncture, électro-acupuncture, accupression, relaxation, thérapie comportementale, désensibilisation systématique.

### **N & V et radiothérapie**

Les patients recevant une irradiation concernant le tube digestif ou le cerveau peuvent présenter des N & V. En général, plus la dose quotidienne est élevée plus les symptômes sont importants et pour ce qui est de l'irradiation abdomino-pelvienne, plus les champs sont étendus plus les effets secondaires sont marqués. Les N & V peuvent survenir immédiatement après la séance et jusqu'à plusieurs heures après le traitement, notamment lors du retour à domicile en véhicule automobile. Le traitement fait appel au métoclopramide et surtout aux antagonistes 5-HT<sub>3</sub> en évitant les corticoïdes compte tenu de la longueur habituelle des traitements. L'ICT dans le cadre d'un conditionnement avant greffe de moelle est fortement émétisante.

### **Complications buccales des traitements cytotoxiques**

Les muqueuses du tube digestif, y compris celle de la cavité buccale, sont des tissus particulièrement sensibles aux effets des thérapeutiques cytotoxiques en raison de leur rythme rapide de renouvellement cellulaire. La spécificité de la cavité buccale tient à sa flore microbienne particulière, à sa fonction mécanique de mastication et à l'état des dents qui l'assurent, à l'impact d'une modification de la qualité et de la quantité salivaire, l'ensemble concourant à faire des effets secondaires indésirables intrabuccaux des situations fréquentes en oncologie. Cette fréquence varie avec le type de traitement :

- rare (10 %) lors d'une chimiothérapie adjuvante ;
- fréquente (40 %) lors d'une chimiothérapie curative première ;
- très fréquente (80 %) lors du conditionnement avant greffe de moelle ou de cellules souches périphériques ;
- constante lors d'une irradiation cervico-faciale.

Les complications les plus fréquentes sont la mucite, l'infection, le dysfonctionnement salivaire et la douleur. Elles peuvent avoir des conséquences générales, en diminuant les capacités d'hydratation et d'alimentation, peuvent

être la source d'infections générales chez les patients immunodéprimés et enfin peuvent compromettre la réalisation correcte du traitement. À terme, il existe un risque de complications chroniques notamment après la radiothérapie cervico-faciale à type de xérostomie, dysgueusie, nécrose des parties molles et/ou de la mandibule. La prise en charge est à la fois préventive et curative.

**Pathogénie**

❑ **Complications induites par la chimiothérapie**

La chimiothérapie agit à la fois par effet toxique direct et par effet indirect comme par exemple lors d'une surinfection locale favorisée par l'immunosuppression générale chimio-induite. Une mucite ulcérée survient chez près de la moitié des patients recevant une chimiothérapie avec dans 50 % des cas l'éventualité d'une adaptation posologique (tableau 2.III Effets secondaires

**Tableau 2.III. Effets secondaires buccopharyngés de la chimiothérapie**

<i>Effet secondaire</i>	<i>Facteur de risque direct</i>	<i>Facteur de risque indirect</i>
Mucite buccale	Toxicité muqueuse Traumatisme chimique et/ou physique	Diminution de l'immunité générale, infections locales, réactivation de l'VHS
<b>Infections buccales et oropharyngées</b>		
Virales		Diminution de l'immunité générale
Fongiques		Diminution de l'immunité générale. Dysfonctionnement salivaire. Altérations de la flore buccale
Bactériennes	Hygiène locale imparfaite Plaie muqueuse Surinfection exogène	Diminution de l'immunité générale. Dysfonctionnement salivaire
<b>Autres effets</b>		
Dysgueusie	Toxicité sur les récepteurs	
Xérostomie	Toxicité salivaire	Médicaments anticholinergiques
Neuropathies	Vinca-alcaloïdes	Anémie, hypersensibilité dentaire. Dysfonctionnement de l'ATM. Douleurs et spasmes myofaciaux
Croissance dentaire et mandibulaire (enfants)	Toxicité spécifique du médicament	Niveau de développement dentosquelettique
Mucite digestive entraînant des modifications endobuccales : goût, hygiène locale, alimentation	Toxicité spécifique du médicament	Nausées et vomissements
Hémorragie	Mucite buccale Traumatisme physique Infection (VHS)	Thrombocytopénie. Troubles de l'hémostase (CIVD)

CIVD = coagulation intravasculaire disséminée; VHS = virus herpès simplex

buccopharyngés de la chimiothérapie). La mucite survient habituellement 2 semaines après le début d'une chimiothérapie à doses élevées, le rythme de renouvellement muqueux étant compris entre 9 et 15 jours.

La mucite concerne tous les sites endobuccaux et particulièrement le palais dur et les gencives. Certains médicaments ont une propension particulière à entraîner une chimiomucite : méthotrexate, doxorubicine, 5-FU, busulfan, bléomycine, carboplatine et cisplatine. La cryothérapie locale est susceptible de prévenir ou d'améliorer partiellement la mucite induite par le 5-FU. Les autres complications chimio-induites sont représentées par les infections muqueuses, dentaires et parodontales. En général, ces complications endobuccales, s'améliorent avec la restauration de la numération des neutrophiles.

#### □ **Complications induites par la radiothérapie cervico-faciale**

La mucite ulcéralive est quasi constante, voisine bien que distincte de celle causée par la chimiothérapie. Il existe en outre des effets au niveau des cellules aciniques salivaires, de la vascularisation de l'ensemble des organes inclus dans le volume irradié y compris l'os et les muscles avec un risque retardé de nécrose. Le risque de surinfection est important même si l'absence d'effets immunosuppresseurs généraux apporte une protection relative. Par contre, on conçoit aisément qu'une association successive et surtout simultanée radiochimiothérapique puisse provoquer une toxicité muqueuse majeure. L'intensité de la mucite dépend par ailleurs du type de fractionnement de l'irradiation, de la dose totale et de l'étendue des volumes irradiés. Les techniques récentes comme la modulation d'intensité ont pour but de réduire le volume de tissus sains, en particulier salivaires, concernés par l'irradiation.

#### ***Mise en état de la cavité buccale avant tout traitement cytotoxique***

Des précautions préthérapeutiques peuvent diminuer l'importance des effets secondaires buccaux des traitements cytotoxiques : niveau nutritionnel correct, pratiques adaptées d'hygiène buccale, soins dentaires réalisés par une équipe spécialisée en liaison étroite avec les oncologues d'une part et avec le dentiste traitant d'autre part. Idéalement ces mesures doivent être réalisées 1 mois avant le début du traitement pour permettre une cicatrisation complète notamment si des avulsions dentaires sont nécessaires.

Le but est d'éliminer ou de stabiliser les pathologies buccales éventuelles pour réduire le risque de complications aiguës trophiques ou infectieuses ainsi que le risque de séquelles tardives au niveau de la muqueuse, des os, des muscles et des articulations (voir chapitre 3. Complications tardives des traitements, p. 212). Des démarches spécifiques sont nécessaires vis-à-vis :

- des lésions muqueuses ;
- des caries dentaires et des autres pathologies endodontales ;
- des maladies périodontales ;
- des prothèses dentaires mal adaptées ;
- des dispositifs orthodontiques éventuels ;
- des dysfonctionnements de l'articulation temporo-mandibulaire ;
- des anomalies de la sécrétion salivaire.

Si le patient est porteur d'un cathéter veineux central à demeure, une antibiothérapie par voie générale est nécessaire avant tout geste invasif endobuccal (tableau 2.IV. Interventions dentaires invasives et situation médicale).

**Tableau 2.IV.** Interventions dentaires invasives et situation médicale

Condition	Conseil	Commentaire
Cathéter veineux central en place	Antibiothérapie prophylactique (risque faible)	Attitude empirique
Numération des leucocytes neutrophiles		
> 2 000/mm <sup>3</sup>	Pas d'antibiothérapie prophylactique	
1 000-2 000/mm <sup>3</sup>	Antibiothérapie prophylactique (risque faible)	Si infection dentaire patente, antibiothérapie de type risque moyen ou élevé
< 1 000/mm <sup>3</sup>	Amikacine (Amiklin®) 150 mg/m <sup>2</sup> 1 heure avant l'intervention; ticarcilline (Ticarpen®) 75 mg/kg IV 1/2 heure avant l'intervention. À renouveler 6 heures après la chirurgie	Ajustements si le germe est connu ou suspecté
Numération des plaquettes (bilan d'hémostase complet nécessaire)		
> 75 000/mm <sup>3</sup>	Pas d'attitude particulière	
40 000-75 000/mm <sup>3</sup>	Transfusion plaquettaire éventuelle	Technique minimisant le saignement
< 40 000/mm <sup>3</sup>	Transfusion plaquettaire 1 heure avant l'intervention, puis entretien entre 30 000 et 40 000/mm <sup>3</sup> jusqu'à cicatrisation suffisante	Technique minimisant le saignement avec hémostatiques locaux pendant l'intervention

### **Effets buccodentaires de la chimiothérapie**

#### **☐ Mucite chimio-induite**

La survenue de la mucite est due à l'effet direct des cytotoxiques sur l'épithélium buccal. La neutropénie éventuelle, la baisse d'efficacité des constituants normaux de la salive favorisent par ailleurs la survenue de surinfections bactériennes, fongiques ou virales. La mucite est un effet secondaire constant et invalidant lors d'une chimiothérapie à hautes doses dans le cadre par exemple d'un conditionnement prégreffe de moelle osseuse. Elle fait alors l'objet de protocoles hospitaliers bien définis.

Pour les traitements moins intenses, il peut toutefois survenir une chimio-mucite invalidante amenant parfois à modifier le plan de traitement. La mucite toxique évolue en phases successives :

- phase inflammatoire vasculaire cliniquement érythémateuse pendant laquelle les cellules muqueuses libèrent de nombreux médiateurs qui vont favoriser l'apparition de la phase suivante ;
- phase épithéliale survenant 4 à 5 jours après l'effet toxique due à la destruction cellulaire directe dont le non-remplacement conduit à l'apparition, en général au bout d'une semaine, d'une phase ulcérate ou l'épithélium normal est remplacé par un enduit fibrineux donnant un aspect de pseudomembranes et d'ulcères muqueux ; à cette phase une surinfection locale est quasi constante ;
- la cicatrisation survient en 10 à 15 jours, plus rapidement chez le sujet jeune que chez le patient âgé, plus lentement en cas de neutropénie, de surinfection et bien sûr en cas de poursuite du traitement comme lors d'une irradiation fractionnée.

Les signes initiaux de la mucite associent érythème et œdème muqueux, sensation de brûlure majorée par la prise d'alcool ou l'ingestion d'épices. Ensuite, surviennent des zones desquamatives blanchâtres puis des ulcères muqueux siégeant principalement au niveau du voile, des faces internes de joue et de la face ventrale de la langue mobile. L'ensemble compromet l'alimentation par voie orale avec risque de dénutrition et de déshydratation. Il existe un système de gradation de la mucite :

- grade 0 : pas de mucite ;
- grade 1 : sécheresse buccale, érythème muqueux ;
- grade 2 : érythème marqué, ulcères muqueux, alimentation solide possible ;
- grade 3 : ulcères muqueux, alimentation exclusivement liquide ;
- grade 4 : alimentation orale impossible.

• **Prise en charge**

- Bains de bouche alcalins pluriquotidiens avec une solution de bicarbonate de sodium.
- Agents couvrants comme ceux utilisés dans les œsophagites ou gastrites : anti-acides, solutions à base de kaolin ou gel de hyaluronate de polyvinylpyrrolidone sodique (Gelclair™).
- Anesthésiques locaux : lidocaïne (Xylocaïne®) visqueuse ou en spray, benzo-caïne (Topex®), suspension d'aspirine ou de diphenhydramine (Actifed®) pour bains de bouche.
- Analgésiques par voie générale, essentiellement les opioïdes quelle que soit la voie d'administration, en l'occurrence plutôt par patches cutanés ou IV dans les formes graves très algiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués compte tenu du risque thrombopéniant et de leur toxicité gastrique.
- Facteurs de croissance épithéliaux comme la palifermine (Kevipance®) stimulateur de la croissance des kératinocytes, réservés aux mucites sévères lors du conditionnement suivi de greffe de moelle.

L'administration de GM-CSF ou de G-CSF réduit la fréquence et la sévérité des épisodes de mucite toxique après chimiothérapie, mais aussi au décours d'une radiothérapie. La mucite induite par le 5-FU peut être partiellement prévenue en suçant des glaçons 5 minutes avant l'administration et pendant une demi-heure après compte tenu de la demi-vie courte de la molécule (5-30 minutes).

#### ☐ Infection

Normalement, la muqueuse buccale assure une barrière chimique vis-à-vis de très nombreuses substances et réduit le niveau de flore microbienne endobuccale notamment grâce à l'action de la salive. La mucite induite par les traitements cytotoxiques peut se compliquer d'une surinfection notamment chez les patients immunodéprimés, avec le risque d'une diffusion générale lors de neutropénies profondes. La diminution de la sécrétion salivaire est un facteur favorisant majeur de la survenue d'infections notamment à point de départ dentaire.

##### • Infection bactérienne

Chez les patients neutropéniques les germes les plus souvent rencontrés aujourd'hui sont des bactéries gram positif comme *Streptococcus viridans* ou les entérocoques. Par ailleurs une infection à bactérie gram négatif est toujours possible à *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria* ou *Escherichia coli*. Le point de départ est habituellement la région parodontale, l'infection pouvant être quasi asymptomatique du fait de la neutropénie.

##### Prise en charge

- Bains de bouche avec de la chlorhexidine.
- Lavages avec des agents effervescents (peroxyde) contre les bactéries aérobies présentes dans la poche parodontale.
- Brossage doux y compris interdentaire, utilisation d'un jet dentaire.
- Les soins dentaires préthérapeutiques ont un effet préventif majeur dans la mesure où la survenue d'une infection pulpaire ou péri-apicale pendant un épisode neutropénique profond peut être particulièrement difficile à traiter.

Les prothèses dentaires sont très fréquemment colonisées par des germes pathogènes et doivent être désinfectées quotidiennement. Leur port doit être suspendu, même lors des repas, en cas de neutropénie sévère (< 500 neutrophiles/mm<sup>3</sup>).

##### • Infection fongique

##### Candidiase

Il s'agit habituellement d'une prolifération opportuniste à *Candida albicans* favorisée par la neutropénie, les ulcérations muqueuses et la réduction de la sécrétion salivaire. En outre, les antibiotiques éventuellement utilisés lors d'une neutropénie prolongée et les corticoïdes sont des facteurs favorisants. Le traitement associe :

- lavages de bouche avec une solution de bicarbonate de sodium avant application locale d'antifongique ;
- les prothèses dentaires doivent être retirées ;
- utilisation d'une suspension antifongique à application locale : la nystatine (Mycostatine<sup>®</sup>) est peu efficace, l'amphotéricine B (Fungizone<sup>®</sup>) et surtout le fluconazole (Fluconazole<sup>®</sup>, Triflucan<sup>®</sup>) lui sont préférés à la fois pour prévenir et pour traiter la candidose ;
- les mêmes agents sont utilisables lors d'un risque de diffusion générale en y ajoutant l'itraconazole (Itraconazole<sup>®</sup>, Sporanox<sup>®</sup>) ;
- il existe une préparation magistrale, dite potion de Saint-Louis, souvent utilisée dans les mucites confluentes surinfectées à raison d'au moins 10 lavages de bouche par jour : 1 flacon de 500 cc de bicarbonate de sodium à 14 %, un flacon de fluconazole et 5 cc de chlorexidine.

#### *Infections fongiques non candidiasiques*

De plus en plus fréquemment d'autres champignons sont à l'origine d'une infection fongique chez les patients immunodéprimés comme certaines espèces d'*Aspergillus*, de *Mucormycosis* et de *Rhizopus*. L'aspect clinique est similaire à celui d'une candidiase, le diagnostic étant fait par l'examen microbiologique. Un traitement général rapide est nécessaire compte tenu de la gravité de ces infections.

#### • Infections virales

##### *Herpès virus*

Les infections à herpès virus sont de gravité variable directement fonction de la profondeur de l'immunodéficience présentée par le patient. Les plus sévères surviennent chez les patients conditionnés avant greffe de moelle ou lors d'une maladie GVH. Dans la plupart des cas, la survenue d'une infection à herpès virus simplex (HVS), d'une varicelle ou d'un zona, ou d'une infection à Epstein-Barr virus (EBV) résulte de la réactivation d'une infection virale latente. Une surinfection à cytomégalovirus (CMV) peut être soit réactivée soit acquise de novo. Toutes ces infections virales peuvent entraîner des lésions buccales. La radiothérapie cervico-faciale ne semble pas augmenter nettement le risque de réactivation d'une infection virale latente bien que cette éventualité soit possible.

##### HERPÈS VIRUS SIMPLEX

L'infection à HVS va du simple herpès labial à la stomatite ulcéraire grave en fonction du degré d'immunosuppression. L'utilisation prophylactique d'acyclovir (Zovirax<sup>®</sup>) et plus récemment de valacyclovir (Zelitrex<sup>®</sup>) a considérablement réduit le risque de formes graves chez les patients profondément immunodéprimés chez qui les thérapeutiques topiques locales sont en général insuffisamment efficaces. Chez les patients n'ayant pas fait l'objet d'une prophylaxie, les lésions arrivent lors du nadir toxique après chimio ou radiochimiothérapie sous la forme d'une mucite buccale extensive et confluyente pouvant être confondue avec une mucite toxique due au traitement. Le diagnostic biologique peut être très rapide (immunofluorescence, surtout PCR) permettant un traitement précoce.

## VIRUS DE LA VARICELLE/ZONA

La présentation classique suivant les dermatomes peut être altérée chez les patients fortement immunodéprimés où plusieurs dermatomes peuvent être concernés donnant une allure diffuse. Les formes orofaciales sont habituellement observées plusieurs semaines après la fin de la chimiothérapie à hautes doses, plus tardivement que les infections à HVS. L'aciclovir (Zovirax®), le valacyclovir (Zelitrex®) et le famciclovir (Oravir®) sont les médicaments actuellement les plus utilisés en première intention.

## CYTOMÉGALOVIRUS

L'infection à CMV peut donner des lésions buccales notamment chez les patients greffés sous la forme d'une mucite pseudomembraneuse. Le diagnostic biologique est souvent difficile du fait du faible taux de virus libre dans les prélèvements. Le traitement fait appel au ganciclovir (Cymevan®, Virgan®).

## EPSTEIN-BARR VIRUS

L'infection à EBV est rare chez les patients traités par chimiothérapie classique mais peut survenir plusieurs mois après le traitement chez les patients greffés présentant une immunosuppression prolongée, avec le risque de survenue d'un lymphome.

*Infections virales non herpétiques*

L'immunosuppression peut réactiver une infection buccale à papillomavirus humain (HPV) se présentant sous la forme de lésions verruqueuses disparaissant avec la restauration de l'état immunitaire mais pouvant nécessiter l'injection locale d'IFN alpha en cas de récurrence.

☐ **Hémorragie**

La thrombopénie est la raison majeure de la survenue d'une hémorragie buccale chez un patient traité pour un cancer. Des saignements gingivaux spontanés surviennent quand le nombre de plaquettes est en dessous de 30 000 éléments/mm<sup>3</sup> surtout en cas de gingivite ou de parodontite préexistante. Le saignement peut devenir important notamment à partir des zones ulcérées d'une stomatite à herpès virus. Il est habituel de recommander aux patients de ne pas se servir de leur brosse à dents ce qui ne constitue pas en fait une bonne attitude dans la mesure où l'absence de soins dentaires aggrave la gingivite et la parodontite qui deviennent alors hémorragiques alors qu'une gencive saine ne saigne pas tant qu'elle n'est pas traumatisée. Là encore l'évaluation buccodentaire préthérapeutique est d'une très grande utilité.

• **Prise en charge**

La prise en charge des saignements d'origine buccale fait appel :

- à des hémostatiques locaux comme l'eau oxygénée à 3 %, les tampons d'alginate de calcium (Coalgan®), la cellulose oxydée régénérée (Surgicel®), la gélatine (Curapson®);
- aux antifibrinolytiques par voie générale comme l'acide tranxamique (Exacyl®) à la dose de 20 mg/kg/jour;
- aux vasoconstricteurs comme l'épinéphrine en application locale (Xylocaïne adrénaline®).

#### ☐ Effets toxiques neuromusculaires

De nombreux médicaments chimiothérapeutiques, notamment les vinca-alcaloïdes, les dérivés du platine et les taxanes, peuvent entraîner une toxicité neuromusculaire responsable de douleurs, de troubles de la fonction mandibulaire, de spasmes musculaires. Il convient d'abord de vérifier qu'il n'existe pas une cause dentaire à ces symptômes y compris en réalisant un contrôle radiologique. L'hypersensibilité dentaire au chaud et au froid peut survenir dans les mois qui suivent la chimiothérapie. Elle est en général améliorée par l'application locale de pâtes dentifrices ou de gels hyperfluorés. La survenue d'un dysfonctionnement temporomandibulaire peut suivre le traitement notamment quand le patient a subi une intervention et/ou une radiothérapie cervico-faciale. L'utilisation de myorelaxants, d'une kinésithérapie adaptée, d'anxiolytiques et s'il existe des troubles de l'occlusion ou un bruxisme nocturne, le port de gouttières dentaires de maintien et de symétrisation améliorent généralement la symptomatologie.

#### **Effets buccodentaires de l'irradiation cervico-faciale**

L'irradiation cervico-faciale entraîne des effets stomatologiques pendant et parfois plusieurs mois voire années après la fin du traitement, à la différence de la chimiothérapie où la plupart des effets disparaissent dans les 2 à 8 semaines post-thérapeutiques. Beaucoup des effets secondaires chroniques de l'irradiation sont dus à la xérostomie radio-induite.

#### ☐ Évaluation préthérapeutique et mise en état de la cavité buccale

Une évaluation préthérapeutique, éliminant les pathologies présentes et mettant en place un protocole de soins, est indispensable avant le début de l'irradiation cervico-faciale, son omission étant responsable d'effets secondaires parfois graves. Les gestes invasifs doivent précéder le début du traitement de plusieurs semaines pour permettre une cicatrisation correcte. Il est de bonne pratique de les réaliser dès les premiers temps diagnostiques et/ou thérapeutiques notamment lors de la chirurgie quand elle est le premier traitement.

Les effets secondaires délétères de l'irradiation cervico-faciale ont plusieurs caractéristiques :

- l'importance des effets secondaires dépend de la dose, de la géométrie des champs d'irradiation et éventuellement de l'adjonction simultanée ou séquentielle d'autres traitements comme la chimiothérapie ;
- la mucite induite dure environ 6 à 8 semaines compte tenu du fractionnement habituel du traitement ;
- les habitudes alcool-tabagiques préexistantes sont un facteur aggravant en particulier si elles sont poursuivies pendant le traitement.

Avant le traitement, les pathologies parodontales doivent être traitées. Les dents ne pouvant plus faire l'objet de traitement conservateur sont à extraire, les autres doivent être soignées et conservées, même si elles sont situées dans les champs d'irradiation, et sont alors soumises à un programme de protection fluorée.

## ☐ Effets secondaires perthérapeutiques

Pendant l'irradiation, les effets secondaires majeurs sont la radiomucite, la sialadénite, les infections (essentiellement fongiques) et les troubles du goût.

### • Radiomucite

Elle est similaire à la chimiomucite, mais présente des différences notamment son aggravation tout au long du traitement compte tenu de l'augmentation progressive de la dose délivrée. Les mêmes principes de prise en charge que pour la chimiomucite peuvent être appliqués avec un certain nombre de points particuliers :

- la durée des symptômes et leur accentuation progressive conduit à la prescription quasi systématique d'antalgiques par voie générale ;
- l'absence de risque hémorragique peut faire utiliser des AINS associés à des opioïdes du type paracétamol-codéine (Efferalgan codéine<sup>®</sup>) délivrés à horaire fixe ;
- la réalisation de traitements combinés radiochimiothérapiques majore les effets muqueux et raccourcit les délais d'apparition de la mucite confluyente ;
- l'utilisation de laser basse énergie hélium/néon est considérée par certains comme efficace dans la prévention et le traitement de la radiomucite.

### • Infections

La survenue d'une candidose buccale est fréquente lors d'irradiations bucco-pharyngées, aggravée par la radiomucite. Le traitement repose sur des antifongiques en utilisation topique comme la nystatine (Mycostatine<sup>®</sup>) ou le fluconazole (Fluconazole<sup>®</sup>, Triflucan<sup>®</sup>). Un traitement par voie générale peut être utile lors des surinfections majeures rendant difficile la poursuite de l'irradiation. Une infection bactérienne ou à herpès virus simplex peut également survenir, cette dernière le plus souvent par réactivation d'une infection latente.

### • Dysgueusie

Les effets muqueux de l'irradiation endommagent les récepteurs gustatifs au bout de plusieurs semaines de traitement ce qui conduit à la disparition du goût qui ne reviendra que 6 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie. Il n'existe pas de traitement réellement efficace pour pallier cet effet secondaire.

### • Difficultés nutritionnelles

Elles sont fréquentes chez les patients traités pour un carcinome ORL et précèdent fréquemment le traitement (éthylisme chronique, mauvais état buccodentaire, ration alimentaire déséquilibrée, malabsorption digestive, hépatopathie). Les effets secondaires buccopharyngés de l'irradiation cervico-faciale, *a fortiori* si elle est associée à une chimiothérapie, dégradent encore les capacités alimentaires et obligent le plus souvent à un régime alimentaire lisse avec supplémentation hypercalorique-hyperprotidique. Fréquemment, la mise en place pendant le traitement d'une alimentation par sonde sera inévitable. Après le traitement, le retour à une alimentation suffisante par les voies naturelles n'est souvent que progressif obligeant à conserver l'alimentation

par sonde, au moins pour partie, jusqu'à ce que l'alimentation *per os* assure au moins 75 % des apports nutritionnels nécessaires.

## **Constipation, fécalome**

### **Constipation**

La constipation correspond au ralentissement du transit conduisant à la constitution de selles sèches et dures responsables d'inconfort et de douleurs.

#### **❑ Facteurs favorisants**

Les facteurs habituellement constatés dans la population générale sont liés à l'alimentation, à des modifications d'habitudes, à une consommation insuffisante de liquides et à un manque d'exercice. Chez les patients porteurs de cancer, d'autres facteurs peuvent se surajouter, dus à l'évolution de la tumeur elle-même ou à ses effets secondaires, aux effets des traitements médicamenteux notamment antalgiques ou à des causes générales comme l'alitement prolongé ou la dépression :

- alimentation : ingestion insuffisante de fibres alimentaires, prise insuffisante de liquides ;
- modifications du fonctionnement intestinal : négligence répétée du réflexe de défécation, prise excessive de laxatifs ou de lavements ;
- immobilité prolongée et/ou manque d'exercice physique : lésion de la moelle épinière, fractures, asthénie ou simple inactivité avec alitement prolongé, insuffisance respiratoire et/ou cardiaque invalidante ;
- médicaments : chimiothérapie comportant des médicaments toxiques pour le système nerveux autonome (vinca-alcaloïdes, oxaliplatine, taxanes, thalidomide), opioïdes et sédatifs, anticholinergiques (antispasmodiques intestinaux, antiparkinsoniens, antidépresseurs), phénotiazines, anti-acides contenant du calcium ou de l'aluminium, diurétiques, suppléments alimentaires contenant du fer ou du calcium, tranquillisants et somnifères, anesthésie générale ;
- pathologies intestinales : colon irritable, diverticulose, tumeur ;
- troubles neuromusculaires altérant l'innervation motrice intestinale : lésions neurologiques centrales (tumeur cérébrale, lésion ou compression médullaire), paraplégie, AVC avec parésie, atonie musculaire abdominale ;
- troubles métaboliques : hypothyroïdie, urémie, déshydratation, hypercalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie ;
- dépression : anorexie, immobilité, antidépresseurs ;
- incapacité à augmenter la pression abdominale : emphysème ;
- anomalies neuromusculaires altérant le fonctionnement du diaphragme : hernies abdominales majeures ;
- atonie musculaire : malnutrition, cachexie, anémie, syndrome paranéoplasique, sénilité ;
- facteurs environnementaux : incapacité à se rendre aux toilettes par soi-même, environnement non familial ou stressant, ambiance trop chaude conduisant à une déshydratation, modifications des habitudes (usage d'un bassin), absence d'intimité ;

- rétrécissement de la lumière intestinale : fibrose sténosante après radiothérapie, sur bride chirurgicale, après anastomose ou par compression tumorale extraluminale.

Les étiologies médicamenteuses sont fréquemment retrouvées chez les patients porteurs de cancer. Les opioïdes sont une cause classique de constipation obligeant à une attention particulière au transit intestinal du patient dès la prescription initiale. Les faibles doses d'opioïdes ou les opioïdes faibles comme la codéine sont également responsables de constipation, même si cet effet secondaire est en grande partie dose-dépendant.

#### □ Évaluation de la constipation

Classiquement, la constipation est définie par la survenue de moins de 3 selles par semaine. Toutefois, les symptômes présentés par le patient et la description qu'il fait de son état (selles dures, sentiment d'un espacement des selles) doit conduire à rechercher une ou plusieurs causes favorisant au cours d'un examen complet et d'un recueil de l'ensemble des épisodes thérapeutiques passés et en cours avec une attention spéciale pour la prise de laxatifs ou d'opioïdes. Il faut rechercher une distension abdominale, l'existence ou non de flatulences et de bruits intestinaux à l'auscultation, de crampes abdominales douloureuses et évaluer l'état de réplétion du rectum au toucher rectal, ce qui permet par ailleurs d'éliminer un fécalome. Les patients porteurs d'une colostomie sont également susceptibles de présenter des épisodes de constipation, le toucher par l'orifice étant l'équivalent du toucher rectal.

#### □ Traitement

Le traitement doit être préventif chaque fois que cela est possible en éliminant les facteurs étiologiques éventuels et en faisant appel avec discernement aux laxatifs. Les patients doivent être encouragés à ingérer une quantité suffisante de fibres alimentaires (fruits, légumes verts, légumes à feuilles, céréales, pain, son) et à augmenter le volume de liquides pris quotidiennement pour atteindre au moins 25 à 35 cl par 10 kg de poids corporel en l'absence de toute insuffisance cardiaque ou rénale.

Très souvent, notamment chez les personnes âgées, ces précautions diététiques associées à des laxatifs naturels (raisins, pruneaux, figues, dattes) et à des émoullients simples comme le lactulose permettent d'éviter le recours à des traitements plus agressifs. Les émoullients ou lubrifiants administrés par voie rectale doivent être évités chez les patients thrombopéniques et/ou leucopéniques chez qui toute manipulation rectale (suppositoires, lavement, prise de température, toucher rectal) fait courir le risque d'une hémorragie et/ou d'une surinfection graves.

#### • Traitement médicamenteux

##### *Laxatifs*

##### LAXATIFS DE LEST

Faits de polysaccharide semi-synthétiques et de cellulose, ils conservent l'eau dans la lumière intestinale ce qui permet de ramollir les selles et d'accélérer le

## 132 *Suivi et accompagnement pendant le traitement*

transit (Metamucil<sup>®</sup>, Prodiem<sup>®</sup>). Leur effet est souvent retardé de quelques jours et ils sont contre-indiqués dans le traitement de la constipation secondaire aux opioïdes.

### LAXATIFS OSMOTIQUES

Ces composés salins (sulfate de magnésium, sulfate de sodium, hydroxyde de magnésium) présentent une forte osmolarité retenant l'eau dans l'intestin ce qui entraîne un ramollissement des selles, distend l'intestin et active le péristaltisme. Ils sont à éviter chez les patients hypertendus ou souffrant d'une insuffisance rénale ou cardiaque.

### LAXATIFS STIMULANTS

Ils augmentent la motilité intestinale. Leur action est rapide mais leur utilisation prolongée peut faire perdre le réflexe intestinal lors de sa distension ce qui rend le patient dépendant : sennosides (Senokot<sup>®</sup>), bisacodyl (Dulcolax<sup>®</sup>).

### LAXATIFS LUBRIFIANTS

Il peut s'agir d'huiles végétales (olive) ou minérales, administrées *per os* le soir au coucher, à éviter chez les personnes âgées en raison du risque d'inhalation.

### LAXATIFS ÉMOLLIENTS

Ils ramollissent les selles par rétention hydrique, comme par exemple le docosate sodique (Jamyène<sup>®</sup>). Ils sont le plus souvent prescrits en association avec les laxatifs stimulants. Ils peuvent être responsables de diarrhée ou de douleurs épigastriques.

### *Lactulose (Duphalac<sup>®</sup>)*

Le lactulose est un disaccharide synthétique non absorbé par le colon dans lequel il est scindé en acide lactique et en acide formique qui augmentent la pression osmotique et la rétention d'eau dans les selles. Effet perceptible en 24 à 48 heures. Contre-indiqué en cas de fécalome ou d'occlusion.

## **Fécalome**

Si la constipation représente un inconfort pénible, la constitution d'un fécalome peut être une situation comportant une menace vitale. L'accumulation de selles sèches et dures dans le colon et le rectum entraîne des effets secondaires circulatoires, cardiaques et pulmonaires souvent plus importants que la symptomatologie gastro-intestinale elle-même.

### **Facteurs favorisants**

Il existe cinq facteurs majeurs :

- un traitement antalgique utilisant des opioïdes ;
- l'inactivité prolongée ;
- une diététique inadaptée ;
- des troubles psychologiques ;
- l'utilisation chronique de laxatifs, notamment des laxatifs stimulant la motilité intestinale.

### □ Diagnostic

Les symptômes peuvent être voisins de ceux de la simple constipation mais sont souvent complétés de douleurs lombosacrées (compression du plexus sacré), de signes urinaires (compression vésicale, urétrale et/ou urétérale), d'une distension abdominale avec diminution de l'efficacité diaphragmatique (risque d'insuffisance respiratoire et d'insuffisance cardiaque droite) pouvant conduire à une hypoxie favorisant la survenue d'une tachycardie et de douleurs angineuses. Une réaction vasovagale est souvent observée avec vertiges et hypotension. Il peut survenir des fuites de selles pouvant prendre la forme d'épisodes explosifs de diarrhée s'accompagnant de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales et d'une déshydratation. Au total, un patient porteur de fécalome peut se présenter avec un tableau de confusion, de désorientation, accompagné de tachycardie, sueurs profuses, fièvre, hypertension et distension abdominale plus ou moins rigide.

L'examen doit rechercher la présence ou l'absence de bruits intestinaux, l'existence de selles concrétées dans le rectum. Un cliché de l'abdomen sans préparation montre la perte des haustrations coliques, des images aériques en faveur d'une stagnation stercorale et une dilatation à proximité du fécalome. Un bilan électrolytique est utile à la recherche d'une déshydratation associée, l'existence d'une hyperleucocytose marquée chez un patient fébrile et algique devant faire suspecter une occlusion avec ou sans perforation, un abcès.

### □ Traitement

Les premières mesures thérapeutiques consistent en une hydratation par voie parentérale et l'administration de lavements émoullissants prudents dans la mesure où la muqueuse colique peut être fragilisée et donc facilement hémorragique ou dilacérée. Une désimpaction du rectum au doigt peut s'avérer nécessaire. Des laxatifs non stimulants comme le docusate peuvent être utiles ainsi que des lubrifiants y compris des suppositoires à la glycérine.

## Diarrhée

La diarrhée est un symptôme pouvant survenir à toutes les étapes de la maladie cancéreuse et de son traitement. Elle est susceptible d'entraîner des conséquences physiques et psychologiques importantes : asthénie majeure, limitation de l'activité quotidienne, déshydratation et parfois menace vitale. On considère habituellement que la diarrhée est constituée quand chaque selle contient plus de 300 ml de liquide et qu'il existe plus de trois selles liquides en 24 heures. Certains traitements comme une chimiothérapie comprenant des fluoropyrimidines (5-FU) ou de l'irinotécan, une radiothérapie abdominopelvienne, une chirurgie digestive sont particulièrement responsables de syndromes diarrhéiques.

### **Facteurs étiologiques**

Chez les patients porteurs de cancer la diarrhée est le plus souvent induite par le traitement, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie ou greffe de moelle

**Tableau 2.V.** Facteurs favorisant l'apparition d'une diarrhée chez un patient porteur d'un cancer

<i>Facteur</i>	<i>Description et commentaires</i>
Type tumoral	Syndrome carcinoïde, cancer du colon, lymphome digestif, carcinome médullaire de la thyroïde, cancer pancréatique notamment ceux développés aux dépens du pancréas insulaire (syndrome de Zollinger-Ellison), phéochromocytome
Chirurgie	Bloc cœliaque, cholécystectomie, œsophagogastrectomie, gastrectomie, pancréatico-duodénectomie (intervention de Whipple), résection intestinale (malabsorption par intestin court), vagotomie
Chimiothérapie	Capécitabine, cisplatine, cytosine arabinoside, cyclophosphamide, daunorubicine, docétaxel, doxorubicine, 5-fluorouracile, interféron, irinotécan, leucovorine, méthotrexate, oxaliplatine, paclitaxel, topotécan
Radiothérapie	Abdomen, région lombo-aortique, colonne lombaire, pelvis
Greffe de moelle	Chimiothérapie de conditionnement, ICT, réaction GVH
Effets secondaires médicamenteux	Antibiotiques, anti-acides, antihypertenseurs, colchicine, digoxine, fer, méthyl dopa, métoclopramide, misoprostol (Cytotec®), propranolol, théophylline
Comorbidités	Diabète, hyperthyroïdie, maladie intestinale inflammatoire chronique (maladie de Crohn, diverticulose, gastroentérite, VIH/SIDA, colite ulcéraire), obstruction tumorale
Infection	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , Rotavirus
Fécalome	Constipation mal traitée ou mal prévenue
Alimentation	Alcool, lait et produits laitiers. Caféine (café, thé, chocolat), certains jus de fruits (prune, pomme). Aliments riches en fibres végétales ou en graisses. Allergies alimentaires diverses. Aliments contenant du sorbitol (bonbons, chewing-gum); aliments très chauds et/ou épicés. Aliments et boissons favorisant l'apparition de gaz (légumes crucifères, légumes secs, melons, boissons sucrées)
Facteurs psychologiques	Stress, anxiété

osseuse (tableau 2.V. Facteurs favorisant l'apparition d'une diarrhée chez un patient porteur de cancer). Les autres causes sont représentées par l'antibiothérapie, le stress, l'anxiété lors du diagnostic et du traitement. La diarrhée infectieuse peut être virale, bactérienne, parasitaire ou fongique. Enfin, une colite pseudomembraneuse, due habituellement à *Clostridium difficile*, peut être à l'origine d'une diarrhée de traitement difficile. Chez les patients en

phase palliative, une diarrhée peut survenir lors des ajustements du traitement laxatif accompagnant la prescription d'opioïdes.

La chirurgie gastro-intestinale peut entraîner une accélération du transit, une gastroparésie, une malabsorption des graisses, une intolérance au lactose ou un dumping syndrome. La chimiothérapie provoque des lésions épithéliales essentiellement au niveau de l'intestin grêle entraînant une diarrhée. Certains médicaments comme le 5-FU (Fluorouracile<sup>®</sup>) et ses dérivés ou analogues oraux (Tégafur<sup>®</sup>, Uracile<sup>®</sup>), la capécitabine (Xéroda<sup>®</sup>), l'oxaliplatine (Eloxatine<sup>®</sup>), l'irinotécan (Campto<sup>®</sup>) sont plus particulièrement responsables de syndromes diarrhéiques. La survenue d'une GVH après greffe de moelle entraîne des symptômes cutanés, hépatiques et gastro-intestinaux ces derniers associant nausées et vomissements, douleurs abdominales et diarrhée liquide abondante dont l'importance traduit le degré d'altération muqueuse.

La radiothérapie seule est un facteur diarrhéique puissant en fonction du volume intestinal irradié, de la dose par fraction et de la dose totale. Les symptômes d'entérite aiguë apparaissent dès 10 à 15 Gy et peuvent durer 2 à 3 mois après la fin de l'irradiation. De façon générale, plus la dose par fraction et plus le volume intestinal irradié sont importants plus le risque d'entérite radique est élevé, encore majoré s'il existe des facteurs altérant la mobilité intestinale comme les antécédents chirurgicaux ou les maladies inflammatoires. Le traitement radiochimiothérapique abdominal ou pelvien augmente le risque et l'intensité de la diarrhée. L'irradiation postopératoire après chirurgie abdominale augmente le risque d'iléite aiguë et chronique.

### **Évaluation**

La diarrhée est le symptôme d'une situation pathologique qui peut engager dans certains cas le pronostic vital. Son évaluation (tableau 2.VI. Grille d'évaluation d'un syndrome diarrhéique) est donc importante et il existe pour ce faire des échelles de gravité, utilisées essentiellement dans le cadre de l'appréciation des effets secondaires des traitements.

L'examen physique doit d'une part rechercher des éléments susceptibles d'être à l'origine ou de favoriser la diarrhée et d'autre part évaluer le retentissement général en termes d'hémodynamique et de déshydratation. L'examen abdominal recherche un météorisme, une défense, l'existence d'un péristaltisme intestinal audible. Le toucher rectal, prudent chez le patient neutropénique et/ou thrombopénique, recherche un fécalome. Les examens biologiques comportent un bilan électrolytique, une NFS et une coproculture à la recherche d'une infection virale, bactérienne ou fongique. Un cliché de l'abdomen sans préparation est souvent utile.

### **Traitement**

#### **□ Diarrhée simple non compliquée**

Au-delà du traitement de causes patentes (fécalome, utilisation inadaptée de laxatifs stimulants ou de médicaments favorisant la motilité intestinale

**Tableau 2.VI.** Grille d'évaluation d'un syndrome diarrhéique

<i>Critères de gravité</i>	0	1	2	3	4
Patients sans colostomie	Sans	< 4 selles/jour	> 4 < 6 selles/jour (ou selles nocturnes)	> 6 selles/jour	> 10 selles/jour
		Sans	Crampes abdominales ne gênant pas la vie quotidienne	Crampes abdominales invalidantes et/ou incontinence anale	Diarrhée hémorragique, nécessité d'une réanimation parentérale
Patients avec colostomie	Sans	Augmentation minimale de la liquidité des selles	Selles modérément liquides ne gênant pas la vie quotidienne	Selles liquides gênant la vie quotidienne	Réanimation hémodynamique nécessaire
Après greffe de moelle	Sans	> 500 ml et ≤ 1 000 ml de diarrhée/j	> 1 000 ml et ≤ 1 500 ml de diarrhée/j	> 1 500 ml de diarrhée/j	Douleurs abdominales majeures avec ou sans occlusion

comme le métoclopramide, alimentation inadaptée), le traitement est le plus souvent empirique :

- Absorption d'au moins 3 litres par jour de boissons sans caféine ni sucre.
- Les opioïdes diminuent la motilité intestinale et réduisent ainsi le temps de transit favorisant la réabsorption hydrique. Le loperamide (Imodium®, Loperamide®) est le plus utilisé, même si la codéine et les autres opioïdes sont également efficaces. Habituellement, la prise initiale est de 4 mg suivie de la prise de 2 mg après chaque selle liquide sans dépasser la dose d'environ 12 mg/jour. On peut faire appel à l'élixir parégorique contenant de l'opium benzoïque, au diphénoxylate (Diarsed®), à la colestyramine (Questran®), agent anti-diarrhéique séquestrant les sels biliaires.
- Un certain nombre de mesures diététiques sont indispensables visant à réduire le volume des résidus alimentaires : éviter le lait et les produits laitiers à l'exception des yaourts, le pain complet et les céréales, les aliments gras ou frits, les légumes crus, les épices, le café, le thé, l'alcool et le tabac. Choisir préférentiellement des viandes blanches, le poisson, les bananes, le pain blanc, les pâtes, les pommes de terre, les légumes cuits, les œufs.

#### ☐ Diarrhée avec complications

L'octréotide (Sandostatine®), analogue de la somatostatine, est considéré comme le traitement médicamenteux de la diarrhée compliquée, à la dose

initiale de 100 à 150 µg par voie sous-cutanée trois fois par jour ou de 25 à 50 µg/heure par voie IV, avec une augmentation progressive jusqu'à 500 µg, trois fois par jour. Une antibiothérapie doit être associée à ce traitement qui est arrêté 24 heures après la cessation de la diarrhée. Chez les patients sous chimiothérapie ou chez ceux qui évoluent vers une diarrhée de grade 3 ou 4 malgré le traitement par l'opéramide, la recherche de sang et de leucocytes dans les selles, de *C. difficile*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter* est nécessaire.

## Ascite

L'ascite maligne est une situation clinique fréquente qui peut parfois entraîner un inconfort majeur pour les patients. Habituellement, l'ascite complique l'évolution d'une néoplasie ovarienne, mammaire ou digestive par extension tumorale directe sous la forme d'une carcinose péritonéale. Les cellules tumorales qui envahissent les feuillets péritonéaux par le biais du riche réseau lymphatique séreux, sécrètent du VEGF qui provoque une augmentation de la production de liquide péritonéal.

## Diagnostic

L'examen clinique est très souvent suffisant pour affirmer le diagnostic d'ascite, confirmé facilement par l'échographie voire le scanner qui recherche en outre un syndrome tumoral intra-abdominal ou hépatique. Il est également fréquent de faire fortuitement le diagnostic d'une ascite infraclinique lors de la réalisation d'une échographie ou d'un scanner au décours d'une évaluation diagnostique pour une néoplasie connue ou non.

En dehors des éléments de contexte clinique, le rapport entre le taux sérique d'albumine et le taux d'albumine dans le liquide d'ascite permet de différencier une ascite survenant dans le cadre d'une hypertension portale (gradient élevé) et une ascite probablement néoplasique (gradient faible). La ponction aux fins d'examen cytologique du liquide permet de confirmer éventuellement le caractère néoplasique de l'épanchement. Quand la cytologie est négative et une étiologie portale écartée, une coelioscopie peut être nécessaire, notamment chez la femme, à la recherche d'une néoplasie annexielle.

## Traitement

Le meilleur traitement de l'ascite néoplasique est représenté par le traitement de la néoplasie en cause. Dans certains cas, une chimiothérapie intrapéritonéale peut être envisagée (cancer de l'ovaire) ou l'instillation de suspensions colloïdales d'isotopes radioactifs. Les épanchements de petite abondance, asymptomatiques, sont habituellement respectés. La ponction décompressive est cependant souvent indispensable, mais sa répétition entraîne une déperdition protéique importante. Il peut être alors utile d'instaurer une restriction hydrique et de prescrire des spironolactones (Spironolactone®, Aldactone®). Un shunt péritonéoveineux peut être efficace chez certains patients sélectionnés en raison de leur espérance de vie supérieure à 3 mois et en l'absence

d'insuffisance cardiaque ou rénale. À défaut un drainage externe permanent est à envisager en cas d'ascite récidivante symptomatique chez des patients en fin de vie.

## SUEURS ET BOUFFÉES DE CHALEUR

---

Chez un patient porteur de cancer, l'apparition de sueurs profuses peut être due à l'évolution de la tumeur, à son traitement ou à des comorbidités associées. C'est ainsi que la MdH, les LMNH malins, les phéochromocytomes et les tumeurs neuro-endocrines sécrétantes peuvent s'accompagner de sueurs profuses notamment nocturnes. Les autres causes sont la ménopause chez la femme, la castration chez l'homme, les effets secondaires de certains médicaments comme le tamoxifène, les opioïdes, les antidépresseurs tricycliques et les corticostéroïdes. Enfin, les modificateurs de la réponse biologique et certains agents cytotoxiques provoquent un syndrome fébrile avec sueurs.

Les sueurs peuvent faire partie d'un syndrome plus riche à type d'épisodes aigus d'érythrose cutanée connus sous le nom de « bouffées de chaleur » ou flushes. Le flush est un érythème congestif paroxystique et transitoire de la peau atteignant préférentiellement la face mais aussi le cou, la partie antérieure du thorax et l'épigastre. Ses causes sont multiples y compris parfaitement physiologiques. Toutefois, chez le patient traité pour un cancer, certaines étiologies sont plus particulièrement spécifiques : effets de la ménopause induite par le traitement chez la femme ou de la castration chez l'homme, syndrome carcinoïde.

Les flushes survenant après une ménopause provoquée par le traitement cancérologique sont améliorés par l'œstrogénothérapie substitutive sous forme d'œstrogènes naturels par voie transdermique en patch (Estraderm<sup>®</sup>) ou par voie topique (Estreva<sup>®</sup>, Œstrogel<sup>®</sup>) en continu, associés le plus souvent à un progestatif. Dans les suites du traitement d'un cancer du sein, le traitement substitutif reste déconseillé et l'on peut avoir recours à la clonidine (Catapressan<sup>®</sup>) ou aux phyto-œstrogènes. Chez l'homme, les flushes survenant après orchidectomie ou castration chimique sont améliorés par de petites doses d'œstrogènes (Distilbène<sup>®</sup>) ou surtout par l'acétate de cyprotérone (Androcur<sup>®</sup>) éventuellement par l'acétate de mégestrol (Mégace<sup>®</sup>).

Un syndrome clinique particulier peut accompagner l'évolution de tumeurs carcinoïdes dérivées des cellules du système APUD. Plus de 80 % des tumeurs carcinoïdes se développent dans le tube digestif et le plus souvent dans l'appendice (50 %). Certains patients, surtout lors de tumeurs métastatiques, présentent un syndrome carcinoïde dit « malin », dont le témoin biologique est le taux urinaire de 5-HIAA. La survenue de flushes est une des caractéristiques du syndrome carcinoïde, déclenchée typiquement par l'ingestion d'alcool et pouvant prendre une forme plus prolongée avec turgescence veineuse et téléangiectasies. Il s'y associe le plus souvent une diarrhée probablement due à la sérotonine, un de ses antagonistes, le méthysergide (Désernil<sup>®</sup>), améliorant le symptôme. Le syndrome carcinoïde peut également s'accompagner à terme d'une cardiopathie fibreuse concernant l'endocarde et

le myocarde du cœur droit, responsable habituellement d'une sténose pulmonaire et d'une insuffisance tricuspidiennne.

L'exérèse chirurgicale de la ou des formations tumorales, y compris métastatiques, est le moyen le plus efficace pour améliorer le syndrome carcinoïde. Un analogue de la somatostatine à demi-vie longue, l'octréotide (Sandostatine®) permet d'obtenir une amélioration des symptômes.

## TROUBLES CARDIOPULMONAIRES

---

### Dyspnée

Il s'agit d'un syndrome fréquent retrouvé chez près de la moitié des patients porteurs de cancer et dans près des deux tiers des patients en phase avancée palliative de leur maladie tumorale. La dyspnée est un symptôme fonctionnel subjectif, variable d'un individu à l'autre, souvent décrit par les patients comme une sensation d'oppression ou de suffocation.

### Étiologie

Les causes possibles d'une dyspnée sont nombreuses : centrales, périphériques, mécaniques, chimiques. Chez le patient porteur d'un cancer en phase avancée, les mécanismes sont souvent multiples et intriqués, mais peuvent être schématiquement classés en :

- effets directs de la tumeur (primitive ou secondaire) sur les voies respiratoires, la plèvre, le parenchyme pulmonaire, la veine cave supérieure ;
- effets indirects de la tumeur par le biais d'une surinfection ou d'une embolie pulmonaire ;
- effets secondaires des traitements comme une fibrose pulmonaire radio ou chimio-induite, une cardiomyopathie compliquant une chimiothérapie cardiotoxique (voir chapitre 3. Complications tardives des traitements, p. 212) ;
- étiologies sans relation avec la tumeur comme une insuffisance respiratoire chronique notamment tabagique ou une insuffisance cardiaque congestive.

Un mauvais fonctionnement de la musculature respiratoire peut être à l'origine d'une dyspnée en cas de maladie neuromusculaire, de dénutrition, de déficits en potassium, magnésium ou phosphates. L'anémie est une cause classique de dyspnée notamment à l'effort et enfin l'anxiété majeure habituellement le symptôme.

### Évaluation

Il est souvent difficile de procéder à une évaluation quantitative de la dyspnée, les éléments d'examen comme une tachypnée ou la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires n'étant pas obligatoirement corrélés avec le ressenti du patient. Les tests fonctionnels sont sans grand intérêt, les échelles d'auto-évaluation restant les plus utiles notamment celles qui associent l'évaluation de la dyspnée à l'effort, l'anxiété et le niveau d'inconfort. L'histoire clinique

et l'examen physique restent fondamentaux : un début brutal est en faveur d'une embolie ou d'une surinfection, un début progressif est éventuellement lié à un épanchement pleural.

Un cliché thoracique de face et de profil éventuellement complété d'un scanner, une NFS, la mesure de la saturation en oxygène au repos et à l'effort résument les examens complémentaires utiles. Si l'on suspecte un dysfonctionnement de la musculature respiratoire une mesure de la pression inspiratoire maximale (PIM) est alors indiquée.

### **Prise en charge de la dyspnée et de la toux**

#### **□ Traitement des facteurs étiologiques**

- Obstruction des voies respiratoires ou de la veine cave supérieure (voir chapitre 2. Syndrome cave supérieur, p. 141) : radiothérapie, chimiothérapie pour les tumeurs sensibles. Destruction par électrocoagulation ou laser d'une tumeur endoluminale au cours d'une bronchoscopie. Mise en place de stent extensible au niveau des voies respiratoires proximales.
- Lymphangite carcinomateuse : corticothérapie et chimiothérapie pour les tumeurs qui y sont sensibles.
- Bronchospasme : bronchodilatateurs, aérosols de corticoïdes.
- Épanchement pleural (voir chapitre 2. Épanchement pleural métastatique, p. 142) : ponction évacuatrice, pleurodèse en cas de récurrence ou à défaut drainage permanent.
- Ascite volumineuse (voir chapitre 2. Ascite, p. 137) : ponction évacuatrice.
- Surinfection pulmonaire : antibiothérapie et kinésithérapie respiratoire.
- Anémie : transfusions en fonction du contexte et du projet thérapeutique.

#### **□ Traitement symptomatique**

Le traitement symptomatique de la dyspnée repose sur l'oxygénothérapie, les médicaments et le soutien psychologique. Si le patient présente une hypoxie réelle, l'oxygénothérapie est alors efficace sur la dyspnée. S'il n'y a pas d'hypoxie, l'efficacité de l'oxygénothérapie est beaucoup moins évidente.

Les opioïdes sont très efficaces dans le traitement de la dyspnée chez les patients porteurs de cancer, sans risque d'aggravation de la situation respiratoire ou de raccourcissement de la survie s'ils sont correctement prescrits. Les effets secondaires respiratoires indésirables dépendent pour l'essentiel des antécédents de prise d'opioïdes et du rythme de progression dans les doses administrées. Les règles de prescription diffèrent peu de celles suivies lors de l'indication antalgique des opioïdes, d'ailleurs souvent simultanée (voir chapitre 3. Prise en charge des situations algiques majeures, p. 241).

Il est possible de recourir aux méthylxanthines (chlorpromazine, Largactil®; prométhazine, Phénergan®), aux sédatifs, aux tranquillisants, à des aérosols d'anesthésiques locaux, sans atteindre l'efficacité des opioïdes. Les benzodiazépines sont par ailleurs inefficaces. Au-delà des prescriptions médicamenteuses, de multiples mesures sont utiles avec une efficacité

variable : apprentissage d'une respiration diaphragmatique, relaxation, méditation, psychothérapie.

#### ❑ **Toux chronique**

Chez certains patients, la toux peut être invalidante, responsable de douleurs, d'insomnie, d'asthénie et d'une aggravation de la dyspnée. En sus du traitement étiologique de la toux, les opioïdes sont là aussi efficaces et peuvent être associés avec des antitussifs comme le dextrométhorphan (analogue de la codéine) ou avec des expectorants et des fluidifiants bronchiques divers (bromhexine, Bisolvon<sup>®</sup>; ambroxol, Surbronc<sup>®</sup>; acétylcystéine; carbocystéine).

### **Syndrome cave supérieur (SCS)**

L'obstruction de la veine cave supérieure par compression et/ou envahissement à partir d'une tumeur médiastinale constitue une situation clinique justifiant dans la majorité des cas un traitement d'urgence. Il s'agit le plus souvent d'un cancer bronchopulmonaire, en particulier de la forme anaplasique à petites cellules, mais les lymphomes (notamment chez les patients de moins de 50 ans) et les autres formes de cancers bronchiques peuvent également donner un SCS. La sévérité immédiate du syndrome est fonction de l'importance de l'obstruction cave et de la compétence effective du réseau collatéral de suppléance. Malgré sa présentation initiale souvent spectaculaire, il est rare que le SCS entraîne par lui-même une issue fatale. Cependant, l'atteinte concomitante d'autres structures médiastinales comme la trachée ou le péricarde peut avoir des conséquences immédiatement graves.

#### **Diagnostic**

Céphalées, nausées, vomissements, troubles visuels et syncope constituent les symptômes initiaux. La dysphonie, la dyspnée, la toux, la dysphagie ou les douleurs dorsales témoignent de la participation d'autres structures que le système cave. À l'examen il est constaté une dilatation du réseau veineux superficiel hémicorporel supérieur avec œdème cervicothoracique, dit « en pèlerine », et cyanose. Le cliché thoracique montre une opacité paratrachéale droite ou un élargissement médiastinal global. La TDM thoracique est très utile pour préciser l'extension tumorale, guider la biopsie transpariétale en l'absence de diagnostic préalable, distinguer entre compression et obstruction endovasculaire et enfin aider au plan d'irradiation. Le diagnostic de nature est obtenu suivant les circonstances et la nature tumorale, soit par une biopsie muqueuse réalisée lors d'une fibroscopie bronchique, soit par une biopsie ganglionnaire perendoscopique ou par médiastinoscopie, ou enfin par une biopsie transpariétale à l'aiguille. Dans certains cas critiques, l'obtention d'un fragment biopsique doit être différée au profit du traitement d'urgence.

#### **Traitement**

De façon symptomatique, les diurétiques, les corticostéroïdes, l'oxygénothérapie sont le plus souvent indispensables, les anticoagulants non systématiques.

L'irradiation médiastinale est le geste d'urgence le plus efficace et permet dans plus de deux tiers des cas une amélioration symptomatique rapide. Il est recommandé de délivrer, au moins au début du traitement, des doses par séance de l'ordre de 4 Gy, reconnues nettement plus efficaces que celles plus classiques voisines de 2 Gy. En général, l'amélioration symptomatique est obtenue en huit jours. Pour les tumeurs très chimiosensibles comme les lymphomes ou les cancers bronchiques à petites cellules, et si l'état clinique est compatible, la chimiothérapie peut être le traitement de première intention, seule ou associée à la radiothérapie. La mise en place par voie fémorale rétrograde de « stents » endovasculaires peut être le premier geste thérapeutique ou venir en complément d'une irradiation et/ou d'une chimiothérapie première quand la levée de l'obstacle endoveineux a été incomplète.

## **Épanchement pleural métastatique**

La survenue d'un épanchement pleural est une éventualité fréquente au décours de l'évolution des cancers. La plupart sont dus au développement de cellules tumorales au niveau des feuillets pleuraux eux-mêmes, beaucoup plus rarement en raison d'effets secondaires des traitements (chirurgie, radiothérapie), sans cependant omettre la possibilité d'étiologies bénignes notamment infectieuses.

L'épanchement pleural peut être révélateur d'une néoplasie jusque-là méconnue dans 30 % des cas. Les cancers du sein, du poumon et les lymphomes représentent 75 % des étiologies des pleurésies malignes. La sécrétion par les cellules tumorales de VEGF entraînant une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité du mésothélium, paraît être un mécanisme physiopathologique majeur.

### **Diagnostic**

Les symptômes associent dyspnée, douleur thoracique, toux peu ou pas productive, oppression thoracique plus ou moins douloureuse. À l'examen, on retrouve une diminution du murmure vésiculaire et une matité.

Les épanchements pleuraux ne sont radiologiquement visibles sur les clichés thoraciques standards de face et de profil que quand ils ont une certaine importance (> 500 ml), un cliché en décubitus latéral pouvant confirmer la liberté de la cavité pleurale. Le scanner abaisse le seuil de détection et peut montrer en outre des lésions tumorales intrapleurales.

La ponction pleurale soulage le patient et permet une analyse cytologique confirmant le diagnostic de malignité dans trois quarts des cas. La ponction peut être guidée par l'échographie ou le scanner en cas d'épanchement minime. Quand la cytologie est négative et que l'épanchement a les caractères d'un exsudat (LDH > 200, rapport épanchement/sang > 0,6 pour les LDH et > 0,5 pour les protéines), une biopsie pleurale sous pleuroscopie est nécessaire. Il est également possible de doser les marqueurs tumoraux (ACE, CA.15-3, CA.19-9, CA.125) dans le liquide retiré avec une valeur d'orientation diagnostique inconstante.

Dans la plupart des cas, la tumeur primitive est connue, la question diagnostique posée étant alors de savoir si l'épanchement pleural constaté est

métastatique ou non. Dans un petit nombre de cas, l'épanchement pleural est isolé en dehors de tout antécédent néoplasique. La cytologie du liquide, son analyse immunohistochimique et les biopsies pleurales permettent le plus souvent d'une part de confirmer la malignité et d'autre part d'orienter vers une origine tumorale plus ou moins précise.

### Traitement

Le traitement le plus efficace de l'épanchement pleural métastatique est celui de la maladie tumorale primitive qui est à son origine. Toutefois, l'épanchement pleural peut être secondaire à une maladie primitive peu sensible aux traitements ou survenir au décours de l'évolution d'une tumeur ayant déjà épuisé l'essentiel des possibilités thérapeutiques spécifiques. Dans ces situations, l'épanchement pleural pose le problème de sa prise en charge autonome dans le but de réduire les symptômes qu'il entraîne souvent responsables d'une dégradation importante de la qualité de vie. Plusieurs possibilités techniques existent :

- les évacuations liquidiennes répétées ;
- l'instillation intrapleurale de médicaments cytotoxiques ;
- la création d'une symphyse pleurale ;
- l'irradiation de zones algiques clairement topographiées ;
- la résection pleurale chirurgicale dans certains cas particuliers.

Lors d'épanchements de grade abondance et/ou récidivants, la création d'une symphyse pleurale est le plus souvent proposée avec le risque de survenue d'une détresse pulmonaire aiguë dans moins de 10 % des cas. Cette pleurodèse peut être obtenue par des moyens variés comme le talc, des radioisotopes ( $P^{32}$ ,  $Au^{198}$ ), des antibiotiques (tétracyclines, doxycycline), de multiples médicaments cytotoxiques, l'IFN, l'IL ou les corticoïdes seuls.

La technique la plus régulièrement efficace associe un drainage lors d'une thoroscopie permettant l'instillation de talc pour obtenir une pleurodèse. En cas d'échec de la pleurodèse ou d'impossibilité à la réaliser, il est possible de mettre en place un drainage externe permanent en particulier chez les patients en phase palliative avancée.

### Épanchement péricardique

La survenue d'un épanchement péricardique est une éventualité beaucoup moins fréquente en cancérologie que les épanchements pleuraux ou péritonéaux. La cause la plus fréquente est métastatique, l'épanchement péricardique survenant le plus souvent à un stade avancé de la maladie au décours d'une prise en charge palliative. L'extension tumorale peut être directe à partir d'une néoplasie intrathoracique contiguë (poumon) ou indirecte par voie hémotogène ou lymphatique (sein). Une tamponnade cardiaque survient quand l'accumulation de liquide dans le sac péricardique empêche le remplissage diastolique du cœur et de ce fait compromet son fonctionnement hémodynamique normal.

### **Diagnostic**

Les symptômes liés à l'épanchement péricardique associent dyspnée, toux, douleur thoracique, orthopnée. À l'examen, on trouve tachycardie, tachypnée, assourdissement des bruits cardiaques et parfois un frottement péricardique. L'apparition d'une cyanose, d'une hypotension, d'une turgescence veineuse cervicale, d'un pouls paradoxal, d'une confusion, est en faveur d'une tamponnade péricardique nécessitant une réanimation rapide.

Le cliché thoracique montre un cœur globuleux élargi et souvent un épanchement pleural bilatéral. Le tracé électrocardiographique retrouve une tachycardie sinusale, un bas voltage et une arythmie auriculaire. L'échocardiographie est l'examen complémentaire de choix montrant l'épanchement péricardique et parfois un collapsus atrioventriculaire durant la diastole. Bien qu'il existe de multiples causes d'épanchement péricardique (virales, bactériennes, post-infarctus), l'étiologie maligne reste la plus probable chez un patient porteur d'un cancer métastatique évolutif.

### **Traitement**

En situation d'urgence hémodynamique, une ponction péricardique est nécessaire pour soulager la fonction myocardique, le liquide devant faire l'objet d'une analyse cytologique, bactériologique et biochimique. Dans plus de 85 % des cas, des cellules néoplasiques sont retrouvées par la cytologie. La biopsie péricardique n'est que très rarement indiquée et uniquement dans la situation exceptionnelle d'une péricardite révélatrice d'une néoplasie.

Si la maladie tumorale en cause est chimiosensible (lymphome, cancer du sein) et si l'état clinique général est compatible avec un traitement spécifique actif, la chimiothérapie peut être le seul traitement de l'épanchement. Dans les autres cas, la récurrence de l'épanchement survient dans plus de trois quarts des cas, et il est donc nécessaire de mettre en œuvre un traitement local :

- drainage péricardique transcutané qui n'est envisageable qu'en situation palliative terminale ;
- mise en place d'un cathéter à ballonnet maintenant l'ouverture péricardique et facilitant le drainage externe ;
- instillation intrapéricardique d'agents sclérosants (tétracycline), souvent douloureuse mais efficace, ou de chimiothérapie (platine) permettant l'accolement des deux feuillets ;
- abord chirurgical sous forme d'une péricardostomie sous-xiphoïdienne (« fenêtrage péricardique »).

Au total, le schéma de prise en charge peut être le suivant :

- Épanchement asymptomatique :
  - traitement systémique si l'état clinique le permet ;
  - surveillance.
- Épanchement symptomatique grave (tamponnade) :
  - réanimation ;
  - ponction évacuatrice avec mise en place d'un drainage externe permanent ;
  - si l'épanchement récidive, une stomie chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

- Épanchement symptomatique stable :
  - drainage externe percutané si l'espérance de vie est courte;
  - chimiothérapie si la chimiosensibilité est probable et l'état clinique compatible;
  - drainage chirurgical si l'espérance de vie est substantielle et en l'absence de chimiothérapie efficace.

## TROUBLES NEUROLOGIQUES

---

### Compression médullaire lente

Il est capital de reconnaître les premiers symptômes d'une compression médullaire lente (CML) pour éviter la constitution d'un tableau complet qui en quelques heures deviendra très partiellement réversible malgré la décompression. Le plus souvent la compression médullaire est due à un syndrome métastatique extradural (sein, poumon, prostate, lymphome, rein, plasmocytome multiple) soit d'origine vertébrale soit sans participation osseuse par simple épидurite compressive (lymphomes par exemple). Quand la CML est inaugurale de la maladie cancérologique et par ailleurs la résume, un abord biopsique à l'aiguille ou une vérification histologique chirurgicale avant toute décision opératoire plus lourde est recommandé. Le siège le plus fréquent de la CML est dorsal (70 %) puis lombaire (20 %) et enfin cervical (10 %).

### Diagnostic

Le premier signe est quasi constamment (plus de 80 % des cas) la douleur postérieure habituellement augmentée par la percussion des épineuses vertébrales, le mouvement, la toux, la manœuvre de Valsalva, qui déclenchent souvent une irradiation radiculaire. Le diagnostic de CML doit être envisagé chez un patient à risque dès ce stade, avant l'apparition de signes de souffrance médullaire, et conduire à un examen neurologique attentif. La symptomatologie neurologique dépend du siège de la compression (tableau 2.VII. Signes cliniques lors d'une compression médullaire), mais dans tous les cas, les signes à rechercher sont :

- des paresthésies puis des parésies des membres en particulier inférieurs ;
- une hypoesthésie voire une anesthésie de grande valeur topographique ;
- une ataxie, une spasticité ;
- une hyperréflexivité ;
- une incontinence urinaire ou rectale.

La constatation d'un ou plusieurs des symptômes précédents doit conduire sans délai à l'administration d'un bolus de corticoïdes et à la réalisation d'une IRM de la totalité de la moelle épinière qui montrera la ou les zones de CML. L'IRM peut s'avérer normale soit parce que la compression siège dans une zone d'exploration difficile comme le cône médullaire ou parce qu'il s'agit en fait d'une pathologie médullaire intrinsèque comme une myélopathie radique

**Tableau 2.VII.** Signes cliniques lors d'une compression médullaire

<i>Signe/déficit</i>	<i>Moelle</i>	<i>Cône médullaire</i>	<i>Queue de cheval</i>
Force musculaire	Déficit symétrique profond	Déficit symétrique variable	Déficit asymétrique souvent discret
Réflexes tendineux	Augmentés ou absents	Rotuliens augmentés, achilléens diminués	Diminués
Réflexe plantaire	En extension	En extension	En flexion
Sensibilité	Déficitaire symétrique au niveau lésionnel	Déficitaire symétrique en selle de cheval	Asymétrique radiculaire
Sphincters	Rétentionnels	Incontinents	Éventuellement normaux
Évolutivité	Rapide	Variable	Variable

chez un patient antérieurement irradié. La réalisation de clichés standards de la colonne vertébrale et d'un scanner ne doit pas retarder la réalisation de l'IRM, même s'ils sont utiles dans une perspective chirurgicale et/ou radiothérapique pour évaluer l'état du squelette vertébral, notamment du mur postérieur corporel, et la participation éventuelle des parties molles paravertébrales. Si une myélographie sous scanner est envisagée, elle permettra par ailleurs un prélèvement du LCR pour examen cytologique. La scintigraphie osseuse n'a d'intérêt que dans les situations de doute étiologique pour rechercher d'autres anomalies osseuses en faveur d'un syndrome métastatique diffus.

### **Traitement**

Trois objectifs thérapeutiques sont essentiels :

- la sédation de la douleur ;
- la libération de la moelle ;
- la stabilisation vertébrale si nécessaire.

En l'absence de signes neurologiques autres que la douleur, le traitement antalgique médicamenteux associé à l'irradiation est le plus souvent suffisant, laissant toutefois non résolu le problème de la stabilité vertébrale dans le futur, ce qui dépend en grande partie de l'espérance de vie du patient. L'existence de signes neurologiques déficitaires constitue une urgence thérapeutique dans la mesure où la récupération n'est possible que si la durée de la paraplégie a été extrêmement brève, de l'ordre de quelques heures. Les chances de récupération après un déficit installé depuis plusieurs jours sont quasi nulles.

#### **Corticoïdes**

Les corticoïdes doivent être administrés à hautes doses pour réduire l'œdème compressif, de l'ordre de 100 mg de dexaméthasone suivis d'un entretien d'au moins 25 mg/jour. L'absence complète d'amélioration voire l'aggravation

sont en faveur d'une situation instable pouvant faire anticiper l'indication chirurgicale.

#### □ Chirurgie

La laminectomie postérieure décompressive est la technique classique permettant une libération rapide de la moelle. Son indication est habituelle quand la CML survient en territoire irradié ou quand la symptomatologie s'aggrave en cours d'irradiation décompressive. Par ailleurs, si le patient est porteur d'une tumeur peu radiosensible ou si l'histoire clinique immédiate est en faveur d'une aggravation rapide des symptômes, une laminectomie sera également réalisée. Toutefois, ses indications tendent à diminuer pour plusieurs raisons :

- une attention particulière pour le diagnostic précoce de CML a fait diminuer la nécessité d'une décompression postérieure en urgence sauf s'il existe un volumineux syndrome tumoral siégeant sur l'arc postérieur ;
- la décompression par voie antérieure est souvent préférée dans la mesure où elle permet une réduction du volume tumoral le plus souvent sorti du corps vertébral et une reconstruction stabilisant le rachis. Toutefois, cette technique oblige à un abord trans-thoracique ou trans-abdominal qui ne peut pas être réalisé chez tous les patients et notamment chez ceux dont l'espérance de vie est inférieure à 3 mois. L'indication idéale de la chirurgie antérieure est la situation d'une localisation vertébrale unique comme le réalise le plasmocytome ou certains cancers comme ceux du rein ou du colon.

#### □ Radiothérapie

En dehors des situations décrites précédemment, la radiothérapie associée aux corticoïdes est le traitement de choix permettant d'obtenir la décompression avec des doses allant de 30 à 50 Gy en 2 à 4 semaines délivrées sur la zone de compression et au moins les deux segments vertébraux sus et sous jacents pour tenir compte de l'infiltration épidurale et des données de l'IRM. L'indication de radiothérapie est renforcée en cas de tumeur radiosensible (lymphome, par exemple) et quand les symptômes sont d'évolution lente. Soixante à 70 % des patients traités avant la constitution d'un tableau neurologique déficitaire sont ensuite capables de marcher. Seuls 5 % en sont capables s'ils ont été traités en situation déficitaire constituée.

### Hypertension intracrânienne

L'élévation de la pression intracrânienne peut compliquer l'évolution d'une tumeur endocérébrale primitive ou secondaire. L'hypertension est due à la tumeur elle-même et/ou à l'œdème périlésionnel qui l'accompagne. Le plus souvent le syndrome expansif est intraparenchymateux bien que les méningites carcinomateuses puissent s'accompagner également d'hypertension intracrânienne (HTIC). L'hyperpression menace la perfusion sanguine cérébrale et fait courir le risque d'engagement d'une partie du parenchyme cérébral soit sous la faux cérébrale soit dans le trou occipital. Chez l'adulte, les tumeurs cérébrales sont le plus souvent secondaires à un mélanome, un

cancer du poumon, du sein, du rein ou du tube digestif. Les tumeurs primitives sont essentiellement des gliomes de malignité variable. Les métastases méningées sont le plus souvent secondaires aux leucémies et aux lymphomes mais peuvent se voir dans les cancers du sein ou du poumon.

### **Diagnostic**

Les symptômes d'HTIC associent des céphalées, des nausées, des vomissements, des troubles vagues de l'équilibre et une diminution du niveau de conscience. Les céphalées sont classiquement plus marquées le matin au réveil, latéralisées du côté de la lésion, augmentées par la toux ou l'effort physique et soulagées par les vomissements. Les signes d'examen sont : l'œdème papillaire bilatéral au fond d'œil (50 % des cas), une rigidité cervicale postérieure en cas de participation méningée. Des déficits neurologiques focalisés dépendent de l'implantation tumorale.

La persistance de cette hyperpression peut entraîner le déplacement des structures cérébrales normales à travers les orifices intracrâniens transtentoriels ou le trou occipital, entraînant des syndromes herniaires (tableau 2.VIII. Signes cliniques de l'hypertension intracrânienne et de ses complications) :

- hernie temporale ou uncinée due à une tumeur temporale ;
- hernie sous-falcique sous l'effet d'une tumeur frontale volumineuse ;

**Tableau 2.VIII. Signes cliniques de l'hypertension intracrânienne et de ses complications**

<i>Signes et symptômes</i>	<i>Localisation</i>	<i>Tumeurs le plus fréquemment en cause</i>
Hydrocéphalie Céphalées, œdème papillaire, nausées, vomissements, ataxie, raideur de la nuque	Fosse postérieure Compression du III <sup>e</sup> ventricule	Médulloblastome Ependymome Astrocytome
Hernie uncinée Dilatation pupillaire, paralysie oculomotrice, hémianopsie, hémiparésie homolatérale, coma	Lobe temporal hernié à travers la tente du cervelet, comprimant l'artère cérébrale postérieure, le pédoncule et le tronc cérébral	Toutes les tumeurs
Hernie centrale Léthargie, myosis, respiration de Cheynes-Stockes	Compression du diencéphale	Toutes les tumeurs
Hernie amygdalienne Céphalées postérieures, raideur de la nuque, opisthotonos	Passage de ou des amygdale(s) cérébelleuse(s) dans le trou occipital	Tumeur de la fosse postérieure

- hernie centrale due à une tumeur profonde de la ligne médiane ;
- hernie amygdalienne liée à un syndrome expansif de la fosse postérieure engageant les amygdales cérébelleuses dans le trou occipital.

Ces syndromes herniaires peuvent s'aggraver rapidement et conduire au décès. Ils peuvent être majorés par un geste médical comme la ponction lombaire susceptible d'entraîner une hernie amygdalienne.

Un examen TDM ou IRM est nécessaire en urgence, montrant souvent une dilatation ventriculaire en cas d'obstacle médian, un œdème périventriculaire ou un syndrome de masse prenant le contraste avec œdème périlésionnel. La ponction lombaire est contre-indiquée dans ces circonstances en raison du risque d'engagement. Le diagnostic de méningite carcinomateuse suppose une preuve cytologique avec les précautions précédemment décrites. L'IRM avec gadolinium est par ailleurs très performante pour mettre en évidence des localisations méningées tumorales.

### Traitement

#### □ Traitement symptomatique

##### • HTIC aiguë

Le risque majeur est représenté par l'engagement ou syndrome herniaire. Si l'état du patient s'aggrave rapidement l'intubation avec hyperventilation est nécessaire. Le mannitol est administré par voie IV à la dose de charge de 1 à 2 g/kg de poids corporel puis de 0,5 à 1 g/kg toutes les 6 heures jusqu'à diminution de la pression intracrânienne. La dexaméthasone peut également être utilisée IV à la dose initiale de 20 mg puis de 10 mg toutes les 4 heures. Les électrolytes sanguins doivent être contrôlés en évitant l'hyponatrémie, une prophylaxie anti-ulcéreuse gastrique est nécessaire. Dans certains cas, des gestes neurochirurgicaux d'urgence sont nécessaires comme un drainage ventriculaire ou une décompression tumorale en cas d'obstruction des voies du LCR.

##### • HTIC chronique

Les corticostéroïdes sont les médicaments les plus utilisés contre l'HTIC chronique en raison de leur effet anti-œdémateux. Les doses de dexaméthasone vont de 8 à 40 mg/kg et par jour. Leur prescription au long cours est responsable de multiples effets secondaires indésirables : risque gastrique ulcératif, hyperglycémie, insomnie, hyperagitation « psychotique », réduite par la diminution des doses et les neuroleptiques, hoquet réfractaire, hypotrophie musculaire de correction longue et difficile, hypersusceptibilité aux infections et notamment à *Pneumocystis carinii* dont la survenue est responsable d'une mortalité de 50 % et enfin, à long terme, insuffisance surrénalienne nécessitant une supplémentation quotidienne au long cours d'hydrocortisone (10 à 20 mg par jour).

#### □ Traitement étiologique

L'irradiation est indiquée pour les métastases cérébrales multiples, la chirurgie, quand elle est possible, pour les tumeurs primitives ou les métas-

tales uniques survenant tardivement après le traitement de la tumeur initiale, par ailleurs elle-même contrôlée. La chirurgie est en règle suivie d'une irradiation. La chimiothérapie joue un rôle mineur dans ces circonstances bien que les méningites carcinomateuses soient traitées avec efficacité par injections intrathécales de médicaments cytotoxiques (méthotrexate, cytosine arabinoside, par exemple).

## **TROUBLES DU SOMMEIL**

---

Les troubles du sommeil qui concernent entre 15 et 25 % de la population générale affectent environ la moitié des patients traités pour cancer altérant ainsi leur humeur diurne et leurs performances physiques et pouvant par ailleurs favoriser l'apparition d'un syndrome anxieux et/ou dépressif. Les patients traités pour cancer ont de multiples raisons de présenter des troubles du sommeil à type d'insomnie ou des modifications du rythme nyctéméral. L'anxiété, la dépression, l'hospitalisation mais aussi la douleur, la fièvre, la toux, la dyspnée, les troubles digestifs ou urinaires, certains syndromes paranéoplasiques, sont tous insomniants. En outre, de nombreux médicaments, fréquemment utilisés en cancérologie, peuvent entraîner des troubles du sommeil : les stimulants y compris ceux utilisés pour améliorer l'appétit, les sédatifs et les hypnotiques, certains médicaments cytotoxiques (antimétabolites), les corticoïdes, entre autres.

### **Prise en charge**

Quand les troubles du sommeil sont dus aux effets de la maladie ou de son traitement, les soins de support symptomatiques et l'amélioration par les traitements oncologiques spécifiques vont réduire progressivement leur impact sur le sommeil.

### ***Approches non pharmacologiques***

La recherche d'un environnement favorable au sommeil comporte : réduction du bruit, de l'éclairage, température ambiante adaptée, gestion des horaires des interventions soignantes en hospitalisation ou à domicile. Il est en outre utile de favoriser l'activité physique dans la journée, de garder un horaire régulier pour le coucher et le lever, et enfin de proposer des exercices de relaxation et/ou une psychothérapie.

### ***Traitement médicamenteux***

Quand les approches précédentes n'améliorent pas complètement les troubles du sommeil, le recours à des médicaments (tableau 2.IX. Médicaments utilisables lors de troubles du sommeil chez un patient porteur de cancer) est nécessaire en sachant que leur prise prolongée au-delà de 2 semaines peut entraîner l'apparition d'une dépendance psychologique et physique et parfois des incidents d'intoxication.

**Tableau 2.IX.** Médicaments utilisables lors de troubles du sommeil chez un patient porteur de cancer

Classes	Substance	Posologie	Délai d'efficacité (durée d'action)
Benzodiazépines	Diazépam (Valium®)	5-10 mg	30-60 min (6-8 h)
	Temazépam (Normison®)	15-30 mg	60 min, minimum (6-8 h)
	Triazolam (Halcion®)	0,125-0,5 mg	30 min (1-1,5 h)
	Clonazépam (Rivotril®)	0,5-2 mg	30-60 min (8-12 h)
ATC	Doxépine (Quitaxon®)	10-150 mg	30 min
	Amitriptyline (Elavil®, Laroxy®I)	10-15 mg	30 min
Antidépresseurs	Mirtazapine (Norset®)	15-60 mg	30 min
Antihistaminiques	Diphenhydramine (Actifed®)	25-100 mg	10-30 min (4-6 h)
	Hydroxyzine (Atarax®)	10-100 mg	15-30 min (4-6 h)
Neuroleptiques	Chlorpromazine (Largactil®)	10-50 mg	30-60 min
	Zolpidem (Stilnox®)	5-20 mg	30 min (4-6 h)

## Cas particuliers

### *Le patient algique*

L'obtention d'une antalgie suffisante est un préalable à toute prescription de somnifères, l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques pouvant être particulièrement adaptée aux patients souffrant de douleurs neuropathiques et de dépression associée. Les patients recevant à titre antalgique des doses élevées d'opioïdes peuvent présenter des épisodes de délire ou de troubles mentaux qui sont souvent sensibles à des doses faibles de neuroleptiques utilisés comme somnifères (par exemple, halopéridol 0,5-1,0 mg).

### *Le patient âgé*

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients âgés et doivent être traités en privilégiant les approches non pharmacologiques. Si le recours aux médicaments est nécessaire, les posologies doivent être réduites de 30 à 50 % par rapport à l'adulte.

### *Apnée du sommeil après chirurgie buccomandibulaire majeure*

Après retrait de la trachéotomie mise en place lors de l'intervention, les patients ayant subi une chirurgie majeure de la cavité buccale antérieure peuvent présenter des apnées du sommeil qu'il convient d'évaluer pour en informer le patient et son entourage et mettre en place les mesures préventives adaptées.

## TROUBLES PSYCHOLOGIQUES

---

Le soutien psychologique est quasi constamment nécessaire à tous les stades de la maladie. Si les besoins du patient sont multiples, ceux de la famille le sont également : connaissance de la maladie, de l'institution, assistance morale, matérielle, administrative, spirituelle, présence quand la mort est proche, etc. Par ailleurs, il ne faut pas négliger les besoins de l'équipe soignante elle-même : stabilité et complémentarité des intervenants, concordance entre l'action des différents acteurs de soins, homogénéité des informations partagées et communiquées au patient et à sa famille, entre autres.

L'intensité du soutien psychologique, variable d'un patient à l'autre et au cours de l'évolution de la maladie, devient majeure lors des situations de fin de vie. Les besoins psychologiques fondamentaux du patient sont alors multiples et au moins au nombre de deux à savoir la garantie de recevoir un soin médical compétent et approprié, *et* la certitude que le soignant est engagé personnellement (non-abandon). Le besoin le plus fort est en fait celui d'une présence effective et de qualité, attentive à ce que ressent le malade et à ses attitudes comme le refus, le déni, la colère, la tristesse, la régression ou la résignation. Ces situations comportent un certain nombre de risques personnels et de situations psychologiquement difficiles pour les membres de l'équipe soignante :

- l'écart entre les espoirs et les réalités peut générer une situation d'incompréhension ou d'isolement ;
- la « nécessité » à certains moments de partager l'illusion des malades ;
- la situation inconfortable de savoir sur l'état de santé du patient des choses qu'il n'est pas toujours possible de lui dire ;
- la « iatrogénie », c'est-à-dire le sentiment de provoquer des effets secondaires majeurs lors de certains traitements, de participer à une prise de risque, par ailleurs fréquente en cancérologie, pouvant entraîner l'apparition d'une « culpabilité » lors de la survenue d'un incident ;
- le syndrome d'épuisement émotionnel ou *burn-out* associant des manifestations somatiques (modifications du tonus musculaire, douleurs diverses, troubles du sommeil, phénomènes neurovégétatifs) et des troubles de l'humeur (tristesse, irritabilité, agressivité) ;
- la prise en compte du risque suicidaire pour le patient, plutôt rare, ou la demande d'euthanasie plus fréquente ;
- la décision d'arrêt thérapeutique.

L'aide à l'équipe soignante peut être apportée par une formation personnelle (groupe de discussion ou de relaxation), une formation professionnelle spécifique en cancérologie, en psychologie médicale et par le concours de professionnels de l'oncopsychologie qui peuvent participer à la prise en charge des patients mais aussi au soutien des équipes.

### Anxiété

L'anxiété est un symptôme fréquent pouvant survenir chez les patients à tous les stades de la prise en charge lors du diagnostic initial, du traitement ou de

l'apparition d'une récurrence ou d'une métastase. Dans tous les cas, l'anxiété dégrade considérablement la qualité de vie des patients ainsi que celle de leurs proches. Elle doit donc être prise en compte, évaluée et traitée.

Environ un patient sur deux souffre d'une anxiété marquée à un moment ou un autre de sa maladie, la moitié présentant une symptomatologie sévère. Le plus souvent, il s'agit d'une réaction adaptative normale au diagnostic et au traitement qui en découle, fréquemment améliorée par une information adaptée. Toutefois, l'anxiété peut être prolongée et/ou particulièrement intense rentrant dans le cadre plus vaste des troubles de l'adaptation. Enfin, des formes particulières comme l'anxiété généralisée, les phobies ou les accès de panique sont plus rares et préexistent habituellement au diagnostic de cancer. Les facteurs favorisant la survenue d'une anxiété sévère sont nombreux : antécédents personnels d'anxiété, syndrome douloureux marqué, gêne fonctionnelle majeure, isolement social et/ou familial, maladie progressive. Par ailleurs, certains traitements peuvent majorer l'anxiété comme les corticostéroïdes.

### **Symptomatologie**

La symptomatologie anxieuse associe des troubles du comportement comme une peur intense, une incapacité à assimiler l'information fournie voire un refus de se soumettre aux prises en charge médicales proposées. Des symptômes physiques sont associés aux précédents comme une respiration courte et rapide, des sueurs, une rougeur de la face, des palpitations. Plusieurs tableaux cliniques peuvent être distingués conduisant à des prises en charge spécifiques.

#### **☐ Trouble de l'adaptation**

Ces troubles sont caractérisés par des modifications des habitudes et/ou de l'humeur en réponse à un facteur de stress : hypernervosité, inquiétude majeure, difficultés à assurer les tâches courantes comme travailler, aller à l'école ou entrer en relation avec les autres. Il s'agit-là d'une exacerbation des réactions normales au diagnostic de cancer et à son traitement, habituellement résolutive en 4 à 6 mois sauf si des faits nouveaux entretiennent le facteur stressant. La plupart de ces patients n'ont pas d'antécédents psychopathologiques particuliers et sont nettement améliorés par une information attentive et répétée, les techniques de relaxation, de faibles doses de benzodiazépines à action brève et la participation à des programmes de soutien individuels ou collectifs.

#### **☐ Accès de panique**

L'intensité de l'anxiété domine dans les accès de panique qui s'accompagnent de symptômes physiques marqués comme polytachypnée, vertiges, palpitations, tremblements, sueurs profuses, fourmillements. Ces accès peuvent durer de quelques minutes à plusieurs heures susceptibles de soulever l'hypothèse d'autres étiologies médicales. La notion d'épisodes antérieurs du même type aide au diagnostic, le traitement associe habituellement des benzodiazépines et des antidépresseurs.

☐ **Phobies**

Les phobies sont des peurs persistantes causées par des objets ou des circonstances précises déclenchant une anxiété majeure et une stratégie d'évitement de l'élément causal. Les phobies peuvent concerner les piqûres, le sang, l'enfermement (lors d'une IRM ou d'une séance de radiothérapie, par exemple) et peuvent ainsi rendre difficile la prise en charge médicale allant dans certains cas jusqu'au refus de soins, global ou ne concernant le plus souvent qu'un acte précis.

☐ **Trouble obsessionnel compulsif (TOC)**

Ces troubles sont caractérisés par la présence persistante de pensées, d'idées ou d'images (obsessions) et par la répétition de comportements intentionnels stéréotypés (compulsions), l'ensemble ayant pour but de gérer une détresse profonde. Le diagnostic est porté quand ces troubles occupent une place importante dans la vie quotidienne du patient au point de l'empêcher d'assurer normalement ses fonctions sociales, professionnelles ou scolaires. Dans le cas des patients porteurs de cancer, ceux qui présentent un TOC ont habituellement des antécédents prédiagnostiques du même type. Le traitement fait appel aux antidépresseurs sérotoninergiques comme la clomipramine (Anafranil®).

☐ **Stress post-traumatique**

Le stress post-traumatique est un trouble caractérisé par le fait qu'un individu revit virtuellement un événement traumatisant déclenchant des souvenirs pénibles, des rêves, des flash-backs, voire des hallucinations. Les patients souffrant de ces troubles peuvent les aggraver lors du diagnostic de cancer, d'une hospitalisation, d'une procédure diagnostique ou thérapeutique douloureuse. La prescription prophylactique d'anxiolytiques avant la situation déclenchante est efficace mais il n'existe pas de traitement médicamenteux de fond réellement performant. La psychothérapie reste la thérapeutique de choix.

☐ **Anxiété généralisée**

L'anxiété généralisée se caractérise par une peur irraisonnée pour des événements à venir n'ayant aucune vraisemblance comme la peur de l'abandon chez une personne parfaitement entourée ou la crainte de difficultés financières alors que la prise en charge est complète, etc. L'anxiété généralisée fait habituellement suite à un épisode dépressif sévère et s'accompagne de symptômes physiques marqués comme une forte tension musculaire, une fatigabilité rapide, une respiration courte, des palpitations, des sueurs, des vertiges, une irritabilité et des sursauts au moindre bruit ou parole.

***Anxiété due à des causes médicales générales***

Il existe de multiples causes médicales à la survenue d'un syndrome anxieux : douleur mal contrôlée, troubles métaboliques (hypercalcémie, hypoglycémie), sécrétions hormonales paranéoplasiques (adénome parathyroïdien ou thyroï-

dien, insulinome, tumeur surrénalienne). La survenue d'un épisode anxieux peut être également révélatrice voire précurseur d'un événement médical majeur comme un infarctus du myocarde, une infection, une pneumonie, une embolie pulmonaire, une désaturation en oxygène, etc.

De nombreux médicaments peuvent déclencher ou majorer une anxiété. Ainsi les corticostéroïdes peuvent entraîner une hyperexcitation musculaire, une agitation, des accès maniaques ou une dépression avec pensées suicidaires. Les bronchodilatateurs et les stimulants des récepteurs adrénergiques B peuvent entraîner une anxiété, une irritabilité et des tremblements. Les neuroleptiques peuvent provoquer une agitation anxieuse, une hyperexcitation musculaire, un sentiment de détresse profonde, également constatés lors de l'arrêt de l'alcool, des benzodiazépines, des barbituriques, de la nicotine, des opioïdes.

### **Diagnostic et prise en charge**

Il est souvent difficile de faire la distinction entre l'appréhension normale découlant du diagnostic de cancer et/ou de sa prise en charge et les symptômes plus sévères conduisant au diagnostic d'anxiété pathologique dont le traitement devra plus tenir compte du retentissement sur la qualité de vie du patient que sur le seul diagnostic formel. Il existe de nombreuses techniques pour évaluer le retentissement de l'anxiété, mais une batterie de questions comme celles qui suivent peut servir de guide :

- Êtes-vous tendu, nerveux, tremblant?
- Évitez-vous par crainte certains endroits ou activités?
- Percevez-vous les battements de votre cœur? Sont-ils rapides, irréguliers?
- Ressentez-vous « un nœud à l'estomac », une « boule dans la gorge »?
- Avez-vous peur de mourir pendant votre sommeil?
- Redoutez-vous de perdre tout contrôle et de devenir « fou »?
- Ressentez-vous brutalement une peur de mourir?
- Avez-vous parfois le sentiment d'être désorienté ou confus?

### **Traitement**

Lorsqu'il existe une cause identifiable à l'anxiété (douleur, effet secondaire médicamenteux), le traitement rapide de la cause améliore l'anxiété. De façon générale, la prise en charge initiale de l'anxiété nécessite la délivrance d'une information correcte sur la pathologie tumorale et son traitement accompagnée de la proposition d'un soutien psychologique. C'est un des bénéfices apportés par la consultation dite « d'annonce » qui fait appel au relais informatif apporté par un soignant infirmier immédiatement après la consultation médicale. Les démarches psychologiques complémentaires sont variées et font appel aux techniques cognitivo-comportementales, à la psychothérapie, aux thérapies de groupe et à des interventions comportementales diverses comme l'hypnose, la méditation, la relaxation ou le biofeedback.

Une prescription médicamenteuse est souvent nécessaire soit seule soit en complément des approches psycho-oncologiques. Le choix parmi les benzodia-

zépines (tableau 2.X. Benzodiazépines fréquemment prescrites chez les patients porteurs de cancer) dépend de la durée et de la rapidité d'action souhaitée, de la voie d'administration et d'éventuels problèmes métaboliques associés. Les benzodiazépines réduisent l'anxiété diurne et améliorent le sommeil. Les effets secondaires tels que somnolence, confusion, incoordination motrice sont évités par une adaptation progressive des doses. La buspirone (Buspar<sup>®</sup>, Buspirone<sup>®</sup>), peut être utile chez les patients n'ayant jusque-là jamais pris de benzodiazépines ou au contraire chez ceux qui en ont abusé dans le passé.

**Tableau 2.X. Benzodiazépines fréquemment prescrites chez les patients porteurs de cancer**

Médicament	Dose quotidienne (mg)	Dose initiale (mg)	Demi-vie des métabolites (h)
<b>Durée d'action courte</b>			
Alprazolam (Xanax <sup>®</sup> )	0,5	0,25-2 x 3/j-4/j.	10-15
Oxazépam (Seresta <sup>®</sup> )	10,5	10-15 x 3/j-4/j.	5-15
Lorazépam (Temesta <sup>®</sup> )	1	0,5-2 x 3/j-4/j.	10-20
Temazépam (Normison <sup>®</sup> )	15	15-30 au coucher	10-15
<b>Durée d'action intermédiaire</b>			
Chlordiazépoxyde (Librium <sup>®</sup> )	10	10-50 x 3/j-4/j.	10-40
Bromazépam (Lexomil <sup>®</sup> )	10	4-6	19
<b>Durée d'action longue</b>			
Alprazolam (Xanax XR <sup>®</sup> )	1	1-6 x 1/j.	10-15
Diazépam (Valium <sup>®</sup> )	5	5-10 x 2/j-4/j.	20-100
Clorazépate (Tranxene <sup>®</sup> )	7,5	7,5-15 x 2/j.	30-200
Clonazépam (Rivotril <sup>®</sup> )	1	0,5-2 x 2/j-4/j.	19-50

Toutes les benzodiazépines peuvent entraîner une dépression respiratoire rendant leur utilisation prudente en cas de fonction respiratoire détériorée. L'adjonction d'un antihistaminique comme l'hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>, 25 mg 2-3 fois par jour) peut alors être utile. En cas de dysfonctionnement hépatique, les benzodiazépines à excrétion rénale préférentielle sont privilégiées (oxazépam, Seresta<sup>®</sup>; témazépam, Normison<sup>®</sup> lorazépam, Témesta<sup>®</sup>). S'il existe, comme cela est souvent le cas, un syndrome dépressif associé, le choix thérapeutique se portera alors sur des antidépresseurs ayant des effets sédatifs (amitriptyline, Laroxyl<sup>®</sup>; doxépine, Quitaxon<sup>®</sup>).

Lors de la phase post-thérapeutique les épisodes anxieux sont fréquents souvent déclenchés par la simple fin du traitement, les consultations de suivi, le retour au travail, les démarches administratives, les difficultés sociales et éventuellement la discrimination réelle ou ressentie. Un syndrome de stress post-traumatique est possible mais relativement rare, survenant dans moins de 5 % des cas. Les programmes de soutien psychologique, individuel ou collectif, peuvent s'avérer alors très utiles.

## Dépression

La dépression est un syndrome morbide qui concerne environ un quart des patients atteints de cancer. Ce syndrome ne concerne pas que les patients eux-mêmes mais aussi leur entourage y compris les enfants. Toutefois si la peur de la mort, le bouleversement des projets de vie, les modifications de l'image corporelle ou de l'estime de soi, les changements dans les habitudes de vie et/ou dans le rôle social, les difficultés financières et administratives, sont susceptibles d'avoir un impact négatif sur l'état psychologique des patients, tous ne présentent pas un syndrome dépressif ou anxiodépressif sévère. Il existe un certain nombre d'idées reçues en matière de dépression et cancer qui peuvent conduire à une prise en charge suboptimale :

- tous les patients porteurs de cancer sont déprimés ;
- la dépression est normale chez un patient atteint de cancer ;
- le traitement de la dépression est sans grande utilité ;
- toute personne atteinte d'un cancer présentera une issue fatale douloureuse.

Tristesse et chagrin sont des sentiments normaux en réaction au diagnostic de cancer. Ces sentiments sont éprouvés de façon périodique tout au long des différentes phases de la maladie et il est important de les distinguer des troubles dépressifs. Normalement, la réponse émotionnelle initiale d'un patient au diagnostic de cancer est brève, de quelques jours à quelques semaines, associant incrédulité, déni ou désespoir. Ces symptômes font également partie du syndrome dépressif qui va de la simple tristesse au trouble majeur de l'adaptation avec une humeur dépressive voir une dépression majeure.

La réponse émotionnelle initiale en réaction au diagnostic de cancer ou de récurrence peut comporter une période dysphorique avec agitation marquée, troubles du sommeil et de l'appétit, anxiété, pensées noires récurrentes, peur de l'avenir. Toutefois, plus d'un patient sur deux montre une adaptation efficace qui se traduit par le maintien de ses activités habituelles et de son rôle social, la maîtrise de ses réactions émotionnelles et la gestion de ses sentiments de désespoir, d'abandon, de déchéance et/ou de culpabilité. Le rôle de l'entourage est souvent primordial, les familles capables d'exprimer leurs sentiments par une communication directe ayant un effet positif sur l'état d'humeur du patient. À l'inverse, celles qui ont un comportement d'évitement ou de déni, de catastrophisme, de préoccupation exclusive pour les symptômes physiques, d'autoprotection, aggravent l'anxiété du patient et favorisent la constitution éventuelle d'un syndrome dépressif marqué. Dans ce cadre, un certain nombre d'éléments sont prédictifs de la survenue d'un syndrome dépressif sévère : antécédents de dépression, insertion sociale médiocre (célibataire, peu d'amis, profession solitaire), croyance irrationnelle ou négation vis-à-vis du diagnostic, pronostic sévère.

### Diagnostic

#### ☐ Symptômes et facteurs de risque

Un syndrome dépressif majeur associe tout ou partie des symptômes suivants : humeur dépressive durant la plus grande partie de la journée et la plupart des

jours persistant depuis au moins deux semaines, manque d'intérêt ou de plaisir pour la plupart des activités, modifications marquées du sommeil et de l'appétit, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue, sentiments exagérés de déconsidération ou de culpabilité, troubles de la concentration, pensées récurrentes de mort ou de suicide. Ces symptômes cognitifs peuvent se traduire par des verbalisations répétitives comme «Je suis puni(e)», «Je laisse tomber ma famille» etc. ainsi que des attitudes fatalistes vis-à-vis du pronostic ne reposant sur aucune réalité. Un certain nombre de questions peuvent permettre d'approcher l'importance du syndrome dépressif, comme par exemple :

- Beaucoup de personnes pensent fréquemment à leur cancer? Quel type de pensées avez-vous?
- Ressentez-vous une culpabilité vis-à-vis de votre maladie? Souvent? Combien de fois par jour? Pensez-vous que cela soit réaliste?
- Malgré ces pensées, restez-vous capable de mener vos occupations habituelles et d'y pendre plaisir? Au contraire, êtes-vous si préoccupé(e) que vous n'arrivez plus à dormir, que vous vous sentez désespéré(e)?

Les réponses à ces questions, posées par un soignant non-spécialiste, doivent être suivies d'un échange assurant le patient qu'il n'est pas seul dans sa situation, que parler est certainement une bonne chose et que la conversation peut être poursuivie avec le concours d'un professionnel spécialisé en psychologie.

#### □ **Facteurs de risque de survenue d'une dépression chez un patient porteur d'un cancer**

- Éléments liés à la maladie maligne : dépression au moment du diagnostic, syndrome douloureux mal contrôlé, fièvre, maladie avancée, dégradation de la situation physique et du confort de vie, cancer ORL ou pancréatique, anomalies métaboliques (hypercalcémie, hyponatrémie, hypokaliémie), troubles endocriniens (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne), médicaments chimiothérapeutiques particuliers (corticoïdes, procarbazine, L-asparaginase, IFN alpha, IL-2, amphotéricine-B).
- Éléments non liés au cancer : antécédents de dépression (deux épisodes ou plus, le premier épisode survenu tôt dans la vie), manque de support familial, célibat, facteurs de stress supplémentaires dans la vie personnelle, histoire familiale de dépression ou de suicide, antécédents personnels de tentatives de suicide, d'alcoolisme ou de toxicomanie, comorbidités générant des syndromes dépressifs (infarctus, AVC), antécédents de traitement pour problèmes psychologiques.

Il existe de nombreuses échelles utilisables pour grader la profondeur du syndrome dépressif, mais une liste de questions comme celles proposées ci-dessous peut permettre une évaluation fiable :

- Comment vivez-vous le fait d'avoir un cancer? Bien? Mal?
- Comment est votre moral depuis le diagnostic? Bon? Mauvais?
- Pleurez-vous parfois? Combien de fois? Uniquement quand vous êtes seul(e)?
- Avez-vous toujours des raisons de satisfaction ou est-ce que ce qui vous faisait plaisir auparavant n'a plus aucun effet sur votre moral?
- Comment voyez-vous votre avenir? Brillant? Sombre?

- Est-ce que vos douleurs sont complètement calmées?
- Combien de temps passez-vous au lit?
- Vous sentez-vous faible? Vous fatiguez-vous rapidement? Ressentez-vous le besoin de vous reposer après avoir dormi? Comment vous sentez-vous physiquement?
- Comment dormez-vous? Avez-vous du mal à vous endormir? Est-ce que vous vous réveillez fréquemment pendant la nuit? Tôt le matin?
- Avez-vous bon appétit? Comment trouvez-vous la nourriture? Avez-vous maigri ou grossi?
- Avez-vous toujours des désirs sexuels? Avez-vous des relations sexuelles?
- Avez-vous l'impression de réfléchir ou de bouger plus lentement que d'habitude?

### **Prise en charge**

La décision de proposer un traitement dépend de la probabilité ou non d'amélioration spontanée en 2 à 4 semaines, du degré de troubles fonctionnels, de la sévérité et de la durée des symptômes de dépression. La meilleure approche active associe un traitement médicamenteux et une psychothérapie qui, s'ils peuvent être initiés par le premier consultant doivent habituellement faire recourir à un professionnel spécialisé en oncopsychologie. Le recours à un médecin psychiatre est indiqué dans les circonstances suivantes :

- aspects particuliers du syndrome dépressif avec, par exemple, des éléments en faveur d'une tendance suicidaire;
- persistance des symptômes malgré un traitement médicamenteux prescrit depuis plus de 2 semaines;
- aggravation des symptômes dépressifs;
- survenue d'effets secondaires du traitement conduisant à l'arrêter ou à le modifier;
- impact négatif des symptômes dépressifs sur les possibilités de réalisation correcte du traitement oncologique.

### **☐ Traitement médicamenteux**

Il existe peu d'études systématiques évaluant la performance et les risques des traitements antidépresseurs chez les patients porteurs de cancer. Environ 15 à 20 % des patients en reçoivent, avec une efficacité perceptible chez la moitié d'entre eux et un taux d'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires indésirables de l'ordre de 10 à 15 % qu'il s'agisse des anciens ou des nouveaux antidépresseurs (tableau 2.XI. Médicaments antidépresseurs – prescription ambulatoire chez l'adulte et effets secondaires).

Le choix de l'antidépresseur dépend des antécédents médicaux du patient, de la situation médicale en cours, du type de symptômes présentés, de la notion éventuelle de l'efficacité d'un traitement antidépresseur antérieur et des effets secondaires prévisibles du traitement choisi. Les médicaments utilisés sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les analeptiques ou stimulants centraux comme les

**Tableau 2.XI. Médicaments antidépresseurs**  
(prescription ambulatoire chez l'adulte et effets secondaires)

<b>Antidépresseurs tricycliques (ATC)</b>	
Tous les ATC peuvent provoquer des arythmies cardiaques. Les ATC peuvent entraîner des difficultés sexuelles et une prise de poids.	
Amitriptyline (Laroxyl®) Début : 10-25 mg au coucher Maintien : 150-300 mg/jour	Sédation marquée, vertiges, céphalées, prise de poids, effets anticholinergiques, hypotension. CPE = 110 à 250 ng/mL
Clomipramine (Anafranil®) Début : 25 mg/jour Maintien : 100-250 mg/jour maximum	Effets anticholinergiques, vertiges, somnolence, céphalées, prise de poids, hypotension orthostatique
Désipramine (Pertofran®) Début : 25-50 mg/jour au coucher Maintien : 100-300 mg/jour	Sédation modérée, augmentation de l'appétit, N & V, effets anticholinergiques minimes, hypotension orthostatique. CPE = 125-300 ng/mL
Doxépine (Quitaxon®) Début : 10-25 mg/jour au coucher Maintien : 75-300 mg/jour	Sédation modérée à sévère, vertiges, céphalées, prise de poids, effets anticholinergiques modérés, hypotension. Effet retardé de 2 à 3 semaines avec cependant un effet anxiolytique rapide. CPE = 100-200 ng/mL
Imipramine (Tofranil®) Début : 25-50 mg/jour au coucher Maintien : 75-200 mg/jour	Sédation modérée à sévère, vertiges, céphalées, prise de poids, effets anticholinergiques modérés, hypotension orthostatique marquée, troubles sexuels. CPE = 200-350 ng/mL
Nortriptyline (Aventyl®) Début : 10-25 mg, 3-4 fois/jour Maintien : 30-50 mg, 3 fois/jour,	Sédation modérée à sévère, constipation, nausées, augmentation de l'appétit, effets anticholinergiques modérés. CPE = 50-150 ng/mL
<b>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)</b>	
Contre-indication absolue en cas de prise d'IMAO au cours des deux semaines précédentes (risque léthal)	
Citalopram (Citalopram®) Début : 10 mg/jour Maintien : 10-40 mg/jour	Troubles de l'éjaculation, dysfonctionnements sexuels divers, insomnie, xérostomie, nausées, somnolence
Fluoxétine (Prozac®) Début : 10-20 mg/jour Maintien : 20-80 mg/jour	Anxiété, nervosité, insomnie, anorexie, bradychardie modérée, ralentissement sinoatrial, perte de poids, photosensibilité cutanée solaire, hyponatrémie, troubles sexuels, modification du contrôle glycémique chez les diabétiques
Escitalopram (Seroplex®) Début : 10 mg/jour Maintien : 10-20 mg/jour	N & V, diarrhée, constipation, dyspepsie, perte d'appétit, vertiges, somnolence, troubles du sommeil, douleurs dorsales, xérostomie
Fluvoxamine (Fluvoxamine®) Début : 50 mg au coucher Maintien : 100-300 mg/jour	Nausées, troubles sexuels, céphalées, nervosité, insomnie, somnolence

**Tableau 2.XI. Médicaments antidépresseurs**  
(prescription ambulatoire chez l'adulte et effets secondaires)

Paroxétine (Déroxat®, Paroxétine®) Début : 10-20 mg/jour Maintien : 20-50 mg/jour	Anxiété, nervosité, insomnie, perte de poids, céphalées, photosensibilisation solaire, hyponatrémie, troubles sexuels. Métabolisme modifié chez les sujets âgés
Sertraline (Zoloft®) Début : 25-50 mg/jour Maintien : 50-200 mg/jour	Anxiété, nervosité, insomnie, perte de poids, céphalées, photosensibilisation solaire, hyponatrémie, troubles sexuels
<b>Antidépresseurs divers</b>	
Bupropion (Zyban®) Début : 75 mg/jour Maintien : 200-450 mg/jour sans excéder 150 mg/prise	Susceptible de provoquer des crises épileptiques en relation avec la dose administrée. Sédation modérée, effets anticholinergiques modérés, hypotension orthostatique, agitation, insomnie, céphalées, confusion, vertiges, convulsions, perte de poids
Trazodone (Trazodone®) Début : 50 mg/jour Maintien : 150-600 mg/jour	Sédation modérée, effets anticholinergiques négligeables, hypotension orthostatique faible, vertiges, céphalées, confusion, tremblements musculaires, risque de priapisme. CPE = 800-1 600 ng/mL
Mirtazapine (Mirtazapine®) Début : 7,5-15 mg/jour Maintien : 15-45 mg/jour	Antidépresseur tétracyclique. Somonolence, vertiges, appétit augmenté avec prise de poids, constipation, hypertension, œdème, confusion, augmentation des triglycérides et du cholestérol, hypotension orthostatique, risque de convulsions
Venlafaxine (Effexor®) Début : 75 mg/jour Maintien : 150-375 mg/jour	Hypertension dose-dépendant, céphalées, vertiges, insomnie, nausées, constipation, troubles de l'éjaculation. Risque de réaction létale en cas de prise d'antidépresseurs IMAO dans les deux semaines précédentes
Duloxétine (Yentrevé®) Début : 30 mg/jour Maintien : 30-60 mg/jour	Nausées, xérostomie, constipation, diminution de l'appétit, fatigue, hypersudation, impuissance sexuelle, dysurie

CPE : concentration plasmatique efficace (médicament parent + métabolites actifs)

amphétamines. Généralement, le temps de latence entre la prescription et les effets cliniques positifs est long de l'ordre de 3 à 6 semaines, en partie en raison d'une prescription initiale obligatoirement à faibles doses avant d'atteindre le palier nécessaire et suffisant qui peut être confirmé par un dosage plasmatique de la substance.

Les ATC allongent la conduction cardiaque et sont contre-indiqués chez les patients porteurs de bloc de branche et chez tous ceux présentant des troubles de la conduction. Par ailleurs, le syndrome anticholinergique complet comprend :

- des effets périphériques prenant la forme d'un syndrome atropinique associant mydriase, tachycardie, hyperthermie, diminution des sécrétions ;

## 162 *Suivi et accompagnement pendant le traitement*

- des effets centraux associant confusion, somnolence, anxiété, hallucinations, hyperréflexivité ostéotendineuse, signe de Babinski, convulsions et coma ;
- des effets sympathomimétiques par inhibition de la recapture de l'adrénaline : tachycardie, HTA, arythmie ventriculaire ;
- enfin, une dépression respiratoire de profondeur variable reste le risque vital le plus important.

En fait, les effets les plus fréquemment rencontrés sont la bouche sèche, le flou visuel, la constipation et la rétention urinaire.

### □ **Psychothérapie**

La psychothérapie constitue souvent un apport important dans la prise en charge d'un patient dépressif. Habituellement de type cognitivo-comportementale, la psychothérapie est le plus souvent brève (quelques heures) en association avec une démarche éducative, visant à renforcer les éléments d'information sur le cancer, complétée de techniques de relaxation. Elle peut être réalisée individuellement ou en petits groupes. Les buts poursuivis sont les suivants :

- apporter un soutien au patient et à sa famille en répondant aux questions sur la maladie, en clarifiant l'information et en corrigeant les mauvais interprétations ;
- favoriser l'apprentissage de modalités relationnelles permettant au patient et à sa famille de faire face ensemble au diagnostic et aux différents événements à venir ;
- rassurer le patient et son entourage sur le fait que l'équipe de soins sera en toutes circonstances capable de réduire les symptômes et notamment la douleur, en d'autres termes persuader le patient qu'il ne sera en aucun cas abandonné.

Plusieurs études contrôlées ont montré l'efficacité de la psychothérapie en complément d'une prise en charge médicamenteuse adaptée et parfois à la place de toute substance prescrite, notamment pour les formes légères de dépression.

### ***Risque suicidaire chez les patients porteurs de cancer***

Les études épidémiologiques montrent que l'incidence des suicides chez les patients porteurs de cancer est variable allant d'un taux identique à celui de la population générale à des niveaux de 2 à 10 fois supérieurs, cette variabilité étant vraisemblablement due à un défaut fréquent de déclaration notamment chez les patients en phase avancée de leur maladie. Il semble exister un risque suicidaire plus important dans les deux ans qui suivent le diagnostic initial et notamment au cours du premier mois. Toutefois, même si les pensées suicidaires sont fréquentes chez les patients porteurs de cancer, les suicides sont en fait peu fréquents. Par ailleurs, les relations et les frontières entre tendance suicidaire, souhait d'une mort anticipée, demande d'une mort médicalement assistée et euthanasie sont complexes et floues. De façon générale, les hommes présentent un risque suicidaire plus important que les femmes notamment lors de cancers ORL ou bronchiques.

☐ **Facteurs de risque**

- Facteurs généraux : antécédents de troubles psychiatriques notamment ceux comportant des comportements impulsifs, antécédents familiaux et/ou personnels de suicide ou de tentatives de suicide, dépression, dépendance à l'alcool et/ou aux stupéfiants, décès récent d'un ami ou de l'épouse, isolement social.
- Facteurs liés au cancer : cancer ORL, pancréatique ou bronchique, maladie évoluée, douleur mal contrôlée, présence d'un handicap fonctionnel (perte de mobilité, amputation, incontinence, incapacité à parler ou à avaler, asthénie majeure).

☐ **Diagnostic et prise en charge**

L'évaluation du risque suicidaire doit être attentive. Elle repose en grande partie sur la perception d'idées suicidaires répétées accompagnées de la description du *modus operandi* notamment si ce dernier est à l'évidence légal, plausible dans sa réalisation et sans possibilité d'être réversible. Il est important de distinguer si ces idées de suicide s'intègrent dans un syndrome dépressif ou s'il s'agit uniquement de mettre fin à une situation symptomatique devenue insupportable pour le patient. Une série de questions peut aider à l'appréciation du niveau de risque en rappelant qu'aborder d'emblée la problématique du suicide n'en aggrave pas le risque et remet au contraire cette perspective dans la normalité, induisant ainsi le sentiment qu'il n'est pas interdit d'en parler :

- De nombreuses personnes atteintes de cancers ont des idées de suicide comme « Si je vais mal, je ferais quelque chose ! » Avez-vous déjà eu des idées de ce type? L'idée de ne plus vouloir vivre ou de souhaiter une mort rapide? Avez-vous des idées de suicide? Avez-vous pensé à la façon de procéder? Pensez-vous le faire vous-même?
- Avez-vous déjà été déprimé(e) au point d'essayer de vous suicider? Avez-vous déjà été traité(e) pour des problèmes psychiatriques et avez-vous déjà été hospitalisé(e) pour ces raisons avant le diagnostic de votre cancer? Avez-vous des problèmes avec l'alcool ou la drogue? Avez-vous eu récemment un deuil par cancer parmi vos proches (famille, amis, autres)?

Le diagnostic rapide et le traitement d'un syndrome dépressif majeur sont le meilleur moyen de réduire le risque suicidaire chez les patients porteurs de cancer. L'existence d'un désespoir patent est un facteur de risque aggravant qui peut cependant être lié à une raison sous-jacente améliorable comme une mauvaise prise en charge symptomatique, la peur d'une mort douloureuse ou un sentiment d'abandon. Ces facteurs étiologiques semblent être au moins aussi importants que les idées suicidaires dans le risque de suicide effectif. Parler ouvertement avec le patient du suicide ne majore en rien le risque suicidaire, au contraire, dans la mesure où il lui permet d'exprimer ses sentiments et ses peurs ce qui l'aide à les contrôler. Une démarche psychothérapique urgente doit être mise en œuvre pendant que les troubles fonctionnels sous-jacents (douleur notamment) sont améliorés au plus vite ainsi que le syndrome dépressif, psychotique ou délirant et leurs facteurs étiologiques. Une hospitalisation en milieu psychiatrique spécialisé est rarement nécessaire.

- **Prise en charge**

En pratique, l'objectif de la prise en charge du risque suicidaire et de prévenir le passage à l'acte en améliorant l'inconfort symptomatique sous-jacent dont la persistance ou l'aggravation conduit à une situation de désespoir. Ainsi, des soins de support efficaces sont les moyens les plus utiles pour réduire le risque suicidaire chez les patients porteurs de cancer. Il peut être nécessaire de limiter l'accès à des médicaments potentiellement létaux pour les patients présentant des risques suicidaires, ainsi que les autres moyens utilisables (armes à feu par exemple). Des visites fréquentes permettant des évaluations répétées du risque suicidaire sont utiles ainsi que la prescription de médicaments à action rapide (benzodiazépines) délivrés en petites quantités en attendant l'effet du traitement antidépresseur. Pour les patients recevant des opioïdes au moyen d'une pompe, le programme doit être inaccessible et bloqué.

- **Impact sur la famille et les soignants**

Le suicide aggrave le syndrome de deuil présenté par les survivants qui peuvent présenter des symptômes variés comme rejet, colère, culpabilité, déni, identification et honte. Ces réactions dépendent du degré d'intimité avec le patient, du type de suicide, de l'âge du patient et du degré d'efficacité de la prise en charge des survivants par une stratégie de support adaptée. Les réactions de l'équipe de soins sont souvent voisines de celles de la famille, même si la plupart de ses membres pensent qu'ils ne peuvent pas exprimer de la même manière leurs sentiments. Le suicide d'un patient provoque souvent une auto-interrogation sur les capacités professionnelles et il est alors utile de provoquer un «debriefing» collectif pour décortiquer les différentes étapes et éventuellement décider de mesures ou de comportements pour éviter à l'avenir des problèmes similaires.

## **THÉRAPEUTIQUES COMPLÉMENTAIRES ET/OU ALTERNATIVES**

---

Un grand nombre de patients porteurs de cancer reçoit des traitements non conventionnels soit en complément de la thérapeutique éprouvée qui leur a été proposée soit, plus rarement, à la place d'un traitement classique. Il existe une très grande variété de propositions thérapeutiques diverses largement diffusées par les médias ou le simple «bouche à oreille» tel qu'il peut exister dans les salles d'attente des établissements hospitaliers.

Les praticiens doivent connaître ces pratiques, ne pas les ridiculiser ou les dénigrer à priori, tout en étant en mesure d'avertir les patients des éventuels dangers qu'elles comportent. En effet, si certaines de ces thérapeutiques peuvent constituer des adjuvants efficaces pour réduire des symptômes comme le stress, la douleur ou les nausées, d'autres sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires capables de majorer ceux des thérapeutiques conventionnelles ou, pire, d'en réduire l'efficacité. Le recours à ces traitements non conventionnels est variable suivant la culture, la religion, l'origine ethnique, le sexe. Le taux de recours est difficile à évaluer, mais il

paraît vraisemblable de le situer entre 30 et 50 %. Les raisons qui incitent les patients à y recourir sont multiples et intriquées :

- souhait de mettre le plus possible de chances de guérison de son côté ;
- sentiment d'être dans une situation désespérée justifiant toutes les tentatives thérapeutiques ;
- désir de rester maître d'une partie de sa prise en charge ;
- pression de l'entourage familial, social, confessionnel, etc.

On peut classer les thérapeutiques non conventionnelles en plusieurs catégories différentes :

- systèmes médicaux alternatifs qui peuvent être structurés et reconnus comme l'acupuncture, l'homéopathie, ou au contraire protéiformes (naturopathie) voire « folkloriques » (*ayurveda*) ;
- électromagnétisme susceptible de modifier la physiologie cellulaire ;
- régimes alimentaires comme les régimes macrobiotiques ou les hautes doses de vitamine C ;
- herbes « médicinales », d'usage très répandu, mais dont certaines comportent des risques de toxicité propre ou d'interactions avec les médicaments conventionnels ; il existe plusieurs sites internet officiels où ces effets secondaires sont décrits pour la majorité des plantes retrouvées dans ces traitements complémentaires ou alternatifs ;
- manipulations manuelles pouvant rentrer dans le cadre d'une pratique d'ostéopathie mais le plus souvent étrangères à toute codification connue ;
- interactions entre la pensée et le corps comme les développent la psychothérapie, la méditation, l'hypnose, le « biofeedback », voire tout simplement la prière ;
- traitements pharmacologiques non reconnus comme par exemple le cartilage de requin supposé contenir un inhibiteur de l'angiogenèse, ou le gui considéré comme un immunostimulant malgré plusieurs études cliniques négatives.

Quel que soit le (ou les) traitement non conventionnel suivi par le patient, il est important pour l'oncologue d'en être informé, ce que le patient fait rarement spontanément. Il est de ce fait utile d'aborder le sujet, de répondre clairement aux questions posées sur le sujet par le patient ou son entourage proche ou d'indiquer des adresses ou des sites de référence (Ligue nationale française contre le cancer, American cancer society, National Cancer Institute, USA). Ces recours ne traduisent qu'exceptionnellement une crise de confiance mais plutôt une peur dans l'avenir que l'on peut facilement comprendre et que l'on se doit d'accompagner. Par ailleurs, certaines de ces techniques peuvent constituer des adjuvants utiles à la prise en charge.

## SITUATIONS PARTICULIÈRES

---

### Traitement et grossesse

Les cancers représentant la deuxième cause de décès des femmes entre 20 et 40 ans, la survenue simultanée d'une grossesse et d'un cancer est une éven-

tualité non exceptionnelle rencontrée lors d'une grossesse sur 1 000 environ. Les cancers concernés le plus souvent sont ceux du sein, du col utérin, de la thyroïde, mais aussi les lymphomes, les mélanomes et les leucémies.

### **Chimiothérapie et grossesse**

Les effets délétères de la chimiothérapie dépendent en grande partie du stade de développement fœtal :

- au cours de la première semaine, l'impact du traitement est du type « tout ou rien », c'est-à-dire la survenue un avortement spontané ou le développement d'un fœtus normal ;
- au cours du premier trimestre les médicaments peuvent produire des malformations congénitales (20 % environ) débouchant ou non sur un avortement ;
- durant le deuxième et le troisième trimestre, le risque de malformations diminue mais en revanche le traitement peut entraîner des troubles du développement fœtal se poursuivant dans l'enfance, touchant notamment le SNC (microcéphalie, retard mental, difficultés d'apprentissage).

Les classes médicamenteuses responsables des effets les plus marqués, notamment durant le premier trimestre, sont les antimétabolites (méthotrexate) et les alkylants (cyclophosphamide). En revanche le cisplatine, les alcaloïdes de la pervenche, les anthracyclines ne paraissent pas être responsables de dégâts fœtaux majeurs même si leur administration est le plus souvent retardée par prudence au moins au deuxième trimestre gravidique.

### **Radiothérapie et grossesse**

Les effets de l'irradiation sur le fœtus sont fonction de la dose et du stade de développement fœtal. Les malformations les plus souvent observées sont la microcéphalie, les malformations oculaires et le retard de croissance. Par ailleurs une irradiation fœtale augmente le risque de leucémie dans l'enfance. Les règles de radioprotection stipulent que la dose totale durant la grossesse ne doit pas dépasser 5 mGy et qu'entre la 8<sup>e</sup> et la 15<sup>e</sup> semaine la dose doit être inférieure à 1 mGy.

Les explorations d'imagerie nécessaires à l'évaluation d'un cancer doivent être soigneusement pesées au regard de leur apport diagnostique. Ainsi, le scanner est contre-indiqué tout au long de la grossesse, les explorations devant se résumer au cliché thoracique avec protection abdominale, à l'échographie et à l'IRM. La radiothérapie doit être idéalement différée après le terme de la grossesse.

### **Schéma général de traitement pendant la grossesse**

Il est possible de retenir un schéma général de prise en charge susceptible d'adaptations en fonction du type de cancer en cause et de la volonté de la patiente.

Un traitement urgent est-il indispensable? Si non, attente du terme ou au moins du troisième trimestre pour débiter un traitement. Si oui, la question

est alors celle de la maturité fœtale : si le fœtus est mature on procède à l'accouchement. Si le fœtus est « immature » deux situations se présentent :

- si la radiothérapie est nécessaire au traitement, si le fœtus a déjà été exposé à des médicaments tératogènes, si la mère refuse tout risque de malformation fœtale : avortement thérapeutique ;
- si la radiothérapie n'est pas indispensable et après analyse des bénéfices et des risques avec la mère, le traitement peut être débuté si possible après le premier trimestre.

## Enfant et cancer

Les tumeurs malignes de l'enfant de moins de 15 ans représentent environ 1 % de l'ensemble des cancers soit à peu près 2000 nouveaux cas par an en France. Deux tiers sont des tumeurs dites solides par distinction, parfois difficile, avec les hémopathies circulantes. Une des différences majeures avec les cancers de l'adulte, au-delà de la rareté relative des tumeurs pédiatriques, réside dans le fait que les tumeurs de l'enfant se développent à partir de tissus peu concernés chez l'adulte, et qu'à l'inverse, les carcinomes épithéliaux qui représentent la grande majorité des cancers de l'adulte sont exceptionnels chez l'enfant.

Par ailleurs, la plupart des cancers pédiatriques sont des maladies rapidement évolutives, leur développement biologique s'effectuant par définition sur une période beaucoup plus courte que les tumeurs malignes de l'adulte. De ce fait, la période de risque de survenue d'une récurrence ou d'une évolution métastatique est beaucoup plus brève que chez l'adulte, les enfants sans maladie évolutive 5 ans après leur traitement étant guéris dans l'immense majorité des cas.

Parmi l'ensemble des cancers, les tumeurs de l'enfant sont manifestement celles dont le pronostic a été le plus spectaculairement transformé au cours des 30 dernières années à la fois par les progrès de la connaissance sur leurs mécanismes biologiques constitutionnels et par l'amélioration très importante de la performance des traitements notamment médicamenteux mais aussi chirurgicaux et radiothérapeutiques. Le taux de survie global à 5 ans est supérieur à 70 %, bien que les cancers restent la seconde cause de mortalité entre 1 et 15 ans. L'oncopédiatrie a considérablement bénéficié de la mise en place précoce de structures nationales et internationales rassemblant les démarches de recherche clinique et permettant la mise en commun des patients et des données. En effet, l'incidence de ces cancers étant de l'ordre de 100 à 130 par million d'enfants de moins de 15 ans en France, leur regroupement dans des centres spécialisés est indispensable pour assurer la qualité de leur prise en charge et la pratique correcte de la recherche clinique.

Les lymphomes et les leucémies représentent environ 40 % des cancers de l'enfant (trois quarts de leucémies, un quart de lymphomes). Les tumeurs malignes solides de l'enfant se répartissent en :

- tumeurs du SNC (35-40 %);
- neuroblastomes (15 %);

## 168 *Suivi et accompagnement pendant le traitement*

- sarcomes des parties molles (10 %);
- sarcomes osseux (8-12 %);
- rétinoblastomes (5 %);
- tumeurs diverses incluant les tumeurs germinales (15 %).

Le traitement fait largement appel à la chimiothérapie et à la chirurgie, les indications de radiothérapie ayant diminué compte tenu du risque de séquelles tardives qu'elle comporte et surtout en raison de l'amélioration de l'efficacité des médicaments cytotoxiques. Plusieurs aspects du suivi et de l'accompagnement sont spécifiques à la prise en charge des cancers de l'enfant.

### **Le support psychologique**

La relation avec le jeune patient est évidemment différente de celle qui prévaut avec un adulte sans pour autant en être considérablement éloignée même si la dimension relationnelle avec les familles prend une place très importante. Il est ainsi indispensable de veiller à une relation de qualité avec les parents mais aussi la fratrie de l'enfant. Un soutien psychologique et un accompagnement adaptés sont nécessaires à un déroulement correct du traitement et du suivi à long terme. Le dispositif d'annonce mis en place par le Plan Cancer s'étend à l'oncopédiatrie en délivrant une « information claire et complète au jeune malade et à sa famille » dès que le diagnostic est avéré. La plus mauvaise attitude consiste à laisser l'enfant dans l'ignorance complète de la nature et de la gravité de sa maladie au prétexte « qu'il ne peut pas comprendre » alors qu'il est parfaitement capable de prendre en compte la réalité de sa situation et de son avenir.

La plupart des enfants traités pour cancer le sont dans le cadre d'essais cliniques dont l'objectif et les modalités doivent être précisément expliqués à la famille, sans hésiter à proposer un deuxième avis s'il apparaît souhaitable.

### **La douleur**

La douleur est très fréquente en oncopédiatrie et ne doit en aucun cas être négligée. Sa technique d'évaluation dépend de l'âge de l'enfant. Elle est centrée sur l'observation clinique avant 5 ans (pleurs soudains, expression douloureuse à la mobilisation, troubles du sommeil, prostration), et l'utilisation d'échelles visuelles adaptées à partir de 5 ans.

Les règles du traitement antalgique sont voisines de celles suivies chez l'adulte à ceci près que le recours aux médicaments de niveau 3 sera souvent plus rapide, les antalgiques de niveau 1 et 2 étant mal adaptés aux situations cliniques oncopédiatriques (voir chapitre 3. Prise en charge des situations algiques majeures, p. 241). Il n'y a pas par ailleurs de dépendance à la morphine chez l'enfant. Le traitement débute le plus souvent sous la forme de sirop avec relais par une forme retard dès que la douleur est stabilisée. La voie injectable n'est choisie qu'en cas d'impossibilité du traitement *per os*. En cas d'échec de la morphine, le fentanyl en patch ou en injection avec une pompe est en règle efficace.

Lors de douleurs neuropathiques, la gabapentine (Neurontin®) ou le clonazépam (Rivotril®) sont indiqués en association avec un antidépresseur, clomipramine (Anafranil®) ou amitriptyline (Laroxyl®).

## Cancer et grand âge

Le vieillissement de la population dans les pays développés conduit à une augmentation importante du nombre de sujets âgés porteurs de cancer dans la mesure où l'âge constitue le facteur de risque le plus important dans la survenue des affections malignes. Ainsi, plus de la moitié des cancers surviennent chez des patients de plus de 65 ans, cette proportion devant atteindre près de 70 % d'ici 2030.

Le vieillissement entraîne une diminution progressive des réserves fonctionnelles de la quasi-totalité des organes conduisant à une réduction de la tolérance à toutes les agressions qu'elles soient liées à une maladie ou à son traitement. Du point de vue oncologique, les modifications des fonctions hépatiques, rénales, digestives et hématopoïétiques sont les plus significatives notamment vis-à-vis de la tolérance aux médicaments cytotoxiques.

L'influence de l'âge sur le pronostic moyen des néoplasies est variable, en partie fonction du degré d'immunogénéicité de la néoplasie dans la mesure où le vieillissement s'accompagne d'une baisse des capacités immunologiques de l'individu. Ainsi la plupart des hémopathies sont plus graves chez le sujet âgé, alors qu'à l'opposé les cancers du sein et certains cancers du poumon ont souvent des évolutions plus indolentes que chez le sujet jeune. Par ailleurs, le diagnostic est souvent tardif, environ 20 % des patients âgés attendant près d'un an avant de consulter pour des symptômes nettement évocateurs. Au total, l'ensemble explique que les taux de survie soient plus faibles chez les personnes âgées pour la plupart des cancers de même stade que chez les adultes plus jeunes.

### ❑ Évaluation préthérapeutique chez le sujet âgé

L'évaluation préthérapeutique doit à la fois être oncologique et gériatrique avec comme objectif majeur de répondre à trois interrogations essentielles :

- Le patient va-t-il voir son espérance de vie réduite par l'évolution du cancer qu'il présente?
- Le patient va-t-il mourir de son cancer ou avec son cancer?
- La qualité de vie du patient va-t-elle être affectée par l'évolution du cancer?
- Le patient semble-t-il en mesure de supporter le traitement oncologique propre à la néoplasie qu'il présente?

L'évaluation gériatrique porte schématiquement sur plusieurs éléments pouvant tous influencer l'espérance de vie et l'impact d'un fait nouveau comme la survenue d'un cancer et son éventuel traitement :

- activité quotidienne et degré d'indépendance ;
- comorbidités y compris l'anémie ;
- état mental ;

## 170 *Suivi et accompagnement pendant le traitement*

- situation émotionnelle, notamment l'existence ou non d'un syndrome dépressif ;
- état nutritionnel améliorable ou pas ;
- polymédications avec le risque éventuel d'interactions médicamenteuses toxiques ;
- syndromes gériatriques comme délire, démence, chutes, incontinence, fractures osseuses spontanées, vertiges, etc.

### □ **Traitements cancérologiques chez le sujet âgé**

#### • **Chirurgie**

Contrairement à une idée largement répandue dans le public, la chirurgie est certainement le moyen thérapeutique le plus sûr chez un patient âgé même si la mortalité opératoire est majorée. La pratique d'un geste chirurgical correctement préparé et planifié, accompagné d'une prise en charge anesthésique adaptée, évite la réalisation d'une intervention en urgence qui est alors grevée d'une mortalité per et postopératoire importante.

Par ailleurs, le temps d'hospitalisation est le plus souvent relativement bref ce qui évite toutes les conséquences d'une désinsertion prolongée du patient âgé de son cadre de vie habituel.

#### • **Radiothérapie**

La plupart des protocoles radiothérapeutiques sont réalisables chez les patients âgés y compris jusqu'à 80 ans, voire au-delà. Les associations combinées radiochimiothérapeutiques également, à la réserve près d'une mauvaise tolérance muqueuse, les capacités de réparation épithéliale étant diminuées chez la personne âgée. Le traitement symptomatique de la mucite et un support nutritionnel efficace permettent le plus souvent de mener le traitement à son terme.

#### • **Chimiothérapie**

Les modifications physiologiques liées à l'âge influencent l'absorption, la distribution, la diffusion des médicaments cytotoxiques et modifient leurs toxicités chez le patient âgé. Ainsi la myélosuppression et la mucite chimio-induite sont plus importantes que chez le sujet jeune, obligeant au recours quasi-systématique aux facteurs de croissance hématopoïétique. Toutefois, il existe peu d'études focalisées sur l'administration des cytotoxiques chez les sujets âgés, sauf chez ceux qui présentent toutes les caractéristiques d'un vieillissement « optimal ».

#### • **Schéma général de prescription**

La double évaluation oncologique et gériatrique conduit à une proposition thérapeutique qui prend en compte les deux séries d'éléments pouvant conduire à proposer un traitement plein à une personne de plus de 80 ans mais en excellent état général, à éviter un traitement adjuvant chez un patient de plus de 90 ans du fait de son espérance de vie statistique, ou à ne proposer qu'une prise en charge palliative purement symptomatique chez un patient fragilisé :

- évaluation préthérapeutique gériatrique et oncologique ;
- patient indépendant : traitement plein ;
- patient fragile : traitement symptomatique ;
- patient en situation intermédiaire : amélioration de l'état général d'abord :
  - si efficace: traitement plein,
  - si partiellement efficace: précautions thérapeutiques, traitements de soutien.

## VIH et cancers

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine acquise (VIH) s'accompagne d'une augmentation d'incidence de certaines tumeurs malignes et notamment du sarcome de Kaposi (SK) et des lymphomes malins. La charge virale plasmatique évaluée par le niveau d'ARN VIH permet d'évaluer l'évolutivité de l'infection pendant que le compte des cellules T CD4+ témoigne du niveau des défenses immunitaires. Si les complications infectieuses opportunistes représentent les principales causes de mortalité des patients porteurs d'un sida, la survenue d'une néoplasie participe également à la détérioration du pronostic vital.

### *Sarcome de Kaposi*

Bien que les traitements antiviraux actuels aient fait sensiblement baisser l'incidence du sarcome de Kaposi (SK) chez les patients porteurs d'un sida, il s'agit toujours de la néoplasie la plus fréquente dans ce contexte. Sa survenue nécessite l'intervention d'un cofacteur, l'herpès virus de type 8 (HHV-8), peu répandu sauf dans les zones géographiques où le SK spontané est fréquent.

Cliniquement, les lésions de cet angiosarcome à cellules spiculées apparaissent au niveau de la peau et des muqueuses sous la forme de plaques épaisses de couleur pourpre progressant vers la constitution de nodules indolores. Les mêmes lésions existent au niveau des ganglions ou du tube digestif. Les lésions faciales posent des problèmes cosmétiques complexes, les localisations au niveau des membres peuvent entraîner l'apparition d'un œdème par obstruction lymphatique.

Les traitements antiviraux actuels ont profondément modifié la prise en charge et le pronostic des patients porteurs de SK/sida. Avant ces traitements, 90 % des patients décédaient du fait de la progression de la maladie, ce taux étant aujourd'hui d'environ 50 %. Le traitement systémique du SK fait appel à l'IFN  $\alpha$  (taux de réponse de l'ordre de 30 %), et surtout à la chimiothérapie (anthracycline liposomale avec ou sans paclitaxel). Dans les formes localisées et en particulier celles qui entraînent une gêne cosmétique ou fonctionnelle, il est possible de proposer l'application locale d'acide rétinoïque, l'instillation intralésionnelle de divers médicaments (vinblastine, IFN), l'application d'azote liquide et surtout la radiothérapie qui est une technique efficace largement utilisée avec des taux de réponses de l'ordre de 80 à 90 % après des doses de 20 Gy en 10 séances.

### **Lymphomes malins**

L'infection VIH augmente l'incidence de l'ensemble des lymphomes malins y compris de la MdH. La forme la plus fréquente est cependant représentée par les LMNH à cellules B. Les traitements antiviraux actuels ont réduit la fréquence des lymphomes notamment des formes cérébrales. Cliniquement, les patients VIH présentent des formes lymphomateuses le plus souvent diffuses et extraganglionnaires concernant en particulier le système digestif, la peau et le SNC. L'évaluation repose essentiellement sur l'imagerie (scanner et IRM), complétée pour les formes les plus agressives d'une ponction lombaire. La TEP-FDG s'avère très utile pour différencier une lésion lymphomateuse cérébrale d'une possible pathologie infectieuse comme une toxoplasmose opportunistique.

Les lymphomes survenant chez un patient infecté par le VIH sont le plus souvent des maladies très agressives nécessitant le recours à une chimiothérapie de type CHOP avec administration intrathécale de méthotrexate et de corticoïdes pour les formes de type Burkitt ou EBV positives. Un syndrome de lyse tumorale est fréquent, prévenu par l'administration préventive d'allopurinol. L'antibiothérapie prophylactique contre *Pneumocystis carinii* et les facteurs de croissance hématopoïétiques ont permis d'améliorer la faisabilité de ces traitements chez ces patients immunodéprimés. Par ailleurs, la poursuite des traitements antiviraux, l'adjonction de rituximab (Mabthéra®) a permis d'améliorer sensiblement les résultats obtenus avec une survie globale à 2 ans de l'ordre de 70%. Les localisations lymphomateuses cérébrales nécessitent le recours à la radiothérapie.

### **Autres néoplasies**

Les antiviraux actuellement disponibles ont réduit l'incidence de multiples cancers dont la fréquence était augmentée avant leur apparition. Certains restent cependant affectés par l'infection à VIH : plasmocytoses malignes, souvent leucémiques, cancers du col utérin rapidement évolutifs, cancers du canal anal, léiomyosarcomes viscéraux surtout chez l'enfant.

# 3

## SUIVI ET ACCOMPAGNEMENT APRÈS LE TRAITEMENT

### PRINCIPES DU SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE

Le suivi des patients traités pour cancer est une évidence médicale pour beaucoup et en particulier pour les patients eux-mêmes. Cependant, le contenu précis et les modalités pratiques de ce suivi méritent d'être examinés à la lumière de leurs objectifs réels et du bénéfice que peuvent effectivement en retirer les patients concernés.

#### Objectifs généraux

En France, chaque année 350 000 nouveaux cancers sont diagnostiqués. Environ 60 % des patients survivront à leur maladie au moins 5 ans, près de 70 % si l'on exclut les cancers du poumon. Ceci représente au total plusieurs millions de personnes vivantes avec un diagnostic de cancer quelle que soit la situation évolutive de leur maladie. La très grande majorité de ces patients font l'objet d'un suivi médical après leur prise en charge initiale. Si ce suivi est habituellement considéré comme naturel, à la fois par les patients et leurs médecins, ses objectifs doivent cependant être clairement précisés pour pouvoir le focaliser sur les démarches réellement utiles au patient. Le suivi médical peut avoir comme objectifs :

- le diagnostic d'une récurrence et/ou d'une métastase ;
- la recherche d'une susceptibilité génétique éventuelle concernant à la fois le patient et sa famille ;
- le diagnostic d'un second cancer ;
- le diagnostic et la correction des complications des traitements ;
- la prise en charge des effets secondaires liés au cancer et/ou à son traitement ;
- le support psychosocial.

Par ailleurs, le suivi d'un patient peut s'insérer dans le cadre d'une démarche de recherche clinique, et alors obéir à des procédures spécifiques, ou bien dans le cadre d'une étude médico-économique. Quoi qu'il en soit, il n'existe pas bien entendu de stratégie univoque pour le suivi de tous les patients et de leurs pathologies tumorales. Chaque patient et chaque cancer influencent les objectifs et le contenu du suivi médical en fonction :

- de l'histoire naturelle de la pathologie en cause ;
- du type de traitement initial et des risques qu'il comporte ;

## 174 *Suivi et accompagnement après le traitement*

- des possibilités thérapeutiques lors de la survenue éventuelle d'un fait nouveau tumoral ;
- des caractéristiques propres au patient ainsi que de ses souhaits.

On voit bien que le suivi des patients traités pour cancer n'est pas exclusivement occupé par la surveillance de la seule maladie initiale, même s'il s'agit naturellement de la préoccupation majeure, en particulier pour le patient. En fait, le suivi ouvre un vaste champ d'attentions et de décisions médicales, mais aussi sociales, psychologiques, scientifiques et économiques, qui en font une partie décisive de la prise en charge des patients, y compris pour ceux qui ne présenteront plus jamais de faits nouveaux tumoraux parce qu'ils auront été guéris (tableau 3.I. Éléments majeurs du suivi post-thérapeutique des cancers les plus fréquents).

### **Suivi médical**

Le suivi médical a, parmi plusieurs autres objectifs, celui de faire le diagnostic d'un éventuel fait nouveau tumoral.

### **Métastases**

Il existe peu de maladies néoplasiques curables en phase métastatique (voir chapitre 3.2. Syndromes métastatiques). On peut citer pour l'essentiel :

- les tumeurs germinales testiculaires ou ovariennes, qu'il s'agisse de dysgerminomes ou de tumeurs dysembryonnaires ;
- le choriocarcinome placentaire ;
- certaines tumeurs de l'enfant comme le néphroblastome, les tumeurs germinales, les sarcomes osseux ;
- les lymphomes malins, pour lesquels le concept métastatique est particulier ;
- les formes paucimétastatiques, essentiellement ganglionnaires ou pulmonaires, de cancers thyroïdiens bien différenciés, ou celles purement hépatiques des cancers colorectaux.

On voit qu'il s'agit de tumeurs ou de situations médicales relativement rares et, en toute hypothèse, le plus souvent de nature non épithéliale. Ce constat pronostique pose alors le problème de l'utilité du suivi orienté principalement vers le diagnostic éventuellement précoce d'une situation métastatique peu ou pas curable, en dehors des exceptions précédentes. En effet deux attitudes s'opposent alors :

- L'attente de la survenue éventuelle d'un symptôme dont l'exploration débouche sur le diagnostic de métastase de la maladie initiale.
- La réalisation d'examen complémentaires divers (marqueurs tumoraux sériques, examens iconographiques, par exemple) dont la pratique en situation asymptomatique vise à anticiper le diagnostic métastatique et donc à proposer un traitement le plus tôt possible.

S'il n'est pas possible d'apporter la démonstration définitive de la supériorité de telle ou telle attitude, on peut cependant remarquer que :

- la plupart des traitements opposables à une maladie métastatique asymptomatique (chimiothérapie, hormonothérapie) comportent le risque de l'apparition anticipée d'une résistance cellulaire pouvant réduire l'efficacité thérapeutique en phase de nécessité symptomatique ;
- les traitements spécifiques, en particulier chimiothérapiques, entraînent des effets secondaires qui peuvent alors résumer les plaintes cliniques chez un patient initialement asymptomatique ;
- le bénéfice apporté par un traitement spécifique actif prescrit en phase asymptomatique ne peut alors être apprécié que sur des arguments paracliniques, difficiles à maîtriser par le patient lui-même, ce qui fragilise souvent son adhésion au programme thérapeutique ;
- la décision de pratiquer des explorations complémentaires oblige à la communication de leurs résultats et à l'exposé de la prise en charge thérapeutique éventuelle, ce qui en l'occurrence constitue pour beaucoup de patients la perspective d'une issue fatale ; l'inconfort psychologique majeur qui en résulte doit être mis en balance avec le bénéfice thérapeutique réel apporté par le traitement chez un patient asymptomatique.

Il faut cependant ajouter qu'il est probable qu'un traitement médicamenteux spécifique prescrit lors d'une maladie métastatique minimale a plus de chances d'être efficace que lors d'une maladie avérée symptomatique, ce que tendent à démontrer les résultats des traitements dits « adjuvants » lors de la phase initiale de traitement. Encore faut-il préciser que le bénéfice de tels traitements n'est démontré que dans certaines situations pathologiques précises de cancers mammaires ou de cancers colorectaux.

Au total, la recherche systématique d'une extension métastatique infraclinique pour toute pathologie tumorale maligne traitée, chez un patient ne présentant aucun symptôme, n'a pas apporté la preuve de son efficacité et n'est certainement pas une attitude recommandable au cours du suivi standard d'une pathologie maligne traitée. Elle doit être réservée, et alors sans ambiguïté, aux maladies curables en phase métastatique et soigneusement réfléchie dans les autres cas, en particulier chez l'adulte.

### **Récidives**

La stratégie est différente pour ce qui est du diagnostic précoce des récidives locales ou locorégionales. En effet, si nombre d'entre elles s'accompagnent, simultanément ou de façon différée, d'une maladie métastatique, certaines résument la maladie évolutive et ouvrent donc la voie à un traitement de deuxième intention définitif. Cependant, il est nécessaire de distinguer les récidives survenant après traitement initial « radical » et celles survenant après une thérapeutique dite « conservatrice ». En effet, les premières offrent par définition peu de possibilités techniques de recours, alors que les secondes permettent d'envisager le traitement radical initialement non réalisé. De ce fait, le suivi des traitements conservateurs doit être particulièrement attentif, à la recherche de signes précoces de récidive locale. Par exemple :

**Tableau 3.1.** Éléments majeurs du suivi post-thérapeutique des cancers les plus fréquents

Cancer	Suivi	Conseil génétique	Second cancer	Complications	Modifications physiologiques	Difficultés psychologiques
Sein	Uniquement examen clinique et mammographie	En fonction de l'histoire familiale. Mutations de BRCA	Risque élevé de cancer controlatéral (10 %), de cancer de l'ovaire et du côlon-rectum	Œdème du bras	Ménopause, ostéoporose	Anxiété vis-à-vis de la récurrence, troubles de la sexualité, modifications de l'image corporelle
Côlon et rectum	ACE discuté, écho et scanner si fait nouveau ou objectif chirurgical hépatique	En fonction de l'histoire familiale PAF, HNPCC	Risque élevé de second cancer colorectal, de cancer de l'endomètre	Iléite radique	Colostomie, incontinence anale, troubles de la sexualité	Troubles réactionnels aux difficultés fonctionnelles éventuelles
Prostate	PSA, TR	S'il existe une histoire familiale avérée. Pas de test disponible en routine	Vessie	Troubles sexuels, incontinence urinaire, rectite radique	Impuissance, incontinence, souillures, diarrhée	Troubles réactionnels aux difficultés fonctionnelles éventuelles
Testicule	$\beta$ -HCG, AFP, LDH, scanner, RP	Formes familiales très rares	Cancer controlatéral, cancers induits leucémies, tumeurs solides	Stérilité	Troubles sexuels éventuels	Conséquences de la stérilité et ou des troubles sexuels

Tableau 3.1. Éléments majeurs du suivi post-thérapeutique des cancers les plus fréquents (suite)

Cancer	Suivi	Conseil génétique	Second cancer	Complications	Modifications physiologiques	Difficultés psychologiques
MdH	Scanner, TEP-FDG		Risque élevé : poumon, sein, digestif, leucémie, lymphome	Hypothyroïdie, cardiopathie, insuffisance respiratoire restrictive, polynévrite, stérilité	Asthénie, troubles sexuels	Difficultés d'insertion sociale (mariage), difficultés sexuelles
Leucémie LMNH	NFS, scanner, TEP-FDG		Lymphomes successifs multiples (rare)	Défaillance cardiaque, hépatite	Asthénie, troubles sexuels	Difficultés sexuelles, sociales
Poumon	RP	Conseils de prévention aux membres de la famille	Risque élevé : poumon, voies aérodigestives supérieures	Insuffisance respiratoire, effets secondaires rénaux, neuropathie toxique	Dyspnée, baisse des fonctions cognitives	Dépendance liée à la dyspnée et à la baisse des fonctions intellectuelles
Col, corps, ovaire	Examen gynécologique, FCV, CA-125 pour les cancers ovariens	Ovaire : en fonction de l'histoire familiale, recherche mutations BRCA, HNPCC	HNPCC : Risque élevé de cancer colorectal. Second cancer lié à l'HPV	Pollakiurie, diarrhée, sténose vaginale, neuropathie, rectite radique	Ménopause, troubles sexuels	Anxiété vis-à-vis de la récurrence éventuelle
Vessie, rein	RP, scanner. Cystoscopie et cytologie pour les cancers vésicaux	Rein : en fonction de l'histoire familiale, recherche mutations VHL	Second cancer vésical, cancer des voies excrétrices	Troubles sexuels et urinaires pour les cancers vésicaux	Incontinence urinaire, impuissance	Conséquences des modifications physiologiques

TEP-FDG : tomographie en émission de positrons avec 18-fluorodesoxyglucose. PAF : polyposse adénomateuse familiale. HNPCC cancers coliques héréditaires non polyposés.  
 RP : cliché thoracique. HPV : papillomavirus humain. LMNH : lymphome malin non hodgkinien. MdH : maladie de Hodgkin. FCV : frottis cervico-vaginal

- cancers mammaires, par l'examen clinique, la mammographie régulière éventuellement complétée d'une IRM, l'abord cytologique et/ou biopsique au moindre doute ;
- cancers colorectaux, par l'endoscopie régulière et l'examen des anastomoses ;
- cancers laryngés, cancers vésicaux par l'endoscopie itérative ;
- cancers prostatiques traités de façon initiale conservatrice (radiothérapie externe, curiethérapie) pouvant éventuellement bénéficier d'une prostatectomie radicale de rattrapage en cas de récurrence locale, décelée par le TR et le dosage du PSA.

En revanche, après traitement initial radical, le diagnostic précoce, en phase asymptomatique, d'une récurrence ne débouche que très rarement sur une proposition thérapeutique couronnée de succès. Il en est ainsi de la recherche d'une récurrence pelvienne après amputation abdominopérinéale pour cancer rectal, après cystectomie totale pour cancer vésical ou association radiochirurgicale pour cancer utérin. De même, les récurrences après pharyngolaryngectomie totale ou chirurgie oropharyngée large sont de curabilité très aléatoire. Pour ce qui est des cancers du sein, seules les récurrences pariétales après mastectomie complète peuvent être guéries, en sachant que plus d'un tiers d'entre elles s'accompagnent d'une maladie métastatique.

En conclusion, il apparaît que la recherche anticipée des faits nouveaux tumoraux n'est réellement utile pour le patient que pour les maladies curables en phase de dissémination, pour ce qui est des métastases, et pour les patients ayant bénéficié initialement d'un traitement conservateur, pour ce qui est des récurrences. Dans les autres cas, l'absence de symptômes doit rendre prudente la démarche diagnostique compte tenu de la difficulté à proposer en cas d'anomalie infraclinique une attitude thérapeutique cohérente et certainement efficace.

### **Survenue de symptômes**

L'apparition de symptômes cliniques au décours du suivi d'une néoplasie traitée fait naturellement redouter, en particulier par le patient, un fait nouveau tumoral. Il va de soi que tout symptôme mérite attention ne serait-ce que parce qu'il nécessite d'être amélioré. Si dans beaucoup de cas, les faits symptomatiques sont liés à des faits nouveaux tumoraux, il ne s'agit pas d'une règle intangible. En effet, la survenue de pathologies intercurrentes, les effets secondaires des traitements peuvent également participer à la symptomatologie. La décision de nouveau traitement spécifique ne peut être prise que devant l'évidence certaine d'une évolution tumorale dont le caractère symptomatique justifie alors à lui seul la prescription. Cette certitude est parfois difficile à obtenir, pouvant conduire à des gestes diagnostiques invasifs en particulier dans les syndromes monométastatiques : biopsie dirigée per-radiologique voire biopsie chirurgicale, osseuse, pulmonaire, hépatique, parfois cérébrale.

### **Seconds cancers**

Le suivi médical d'un patient traité pour cancer ne doit pas faire abandonner les règles médicales générales de diagnostic précoce des autres cancers, en

particulier si leur risque de survenue est augmenté par l'antécédent néoplasique lui-même. Il est donc évident qu'une attitude de bonne pratique clinique comporte le diagnostic précoce :

- des cancers mammaires controlatéraux ;
- des cancers colorectaux successifs ;
- des cancers ORL successifs, mais aussi œsophagiens ou bronchiques ;
- des cancers cutanés multiples.

Il en est de même des associations moins étroites comme les cancers coliques et les cancers mammaires ou du corps utérin, les cancers thyroïdiens et les cancers mammaires, par exemple. Il est clair que dans toutes ces situations, l'antécédent néoplasique constitue un facteur déterminant d'un groupe à risque qui doit donc bénéficier de la prise en charge diagnostique classique en la matière. Dans d'autres circonstances, où il existe un risque génétique avéré de néoplasies multiples, le suivi doit être très attentif et serré (voir chapitre 3. Risque génétique, p. 233).

Par ailleurs, certains traitements anticancéreux entraînent un excès de risque de second cancer (voir chapitre 3.7. Seconds cancers) : il en est ainsi du risque global mais faible de second cancer radio- et/ou chimio-induit ou de la prescription adjuvante d'antiœstrogènes pour les cancers du sein (risque de cancer de l'endomètre). On peut ajouter que les patients traités pour cancer doivent également bénéficier, en dehors de tout lien épidémiologique, des conseils et des stratégies de prévention et de diagnostic précoce habituellement proposés à la population générale. En d'autres termes, le suivi d'un cancer ORL ne dispense pas d'un TR, la surveillance d'un ADK parotidien chez la femme d'une mammographie régulière.

### **Notion de guérison**

Comme pour l'ensemble des maladies chroniques, les cancers posent le problème majeur de la réalité et de l'appréciation de leur guérison. Aujourd'hui plus d'un cancer sur deux est guéri après traitement, l'affirmation de cette guérison ne pouvant être apportée immédiatement après le traitement, à la grande différence des maladies dites « aiguës ». Cette difficulté, sur laquelle nous reviendrons, fait de la façon dont sont exprimés les résultats thérapeutiques en cancérologie un point fondamental.

L'objectif de tout traitement cancérologique est d'obtenir la guérison du patient, c'est-à-dire l'absence complète de fait nouveau en relation avec la maladie initiale. Cette notion est donc une donnée à la fois négative et rétrospective :

- négative, car elle repose sur la *non*-constatation d'une évolution locale, régionale et/ou générale ;
- rétrospective, car sa réalité est d'autant plus vraisemblable que le temps écoulé depuis le traitement initial est long.

Ainsi, si le diagnostic de récurrence ou de métastase procède d'une démarche de diagnostic positif, l'état de guérison ne peut être qu'une situation individuelle relative étayée par la connaissance statistique du pronostic global d'une affec-

tion donnée, par l'absence d'éléments objectifs en faveur d'un fait nouveau tumoral et par l'ampleur du délai post-thérapeutique. On voit par là que si la guérison des patients traités pour cancers est une réalité statistique d'évidence, l'affirmation de cette guérison pour un patient donné ne peut être que relative et progressive, obligeant à une circonspection prudente dans la relation individuelle.

La relation au temps est une notion fondamentale de la cancérologie, en particulier lors du suivi d'un patient traité. En effet, la connaissance de la période de risque, c'est-à-dire du laps de temps pendant lequel le risque de fait nouveau tumoral reste réel, est indispensable à la bonne organisation du rythme et du contenu de ce suivi.

#### □ Période de risque

Après traitement et obtention d'une rémission complète, c'est-à-dire la disparition de tout signe perceptible de maladie tumorale qu'il soit clinique, biologique ou iconographique, l'éventualité de la survenue d'un fait nouveau tumoral est caractérisée par deux éléments : sa fréquence, largement fonction de la nature et du stade initial de la maladie, et son délai d'apparition dont la répartition statistique définit la période de risque. L'étendue de la période de risque dépend fondamentalement de l'évolutivité spontanée de la maladie initiale et de son stade d'extension lors du diagnostic et du traitement (tableau 3.II. Influence de l'évolutivité tumorale et du stade initial sur la longueur de la période de risque).

**Tableau 3.II.** Influence de l'évolutivité tumorale et du stade initial sur la longueur de la période de risque

<i>Volume tumoral</i>	<i>Évolutivité tumorale importante</i>	<i>Évolutivité tumorale faible</i>
Stade tumoral de début	Période de risque courte	Période de risque très longue
Stade tumoral évolué	Période de risque très courte	Période de risque longue

#### • Influence de l'évolutivité tumorale

En règle, plus une maladie est rapidement évolutive, plus sa période de risque est courte, c'est-à-dire que les éventuels échecs après traitement se révéleront majoritairement au cours d'une période de temps brève. C'est ainsi que la plupart des maladies tumorales de l'enfant, par construction rapidement évolutives, ont des périodes de risque courtes, permettant généralement d'étayer solidement la guérison au bout de quelques années sans faits nouveaux tumoraux. À l'inverse, beaucoup de pathologies tumorales de l'adulte sont spontanément de constitution et d'évolution lentes. De ce fait, la période de risque qu'elles ouvrent après leur traitement est souvent longue pouvant dans certains cas être particulièrement importante. Ainsi, par exemple, l'affirmation

réaliste de la guérison des cancers prostatiques nécessite des délais post-thérapeutiques régulièrement supérieurs à la dizaine d'années.

• **Influence du volume tumoral initial**

Le deuxième facteur déterminant de la durée de la période de risque est représenté par le volume tumoral ou le stade d'extension lors du diagnostic initial. En effet, il est logique de penser que plus le volume tumoral initial est important, plus le volume d'un éventuel résidu laissé en place par le traitement initial risque d'être conséquent et donc plus court sera le temps nécessaire pour que ces éléments tumoraux résiduels redonnent naissance à une tumeur de nouveau perceptible. À l'inverse, une maladie initiale de petit volume ne laissera éventuellement après traitement que très peu d'éléments cellulaires tumoraux viables, rendant de ce fait d'autant plus long le délai nécessaire à la reconstitution d'une tumeur décelable. En d'autres termes, à évolutivité spontanée égale, la période de risque suivant le traitement est d'autant plus longue que le volume tumoral initial était peu important et, inversement, une tumeur initiale volumineuse présente une période de risque de récurrence plus courte que la précédente.

En synthèse, pour un type tumoral donné, les petits stades présentent un risque total d'échecs faible mais susceptible de se révéler sur une période de temps longue. À l'inverse, les stades initiaux évolués qui comportent un risque important de récurrences de tous types, verront ces faits nouveaux tumoraux s'exprimer dans un délai post-thérapeutique plus court que pour les stades de début.

□ **Les différentes expressions possibles des résultats en cancérologie**

Le manque d'uniformité dans l'expression des résultats en cancérologie peut être à l'origine d'interprétations discordantes ou de fausses interprétations. Quelques points de repère sont indispensables :

- le point de départ chronologique pour l'expression de la survie doit toujours être le même; en règle, on choisit soit la date du diagnostic anatomopathologique, soit la date du premier jour du traitement souvent très proche de la précédente;
- la survie à un délai donné peut être exprimée sur l'ensemble du groupe, où uniquement sur le groupe de patients ne présentant pas de maladie évolutive à ce délai, ce qui conduit bien entendu à un chiffre inférieur au précédent;
- l'expression de la survie de l'ensemble des patients y compris ceux perdus de vue est dite brute ou absolue. Si le calcul ne porte que sur les patients suivis et/ou exclut les patients décédés d'autres causes que cancérologiques, la survie est dite alors corrigée.

Ceci conduit à l'expression de plusieurs types de taux de survie, en précisant chaque fois si les patients vivants sont porteurs ou pas d'une maladie évolutive perceptible :

- survie observée : dans ce cas, le calcul porte sur l'ensemble des patients, ceux qui ont été perdus de vue étant décomptés selon une formulation mathé-

matique permettant de prendre en compte leur concours à la survie résultante même si la durée de leur observation est inférieure à celle du reste du groupe ;

- survie corrigée : exprime la survie du groupe de patients résultant après exclusion partielle ou totale de ceux décédés d'autres causes que cancérologiques ;
- survie relative, observée ou corrigée : les taux de survie sont rapportés à l'évolution prévisible de la mortalité de la population générale de même sexe et de même âge moyen. Cette valeur exprime alors la perte de chances de survie liée exclusivement à la survenue de la pathologie tumorale ;
- survie actuarielle : consiste à prendre en compte la survie des patients dont le recul est encore inférieur à la médiane du temps de suivi du reste du groupe. Ceci permet l'expression plus précoce de résultats à la condition expresse que les effectifs restants à chaque point de calcul soient au moins supérieurs à dix, pour éviter des taux artificiels avec à l'intervalle suivant une chute très brutale.

En croisant l'ensemble des données précédentes, on peut obtenir une grande variété d'expression dans les résultats thérapeutiques. Le plus souvent, ils sont cependant présentés sous la forme de taux de survie brute avec ou sans maladie évolutive, de survie brute corrigée des causes intercurrentes de décès ou de survie actuarielle corrigée.

### ***Échecs tumoraux et traitements de deuxième intention***

#### **□ Échecs au niveau du site primitif (T)**

Les échecs locaux constituent toujours une cause importante de non-guérison des patients porteurs de cancers. Cette éventualité est essentiellement le fait des tumeurs localement avancées, classées T3 ou plus, ou de tumeurs plus petites ayant fait l'objet d'un traitement initial inadapté. Il s'agit parfois du seul mode d'échec tumoral comme, par exemple, pour les tumeurs primitives du SNC ou les épithéliomas cutanés en particulier basocellulaires. La survenue d'un échec local permet cependant, dans certains cas, un nouveau traitement local à visée curative. Il s'agit, le plus souvent d'une récurrence locale après traitement conservateur initial (sein, larynx, rectum, col utérin) laissant la possibilité d'un second traitement, cette fois radical, à visée curative. Toutefois, la survenue d'une récurrence est un facteur indéniable de risque métastatique accru par rapport à celui existant après une guérison locale obtenue d'emblée. L'objectif de la précocité diagnostique d'une éventuelle récurrence locale permettant, d'une part la réalisation d'un traitement radical de deuxième intention et, d'autre part, la réduction du risque métastatique qu'elle entraîne, est un élément majeur du suivi des patients ayant fait l'objet initialement d'un traitement conservateur.

#### **□ Échecs ganglionnaires (N)**

La plupart des échecs ganglionnaires surviennent dans les sites de drainage lymphatique essentiels de la tumeur primitive. Ce risque est habituellement pris en compte lors du traitement initial même en l'absence de toute adénopathie métastatique cliniquement ou radiologiquement décelable (chirurgie d'évidement ganglionnaire ou surtout irradiation externe de principe des aires ganglionnaires cliniquement normales mais suspectes d'être microscopique-

ment envahies). Après traitement initial chirurgical et/ou radiothérapeutique, les récidives ganglionnaires éventuelles peuvent survenir dans des territoires anatomiquement aberrants du fait des modifications apportées au drainage lymphatique normal. Bien qu'en général accessibles à un traitement local efficace, elles sont toutefois le témoin d'une extension métastatique viscérale fréquente.

#### ❑ **Échecs métastatiques (M)**

La survenue d'une extension métastatique constitue la cause majeure d'échec des cancers et en particulier des tumeurs les plus fréquentes comme les cancers du sein ou du poumon. Les carcinomes indifférenciés ou anaplasiques sont particulièrement métastatiques, ainsi que les mélanomes malins, les sarcomes de l'os ou des parties molles, les choriocarcinomes. Deux notions sont importantes :

- les métastases arrivent au seuil de détection clinique et/ou radiologique à partir de localisations métastatiques, présentes au jour du diagnostic, mais alors indétectables ;
- même si, lors d'une extension métastatique, le nombre d'organes susceptibles d'être concernés est important, la connaissance du site le plus souvent atteint peut conditionner une stratégie thérapeutique préventive de principe.

#### ❑ **Combinaisons T, N et M**

La plupart des attitudes thérapeutiques initiales prennent en compte chaque fois que cela est possible et justifié, les trois types de risque d'échec précédents. Ainsi, si la chirurgie et la radiothérapie s'adressent essentiellement à la tumeur (T) et aux aires ganglionnaires (N), la chimiothérapie par voie générale est essentiellement dirigée contre le risque (M) tout en participant au contrôle du T et du N dans certaines indications. Par ailleurs, après un traitement général chimiothérapique, la chirurgie et/ou la radiothérapie peuvent conclure localement le traitement d'une maladie localement avancée voire métastatique mais chimiosensible.

### **Suivi médico-social : réhabilitation, réinsertion**

Les cancers, comme beaucoup d'autres pathologies graves, entraînent des conséquences qui dépassent largement le seul cadre médical pour concerner les conditions mêmes d'existence. Le retentissement peut être personnel, physique et/ou psychologique, mais aussi familial, professionnel, financier, social. La nécessaire durée du suivi après traitement doit logiquement faciliter l'approche et la prise en compte de ces effets secondaires souvent sous-estimés. Cependant, pour beaucoup d'entre eux, la meilleure attitude est préventive ce qui suppose une démarche initiale de « diagnostic médico-social ». Le contenu de ce diagnostic porte sur les deux grands chapitres, souvent intriqués, du suivi médico-social, la réhabilitation physique et la réinsertion socioprofessionnelle.

### **Réhabilitation**

La prévention et/ou la correction des effets indésirables ou des séquelles liés à la maladie et à son traitement doivent être intégrées à la prise en charge initiale. Il en est ainsi de :

- La rééducation scapulo-brachiale des opérés du cou ou du sein. Elle doit débiter très précocement après l'intervention et être réalisée sans charge, initialement sous la surveillance d'un kinésithérapeute puis de façon autonome.
- La reconstruction mammaire après chirurgie complète. Elle est de plus en plus souvent réalisée dans le même temps opératoire que la chirurgie d'exérèse. Toutefois, elle peut être différée 6 mois à un an après le traitement initial. Le choix de la technique dépend en grande partie de la qualité de la peau thoracique, la reconstruction comportant plusieurs étapes : reconstruction d'un volume (prothèse rétropectorale, prothèse d'expansion tissulaire progressive préalable à la mise en place d'une prothèse rétromusculaire, utilisation de lambeaux musculo-cutanés du grand dorsal ou du grand droit de l'abdomen), symétrisation et enfin reconstruction de l'aréole et du mamelon par greffe de peau ou par simple tatouage.
- La rééducation vocale après laryngectomie. La démarche est bien entendu différente suivant que la laryngectomie a été partielle ou totale. Après laryngectomie totale, la démarche orthophonique vise à l'acquisition d'une voix œsophagienne ou trachéo-œsophagienne s'il a été mis en place lors de l'intervention une prothèse phonatoire (canule créant une fistule permanente entre l'œsophage cervical et la trachée) permettant au patient de parler quand il obstrue l'orifice de trachéostomie.
- La prévention des effets dentaires de l'irradiation salivaire (voir chapitre 2. Complications buccales des traitements cytotoxiques, p. 120 et chapitre 3. Complications tardives des traitements, p. 214).
- La rééducation orthophonique et kinésithérapique des troubles de la mastication et/ou de la déglutition après chirurgie buccopharyngée.
- La conservation de gamètes avant traitement stérilisant. (voir chapitre 3. Fertilité après traitement, p. 230).
- L'apprentissage de la technique d'irrigation colique après colostomie définitive. Il s'agit de la pratique d'un lavement évacuateur (800 ml à un litre d'eau tiède) permettant d'éviter toute issue de selles pendant 48 à 72 heures ce qui est compatible avec le port de « mini-poches » ou de simples tampons de continence, facilitant grandement la vie personnelle et sociale. L'apprentissage initial nécessite l'aide d'un(e) stomathérapeute. L'ensemble du matériel est disponible en pharmacie sous forme de trousse remboursée par l'assurance-maladie.
- La prescription d'un traitement hormonal substitutif après castration ou ménopause induite, sauf contre-indications.
- La correction des troubles fonctionnels pelviens, y compris sexuels (voir chapitre 3. Troubles sexuels après traitement, p. 206).
- L'écoute attentive et la prise en charge des difficultés psychologiques liées au diagnostic et/ou aux traitements, parfois aggravées par une ou plusieurs des

difficultés précédentes (voir chapitre 2.11. Troubles du sommeil et chapitre 2.12. Troubles psychologiques).

Cette liste d'actions, non exhaustive, montre clairement qu'une réhabilitation précoce et efficace est une démarche largement pluridisciplinaire, intimement dévolue à l'équipe soignante initiale qui a une responsabilité éminente dans la qualité de vie future du patient dont elle a la charge. Dans ce cadre, les associations d'anciens malades jouent également un rôle majeur qui peut commencer souvent avant même que le traitement soit réalisé ou achevé. Ensuite, les consultations de suivi doivent être le lieu privilégié de l'écoute et de la détection des troubles fonctionnels et/ou psychologiques qui sont susceptibles de dégrader la qualité du résultat médical proprement dit, en dehors de tout fait nouveau tumoral. L'aide de professionnels spécialisés (oncopsychologues, psychiatres, stomathérapeutes, chirurgiens-dentistes, diététiciens, kinésithérapeutes...) est alors souvent utile quand elle n'a pas déjà été sollicitée dès la phase initiale de prise en charge.

### **Réinsertion**

L'insertion du patient dans son cadre habituel de vie n'est pas toujours maintenue après l'épisode cancérologique :

- soit pour des raisons physiques, mal ou insuffisamment compensées par les techniques de réhabilitation ;
- soit pour des raisons psychologiques ;
- soit pour des raisons sociales qui peuvent tenir à la perte de confiance de l'environnement du patient en son avenir : employeur, services sociaux, assurances, entre autres.

Spontanément, tout pousse à ce que le patient soit exclu ou s'exclut de lui-même de la vie socioprofessionnelle : congés prolongés, invalidité, refus d'assurance ou d'embauche, etc. Dans la majorité des cas, le patient, déjà largement préoccupé par son état de santé et son avenir personnel, est désarmé face à la complexité des procédures et des démarches. Seule une attention maintenue de son environnement soignant, avec l'aide du médecin traitant et des travailleurs sociaux, pourra lui éviter des déconvenues inutiles :

- arrêt de travail inutilement prolongé pouvant conduire au licenciement ;
- mise en invalidité précipitée ;
- refus d'assurance pour prêt bancaire sans raison médicale explicite ;
- entrave à l'embauche, dans le secteur privé comme dans le secteur public ;
- etc.

Comme précédemment, le diagnostic médico-social initial et les consultations de suivi, permettront aux intervenants de proposer au patient une aide à la fois psychologique et technique souvent déterminante. Il est nécessaire que l'ensemble des professionnels qui interviennent lors du suivi d'un patient traité pour cancer ait une connaissance suffisante des éventualités possibles et des solutions adaptées. Toutefois, beaucoup de patients ne prennent pas l'initiative de rapporter spontanément les difficultés extramédicales qu'ils rencontrent, les praticiens assurant le suivi devant avoir la préoccupation de

s'enquérir avec tact de cette éventualité et d'y apporter attention et si possible remède. Ceci suppose une connaissance correcte des différents cadres administratifs régissant le droit du travail, le handicap, les congés prolongés, l'accès aux professions réglementées, l'acquisition immobilière, etc. Là aussi, l'intervention de professionnels spécialisés (travailleurs sociaux), parfois complétée de celle des spécialistes de la prise en charge psychologique, est souvent déterminante, et ce d'autant plus qu'elle aura été mise en œuvre précocement.

### **Suivi médico-scientifique**

L'objectif du suivi médico-scientifique est de faire en sorte que les données issues du diagnostic, du traitement et du suivi de la pathologie tumorale d'un patient donné puissent enrichir la connaissance générale et ainsi profiter à la prise en charge des patients à venir. Ce suivi peut être particulièrement codifié dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (voir chapitre 1. Recherche clinique, p. 57). Cependant, ces démarches de recherche clinique ne concernent qu'une minorité de patients (environ 5 % aujourd'hui en France) et il est donc nécessaire de ne pas perdre les informations issues des autres observations. Si certaines structures de soins ont une longue habitude de cette observation médico-scientifique prolongée, elle reste encore trop isolée. Le développement de réseaux coordonnés de soins cancérologiques avec constitution de dossiers médicaux communs est certainement une voie de généralisation à tous les patients porteurs de cancers d'un recueil prolongé de leurs observations.

### **Suivi médico-économique**

La nécessaire évaluation de la performance réelle des moyens engagés pour la prise en charge des patients porteurs de cancer conduit à la réalisation d'études médico-économiques qui obligent à une connaissance documentée de l'avenir des patients ayant fait l'objet de telle ou telle procédure, diagnostique ou thérapeutique, dont on veut approcher la pertinence. Il s'agit là d'un volet relativement récent du suivi médical en cancérologie mais dont le développement est à l'heure actuelle rapide dans la mesure où la nécessité de choix médico-économiques stratégiques renforce le besoin d'informations de cette nature et ce d'autant plus que les traitements innovants sont de plus en plus onéreux.

## **SYNDROMES MÉTASTATIQUES**

---

La caractéristique essentielle de l'évolution d'une tumeur maligne est sa capacité potentielle à être à l'origine d'une dissémination cellulaire clonale à distance du site initial. Cette éventualité, éminemment variable suivant le type, le siège et le volume des tumeurs, concerne cependant environ 50 % des patients, soit d'emblée, soit au cours de la période post-thérapeutique initiale.

## Données générales

### Épidémiologie et étiologie

Les organes sièges de localisations métastatiques sont essentiellement les os, les poumons, le cerveau et le foie. Chaque pathologie tumorale présente toutefois, en fonction de sa nature histologique et de son siège anatomique, un risque métastatique particulier pour tel ou tel organe « cible » (tableau 3.III). Localisations métastatiques les plus fréquentes en fonction du site tumoral primitif). Ainsi, les cancers développés à partir de glandes endocrines (prostate, thyroïde) ou apparentées (sein, rein) présentent un risque élevé de métastases osseuses. Les cancers digestifs ont naturellement un risque prééminent de localisations secondaires hépatiques, du fait de leur drainage sanguin veineux préférentiel par la voie porte. Les cancers du poumon ou du sein sont responsables de localisations fréquemment osseuses, cérébrales et hépatiques.

**Tableau 3.III.** Localisations métastatiques les plus fréquentes en fonction du site tumoral primitif

<i>Tumeur primitive</i>	<i>Localisations métastatiques les plus fréquentes</i>
ADK mammaire	Os, cerveau, poumon, foie, surrénale
ADK thyroïdien différencié	Os, poumon
ADK rénal	Poumon, os
ADKs digestifs	Foie, poumon
ADK prostatique	Os
Carcinome anaplasique pulmonaire	Cerveau, foie, moelle osseuse, surrénale
Carcinome épidermoïde pulmonaire	Os, foie, cerveau
Carcinome épidermoïde ORL	Poumon
Mélanome malin cutané	Foie, cerveau, poumon
Sarcomes	Poumon
Neuroblastome	Foie

### Étapes de l'extension métastatique

La constitution d'une extension métastatique, lymphatique ou sanguine, est un processus biologique complexe faisant appel à une succession d'étapes, toutes n'étant pas parfaitement connues.

#### □ Transformation, croissance locale et néovascularisation

La tumeur a besoin pour sa croissance d'une angiogénèse d'accompagnement qui est induite par de nombreuses molécules sécrétées à la fois par la tumeur et par l'organisme hôte : FGF (*fibroblast growth factor*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), ILs, angiogénine, EGF (*epidermal growth factor*), TGF  $\alpha$  et  $\beta$  (*transforming growth factor*), TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*), etc.

La néovascularisation induite est généralement riche et structurellement différente de celle des tissus normaux avec une perméabilité pariétale accrue dans les deux sens, ce qui augmente le risque de passage cellulaire dans la circulation sanguine.

#### ❑ **Invasion**

La pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux est le résultat de multiples mécanismes comme la pression mécanique, la motilité cellulaire propre (perte de l'inhibition de contact) et l'action d'enzymes protéolytiques sécrétés par la tumeur elle-même ou produits en réaction par le tissu sain environnant. Ces enzymes rentrent souvent en jeu dans les mécanismes biologiques de la coagulation sanguine avec laquelle les mécanismes métastatiques entretiennent des rapports étroits, aussi bien lors de l'invasion tumorale locale que lors de l'arrêt des cellules tumorales dans les organes cibles. Il est par ailleurs clair que toutes les cellules tumorales n'ont pas les mêmes capacités métastatiques et qu'il existe une hétérogénéité clonale intratumorale importante. Cette hétérogénéité est aggravée par la croissance tumorale qui par ailleurs augmente le nombre de cellules susceptibles d'être métastatiques et majorant ainsi le risque de pénétration endovasculaire.

#### ❑ **Extension intravasculaire**

Seule une très faible proportion de cellules tumorales engagées dans la vascularisation est susceptible d'entraîner la formation de métastases. Cette destruction cellulaire est d'origine mécanique mais surtout immunologique, les caractéristiques d'antigénicité tumorale étant déterminantes. Ainsi, si une tumeur est fortement antigénique, les possibilités métastatiques restent faibles, même s'il existe une invasion vasculaire. En revanche, si une tumeur est faiblement antigénique, ses possibilités métastatiques sont logiquement importantes.

#### ❑ **Formation des métastases**

La distinction classique entre l'extension vasculaire lymphatique et la voie sanguine ne repose pas sur une réalité physiopathologique dans la mesure où les deux réseaux sont très largement interconnectés, l'atteinte de l'un n'étant pas exclusive de l'autre. Ainsi, l'extension ganglionnaire peut être considérée comme un indicateur du risque métastatique hématogène, le prélèvement chirurgical des aires ganglionnaires de drainage d'une tumeur primitive ayant parfois pour seul but de situer le niveau de risque métastatique en l'absence de signes évidents de métastases (cancer du sein et évidemment axillaire par exemple). Par ailleurs, certaines particularités anatomiques, comme le réseau veineux prévertébral à basse pression, expliquent des topographies métastatiques électives comme les localisations osseuses vertébrales du cancer prostatique, par exemple.

#### ❑ **Tropisme métastatique**

L'hypothèse d'une sélection biologique dans l'apparition des métastases est hautement probable. Le tropisme organique de la dissémination métastatique

est différent d'un type tumoral à l'autre et fait à l'heure actuelle l'objet d'hypothèses :

- dissémination homogène dans tous les organes, mais développement uniquement dans certains sous l'influence de facteurs de croissance ou d'hormones, présents dans les organes cibles préférentiels ;
- adhésion préférentielle des cellules tumorales circulantes sur la surface endothéliale de l'organe cible (suppose des déterminants cellulaires spécifiques de l'endothélium en question) ;
- cellules tumorales sensibles à un chimiotactisme exercé par des substances solubles diffusant hors de l'organe cible et capable de favoriser l'agrégation cellulaire et son embolisation dans cet organe cible.

L'étude des différentes populations cellulaires constitutives d'une tumeur montre qu'il existe des différences génotypiques plus ou moins marquées qui feraient que seule une partie de la population tumorale a les capacités de devenir métastatique. Par ailleurs, l'état de réactivité immunologique de l'hôte influence fortement les possibilités métastatiques, les tumeurs survivant chez les patients en état de déficit immunitaire étant en règle plus agressives et plus rapidement métastatiques (sida, par exemple).

#### □ Détection et diagnostic

La survenue clinique d'une extension métastatique constitue un élément déterminant du pronostic d'une affection néoplasique, synonyme de létalité à terme dans la plupart des cas. Cependant, leur existence biologique est bien antérieure à leur diagnostic, puisque, hormis celles qui peuvent être nées d'une récurrence locale de la tumeur primitive, elles existent en fait le jour du diagnostic de la maladie initiale.

Toutefois, la mise en évidence exhaustive par une recherche systématique des métastases occultes accompagnant une tumeur apparemment isolée constitue un objectif malheureusement rarement atteint, compte tenu de l'absence de moyens complètement efficaces pour faire le diagnostic d'agrégats cellulaires métastatiques microscopiques qui ne deviendront qu'ultérieurement accessibles aux moyens disponibles de détection diagnostique. Seules les maladies s'accompagnant d'une perturbation biologique spécifique (comme certains marqueurs tumoraux) peuvent faire l'objet d'une évaluation plus performante, en remarquant cependant qu'il est alors impossible de topographier le lieu de l'extension métastatique et donc de proposer un traitement autre qu'une thérapeutique générale. Ainsi, la connaissance du risque métastatique statistique à partir d'une situation locale ou locorégionale donnée remplacera le plus souvent la mise en évidence objective des métastases redoutées. Il existe en revanche de nombreux moyens de mise en évidence des localisations métastatiques macroscopiques patentes, la connaissance des voies anatomiques de dissémination et des tropismes particuliers de chaque type tumoral permettant de focaliser l'attention diagnostique sur des organes cibles privilégiés.

Dans tous les cas, l'opiniâtreté de la recherche de localisations métastatiques doit être mise en regard des possibilités thérapeutiques curatives si le syndrome métastatique est avéré : seules certaines pathologies relativement

rare restent curables en phase de dissémination métastatique. Pour les autres types de cancers, aucune attitude systématique n'est applicable, mais un certain nombre de grandes règles sont utiles au patient :

- inutilité fréquente de la recherche d'une tumeur primitive asymptomatique en cas de métastase inaugurale, si son diagnostic n'influence pas nettement le choix thérapeutique;
- inutilité du « bilan » exhaustif de l'ensemble des localisations secondaires possibles quand elles sont asymptomatiques et sans conséquences sur le traitement immédiat d'une maladie métastatique par ailleurs avérée;
- nécessité de confronter le choix thérapeutique à la symptomatologie actuelle du patient et à l'espérance de vie raisonnable qu'il présente;
- privilégier le traitement du symptôme à celui de la maladie quand ils sont différents;
- accepter de ne pas prescrire de traitement spécifique même devant une maladie évolutive quand les effets secondaires de ce traitement sont plus importants que les symptômes actuels de la maladie;
- intégrer dans la stratégie relationnelle et thérapeutique la notion d'évolutivité de la maladie, en particulier à travers l'appréciation du délai entre primotraitement et survenue du syndrome métastatique.

### **Principes généraux de traitement**

L'existence d'une extension métastatique est le témoin d'une évolution létale à terme pour l'immense majorité des tumeurs solides de l'adulte. Les exceptions à cette règle sont représentées pour l'essentiel par les tumeurs dysembryonnaires testiculaires, les lymphomes malins, les formes différenciées paucimétastatiques (pulmonaires surtout) d'ADKs thyroïdiens, certains cancers colorectaux et certains cancers de l'enfant.

Autant le traitement d'une tumeur primitive en phase de curabilité potentielle doit obéir à des attitudes thérapeutiques codifiées précises, autant l'approche thérapeutique d'une maladie métastatique est très fréquemment individualisée. Par ailleurs, le temps écoulé entre le traitement de la maladie primitive, quand elle est précoce ce qui est le cas le plus fréquent, et l'apparition du syndrome métastatique est d'une appréciation capitale pour le choix thérapeutique ainsi que le caractère diffus ou limité voire solitaire de l'extension secondaire. Un certain nombre de symptômes sont communs à la plupart des syndromes métastatiques en particulier quand ils sont diffus : syndrome douloureux, syndrome cachectique, nausées et vomissements, anémie, infection, ils méritent tous une correction symptomatique avant tout traitement spécifique. L'existence de ces signes traduit souvent une diffusion et une évolutivité importantes de la maladie métastatique pouvant influencer l'ambition thérapeutique. En outre, il existe très fréquemment des troubles psychologiques importants à type d'anxiété, de dépression et d'insomnie, nécessitant un effort relationnel particulier aidé de prescriptions symptomatiques si besoin.

Un élément majeur est représenté par l'incertitude sur l'avenir perçue par le patient et son entourage. Il est certainement aussi maladroit d'asséner un

pronostic fatal que d'entretenir des perspectives irréalistes. Il faut se souvenir que le patient et sa famille procéderont par étapes, éventuellement asynchrones, dans leur tentative d'adaptation progressive à l'idée d'une issue fatale. Il sera donc nécessaire de répéter les conversations, idéalement en présence d'un membre de la famille proche pour éviter les discordances informatives. Cependant, il est important de rappeler que le dialogue essentiel est avec le malade lui-même et non pas avec son entourage.

### **Adénopathies métastatiques**

L'extension métastatique ganglionnaire constitue un mode de diffusion fréquent des cancers et plus particulièrement des carcinomes et des mélanomes. Elle est donc systématiquement recherchée lors de l'évaluation initiale par l'examen clinique, l'échographie, le cliché thoracique, la TDM ou l'IRM, qui permettent de mettre en évidence les adénopathies métastatiques superficielles et profondes :

- aires superficielles : examen clinique, échographie ;
- ganglions médiastinaux : cliché thoracique, scanner et, plus récemment, TEP-FDG ;
- ganglions abdominopelviques : scanner, IRM, TEP-FDG

### ***Adénopathie métastatique d'un cancer connu***

La recherche d'une localisation métastatique ganglionnaire d'un cancer connu fait partie de l'évaluation standard initiale de la plupart des néoplasies à l'exception des tumeurs primitives du SNC et de la plupart des sarcomes. Après traitement, la survenue d'une adénomégalie pose la question de son caractère métastatique ou non. Pour les aires superficielles, la PAF pour examen cytologique est le geste le plus performant éventuellement complété d'une biopsie à l'aiguille ou d'une exérèse chirurgicale en cas de négativité. Pour les aires profondes, la cytoponction ou la biopsie à l'aiguille guidée par l'image (échographie, scanner) permettent le plus souvent le diagnostic sans abord chirurgical. Il faut toutefois noter que :

- le drainage lymphatique normal a pu être perturbé par le traitement initial, exposant au risque de survenue d'une adénopathie métastatique dans un territoire anatomiquement « aberrant » et obligeant à un examen complet ;
- pour les aires ganglionnaires profondes, l'imagerie par TEP-FDG permet de distinguer les adénomégalies métastatiques des autres et surtout de révéler des anomalies de fixation en l'absence d'adénomégalie significative.

### **Métastases cérébrales**

La plupart des localisations métastatiques dans le SNC concernent le parenchyme cérébral et dans une moindre mesure les méninges. Plus rarement les localisations se font au niveau de la base du crâne ou des nerfs crâniens.

Les séries autopsiques montrent des taux de localisations encéphaliques voisins de 15 à 20 % mais qui peuvent atteindre 50 % pour certaines formes

tumorales comme les mélanomes ou les cancers bronchopulmonaires à petites cellules. Les tumeurs primitives le plus souvent en cause sont :

- les cancers bronchopulmonaires (40-50 %);
- les cancers du sein (15 %);
- les mélanomes (10 %);
- les cancers sans primitif connu (10 %).

Certaines tumeurs comme les cancers ORL, les cancers prostatiques ou cutanés épithéliaux ne donnent que très rarement des localisations métastatiques cérébrales. La voie d'extension métastatique la plus fréquente est artérielle avec un arrêt dans la microcirculation notamment au niveau de la jonction matière grise et substance blanche. Plus de 80 % des localisations sont hémisphériques, 10 à 15 % cérébelleuses.

Un patient sur deux se présente avec une localisation unique visible au scanner, ce taux se situant entre 35 et 45 % depuis l'avènement de l'IRM avec produit de contraste. La plupart des lésions sont bien circonscrites, sans infiltration endocérébrale périlésionnelle, de structure solide mais peuvent prendre un aspect kystique du fait d'une nécrose tumorale. Elles peuvent être responsables d'un syndrome hémorragique (cancer du rein, mélanome, choriocarcinome).

### **Symptomatologie**

Cliniquement, tout signe neurologique survenant chez un patient traité pour cancer ou porteur d'un cancer évolutif doit faire évoquer une localisation secondaire dans le SNC :

- céphalées, avec ou sans nausées et vomissements, dues à une HTIC;
- déficit moteur focalisé;
- troubles de la conscience;
- crises irritatives;
- ataxie.

Les symptômes sont en général d'aggravation progressive, parfois brutale lors d'une complication hémorragique. L'IRM est l'examen diagnostique le plus performant avec et sans produit de contraste, les autres explorations comme la TEP-FDG étant utiles pour distinguer dans certains cas difficiles les localisations secondaires des tumeurs primitives ou d'une radionécrose.

Quand les anomalies nodulaires constatées sont multiples, il y a peu d'ambiguïté diagnostique. En cas d'anomalie unique, le diagnostic différentiel d'abcès, d'accident vasculaire ou de tumeur primitive, peut justifier des explorations complémentaires (TEP-FDG, angiographie) avec éventuellement abord biopsique stéréotaxique ou chirurgical.

### **Traitement**

La plupart des métastases cérébrales des tumeurs épithéliales (sein, poumon) sont multiples, bilatérales et rapidement évolutives. Au-delà du traitement de l'œdème cérébral fréquent, le traitement spécifique de choix est l'irradiation

externe de l'ensemble de l'encéphale à des doses de l'ordre de 20 Gy en une semaine ou de 30 Gy en deux semaines et dix fractions, sous couvert d'un traitement anti-œdémateux essentiellement représenté par les corticostéroïdes (voir chapitre 2. Hypertension intracrânienne, p. 147). La prescription d'anti-convulsivants peut s'avérer indispensable s'il existe des épisodes critiques irritatifs avérés. La chimiothérapie par voie générale est peu efficace dans cette situation. Le pronostic dépend en grande partie de l'importance de la diffusion métastatique extracérébrale, la durée médiane de survie étant de l'ordre de trois à six mois.

Dans certains cas, le syndrome métastatique se résume à une seule localisation radiovisible. S'il n'existe pas de syndrome métastatique général majeur et si *a fortiori* le délai avec le primotraitement est long (idéalement plusieurs années), la chirurgie ou la radiochirurgie, quand elle est techniquement possible, sont les traitements de choix. L'exérèse chirurgicale doit être suivie d'une irradiation postopératoire du site tumoral en évitant l'irradiation cérébrale totale. Dans ces conditions particulières, la survie, largement fonction du type de néoplasie et de l'importance du délai entre le primotraitement et la survenue de la localisation métastatique solitaire, peut atteindre plusieurs années.

### **Méningite carcinomateuse**

Les localisations métastatiques méningées sont relativement rares (5% environ) mais constituent une éventualité non exceptionnelle dans certains types tumoraux comme les leucémies aiguës, les LMNH de haut grade, les mélanomes, les cancers pulmonaires à petites cellules et les cancers du sein. Pour les tumeurs solides, la survenue d'une méningite carcinomateuse, le plus souvent associée à une extension cérébrale et à des localisations viscérales multiples, ne laisse espérer une survie que de quelques semaines.

Cliniquement, les localisations métastatiques leptoméningées peuvent être responsables d'une symptomatologie très variée associant à des degrés divers céphalées, troubles cognitifs, déficits des paires crâniennes (diplopie), surdité, troubles de la déglutition ou de la ventilation, douleurs dorsales, troubles moteurs périphériques. Un obstacle total à la circulation du LCR peut être parfois responsable d'une HTIC et d'une hydrocéphalie. La ponction lombaire avec prise de pression, étude chimique et cytologique du LCR est le geste indispensable en sachant que moins de la moitié des patients présentent une cytologie positive. La recherche de marqueurs tumoraux dans le LCR peut améliorer cette performance médiocre. Les examens d'imagerie sont en général peu contributifs hormis la mise en évidence d'une hydrocéphalie ou d'une prise de contraste méningée diffuse à l'IRM.

Le traitement est représenté par l'irradiation qui est le moyen symptomatique le plus efficace et la chimiothérapie intrathécale (méthotrexate, cytarabine) éventuellement par le biais d'un réservoir de type Omayya relié à un cathéter intraventriculaire. La chimiothérapie par voie générale est peu efficace, hormis les hautes doses de méthotrexate qui permettent d'obtenir des concentrations efficaces dans le LCR.

## **Métastases osseuses**

Le squelette, notamment axial, est un site métastatique fréquent responsable d'une grande part de la morbidité des cancers.

### **Épidémiologie**

Le risque de métastase osseuse, éminemment variable suivant le type, le siège et le volume des tumeurs primitives, concerne cependant environ 50 % des patients, soit d'emblée, soit au cours de la période post-thérapeutique. Les séries autopsiques montrent que les localisations osseuses sont réparties entre les vertèbres, 70 %, le pelvis, 40 %, le fémur (tête), 25 %, le crâne, 15 %. Les ADKs prostatiques, mammaires, thyroïdiens, pulmonaires et rénaux présentent un risque élevé de métastases osseuses.

### **Physiopathologie**

La topographie préférentiellement axiale, vertébrale et pelvienne, des métastases osseuses est probablement due à la présence d'un plexus veineux vertébral à basse pression (réseau de Batson, anastomosé avec les réseaux porte, cave et pulmonaire) expliquant en outre la possibilité de localisations osseuses sans atteinte pulmonaire. Le mécanisme d'apparition des métastases osseuses est complexe, mais il semble acquis que leur développement initial se fasse dans la moelle rouge de l'os qui présente un lacis capillaire très riche propice à l'arrêt et au développement des cellules néoplasiques. D'autres mécanismes faisant appel à des phénomènes de chimiotactisme parfois hormonodépendants concourent au développement des métastases et à la destruction osseuse caractéristique. Les cellules tumorales sécrètent de multiples facteurs capables de stimuler l'activité des ostéoclastes (prostaglandine E, cytokines diverses) elle-même aggravée par l'action de facteurs circulants comme la PTH-rP, sécrétion paranéoplasique des cancers pulmonaires. Cette action lytique est parfois remplacée au contraire par une réaction ostéoblastique condensante comme dans les cancers prostatiques métastatiques, probablement liée aux substances sécrétées par les cellules tumorales comme l'endothéline-1.

### **Diagnostic**

#### **□ Symptômes cliniques**

La symptomatologie inaugurale des métastases osseuses est diverse, mais le plus souvent la douleur est le symptôme dominant :

- soit osseuse directe ;
- soit radiculaire (intercostale, sciatique ou crurale).

Une complication peut être révélatrice :

- fracture spontanée ;
- CML ou syndrome de la queue de cheval ;
- tuméfaction osseuse visible et palpable (côtes, sternum, tibia) ;
- hypercalcémie, altération de l'état général.

Les métastases osseuses sont généralement multiples et douloureuses, le diagnostic étant alors facile. Toutefois, dans certains cas, la découverte peut être fortuite chez un patient asymptomatique, une lésion unique soulevant alors des questions de diagnostic différentiel. Par ailleurs, les localisations osseuses peuvent survenir chez des patients porteurs d'une pathologie osseuse préexistante, comme chez la patiente âgée ostéoporotique ou chez le patient porteur d'une maladie de Paget, posant respectivement des problèmes diagnostiques avec les métastases d'un cancer du sein ou de la prostate. Dans tous les cas, l'examen clinique complet est orienté vers :

- la recherche d'une maladie primitive quand elle n'est pas déjà connue ;
- l'examen des organes susceptibles d'être le siège d'autres localisations secondaires : poumons, ganglions périphériques, foie, plèvre.

#### □ Imagerie

##### • Radiographies standards

Les clichés standards orientés par la clinique ne sont indiqués que quand aucune notion de néoplasie préalable n'existe. La radiographie standard pourra montrer :

- une ostéolyse unique ou multiple avec ou sans déformation osseuse (tassement fracturaire, rupture corticale) ;
- une ostéocondensation accentuant la trame osseuse ;
- un mélange des deux aspects.

##### • Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse aux polyphosphates marqués par le technétium  $99^m$  constitue la méthode la plus sensible dans la recherche de localisations osseuses métastatiques notamment lors du suivi d'une néoplasie connue, les clichés radiologiques n'étant alors effectués que sur les sites scintigraphiquement anormaux. Toutefois, si les anomalies radiologiques sont plus tardives que les hyperfixations scintigraphiques, elles sont cependant plus spécifiques des localisations métastatiques. En effet, l'isotope ne se fixe que sur les ostéoblastes normaux et pas sur les cellules tumorales métastatiques. Ainsi, seules les métastases responsables d'une réaction ostéoblastique normale seront capables de créer une hyperfixation scintigraphique détectable ce qui peut ne pas être le cas lors de lésions purement lytiques comme le réalise le myélome multiple ou un ADK rénal. À l'inverse, de nombreuses pathologies osseuses non tumorales sont responsables d'hyperfixations scintigraphiques : maladies métaboliques, traumatismes, infections et maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives bénignes. Ces affections entraînent un taux élevé de faux positifs justifiant un examen initial de référence dans les cancers ostéophiles (sein, prostate, thyroïde). La confrontation des scintigraphies et des clichés centrés améliore considérablement la performance diagnostique de chacune des techniques. Par ailleurs le scanner est particulièrement déterminant lors d'une anomalie osseuse unique en explorant l'extension dans l'os, l'effraction de la corticale et éventuellement l'envahissement des parties

molles adjacentes. L'exploration par IRM n'est réellement utile que dans l'étude des rapports de localisations vertébrales avec l'axe neurospinal.

#### ☐ **Biopsie osseuse**

La biopsie osseuse peut être utile, dirigée sur les anomalies précédentes, réalisée soit par méthode transcutanée soit par abord chirurgical. C'est le seul moyen de trancher entre pathologie tumorale secondaire, pathologie maligne primitive et maladie bénigne, en particulier en cas d'anomalie osseuse unique.

#### ☐ **Biologie**

Les examens biologiques utiles se résument au dosage de la calcémie et de la calciurie et à celui des marqueurs tumoraux en l'absence de tout autre élément d'orientation (ACE, PSA, CA.15-3, Tg). Par ailleurs, il existe le plus souvent un syndrome inflammatoire avec élévation de la VS et de la CRP. Des anomalies des paramètres phosphocalciques sont possibles avec hypercalciurie associée ou non à une hypercalcémie.

### **Principes de traitement**

Comme dans toute situation palliative, il est nécessaire d'évaluer le bénéfice que peut retirer le patient d'une thérapeutique au regard de ses effets indésirables. De façon générale, la présence d'une symptomatologie clinique franche est un élément majeur de décision dans la mesure où elle permet :

- de faire accepter au patient un traitement actif ;
- d'évaluer l'efficacité du traitement ;
- de moduler la prescription en fonction de l'objectif soignant.

Plus rarement, une thérapeutique peut être retenue en l'absence de symptômes :

- soit parce qu'il est prévisible qu'ils surviendront à court terme, menace fracturaire par exemple ;
- soit parce qu'il s'agit d'un syndrome paucimétastatique d'évolution lente rapprochant l'objectif thérapeutique de la « curabilité » et pouvant conduire à des options d'exérèse chirurgicale.

#### ☐ **Traitement symptomatique**

Symptôme inaugural habituel, la douleur doit être calmée par un traitement médicamenteux antalgique adapté et une irradiation antalgique (voir chapitre 3. Prise en charge de situations algiques majeures, p. 241).

##### • **Irradiation osseuse**

Il s'agit d'une irradiation palliative à but antalgique qui ne modifie cependant en rien la nécessité d'une prise en charge algologique médicamenteuse immédiate et efficace dans la mesure où l'effet symptomatique de l'irradiation est toujours différé.

*Irradiations localisées*

L'irradiation transcutanée est le moyen généralement le plus efficace pour obtenir une antalgie complète et prolongée. Le choix des techniques et des faisceaux dépend de la topographie lésionnelle, avec quelques règles générales :

- Bien que palliative, l'irradiation doit tenir compte des tissus sains inclus dans les volumes de traitement en particulier lors de syndromes métastatiques d'évolution lente. Ainsi, la géométrie et la prescription peuvent parfois se rapprocher de techniques à visée curative quand l'espérance de vie laisse largement la place à la survenue d'effets secondaires tardifs invalidants (moelle épinière, intestin grêle).
- De multiples niveaux de dose et fractionnements ont été proposés et comparés avec une efficacité antalgique voisine tant en qualité qu'en durée. Le volume de tissu sain inclus dans les champs peut faire préférer des fractions inférieures ou égales à 3 Gy pour les grands volumes (type 30 Gy en deux semaines et dix séances) et des fractions supérieures à 3 Gy pour les petits volumes (type 20 Gy en une semaine).
- Les localisations lytiques méritent en règle des doses plus importantes que les lésions condensantes si l'on veut que la période d'antalgie soit prolongée.
- L'effet antalgique, lié à la cinétique cellulaire tumorale, est le plus souvent constaté en fin d'irradiation avec poursuite de l'amélioration après son terme.
- Les syndromes métastatiques se résumant à une seule localisation osseuse d'apparition tardive par rapport au traitement de la tumeur primitive méritent un choix technique et posologique plus ambitieux de type 50-60 Gy en quatre à six semaines avec une à deux réductions de la taille des champs.

*Irradiations étendues*

Les irradiations palliatives étendues peuvent être envisagées lors de l'existence d'ostéoses secondaires diffuses comme le réalisent parfois les cancers prostatiques ou mammaires. Il est alors possible de proposer une irradiation hémicorporelle, inférieure ou supérieure, de l'ordre de 6 à 9 Gy pour l'hémicorps supérieur, en dose unique. Une telle irradiation amène une sédation rapide, en règle sous 48 heures, dans environ 70 % des cas. Il est possible de renouveler le même traitement sur l'autre hémicorps après trois semaines à un mois d'intervalle pour permettre la récupération hématologique.

**• Cas particuliers***Os long porteurs*

L'irradiation d'une lésion métastatique d'un os long porteur est susceptible d'améliorer la douleur mais est incapable avant longtemps d'assurer la solidité mécanique de l'os. De ce fait, chaque fois qu'un os long porteur (fémur, tibia) est le siège d'une destruction corticale importante, un geste chirurgical de consolidation doit être envisagé en premier lieu pour éviter la survenue d'une fracture pathologique. S'il n'y a pas de menace fracturaire, l'irradiation peut être réalisée seule en veillant cependant à ce que les zones mécaniquement critiques soient incluses dans les champs d'irradiation.

### *Vertèbres*

L'irradiation antalgique vertébrale doit être précédée d'un examen clinique minutieux à la recherche des signes prodromiques d'une CML (voir chapitre 2. Compression médullaire, p. 145) : radiculalgie impulsive, syndrome sensitif d'étage débutant, petits troubles sphinctériens. En effet, l'irradiation entraîne initialement un œdème lésionnel qui risque d'aggraver brutalement une CML débutante et de nécessiter un geste chirurgical décompressif en urgence ou un traitement cortisoné à haute dose associé à la poursuite de l'irradiation si l'on pense que la radiosensibilité tumorale permet d'espérer une levée rapide de la compression (lymphomes, carcinomes indifférenciés, plasmocytomes) ou si les symptômes s'amendent rapidement.

En l'absence de signes neurologiques autres que la douleur vertébrale, l'irradiation externe constitue le meilleur moyen antalgique et préventif de complications neurologiques éventuelles. Il est habituel de traiter un segment vertébral anatomique dans son entier (cervical, thoracique ou lombaire) et d'y délivrer des doses de l'ordre de 20 Gy en une semaine et cinq fractions ou 30 Gy en deux semaines et dix fractions.

#### • **Irradiation osseuse métabolique**

L'utilisation de strontium 89 radioactif a été récemment réintroduite dans la liste des moyens thérapeutiques depuis qu'il est possible de l'administrer par voie générale. Son indication essentielle est représentée par les ostéoses diffuses fixant fortement les analogues calciques radioactifs. Le prix de ces traitements est un des éléments limitants majeurs.

#### • **Biphosphonates**

Les biphosphonates administrés par voie parentérale constituent les moyens de choix pour réduire la résorption osseuse et l'hypercalcémie éventuelle qui en découle (voir chapitre 2. Hypercalcémie, p. 98). Il existe plusieurs composés actifs, notamment le pamidronate et l'acide zolédronique. Leur administration parentérale avec un rythme le plus souvent mensuel retarde l'évolution spontanée et diminue le risque hypercalcémique.

### □ **Traitement de la maladie primitive**

Chaque fois que possible et nécessaire, un traitement médical général de la maladie cancéreuse sera envisagé :

- certainement devant un cancer hormonodépendant : ADK de la prostate (castration chirurgicale ou chimique), du sein (anti-œstrogènes), de la thyroïde avec pour cette dernière la possibilité particulière de réaliser une radiothérapie métabolique spécifique dans le cas de formes différenciées ( $I^{131}$ );
- éventuellement dans les autres cas, sous forme d'une chimiothérapie, largement fonction du reste de l'extension métastatique et de l'état général du patient.

### Formes cliniques étiologiques

#### ❑ ADK prostatique

Cancer ostéophile, l'ADK prostatique est révélé par des métastases osseuses dans un tiers des cas, taux en diminution depuis la diffusion du dosage de principe du PSA. Volontiers condensantes, les localisations osseuses sont essentiellement axiales, pelviennes et rachidiennes. La scintigraphie osseuse est souvent spectaculaire compte tenu de la très forte réaction ostéoblastique. Elles constituent une indication d'hormonothérapie suppressive de la sécrétion d'androgènes (castration chimique et antiandrogènes) souvent associée à une irradiation antalgique.

#### ❑ Cancer du sein

Les cancers du sein sont fréquemment responsables d'un syndrome métastatique osseux qui peut parfois résumer pendant longtemps la maladie métastatique notamment dans les formes hormonosensibles survenant chez des patientes âgées. La proposition sera alors une hormonothérapie par anti-œstrogènes avec irradiation antalgique si nécessaire. Lors de l'échappement, des prescriptions hormonales dites de deuxième ligne seront possibles (aminogluthétimide, anti-aromatases).

De façon générale, lors du suivi d'un cancer du sein traité, la survenue d'un syndrome métastatique, notamment osseux, doit faire poser systématiquement la question de l'indication d'une hormonothérapie. Celle-ci ne constitue une indication recevable que si la tumeur primitive présentait une expression significative des récepteurs hormonaux cellulaires aux œstrogènes et à la progestérone.

Dans d'autres cas, le syndrome osseux s'intègre dans une maladie métastatique polyviscérale ou les localisations hépatiques, pleuropulmonaires et cérébrales font l'essentiel du pronostic et constituent alors une indication de chimiothérapie et/ou de traitement ciblé par trastuzumab (Herceptine®) en cas d'hyperexpression de l'oncogène HER/neu. Les anthracyclines sont particulièrement efficaces sur les localisations osseuses.

#### ❑ Cancer bronchopulmonaire

Pouvant être révélatrices, les localisations osseuses des cancers bronchopulmonaires concernent essentiellement les vertèbres, le squelette cervicocapulaire, le bassin. Elles sont le plus souvent lytiques ou mixtes, justifiant une irradiation antalgique et éventuellement une chimiothérapie. Dans les formes épidermoïdes, une hypercalcémie de lyse osseuse peut aggraver une hypercalcémie paranéoplasique.

#### ❑ Cancer du rein

Les cancers du rein sont ostéophiles et peuvent donner de volumineuses métastases osseuses lytiques, très vascularisées parfois même pulsatiles, rendant alors dangereux tout geste biopsique local. Le siège peut être crânien, vertébral, sternal. L'irradiation nécessite en règle des doses élevées. Dans les

## 200 *Suivi et accompagnement après le traitement*

formes d'évolution lente, unimétastiques, une résection chirurgicale de la localisation osseuse doit être envisagée.

### ☐ **Cancer de la thyroïde**

Les métastases des cancers thyroïdiens sont surtout lytiques, parfois très volumineuses, prédominant sur l'axe pelvis rachidien. Si le tissu métastatique est resté différencié, la fixation d'iode permettra un traitement par  $I^{131}$ , rarement suffisant pour les localisations volumineuses. Les formes d'évolution lente font poser la question d'une chirurgie d'exérèse dans les situations uni- ou paucimétastatiques.

### **Complications**

#### ☐ **Complications métaboliques**

Voir chapitre 2. Troubles métaboliques, hypercalcémie, p. 98.

#### ☐ **Complications fracturaires**

En règle générale, la survenue d'une fracture pathologique, parfois inaugurale, justifie un traitement orthopédique, y compris chirurgical, techniquement adapté à l'état général du patient et surtout à son espérance de vie. L'alitement prolongé entraîné par la fracture non stabilisée d'un os porteur (fémur notamment) va rapidement dégrader l'état clinique, empêcher toute prise en charge cancérologique spécifique efficace et raccourcir la survie.

#### ☐ **Complications compressives**

Voir chapitre 2. Compression médullaire lente, p. 145.

### **Métastases pulmonaires**

Elles sont parmi les éventualités métastatiques les plus fréquentes, peut-être en partie parce que les poumons sont d'exploration iconographique facile, mais surtout parce qu'ils constituent un filtre capillaire efficace.

### **Diagnostic**

Les clichés pulmonaires standards de face et éventuellement de profil peuvent faire le diagnostic de localisations métastatiques de l'ordre du centimètre à condition qu'elles soient suffisamment éloignées des régions médiastino-hilaires où le seuil de perception augmente. La TDM thoracique spiralée avec produit de contraste et «fenêtres» parenchymateuses abaisse le seuil de perception à moins de 0,5 cm. Cependant, plus le seuil de perception radiologique diminue, plus le nombre de faux positifs augmente obligeant à une grande prudence d'interprétation. L'exploration radiologique fine systématique des plages pulmonaires est utile dans l'évaluation initiale de maladies à très haut risque de localisations pulmonaires secondaires : tumeurs testiculaires, sarcomes des os ou des parties molles, tumeurs du rein, mélanomes.

La bronchoscopie avec aspiration et biopsies systématiques des éperons bronchiques permet souvent d'apporter un diagnostic indirect, en raison des lésions muqueuses associées aux nodules ronds vus sur les clichés mais souvent trop distaux pour être directement accessibles lors de l'endoscopie. Le diagnostic de nature d'un nodule pulmonaire isolé peut bénéficier d'une cytoponction transbronchique ou surtout transpariétale directe à l'aiguille fine lors d'une TDM. Par ailleurs, la réalisation d'une TEP est aujourd'hui reconnue comme l'examen le plus performant pour prédire la nature bénigne ou maligne d'un nodule parenchymateux pulmonaire isolé.

### **Traitement**

La chirurgie n'est envisageable que pour des localisations peu nombreuses, idéalement uniques, classiquement unilatérales si elles sont multiples, d'un cancer d'évolution lente et par ailleurs localement guéri sans autre extension métastatique (sarcomes). Il est très important de rappeler que les localisations pleuropulmonaires des lymphomes, des tumeurs germinales ou du choriocarcinome placentaire sont souvent curables par chimiothérapie, cette fois selon des protocoles intensifs. Enfin, les localisations métastatiques micronodulaires (miliaire) d'un carcinome thyroïdien bien différencié peuvent être guéries par l'administration de doses thérapeutiques d'iode radioactif. Dans tous les autres cas, la chimiothérapie est souvent proposée, associée éventuellement à l'irradiation à visée antalgique et décompressive.

### **Métastases hépatiques**

Les métastases hépatiques sont particulièrement fréquentes dans les cancers colorectaux (60 % des patients), les cancers du sein, du poumon et les mélanomes malins. Cette fréquence s'explique par la richesse de la vascularisation hépatique qu'elle soit artérielle ou veineuse porte. Cette dernière rend compte du tropisme métastatique préférentiellement hépatique des cancers digestifs.

### **Diagnostic**

Si l'échographie reste l'examen de débrouillage le plus simple, le scanner et l'IRM permettent le diagnostic d'environ deux tiers des métastases hépatiques, l'amélioration de ce taux faisant appel à des techniques spécialisées comme l'angioscanner, la portographie scanner et l'échographie hépatique peropératoire (tableau 3.IV. Localisations intra-hépatiques : diagnostics différentiels les plus fréquents). Compte tenu du « bruit de fond » hépatique la TEP-FDG est peu performante pour le diagnostic de localisations secondaires hépatiques mais est en revanche très utile pour rechercher d'éventuelles lésions métastatiques en dehors du foie. Le doute diagnostique nécessite parfois la réalisation d'une ponction cytologique ou d'une ponction biopsique sous échographie ou sous contrôle laparoscopique. Les modifications des tests biologiques hépatiques sont tardives, témoignant souvent de métastases nombreuses et/ou volumineuses (LDH, phosphatases alcalines, gamma GT). L'ACE n'est éventuellement utile que dans le suivi des cancers colorectaux.

**Tableau 3.IV.** Localisations intra-hépatiques : diagnostics différentiels les plus fréquents

<i>Technique d'imagerie</i>	<i>Lésions bénignes</i>	<i>Lésions malignes</i>
IRM T2	Vaisseaux	Localisations métastatiques de petite taille
	Hémangiomes	Tumeur métastatique hypervasculaire (tumeur insulaire pancréatique, rein, carcinoïde)
	Kystes biliaires	Métastase kystique ou hypervasculaire
Scanner	Infiltration graisseuse	Métastases, hépatocarcinome
	Adénome	Métastase, hépatocarcinome
	Abcès	Métastase nécrotique
Porto-scanner	Hémangiome	Métastase
Angio-scanner	Hyperplasie localisée	Métastase
	Hémangiome	Métastase

**Traitement**

Seule une localisation métastatique isolée (à la rigueur moins de quatre lésions, mais dont la topographie est compatible avec une hépatectomie partielle) d'un ADK colorectal par ailleurs contrôlé, survenant suffisamment longtemps après le primotraitement, constitue une bonne indication de résection chirurgicale des localisations secondaires hépatiques avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 30 %. Après résection, le foie reste le site essentiel des récidives dans un cas sur deux.

La chimiothérapie par voie générale permet d'obtenir des taux de réponses voisins de 50 % pour les cancers du sein, de l'estomac et du colon. Le choix des médicaments dépend de la nature de la lésion primitive. L'administration directe de la chimiothérapie dans l'artère hépatique permet d'obtenir des taux de réponses supérieurs à ceux constatées après chimiothérapie par voie générale, sans que l'impact sur la survie des patients soit clairement démontré et au prix de complications parenchymateuses (syndrome rétentionnel, sclérose biliaire) dans un tiers des cas.

L'embolisation artérielle est envisagée pour les tumeurs hépatiques secondaires très vasculaires comme les tumeurs neuroendocrines ou les localisations secondaires intrahépatiques des hépatocarcinomes. La technique peut faire appel à de multiples vecteurs (lipiodol, microsphères biodégradables) dont certains sont porteurs de médicaments cytotoxiques (chimio-embolisation) concentrant les effets secondaires toxiques au seul foie. Il existe plusieurs autres techniques visant à la destruction des localisations secondaires hépatiques : cryochirurgie nécessitant une laparotomie, radiofréquence entraînant la destruction cellulaire par hyperthermie et pouvant être réalisée par abord transcutané à la condition que les cibles métastatiques aient un

diamètre maximal de 3 cm. Enfin, l'injection guidée par échographie d'éthanol et l'irradiation hépatique partielle peuvent être utilisées à titre symptomatique, notamment antalgique.

## LYMPHŒDÈME DE MEMBRE

---

Le lymphœdème consiste en une accumulation de lymphe dans les espaces tissulaires interstitiels notamment sous-cutanés due à un dysfonctionnement du réseau lymphatique pouvant compliquer l'évolution d'un cancer ou son traitement. Cet œdème entraîne une exsudation protéique, une réaction inflammatoire chronique et une évolution spontanée vers la fibrose. Il a des conséquences physiques et psychologiques invalidantes pour les patients qui en sont atteints.

### Pathogénie et formes cliniques

Le réseau lymphatique comprend des vaisseaux superficiels dermiques qui se drainent dans des vaisseaux plus volumineux situés dans les espaces sous-dermiques. Ces vaisseaux suivent le réseau veineux avant de se jeter dans le réseau sous-cutané qui est doté de muscles pariétaux et de valves. L'ensemble du réseau conduit un flux centripète qui converge vers la région sous-clavière pour se jeter dans le réseau veineux, le plus souvent à gauche.

Les œdèmes constatés en cancérologie sont habituellement secondaires à une obstruction ou à une interruption du réseau lymphatique de drainage d'un membre ou d'une zone anatomique particulière notamment au niveau des relais ganglionnaires sièges d'une pathologie tumorale, infectieuse ou cicatricielle après chirurgie d'exérèse. La constitution de l'œdème associe fréquemment un trouble du drainage veineux notamment au niveau des membres. Il existe plusieurs cinétiques d'apparition d'un lymphœdème :

- Lymphœdème d'apparition rapide dans les jours suivant une intervention chirurgicale qui a interrompu le réseau lymphatique ou lésé le réseau veineux satellite. Cet œdème est habituellement modéré et transitoire répondant en 1 à 2 semaines à la surélévation du membre et à la sollicitation musculaire qui procure un effet de pompe.
- Lymphœdème apparaissant dans les semaines suivant une intervention chirurgicale donnant un membre tendu, chaud et érythémateux pouvant correspondre à une lymphangite ou à une phlébite sans qu'il y ait obligatoirement une thrombose veineuse sous-jacente. La surélévation du membre et la prescription d'anti-inflammatoires sont habituellement suffisantes pour réduire l'œdème. La survenue d'un œdème chronique n'est pas inévitable.
- Lymphœdème aigu prenant une forme érysipéloïde après une piqûre d'insecte, une brûlure ou une blessure mineure notamment au niveau de la main. Il survient habituellement sur un œdème chronique qui devient érythémateux, très tendu, douloureux, chaud et nécessite surélévation du membre et antibiothérapie. Les massages compressifs, pneumatiques ou manuels sont alors contre-indiqués.

- Lymphœdème chronique d'apparition progressive, de loin la forme la plus commune, survenant habituellement 18 mois à 2 ans après le traitement initial. Le site le plus fréquemment concerné est le membre supérieur après traitement d'un cancer du sein avec une incidence variable suivant la procédure thérapeutique (étendue de l'évidement axillaire, irradiation postopératoire axillaire ou non), de l'ordre de 10 à 20 %, avec une incidence croissante au fil du temps. Cette incidence est encore plus élevée lors du traitement d'adénopathies métastatiques inguinales par association radiochirurgicale où le risque d'œdème est alors supérieur à 60 %.

## Diagnostic

Le diagnostic peut-être évident à la simple inspection, mais il est souvent utile de recourir à la mesure, comparative avec l'autre côté, de la circonférence du membre à des niveaux équivalents (15 cm au-dessous et au-dessus du pli du coude par exemple). Un débat persiste pour fixer les écarts de mensuration définissant l'existence ou non d'un œdème. La plupart des patients, même avec un œdème minime, se plaignent d'une sensation de lourdeur du membre avec parfois une symptomatologie de tension douloureuse diffuse. Des antécédents de blessure cutanée, parfois minime, doivent être recherchés.

## Prise en charge

### Prévention

La connaissance des facteurs de risque peut aider à la prévention de l'œdème : obésité, diabète, hypertension, antécédents de phlébite, immobilité, antécédents d'association radiochirurgicale axillaire ou inguinale. Les patients doivent être informés du risque d'œdème et des précautions à prendre pour éviter son apparition ou son aggravation et notamment les conseils d'exercice physique qui favorisent le drainage par le seul jeu musculaire et qui peuvent commencer immédiatement après la chirurgie. Il est également important d'attirer leur attention sur les signes de début comme une sensation de tension, de pesanteur, l'apparition de difficultés à se chausser, d'une bague devenant compressive qu'il est d'ailleurs déconseillé de porter du côté lésionnel, de douleurs, d'une rougeur, de signes d'infection notamment distale (ongles, espaces interdigitaux).

### ☐ Conseils de prévention

- Surélever le membre au-dessus du niveau du cœur aussi souvent que possible, hygiène quotidienne rigoureuse des extrémités, éviter les blessures et les infections au niveau du membre concerné.
- Membre supérieur : port de gants pour le jardin et la cuisine, de dé pour la couture, soins prudents des ongles, refuser tout prélèvement (y compris piquûre du bout du doigt) ou injection intraveineuse du côté lésionnel, porter les sacs du côté opposé, se servir du côté opposé pour vérifier la température (eau du bain, cuisine).

- Membre inférieur : port de chaussures fermées, pieds propres et secs avec chaussettes en coton, soins prudents des ongles avec consultation chez un podologue dès qu'il existe un risque d'ongle incarné ou d'infection, ne pas croiser les jambes en position assise, éviter les bandages élastiques ainsi que les chaussettes et bas pourvus d'élastiques, ne pas rester dans la même position assise plus de 30 minutes.
- Dans tous les sites : éviter les expositions solaires fortes, soigner les blessures cutanées après lavage à l'eau et au savon avec une pommade antibiotique, utiliser des gazes plutôt que des pansements adhésifs en évitant toute striction circonférentielle, éviter l'exposition à la chaleur ou au froid intenses, les efforts continus et prolongés sollicitant le membre concerné, les pressions, les bijoux et les vêtements constrictifs.

### Traitement

Il existe plusieurs moyens thérapeutiques du lymphœdème chronique.

#### ☐ Traitement physiothérapique

Le traitement associe l'élévation aussi fréquente que possible du membre atteint, le drainage lymphatique manuel, à préférer aux méthodes pneumatiques souvent peu efficaces et parfois nocives, et le port de bandages multicouches de contention couvrant l'ensemble de la zone œdématiée.

#### ☐ Traitement médicamenteux

L'antibiothérapie, locale et souvent générale, est indiquée chaque fois qu'il existe un risque et *a fortiori* des signes patents de cellulite ou de lymphangite. Elle est classiquement dirigée préférentiellement contre le streptocoque (pénicilline G 16 Mu/j IV pendant 15 jours, bipénicilline 2 Mu/j IM, ou administration *per os* de macrolide ou de synergistine). Compte tenu de la fréquence des cellulites dues à des germes autres que *Streptococcus pyogenes*, une antibiothérapie active contre *Staphylococcus aureus* (pénicilline M, aminosides, vancomycine) et éventuellement les germes anaérobies (métronidazole) est à envisager au moindre doute.

Pour ce qui est de l'œdème chronique, les diurétiques, les anticoagulants, l'acide pantothénique, la hyaluronidase n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité. En revanche s'il existe des signes de thrombose veineuse objectivés par un examen doppler, les traitements physiothérapiques doivent être suspendus et des anticoagulants prescrits.

### Complications

Les tissus œdématiés peuvent être le siège de complications dues à la compression lors de l'immobilité avec un risque important de nécrose et d'escarre notamment au niveau des saillies osseuses. Des soins préventifs de ces complications nécrotiques sont à mettre en œuvre chaque fois que ce risque existe. Il existe une complication rare du lymphœdème chronique, représenté par le développement d'un lymphangiosarcome, souvent plus de

10 ans après le traitement initial (sarcome de Stewart-Treves). Cette tumeur est en général de très mauvais pronostic.

L'existence d'un œdème constitue toujours une situation d'inconfort physique mais aussi souvent psychologique et parfois social. Un conseil psychologique spécialisé, des groupes de parole et parfois un traitement pharmacologique psychotrope peuvent être utiles.

## **ASTHÉNIE POST-THÉRAPEUTIQUE** ---

Certains patients qui ont achevé leur traitement depuis plus de 6 mois et qui ne présentent aucune pathologie évolutive souffrent cependant d'une fatigue chronique qui peut être invalidante et les empêcher de retrouver une qualité de vie personnelle, familiale, sociale et professionnelle comparable à ce qu'elle était avant le diagnostic de cancer et son traitement. Il est évident que les éventuelles causes identifiables sont différentes de celles rencontrées chez les patients en cours de traitement ou présentant une maladie évolutive (voir chapitre 2. Asthénie, p. 66).

La fréquence de ce symptôme atteint 50 % chez les patients ayant fait l'objet d'une greffe de moelle osseuse et est de l'ordre de 30 à 40 % chez les patientes traitées pour cancer du sein. La fatigue ressentie évolue habituellement pendant des mois et des années et peut être toujours présente 10 ans après le traitement initial. Même si les facteurs psychologiques peuvent apparaître prééminents, ils ne constituent pas l'explication univoque, une évaluation médicale complète étant nécessaire pour le diagnostic initial. Dans bon nombre de cas, aucune explication objective n'est retrouvée, la persistance du symptôme même longtemps après le traitement ne devant pas faire porter un diagnostic « par défaut » de syndrome « anxiodépressif » dont le traitement médicamenteux éventuellement inapproprié risque en fait d'aggraver la symptomatologie.

## **TROUBLES SEXUELS APRÈS TRAITEMENT** ---

### **Incidence et types de troubles**

La sexualité est un comportement complexe présentant un grand nombre de formes en fonction des individus, de leur(s) partenaire(s), de leur sexe, de leur âge, de leur culture et de leur spiritualité. La fréquence estimée des troubles sexuels après traitement varie de 40 à 100 % en fonction des pathologies et des types de prise en charge, les patientes traitées pour cancer du sein présentant par exemple des difficultés sexuelles dans la moitié des cas environ.

Les causes les plus fréquentes de troubles sexuels sont l'absence de désir dans les deux sexes, la dyspareunie chez la femme, le dysfonctionnement érectile chez l'homme. Une éjaculation rétrograde chez l'homme, une anorgasmie dans les deux sexes peuvent être également en cause. La suppression de la fonction

ovarienne (chimiothérapie, radiothérapie) est une source fréquente de troubles sexuels notamment quand un traitement substitutif ne peut pas être prescrit.

Dans la plupart des cas, les troubles sexuels n'ont pas tendance à s'amender au cours des premières années post-thérapeutiques comme les autres effets secondaires mais au contraire tendent à se titulariser voire à s'aggraver, entraînant une détérioration sensible de la qualité de vie des patients. L'absence fréquente de verbalisation spontanée et donc de prise en charge adaptée confine alors le patient ou la patiente dans son mal-vivre.

## **Facteurs influençant la fonction sexuelle**

Les causes des troubles sexuels sont multifactoriels, physiques et psychologiques. Les facteurs physiques sont nombreux : fatigue, douleur, effets secondaires spécifiques des traitements. Les facteurs psychologiques comprennent les croyances erronées vis-à-vis des causes du cancer, le sentiment de culpabilité découlant de ces croyances, les syndromes anxiodépressifs, les modifications de l'image corporelle et de l'estime de soi, la peur ou l'éloignement affectif du partenaire, entre autres. L'âge est souvent invoqué comme une cause de dysfonctionnement sexuel, ce qui ne correspond pas à la réalité des résultats obtenus lors d'études comportementales systématiques.

## **Effets secondaires sexuels des traitements**

### ***Effets secondaires sexuels et chirurgie***

#### **☐ Cancer du sein**

Beaucoup de travaux ont été consacrés à l'impact sur la fonction sexuelle du traitement des cancers du sein d'où il ressort que les chirurgies conservatrices ou reconstructrices entraînent moins d'effets secondaires sexuels que la mastectomie totale sans reconstruction et que la chimiothérapie aggrave les dysfonctionnements sexuels.

#### **☐ Cancer colorectal**

Les complications sexuelles et urinaires sont classiques après l'exérèse chirurgicale d'un cancer rectal ayant entraîné des lésions de l'innervation autonome. L'importance des troubles sexuels séquellaires dépend du type de chirurgie réalisée c'est-à-dire du plan choisi pour la dissection, du degré de préservation des nerfs et de l'étendue de la dissection pelvienne. L'existence d'une colostomie peut constituer un obstacle à la reprise d'une vie sexuelle gratifiante.

#### **☐ Cancer de la prostate**

Il existe un débat sur l'incidence comparative des différents moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement des cancers prostatiques : prostatectomie radicale, irradiation externe et curiethérapie. Après chirurgie radicale, le taux de conservation de la fonction érectile varie entre 10 et 40 %, l'adjonction de la technique de préservation nerveuse, réalisée par une équipe entraînée,

augmentant considérablement ces chiffres (60 à 80 % de conservation érectile), au prix cependant d'une sélection des patients. La curiethérapie semble offrir des résultats équivalents à la chirurgie avec préservation nerveuse. L'adjonction d'une hormonothérapie dégrade bien entendu les résultats.

#### □ **Autres tumeurs pelviennes**

La réalisation d'une hystérectomie radicale comportant une collerette vaginale entraîne fréquemment une difficulté orgasmique et une dyspareunie du fait du raccourcissement vaginal, associées à un désintérêt sexuel et à une diminution de la lubrification. Après colpectomie étendue voire totale, les techniques de reconstruction vaginale peuvent produire une restauration fonctionnelle satisfaisante chez certaines patientes.

#### ***Effets secondaires sexuels et chimiothérapie***

La chimiothérapie entraîne habituellement une perte du désir sexuel et une raréfaction des rapports, aussi bien chez la femme que chez l'homme. Les différents symptômes fonctionnels chimio-induits (nausées, vomissements, diarrhée, mucite, amaigrissement, asthénie), l'alopecie, la perte des poils pubiens, concourent pour détourner les patients de toute activité sexuelle. Par ailleurs la chimiothérapie entraîne une sécheresse vaginale chez la femme responsable de dyspareunie, les effets de suppression de la fonction ovarienne détériorant encore la vie sexuelle (atrophie muqueuse, perte d'élasticité, diminution de la lubrification, infections urinaires plus fréquentes). Quand une supplémentation hormonale est possible, elle améliore sensiblement le désir et le confort sexuel. Chez l'homme, la chimiothérapie a en général peu d'effets sur la fonction érectile hormis la baisse de la libido pour des raisons psychologiques. Les chimiothérapies neurotoxiques entraînent rarement des effets secondaires détériorant l'érection et/ou l'éjaculation.

#### ***Effets secondaires sexuels et radiothérapie***

Les effets de la radiothérapie abdominopelvienne comme l'asthénie, les nausées, la diarrhée interfèrent négativement avec la vie sexuelle. Chez la femme, l'irradiation pelvienne entraîne une vulvovaginite aiguë inconfortable, et à terme une fibrose atrophique peut survenir, alors responsable d'une sténose annulaire ou tubulaire rendant les rapports sexuels douloureux. La suppression de la fonction ovarienne ajoute sa symptomatologie propre. L'utilisation régulière de dilatateurs, la reprise progressive d'une activité sexuelle, la substitution hormonale, évitent un arrêt définitif de toute activité sexuelle. Chez l'homme, comme chez la femme, la radiothérapie pelvienne entraîne des dégâts au niveau de la vascularisation artérielle terminale susceptibles d'aggraver l'évolution fibrotique et de compromettre chez l'homme la fonction érectile.

#### ***Effets secondaires sexuels liés à l'hormonothérapie***

L'hormonothérapie des cancers prostatiques ayant pour but principal d'annihiler toute sécrétion d'androgènes, les conséquences sont une baisse majeure

de la libido, des troubles de l'érection et des difficultés à atteindre l'orgasme. Le tamoxifène prescrit à titre adjuvant dans certains cancers du sein n'entraîne généralement pas d'effets délétères directs perceptibles sur la fonction sexuelle dans la mesure où il agit comme un œstrogène faible sur le tractus génital féminin.

## Facteurs psychologiques

Un certain nombre de patients attribuent la survenue d'un cancer à des épisodes de leur vie passée y compris sexuelle et pensent par ailleurs que la poursuite d'une activité sexuelle peut être à l'origine d'une récurrence de leur tumeur. Ces croyances sont plus particulièrement fréquentes chez les patients traités pour cancer pelvien et en particulier chez les patientes traitées pour cancer du col utérin dans la mesure où le rôle des infections génitales notamment virales est aujourd'hui largement connu dans le grand public. Le sentiment de culpabilité et la crainte d'une transmission du cancer qui peuvent en découler sont des obstacles à la reprise d'une activité sexuelle normale. Une information complète et adaptée s'avère dans tous les cas nécessaire.

La dépression s'accompagne fréquemment d'une diminution de la libido et du plaisir sexuel (voir chapitre 2. Troubles psychologiques, p. 152). Certains patients peuvent préférer mettre en avant ces symptômes plutôt que d'avouer qu'ils se sentent déprimés. Inversement, la prescription de certains antidépresseurs ayant des effets négatifs sur la fonction sexuelle est à éviter.

Les modifications de l'image corporelle influencent la vie sexuelle comme par exemple la mastectomie totale. Même si les traitements conservateurs sont en règle associés à une vie sexuelle plus épanouie, il est toutefois difficile de mettre en évidence des différences majeures en termes d'effets sur la fonction sexuelle qui reste perturbée chez près d'une femme sur deux. La présence d'une stomie a régulièrement un impact négatif, même s'il existe des stratégies comportementales permettant d'en atténuer les conséquences.

Le stress occasionné par le diagnostic et le traitement d'un cancer peut entraîner des tensions au sein du couple avec les conséquences sexuelles qui peuvent en découler. Toutefois, si le patient ou la patiente avait une image positive de la sexualité avant le traitement, la probabilité du retour à une vie sexuelle est élevée et inversement.

## Évaluation de la fonction sexuelle

Il n'existe pas de démarche codifiée pour évaluer la fonction sexuelle dans de telles circonstances. Toutefois, si le praticien n'est pas lui-même à l'aise avec ces questions, il est rare qu'il les suscite. Dans ce cas-là, il doit au moins être en mesure d'offrir à son patient la possibilité d'aborder ce sujet avec un autre interlocuteur. La vie sexuelle étant un indicateur important de la qualité de vie globale, les consultations de suivi post-thérapeutique constituent des occasions privilégiées pour en effectuer l'évaluation. Il est cependant fréquent que les consultations oncologiques spécialisées ne soient pas assez longues pour aborder correctement ces problèmes qui peuvent alors être utilement discutés

lors d'une consultation complémentaire avec un autre membre de l'équipe (infirmière, psychologue, éventuellement sexologue) mais aussi bien sûr avec le médecin traitant. Il est très souvent utile de disposer d'un réseau de compétences multiples compte tenu de l'intrication des causes possibles de dysfonctionnement sexuel : psychologue/psychiatre orienté en sexologie, gynécologue familier de l'hormonothérapie et de la dyspareunie, urologue/andrologue, spécialiste de la fertilité, etc.

### ***Éléments généraux d'évaluation***

#### **☐ État actuel**

L'évaluation doit concerner le désir spontané d'activité sexuelle, l'influence d'une stimulation sexuelle sur la sensation de plaisir, chez l'homme la capacité d'érection suffisamment ferme et prolongée pour une pénétration et chez la femme le degré d'expansion et de lubrification vaginales, la capacité à atteindre un orgasme et les moyens pour l'obtenir y compris en dehors d'un rapport sexuel, l'éventualité de douleurs lors de l'activité sexuelle (Où?, Quand?, Comment?), et enfin les prises médicamenteuses en cours.

#### **☐ État antérieur avant le diagnostic de cancer et son traitement**

L'évaluation de la vie sexuelle avant le diagnostic et le traitement du cancer est un élément majeur de l'appréciation d'un éventuel trouble sexuel post-thérapeutique. L'interprétation de l'évaluation rétrospective donnée par le patient ou la patiente doit toutefois rester prudente.

### ***Évaluation psychosociale***

Le patient peut ou non avoir un partenaire disponible lors de l'évaluation, l'absence de partenaire ne devant pas forcément faire négliger l'éventualité de troubles sexuels. La qualité de la relation avec le partenaire a évidemment une importance capitale avec la constatation relativement fréquente d'une appréhension, voire d'un rejet de toute activité sexuelle de la part du partenaire pouvant rentrer dans le cadre plus vaste d'un éloignement voire d'un abandon. Le niveau d'anxiété, de dépression ou de tout autre trouble psychologique est un élément important de l'évaluation ainsi que la prise éventuelle de psychotropes dont certains ont un impact direct sur la fonction sexuelle.

### ***Évaluation médicale***

Des pathologies associées peuvent aggraver le dysfonctionnement sexuel comme le diabète, l'hypertension artérielle, l'insuffisance circulatoire ou respiratoire, l'obésité, entre autres. Les habitudes de vie quotidienne comme le tabagisme ou l'alcoolisme sont des facteurs de dégradation de la fonction sexuelle notamment chez l'homme. De nombreux médicaments utilisés à titre de traitements symptomatiques sont susceptibles d'avoir une incidence négative sur la fonction sexuelle comme les opioïdes, les antidépresseurs tricycliques ou ceux inhibants la recapture de la sérotonine (ISRS).

## Traitement

Il existe peu de programmes thérapeutiques spécifiquement orientés vers la prise en charge des troubles sexuels chez les patients traités pour cancer. La plupart des patients sont inquiets vis-à-vis de leur premier rapport sexuel après le traitement et peuvent avoir tendance à l'éviter. Il est nécessaire de rassurer le ou la patiente et notamment de le ou la persuader que si le premier rapport est difficile ou non gratifiant, cela n'est pas définitif et que par ailleurs il existe une vie sexuelle en dehors de rapports complets s'ils s'avèrent impossibles. Une conversation avec le couple est alors tout à fait utile pour les inciter à reprendre une relation de proximité, sensuelle, sans qu'elle soit forcément d'emblée sexuelle.

Si une érection suffisante n'est pas possible et/ou si le rapport vaginal est douloureux, des alternatives comme le massage sensuel peuvent être recherchées pour éviter que la peur d'un échec détériore durablement la relation. Par ailleurs, l'autostimulation ou la masturbation peuvent être pour certains une façon plus confortable et moins stressante de revenir progressivement vers une sexualité partagée. Pour les couples capables d'avoir des rapports complets, les positions qui ne pèsent pas sur les cicatrices ou les stomies et qui permettent de contrôler la pénétration sont à privilégier. En cas de stomie, la poche doit être vidée avant les rapports, la technique d'irrigation colique permettant de ne porter qu'un obturateur de colostomie.

Les troubles de l'érection sont les troubles les plus fréquemment rencontrés chez les hommes traités pour cancer. Si les difficultés à avoir des rapports complets constituent une gêne persistante à la vie du couple et que les autres substituts possibles sont refusés ou insatisfaisants, il existe un éventail de possibilités thérapeutiques dépendant des causes et de l'importance du trouble fonctionnel. Le nombre de patients sollicitant une aide a augmenté depuis la diffusion du sildénafil (Viagra®) dont l'efficacité est maximale en cas de troubles partiels de l'érection. Ainsi, environ 3/4 des patients ayant subi une prostatectomie avec préservation nerveuse sont capables de rapports complets avec l'aide du sildénafil, 15 % pour ceux qui n'ont pas bénéficié de cette technique conservatrice. Après curiethérapie ces chiffres atteignent 85 à 90 %. Il existe trois molécules inhibitrices des phosphodiésterases de type 5 (PDE-5) disponibles aujourd'hui en France : le sildénafil (Viagra®), le vardénafil (Lévitra®) et le tadalafil (Cialis®), d'efficacité voisine dans la correction des troubles de l'érection. La contre-indication majeure est la prise simultanée de dérivés nitrés ou d'alphabloquants. Ces molécules ont considérablement réduit les indications d'injections intracaverneuses qui peuvent toutefois constituer un complément utile en cas d'efficacité partielle des inhibiteurs de PDE-5.

Quand les patientes présentent des difficultés sexuelles dues à une baisse de la lubrification vaginale, par exemple lors d'une impossibilité à un traitement hormonal substitutif, la prescription d'humidificateurs vaginaux comme le Replens® ou de lubrifiants aqueux est souvent utile. Quand une prescription hormonale est possible, on peut adjoindre au traitement substitutif un anneau vaginal siliconé permettant la libération lente d'œstradiol (Estring®) ou conseiller l'utilisation locale de promestriène (Colpotrophine®) ou d'œstradiol

(Vagifem®). Les patientes présentant une sténose et/ou un raccourcissement vaginal après traitement pelvien peuvent bénéficier de l'insertion endovaginale régulière de dilateurs de diamètre croissant associée à des lubrifiants. Bien souvent, la verbalisation des problèmes par le ou la patiente, la remise de documents informatifs, le recours si besoin à un professionnel de la sexologie sont indispensables.

## COMPLICATIONS TARDIVES DES TRAITEMENTS

L'ensemble des traitements cancérologiques est susceptible d'entraîner l'apparition d'effets secondaires tardifs, alors souvent graves. Les traitements cytotoxiques spécifiquement cancérologiques, radiothérapie et chimiothérapie, ont l'essentiel de la responsabilité dans la survenue de ces complications tardives, même si la chirurgie peut y contribuer soit parce qu'elle est radicale soit parce que ses effets propres sont majorés par ceux des autres traitements.

Il a été longtemps considéré que la gravité potentiellement létale des cancers justifiait amplement le recours à des traitements ou à des associations de traitements générateurs d'un taux élevé de complications graves. C'est ainsi que tout au long de la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, la chirurgie et/ou la radiothérapie ont été utilisées, chacune isolément ou en association, de façon maximaliste, entraînant l'apparition de séquelles majeures irréversibles comportant souvent une menace vitale propre. Depuis que plus de 50 % des patients porteurs d'un cancer en sont guéris et que très souvent la survie de ceux qui ne sont pas guéris s'étend sur plusieurs années, le niveau de risque des complications tardives et les raisons de leur survenue ont été mieux évalués et intégrés dans la conception des plans thérapeutiques.

La notion d'index thérapeutique est devenue aujourd'hui un des éléments clefs de la stratégie thérapeutique en cancérologie, permettant de définir schématiquement trois catégories de situations :

- cancers de curabilité élevée pour lesquels la réduction du risque d'effets secondaires indésirables, aigus et tardifs, à performance thérapeutique constante, est un des objectifs majeurs (MdH, cancers testiculaires, petits cancers du col, du sein, du rectum, par exemple);
- cancers de curabilité aléatoire, en règle générale localement avancés, pour lesquels, sans qu'ils soient pour autant systématiquement justifiés, les effets secondaires indésirables sont souvent inévitables en raison de la difficulté d'obtention de la curabilité obligeant à utiliser les moyens thérapeutiques au maximum de leur efficacité et donc parfois de leur toxicité aiguë mais aussi tardive;
- cancers de curabilité très improbable, essentiellement représentés par les formes métastatiques, pour lesquelles la survenue d'effets secondaires post-thérapeutiques graves est inacceptable au regard du pronostic global et de l'objectif de qualité de survie.

Plusieurs éléments constants complètent les arguments de décision :

- l'association de traitements différents, si elle apporte souvent un gain de performance par rapport à une monothérapie, comporte toujours un risque d'accentuation des effets secondaires propres à chaque thérapeutique, cette accentuation étant maximale si chaque thérapeutique est réalisée de façon radicale (association radiochirurgicale par exemple);
- dans le cadre des traitements cytotoxiques spécifiques, il est connu depuis longtemps que la radiothérapie entraîne des effets aigus résolutifs et rarement graves mais qu'elle comporte en revanche des risques de complications tardives qui sont, elles, définitives; à l'inverse, la chimiothérapie a été considérée jusqu'à il y a peu comme responsable d'effets aigus parfois majeurs mais sans risque de complications tardives; on sait aujourd'hui qu'il n'en est rien et que les deux traitements comportent chacun des risques tardifs sérieux et que leur association aggrave ces risques (effets délétères sur les organes cibles, risque accru de cancers induits);
- Le risque de survenue d'effets secondaires tardifs peut s'étaler sur plusieurs décennies en particulier pour ce qui concerne les cancers induits; ainsi, le bénéfice réel de telle ou telle stratégie thérapeutique ne peut être clairement affirmé qu'après l'observation d'un double délai, le premier lié à la période de risque de récurrence de la maladie traitée, l'autre fonction de la période de risque de survenue de complications graves.

### Schéma général de survenue des effets tardifs

Les effets induits par l'irradiation mais aussi par les médicaments cytotoxiques entraînent successivement :

- une phase aiguë, per ou immédiatement post-thérapeutique, dont la précocité et l'intensité dépendent essentiellement de la dose, du volume et/ou du type de tissu concerné, de la fraction cellulaire en activité mitotique et de son rythme de division; cette phase est en règle spontanément réversible en quelques jours ou en quelques semaines;
- une phase subaiguë ou chronique, survenant quelques semaines ou plusieurs années après, associant atrophie cellulaire et troubles vasculaires, tous deux irréversibles.

Chacune de ces phases peut être cliniquement perceptible ou non, suivant l'organe considéré et/ou l'importance des dégâts. Tout fait nouveau comme par exemple un nouveau traitement, irradiation après chimiothérapie ou chimiothérapie après irradiation, est susceptible d'aggraver la pente évolutive spontanée de ces séquelles et ainsi de les faire passer d'une situation infraclinique à une expression clinique évidente. Ainsi, l'administration d'une chimiothérapie lors d'un fait nouveau cancérologique chez un patient ayant fait l'objet initialement d'une irradiation a souvent pour effet de faire réapparaître les effets aigus de la radiothérapie dans les volumes précédemment irradiés et d'aggraver le niveau préalable d'effets chroniques (voir chapitre 2. Effets tégumentaires des traitements, p. 85). L'inverse est également vrai, l'irradiation après chimiothérapie comportant souvent une accentuation des effets aigus et la majoration des effets tardifs par rapport à un traitement isolé.

## Organes critiques

Il ne sera abordé ici que les effets des traitements cytotoxiques sur les organes dont les lésions comportent des conséquences majeures sur la qualité de vie voire sur la survie des patients traités. Dans chaque cas, les effets liés à l'irradiation sont mieux documentés que ceux de la chimiothérapie en raison du recul plus important et de la possibilité d'établir des relations dose-effet précises.

### **Cœur**

#### **Insuffisance cardiaque congestive**

Les anthracyclines peuvent être responsables d'une cardiomyopathie biventriculaire entraînant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ce risque atteint 10 à 15 % à partir d'une dose cumulée de doxorubicine égale ou supérieure à 450-500 mg/m<sup>2</sup>. Toutefois, des signes avant-coureurs d'ICC sont perceptibles avant ce niveau de dose cumulée. Le risque augmente avec l'âge, l'irradiation de la paroi thoracique (cancer du sein gauche), les antécédents cardiologiques (angor, infarctus, hypertension artérielle, diabète) et l'administration préalable d'anthracyclines. Outre l'examen clinique, la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV) par méthode échographique ou isotopique permet d'évaluer le degré d'insuffisance myocardique. La prévention de ces complications fait appel à des modifications du rythme d'administration, à des préparations liposomales, à des analogues moins cardiotoxiques (épirubicine, Farmorubicine<sup>®</sup>) ou à des agents bloquants (dexrazoxane, Cardioxane<sup>®</sup>). Par ailleurs, la mise en place d'un suivi cardiologique spécialisé peut permettre d'aller au-delà du niveau de dose cumulée de 450 mg/m<sup>2</sup> sans risque majeur chez les patients retirant un bénéfice substantiel de la prescription d'anthracyclines. D'autres molécules peuvent entraîner une ICC : mitoxantrone, hautes doses de cyclophosphamide, trastuzumab (Herceptine<sup>®</sup>) associé aux anthracyclines ou aux taxanes. Enfin, l'irradiation cardiaque peut entraîner une fibrose myocardique interstitielle, le risque étant majorée par l'administration même décalée dans le temps d'anthracyclines. Le traitement est celui de toute ICC.

#### **Troubles du rythme**

L'irradiation, les anthracyclines, l'amsacrine (Amsalio<sup>®</sup>), le paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>), l'IL 11, le rituximab (Rituxan<sup>®</sup>), peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaque parfois graves, majorés par l'existence de troubles électrolytiques (hypokaliémie).

#### **Ischémie myocardique**

Si tous les traitements peuvent majorer une insuffisance coronarienne sous-jacente, l'irradiation thoracique est cependant un facteur étiologique reconnu en particulier dans le suivi à long terme des patients jeunes ayant reçu une irradiation sus-diaphragmatique pour MdH. Par ailleurs, le 5-FU est suscep-

tible de majorer une insuffisance coronarienne existante ou de créer un spasme coronarien aigu.

#### ❑ Péricardite

Souvent infraclinique mais pouvant associer brutalement fièvre, douleurs thoraciques, dyspnée, frottement auscultatoire, microvoltage, modifications de ST et T, la péricardite radique survient chez environ 30 % des patients ayant reçu une dose cardiomédiastinale de l'ordre de 45 Gy. Le simple fait de limiter à la fois l'étendue du volume cardiaque irradié et la dose délivrée au cœur à moins de 40 Gy réduit le risque à moins de 5 %. Le traitement est symptomatique (AINS, corticoïdes), le recours à une paracentèse rare.

### **Poumon**

Le parenchyme pulmonaire est un des tissus les plus sensibles aux traitements cytotoxiques et notamment à l'irradiation.

#### ❑ Pneumopathie radique aiguë

La pneumopathie radique peut survenir après traitement d'un cancer du sein, d'un lymphome, d'un cancer pulmonaire ou œsophagien et après ICT. Elle survient 1 à 3 mois après l'irradiation, après des doses uniques aux deux poumons supérieures à 7,5 Gy lors d'une ICT avec une relation dose-effet très raide entre 7,5 et 10 Gy. Les lésions histologiques observées concernent essentiellement les cellules alvéolaires de type II avec relargage précoce du surfactant (quelques heures), suivies d'une réaction cellulaire hyperplasique avec fibrose des corps intermédiaires, contemporaines de la constitution du tableau clinique de pneumopathie aiguë.

Le traitement consiste en une corticothérapie par voie générale à la dose de 1 mg/kg, prescrite pour un à deux mois.

#### ❑ Pneumopathie fibreuse

Elle survient 3 à 6 mois après l'irradiation pulmonaire, précédée ou non d'une phase aiguë. Elle est caractérisée histologiquement par un épaississement des parois alvéolaires avec dégâts endothéliaux importants et fibrose disséquante rompant les sacs alvéolaires. Les conséquences fonctionnelles de ces modifications sont bien évidemment largement fonction du volume de parenchyme pulmonaire concerné, en règle sans traduction clinique spontanée lors des irradiations pulmonaires partielles ou marginales. Cependant, l'association de l'irradiation avec certains médicaments cytotoxiques peut majorer ces effets secondaires et les rendre fonctionnellement perceptibles même après une irradiation partielle.

La bléomycine est le médicament cytotoxique à risque pulmonaire le plus connu. Son action toxique porte essentiellement sur les cellules alvéolaires de type I suivie ensuite d'effets sur les cellules de type II. Elle peut être responsable comme l'irradiation d'une pneumopathie aiguë et/ou d'une fibrose tardive. Cette toxicité est cumulative (dose cumulée maximale de l'ordre de

300 mg) et elle est considérablement aggravée par l'irradiation même si les deux traitements sont séparés de plusieurs mois ou années. D'autres médicaments ont également une toxicité pulmonaire susceptible d'être majorée par l'irradiation, ou à l'inverse sont capables d'aggraver les séquelles de l'irradiation pulmonaire : méthotrexate, gemcitabine, fludarabine, alkylants et nitrosourées. L'évaluation du parenchyme fonctionnel restant se fait par TDM/IRM, celle de la perfusion par scintigraphie pulmonaire. Le traitement associe corticothérapie, oxygénothérapie si besoin, antibiothérapie en cas de surinfection.

### **Rein**

Compte tenu du faible taux de renouvellement spontané du parenchyme rénal fonctionnel, les effets cliniquement perceptibles de l'irradiation sur le rein sont essentiellement retardés. Bien que les cellules des tubules corticaux soient lésées très précocement, l'essentiel des dégâts concerne la microcirculation rénale conduisant à une glomérulo-angiosclérose avec oblitération complète dans les zones recevant des doses uniques comprises entre 5 et 20 Gy. Les signes cliniques correspondants surviennent 6 à 12 mois après l'irradiation sous la forme d'une insuffisance rénale progressive. Dans la phase tardive, après 18 mois, une hypertension néphropathique peut survenir sans aucun prodrome. Après irradiation fractionnée, l'irradiation des deux reins à des doses supérieures à 20 Gy entraîne une néphro-angiosclérose dans près de 50 % des cas. Il est évident que la protection même partielle du parenchyme rénal réduit considérablement ce risque.

L'association de l'irradiation à l'administration de certains médicaments comme le cisplatine majore le risque de tubulopathie et peut-être d'angiosclérose rénale par effet additif. Il faut également tenir compte de l'administration de méthotrexate comme facteur de tubulopathie et donc de majoration des effets de l'irradiation. La prise en charge ne diffère pas sensiblement de celle des glomérulo-angioscléroses secondaires à d'autres causes.

### **Vessie**

La cystite radique est un effet secondaire fréquent pendant l'irradiation pelvienne responsable d'une pollakiurie, éventuellement hémorragique, d'impériosités, de spasmes vésicaux, l'ensemble étant habituellement traité par l'association d'anti-inflammatoires et d'antalgiques, souvent associés à une désinfection urinaire. L'évolution est favorable en 4 à 6 semaines.

Les lésions chroniques concernent 5 à 10 % des patients et se traduisent par des hématuries récidivantes dans un contexte de vessie « irritable » survenant 6 à 18 mois après la fin du traitement. Le diagnostic est endoscopique montrant une muqueuse pâle, dépolie, télangiectasique. Le traitement est essentiellement symptomatique : décaillotage si besoin, lavages vésicaux répétés, instillations endovésicales de formol, de nitrate d'argent ou d'alun, efficaces dans environ deux tiers des cas. L'oxygénothérapie hyperbare est également efficace, l'embolisation artérielle voire la cystectomie n'étant nécessaire qu'en cas d'hématuries importantes et persistantes. L'évolution

peut se faire vers l'apparition d'une microvessie fibreuse imposant parfois une dérivation urinaire d'amont ou une cystectomie.

Certains médicaments cytotoxiques (en particulier le cyclophosphamide) peuvent être responsables d'une cystite hémorragique, habituellement perthérapeutique, susceptible d'être prévenue lors du traitement par l'hyperhydratation et l'administration de mesna (Uromitexan®). Il s'agit d'une complication relativement fréquente (15 à 30 %) après chimiothérapie de conditionnement avant greffe de moelle. Une surinfection, notamment virale, peut être à l'origine de la survenue tardive d'une cystite hémorragique due à la chimiothérapie antérieure. Le traitement est identique à celui de la cystite radique avec l'adjonction fréquente d'une antibiothérapie antivirale.

### **Appareil digestif**

La chimiothérapie entraîne essentiellement des effets aigus et peu d'effets tardifs hormis la toxicité hépatique de certains médicaments et celle des associations radiochimiothérapiques simultanées. En revanche, les effets de l'irradiation sur l'appareil digestif sont bien connus :

- estomac : diminution précoce de la sécrétion d'HCl et de pepsinogène, complètement réversible pour des doses de 20 Gy, partiellement compensée en un an pour des doses de 45 à 50 Gy avec risque d'atrophie muqueuse et d'ulcère grave ;
- intestin grêle : malabsorption et hypermotilité sont d'apparition très précoce dès 8 à 15 Gy. La reconstitution muqueuse est complète en quelques semaines pour des doses inférieures à 25-30 Gy ; au-delà le risque d'atrophie définitive et surtout de troubles vasculaires grandis, aggravé par tout fait surajouté (intervention chirurgicale, chimiothérapie) ;
- côlon, rectum : les effets de l'irradiation sont les mêmes que ceux constatés au niveau grêle mais à un degré moindre, autorisant des niveaux de dose plus élevés.

En fait l'essentiel des risques de l'irradiation de l'appareil digestif est représenté par les effets tardifs liés à la constitution progressive d'une endartérite oblitérante responsable d'une part du maintien ou de l'aggravation de l'atrophie muqueuse, d'autre part de complications mécaniques soit par fibrose cicatricielle sténosante soit par nécrose pariétale hémorragique et/ou perforante. Le risque de ces complications tardives est majeur au niveau iléal du fait de la forte activité cinétique cellulaire d'une part et de la finesse de la paroi intestinale d'autre part. Au niveau colorectal le risque tardif majeur est ulcéreux hémorragique et/ou fibreux sténotique. Le niveau de dose, le volume de muqueuse digestive irradiée, la dose par fraction, l'existence de troubles vasculaires associés (HTA, diabète) sont des éléments déterminants du risque de complications digestives tardives. Par ailleurs, la chirurgie transpéritonéale même ancienne, aggrave fortement le risque de complications iléales, ainsi que l'administration de certains médicaments cytotoxiques (5-FU, cisplatine, actinomycine D, doxorubicine, méthotrexate).

### ☐ **Entérite radique chronique**

L'entérite radique est soit aiguë, per et immédiatement postthérapeutique, soit chronique et constitue alors une complication tardive de l'irradiation abdominale et/ou pelvienne concernant le colon et/ou l'intestin grêle (iléite radique). L'iléon est particulièrement sensible aux radiations ionisantes du fait de sa cinétique cellulaire rapide et de la fragilité de sa vascularisation artérielle. L'entérite chronique qui ne concerne que 5 à 10 % des patients traités, survient plusieurs mois après le traitement (9 à 18 mois) mais peut parfois constituer l'évolution d'un seul tenant d'une entérite aiguë.

#### • **Étiologie**

La quasi-totalité des patients recevant une irradiation abdominale et/ou pelvienne présente des symptômes en faveur d'une entérite aiguë perthérapeutique (à partir de 10 à 15 Gy en fractionnement standard) et qui disparaissent généralement 2 à 3 semaines après la fin du traitement mais peuvent dans certains cas durer jusqu'à 3 mois.

Les facteurs favorisant l'apparition d'une entérite chronique sont multiples :

- dose et fractionnement ;
- volume tumoral et extension tumorale intra-abdominale ;
- volume d'intestin irradié ;
- chimiothérapie concomitante ;
- curiethérapie utéro-vaginale (risque rectosigmoïdien) ou prostatique ;
- variables individuelles : antécédents de laparotomie(s), hypertension, diabète, obésité, pathologie pelvienne inflammatoire préexistante, maladie rectocolique inflammatoire.

De façon générale, plus la dose par fraction et plus le volume intestinal irradié sont importants plus le risque d'entérite radique est élevé, encore majoré s'il existe des facteurs altérant la mobilité intestinale comme les antécédents chirurgicaux ou les maladies inflammatoires.

#### • **Présentation clinique**

L'entérite chronique survient le plus souvent 9 à 24 mois après le traitement. Les symptômes associent douleurs abdominales à types de coliques, diarrhée parfois sanglante, ténesme en cas de lésions rectales, amaigrissement, nausées et vomissements. Il peut survenir des épisodes aigus ou subaigus faisant redouter une occlusion et/ou une perforation intestinale. Enfin dans les lésions radiques basses, des épisodes hémorragiques massifs peuvent survenir. Quand elle est jugée utile, l'endoscopie colorectale peut montrer une muqueuse atrophique, facilement hémorragique à tendance sténotique. Radiologiquement, il existe un épaissement pariétal avec des images sténotiques qui peuvent être multiples notamment au niveau du grêle.

Le diagnostic peut être difficile à établir notamment en cas de suspicion d'évolution tumorale intra-abdominale (ovaire, colon), avec le souci d'éviter toute laparotomie diagnostique inutile risquant d'aggraver la symptomatologie.

Le traitement doit être avant tout médical et symptomatique, en ne réservant la chirurgie qu'aux situations graves notamment lors de complications mécaniques non résolutive sous traitement. Une intervention chirurgicale pour entérite chronique n'est indispensable que dans moins de 5 % des patients irradiés sur l'abdomen ou le pelvis. Le moment idéal de l'intervention et le type de procédure restent controversés.

La technique de radiothérapie externe peut participer à la prévention de ces complications : champs multiples, tous traités tous les jours, reflux des anses intestinales hors du pelvis (procubitus, vessie pleine), radiothérapie conformationnelle. Par ailleurs, la radiothérapie préopératoire entraîne moins de complications entérales iléales tardives que la radiothérapie postopératoire.

#### □ Rectite radique

L'irradiation pelvienne focalisée comme la réalise la curiethérapie (col utérin, prostate) ou l'irradiation externe (prostate), peut être responsable de complications tardives exclusivement rectales ou rectosigmoïdiennes. Le signe le plus fréquent est la rectorragie de sang rouge éventuellement associée à des troubles du transit (diarrhée), des douleurs rectales, un ténesme et des besoins pressants. L'endoscopie rectale montre des zones télangiectasiques facilement hémorragiques qu'il faut éviter de biopsier pour ne pas aggraver la fragilité pariétale et le risque de fistule rectovaginale ou vésicorectale.

Le traitement est parfois difficile et long : lavements cortisonés à garder utilisant la bêtaméthasone en solution (Betnésol<sup>®</sup>) ou l'hydrocortisone en mousse (Colofoam<sup>®</sup>), tamponnements par une solution formolée (Formaline), coagulations itératives prudentes utilisant le laser argon, et enfin oxygénothérapie hyperbare en caisson. Les formes graves peuvent évoluer vers l'apparition d'une fistule dont la correction ne peut être que le plus souvent chirurgicale.

#### **Foie**

La faible activité mitotique spontanée du foie fait que les effets aigus de l'irradiation sont le plus souvent inapparents. Cependant les lésions de la microvascularisation sont susceptibles d'entraîner à terme l'apparition d'une défaillance fonctionnelle quand l'ensemble de l'organe a reçu des doses fractionnées supérieures à 35-40 Gy. L'administration de méthotrexate peut potentialiser les effets hépatiques de l'irradiation.

Parmi les médicaments cytotoxiques, l'oxaliplatine (Eloxatine<sup>®</sup>) peut entraîner l'apparition chez près de la moitié des patients de lésions hépatiques proches de la maladie veino-occlusive ; le 5-FU génère une stéatose fréquente, majorée en cas d'association avec l'irinotécan (Campto<sup>®</sup>). La réversibilité de ces lésions est incertaine.

#### **Cavité buccale et dents**

La cavité buccale et les dents peuvent être le siège de complications post-thérapeutiques tardives invalidantes dont une grande part peut être évitée ou réduite par une prise en charge spécialisée préventive lors du traitement initial

(voir chapitre 2. Complications buccales des traitements cytotoxiques, p. 120) et, après le traitement, par un suivi orienté prolongé.

#### ☐ **Hygiène buccale après le traitement cytotoxique**

Le patient doit être très précisément informé des procédures d'hygiène buccale à suivre pour éviter l'apparition ou réduire l'importance des séquelles post-thérapeutiques éventuelles. Il existe toutefois de grandes différences d'approche pratique suivant les institutions, les recommandations ci-dessous n'étant qu'indicatives.

##### • **Hygiène buccale quotidienne**

- Brossage dentaire 2 à 3 fois par jour avec une brosse souple éventuellement électrique, associé à un brossage interdentaire ou à l'utilisation d'un jet dentaire.
- Utilisation d'un dentifrice fluoré (gel à 1,1 % de sodium fluorure, Fluocaril®).
- Bains de bouche pluriquotidiens avec une solution de bicarbonate de sodium notamment après les repas.
- Bains de bouche antimicrobiens 2 à 4 fois par jour, avec de la chlorexidine (Eludril®) ou de la povidone iodée diluée (Bétadine®) s'il existe une pathologie parodontale.

##### • **Prothèses dentaires**

Après une chimiothérapie fortement myélotoxique, le port des prothèses n'est prudent que 3 à 4 semaines après la fin du traitement et uniquement pendant les repas.

#### ☐ **Effets secondaires tardifs de la radiothérapie**

Les complications chroniques tardives de la radiothérapie cervico-faciale sont potentiellement nombreuses : fibrose et atrophie muqueuse, xérostomie, caries dentaires, infections notamment fongiques, nécrose des parties molles ou osseuses, dysgueusie, fibrose cutanée, articulaire (articulation temporo-mandibulaire) et musculaire. Ces effets dépendent de la dose, du fractionnement et de l'importance du volume irradié

##### • **Caries dentaires**

Les dégâts dentaires postradiothérapeutiques sont la conséquence des modifications quantitatives et qualitatives de la sécrétion salivaire qui modifient la flore cariogène. Au-delà des soins de bouche à type de lavages pluriquotidiens à l'aide de solutions alcalines (bicarbonate de sodium), la résistance aux caries et la reminéralisation dentaire sont augmentées par l'utilisation topique prophylactique de composés fluorés dont la coaptation avec les dents est facilitée par la confection de gouttières en matière plastique. La prolifération de streptocoques et de lactobacilles est traitée par la chlorexidine dont l'utilisation en bains de bouche doit être distante de celles du gel fluoré compte tenu d'interactions négatives.

• **Nécrose des parties molles**

Le plus souvent, la survenue d'une nécrose des parties molles endobuccales est due à un traumatisme de la muqueuse irradiée, atrophique et hypovascularisée, comme peut le réaliser une prothèse dentaire mal adaptée ou mobile lors de la mastication. Il survient alors une ulcération plus ou moins douloureuse, sans grande réaction inflammatoire, mais qui peut être térébrante et arriver au contact de l'os. Le risque est à la surinfection surtout dans une bouche sèche. Le traitement associe la suppression du facteur contondant, la prescription de bains de bouche à la chlorexidine, la mise en place quand elle est possible de mèches contenant de la povidone (Bétadine®) et une antibiothérapie par voie générale. Habituellement, la cicatrisation est obtenue en quelques semaines.

• **Nécrose osseuse mandibulaire**

Compte tenu de son réseau vasculaire latéralisé non anastomotique et de sa situation fréquemment centrale dans les champs d'irradiation cervico-faciale, la mandibule est le siège privilégié des troubles trophiques osseux tardifs radio-induits. Les signes cliniques associent douleurs, parfois anesthésie mentonnière unilatérale, surinfection éventuellement extériorisée par une fistule sous-mandibulaire. Une fracture mandibulaire peut survenir. Les patients ayant reçu une irradiation à doses curatives pour un carcinome incluant la mandibule présentent un risque de nécrose mandibulaire de l'ordre de 15 %, demeurant tout au long de leur vie. La majorité des ostéonécroses mandibulaires ont une origine dentaire :

- évaluation buccodentaire préthérapeutique insuffisante ou absente ;
- éléments dentaires en mauvais état, non conservables, laissés en place dans les champs d'irradiation ;
- éléments dentaires conservables insuffisamment traités ;
- extractions dentaires préthérapeutiques réalisées trop près du début de l'irradiation (moins de 10 à 15 jours, environ 3 semaines pour les molaires) ou sans abrasion des crêtes alvéolaires et suture muqueuse d'emblée ;
- extractions dentaires postthérapeutiques réalisées sans précautions spécifiques.

Si une ostéonécrose survient, sa prise en charge est souvent complexe, longue et pluridisciplinaire (oncologues, chirurgiens maxillofaciaux, dentistes, prothésistes, infirmières spécialisées, rééducateurs fonctionnels, etc.) :

- élimination de toutes les causes de traumatisme local en particulier les prothèses dentaires en regard de la zone nécrotique ;
- prescription d'antalgiques et souvent d'une supplémentation nutritionnelle ;
- désinfection endobuccale à la chlorexidine, antibiothérapie par voie générale à excrétion salivaire importante : spiramycine (Rovamycine®), spiramycine-métronidazole (Rodogyl®) ;
- évaluation radiologique de l'état mandibulaire (orthopantomographie, scanner).

La nécrose osseuse conduit à la constitution d'un séquestre osseux dévascularisé dont la persistance empêche la cicatrisation muqueuse. Le séquestre peut être réséqué chirurgicalement, mais il est souvent plus prudent d'attendre son

élimination spontanée qui est alors suivie d'une cicatrisation muqueuse rapide. L'oxygénothérapie hyperbare favorise la réoxygénation tissulaire et l'angiogénèse, aidant ainsi à la repopulation ostéoblastique et à la reconstruction osseuse. La réalisation d'une mandibulectomie partielle peut s'avérer nécessaire dans les formes graves d'ostéonécrose s'accompagnant notamment d'une fracture dont le foyer est éventuellement responsable d'une fistulisation cutanée sous-mandibulaire. La reconstruction esthétique et fonctionnelle est souvent délicate, en évitant la mise en place d'ostéosynthèses métalliques.

- **Dysfonctionnement mandibulaire**

L'association de la chirurgie et de la radiothérapie cervico-faciale entraîne fréquemment des troubles fonctionnels de la fonction mandibulaire dus à la fibrose des parties molles, à une perte de l'occlusion dentaire, à une altération de l'articulation temporomandibulaire, troubles souvent aggravés par les conséquences émotionnelles de la maladie et de son traitement. Le but de la prise en charge est d'éviter la constitution d'un trismus invalidant par une approche kinésithérapique adaptée, la confection de prothèses de symétrisation, la prescription de myorelaxants, d'antalgiques et d'anxiolytiques tricycliques, parfois d'infiltrations analgésiques locorégionales.

□ **Effets secondaires tardifs de la chimiothérapie et de la radiothérapie**

- **Xérostomie**

La réduction de la sécrétion salivaire entraîne une bouche sèche, une sensation de brûlure linguale, des fissures muqueuses au niveau des commissures labiales, une atrophie de la muqueuse buccale, des difficultés à tolérer les prothèses dentaires, des troubles de l'élocution et une sensation permanente de soif.

La cause majeure de xérostomie est l'irradiation salivaire, certains médicaments chimiothérapeutiques ayant en outre une toxicité salivaire directe. Les cellules des acini salivaires sont radiosensibles, la réduction du flot salivaire débutant dès la fin de la première semaine de traitement (environ 10 Gy), des doses supérieures à 55 Gy entraînant des séquelles salivaires définitives dont la traduction clinique dépend du volume de parenchyme salivaire concerné. Une récupération, le plus souvent partielle, de la sécrétion salivaire survient 6 à 12 mois après la fin du traitement, la salive conservant toutefois des anomalies quantitatives et qualitatives notamment pour ce qui est de sa fonction bactéricide. La xérostomie altère les capacités de tampon basique et de nettoyant mécanique de la salive ce qui favorise l'apparition de caries et de dégâts parodontaux aggravés par la réduction de l'action bactéricide salivaire. De fait, la salive devient visqueuse, les aliments acides et notamment les sucres ne sont plus neutralisés, la flore buccale normale devient pathogène. Par ailleurs, la salive est indispensable à des fonctions essentielles comme le goût, la déglutition et l'élocution.

Le patient doit effectuer au moins 4 fois par jour, notamment après chaque repas et le soir au coucher, un brossage dentaire avec un dentifrice riche en fluor après lavage doux au jet dentaire, suivi d'un rinçage avec une solution alcaline, type bicarbonate de sodium. En outre, l'application quotidienne,

pendant au moins 5 minutes, des gouttières en vinyl personnalisées permettant au gel fluoré (à 1 % de fluorure de sodium) de couvrir la totalité des faces dentaires, permet d'éviter une évolution carieuse majeure. Enfin, le patient doit éviter les boissons et les aliments sucrés.

Un suivi buccodentaire spécialisé régulier est indispensable, habituellement couplé avec les consultations de suivi oncologique :

- examen de l'état dentaire et péri-dentaire, de la sensibilité des différents éléments dentaires, de leur mobilité, etc. ;
- vérification de la bonne coaptation des gouttières en vinyl pour les applications de gel fluorés ;
- évaluation de l'évolution de la xérostomie, de l'état muqueux global ;
- évaluation des capacités nutritionnelles, du fonctionnement mandibulaire.

Il est possible de prescrire des substituts salivaires (solutions contenant de l'hydroxyéthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose, ou de la carboxyméthyl-cellulose) d'efficacité variable et souvent médiocre, et des sialogogues comme la pilocarpine (Salagen<sup>®</sup>) à la dose de 5 mg, 3 fois par jour, ou l'antholétrithione (Sulfarlem<sup>®</sup>). La pilocarpine, agent cholinergique, comporte le risque d'effets secondaires associant hypersudation, nausées, rhinorrhée, larmoiements, vertiges et céphalées. L'amifostine (Ethyol<sup>®</sup>) est un radioprotecteur des tissus normaux dont l'administration parentérale pendant le traitement par irradiation réduit la sévérité et la durée de la xérostomie mesurée 2 ans après la fin du traitement sans modification du taux de contrôle local et de la survie. Enfin, le développement de techniques de radiothérapie dites conformationnelles ou en « modulation d'intensité » permet l'épargne maximale du tissu salivaire, réduisant ainsi le risque et/ou le degré de xérostomie.

#### • Antiseptiques buccopharyngés

À la condition qu'ils ne contiennent pas d'excipient alcoolique, les antiseptiques buccopharyngés en lavages de bouche et gargarismes permettent de réduire le risque infectieux. Le gluconate de chlorhexidine (Collunovar<sup>®</sup>) est le plus utilisé.

#### • Dysgueusie

La dysgueusie postthérapeutique peut être liée à de multiples facteurs comme les effets neurotoxiques des traitements sur les récepteurs gustatifs, la xérostomie, l'infection locale et des troubles psychologiques. Elle est en général réversible en quelques mois après la fin de la chimiothérapie mais peut persister plus longtemps après radiothérapie sous la forme d'une amertume ou d'un goût salé permanents. Une supplémentation en sulfate de zinc a été proposée par certains.

#### • Cas particulier de l'enfant

Les enfants recevant une chimiothérapie à hautes doses et/ou une irradiation cervico-faciale présentent fréquemment des troubles du développement et de la croissance dentaire. Avant 12 ans, les anomalies concernent la taille, la forme et l'émergence même des dents pouvant s'intégrer dans le cadre d'un

trouble global du développement craniofacial : diminution de la taille coronale, racines courtes et coniques, microdontie voire agénésie dentaire, sortie retardée des dents, troubles majeurs de l'occlusion. Le traitement orthodontique n'obéit pas à des règles bien codifiées mais reste indispensable dans la plupart des cas.

### **Système nerveux**

L'irradiation et bon nombre de médicaments sont susceptibles d'entraîner des effets secondaires neurologiques souvent graves et invalidants.

#### **❑ Médicaments**

La cytarabine (Aracytine<sup>®</sup>) à hautes doses peut être responsable d'une toxicité cérébelleuse aiguë pouvant être irréversible, d'une encéphalopathie ou d'une toxicité médullaire. La L-asparaginase (Kidrolase<sup>®</sup>) peut entraîner des phénomènes hémorragiques ou thrombotiques intracérébraux. Le méthotrexate à hautes doses peut se compliquer d'une encéphalopathie aiguë associant confusion, somnolence et crises irritatives pouvant évoluer vers une leuco-encéphalopathie chronique dont le risque est nettement augmenté par l'adjonction d'une irradiation cérébrale.

Les alcaloïdes de la pervenche et en particulier la vincristine (Oncovin<sup>®</sup>), peuvent être responsables de l'apparition d'une neuropathie périphérique prédominant au niveau des membres inférieurs mais aussi d'une atteinte du système nerveux autonome (ileus paralytique). Le cisplatine est également responsable de neuropathies périphériques, dose-dépendantes au-dessus de 300 mg/m<sup>2</sup>, en règle générale partiellement voire totalement réversibles. La toxicité auditive est également dose-dépendante, le risque devenant important au-dessus de 200 mg/m<sup>2</sup> justifiant alors un suivi audiométrique pour moduler le traitement. Quand la perte d'audition est modérée ou sévère elle devient alors permanente.

Le cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>), le 5-fluoro-uracile, les nitroso-urées (Bélostine<sup>®</sup>), la fludarabine (Fludara<sup>®</sup>), l'oxaliplatine (Eloxatine<sup>®</sup>), la procarbazine (Natulan<sup>®</sup>) et enfin les taxanes (Taxol<sup>®</sup>, Taxotère<sup>®</sup>) peuvent tous être responsables de neurotoxicité centrale ou le plus souvent périphérique cette dernière habituellement réversible.

#### **❑ Irradiation**

En phase aiguë l'irradiation du SNC n'entraîne pas de manifestations cliniques hormis l'apparition ou l'aggravation d'un œdème lié à un phénomène complexe d'origine gliale et vasculaire. L'irradiation médullaire cervicale peut entraîner l'apparition quelques semaines après d'un signe de Lhermitte caractérisé par des paresthésies électriques le long du dos et des quatre membres lors de la flexion cervicale antérieure. Cette myélopathie précoce est toujours transitoire et entièrement réversible en quelques semaines. Ce n'est que lors de la phase subaiguë et tardive que peuvent survenir les véritables complications de l'irradiation du SNC : nécrose, leuco-encéphalopathie nécrosante, myélopathie, troubles intellectuels, retard mental chez l'enfant.

- **Radionécrose**

Le risque de radionécrose cérébrale se situe entre 1 et 5 % après une irradiation cérébrale partielle fractionnée à un niveau de dose totale de l'ordre de 60 Gy. Elle peut survenir dès le 6<sup>e</sup> mois mais son pic de fréquence est à 12-24 mois après le traitement. Les signes cliniques peuvent mimer ceux de la pathologie tumorale initiale (œdème cérébral, signes en foyer). L'exploration tomodensitométrique montre un syndrome de masse avec œdème périphérique et prise de contraste, l'IRM fonctionnelle, la scintigraphie au thallium et la TEP pouvant aider au diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et trouble trophique. Les prélèvements biopsiques stéréotaxiques sont souvent d'interprétation difficile, les possibilités de décompression chirurgicale exceptionnelles. Sous traitement symptomatique (corticoïdes, anticonvulsivants) l'évolution est le plus souvent progressive et fatale, mais peut être longue voire stable pendant des années. Le risque de radionécrose cérébrale augmente avec la dose totale, la dose par fraction et probablement le volume de parenchyme irradié. D'autre part l'adjonction de médicaments cytotoxiques est vraisemblablement un facteur de majoration du risque.

- **Leuco-encéphalopathie nécrosante**

La leuco-encéphalopathie postradiothérapique est caractérisée par l'apparition de foyers multiples de démyélinisation et d'astrocytose réactionnelle dans la substance blanche. Ceci conduit à une atrophie cérébrale avec élargissement ventriculaire. Cliniquement, il existe des troubles de la conscience (léthargie), des crises irritatives, des troubles moteurs diffus et une ataxie. La plupart des patients présentant cette complication ont reçu des doses pancérébrales supérieures à 20 Gy, le plus souvent associées à l'injection intrathécale de méthotrexate dans le cadre du traitement de leucémies aiguës ou de LMNH de haut grade. Il peut s'y associer une microangiopathie calcifiante.

- **Déficits neuropsychologiques et intellectuels**

Chez l'adulte il est souvent difficile de faire la part entre ce qui revient à l'irradiation plus ou moins associée à la chimiothérapie de ce qui est la conséquence des autres traitements (chirurgie) et/ou de la maladie elle-même. Par ailleurs le mauvais pronostic des lésions expansives cérébrales chez l'adulte empêche la constitution de séries suffisantes.

Chez l'enfant, il est en revanche clairement établi que l'irradiation cérébrale entraîne des effets secondaires neuropsychologiques marqués. Cependant, des séries comparatives d'enfants n'ayant reçu qu'un traitement médicamenteux en complément éventuel d'une chirurgie initiale, montrent qu'il existe également des complications neuropsychologiques dont la fréquence et la gravité ne sont que peu différentes de celles constatées après irradiation. Les séquelles sont d'autant plus importantes que l'enfant était jeune au moment du traitement.

- **Myélopathie tardive**

Il s'agit d'une complication rare après irradiation médullaire. Elle survient entre 9 et 18 mois après l'irradiation sous la forme de troubles sensitifs inau-

guraux rapidement complétés de déficits moteurs, l'ensemble prenant souvent la forme d'un syndrome de Brown-Séquard traduisant la section horizontale fonctionnelle de la moelle. L'exploration neuroradiologique (IRM) est indispensable pour confirmer que les anomalies médullaires (moelle grêle le plus souvent, parfois hypertrophique) se situent dans les volumes irradiés et qu'il n'y a pas de signes d'évolution tumorale en regard. L'évolution se fait vers l'aggravation des symptômes jusqu'à un tableau de section complète.

Les niveaux de dose incriminés sont difficiles à définir, mais il est admis que le risque de 5 % à 5 ans ne débute qu'à 45 Gy d'une irradiation fractionnée classique. Il peut atteindre près de 50 % au-delà de 60 Gy. La longueur importante du segment de moelle irradiée et des fractions supérieures à 2 Gy réduisent ces seuils de dose. Seule l'actinomycine D (Dactinomycine<sup>TM</sup>) a été décrite comme susceptible d'augmenter le risque de myélopathie radique ; en revanche l'administration intrathécale de méthotrexate augmente nettement le risque de survenue d'une arachnoïdite diffuse en cas d'irradiation méningée étendue.

De façon générale, les effets neurologiques induits par les traitements cytotoxiques ne bénéficient pas de traitements autres que symptomatiques. La meilleure attitude est préventive, l'utilisation de neuroprotecteurs fait l'objet d'essais cliniques visant à vérifier l'absence de protection tumorale.

## **Les effets à long terme des traitements chez l'enfant**

Compte tenu du pronostic favorable de bon nombre de cancers pédiatriques et de la longue espérance de vie des patients, le risque de survenue d'effets délétères secondaires aux traitements est important, leur prévention par le choix le plus judicieux possible du protocole thérapeutique initial constituant un thème majeur de la recherche clinique en oncopédiatrie. Leur diagnostic précoce et si possible leur correction occupent une large place dans le suivi et l'accompagnement à long terme de ces jeunes patients et de leurs familles. (voir également chapitre 3. Second cancer, p. 228 et Fertilité après traitement, p. 230).

Les séquelles les plus importantes concernent la croissance des organes et du squelette, les capacités intellectuelles d'apprentissage et de mémoire et l'état psychologique global. Le risque de développer des séquelles dépend de l'âge au moment du traitement, du type de cancer, du type de traitement et de son intensité, de la zone anatomique traitée et d'éventuelles anomalies génétiques associées au cancer. En règle générale, plus l'enfant est jeune, plus les séquelles thérapeutiques sont importantes.

Le traitement ayant concerné le SNC de l'enfant fait courir le risque d'un ralentissement psychique avec difficultés d'apprentissage et faible QI. Ces effets secondaires sont d'autant plus importants que l'enfant était jeune au moment du traitement, qu'il existait une tumeur cérébrale et que le traitement était combiné (radiochimiothérapique par exemple). Ainsi, les pathologies le plus souvent en cause sont les leucémies aiguës lymphoblastiques (traitement méningé prophylactique), les tumeurs cérébrales et les tumeurs de la tête et du cou. La survenue, souvent retardée, d'un syndrome anxiodépressif ou d'un syndrome de stress post-traumatique peut entraîner des difficultés dans les relations personnelles, familiales, scolaires, professionnelles. Le cisplatine, le

carboplatine et/ou l'irradiation cérébrale peuvent entraîner l'apparition d'une surdité dont le risque augmente avec le jeune âge de l'enfant lors du traitement. La croissance orbitaire peut être réduite par l'irradiation d'un rétinoblastome ou d'un rhabdomyosarcome de la face, avec le risque associé d'œil sec, de cataracte, de lésion du nerf optique ou de la rétine.

La radiothérapie et/ou la chimiothérapie peuvent diminuer et retarder la croissance dentaire et mandibulaire, altérer l'émail et diminuer la sécrétion salivaire avec le risque de caries extensives. La surveillance dentaire des enfants traités est très importante conduisant à des gestes orthodontiques fréquents.

L'irradiation abdominale pour tumeur de Wilm's ou un rhabdomyosarcome peut entraîner une fibrose hépatique, des ulcères perforatifs gastriques ou intestinaux, des sténoses, une malabsorption avec diarrhée chronique. La splénectomie ou l'irradiation splénique (MdH) entraîne une susceptibilité aux infections bactériennes justifiant vaccinations et administration d'antibiotiques avant tout soin dentaire. Les séquelles rénales à type d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle peuvent compliquer à terme des chimiothérapies contenant du platine ou de l'ifosfamide, la radiothérapie rénale ou périrénale lors du traitement d'une tumeur de Wilm's.

L'irradiation médiastinale et/ou l'administration d'anthracyclines peuvent entraîner une myocardiopathie et/ou une coronaropathie éventuellement aggravée par des habitudes à risque acquises ultérieurement dans l'adolescence ou à l'âge adulte (surpoids, tabagisme) justifiant un suivi cardiovasculaire attentif. De même, la fibrose pulmonaire avec une susceptibilité aux infections peut venir compliquer à terme l'irradiation thoracique, l'administration de bléomycine ou de doxorubicine ainsi que le conditionnement pour greffe de moelle osseuse.

La thyroïde de l'enfant est particulièrement sensible à l'irradiation cervicale y compris celle incluse dans une ICT justifiant une surveillance clinique et biologique avec échographie au moindre doute en raison du risque carcinogénétique. L'hypophyse peut être lésée lors de l'irradiation d'une tumeur cérébrale ou de la base du crâne mais aussi lors d'une ICT ou lors d'une chimiothérapie comportant du cyclophosphamide. Les conséquences sont multiples mais celles portant sur une production insuffisante d'hormone de croissance sont les plus importantes.

La croissance osseuse peut être par ailleurs altérée par la corticothérapie au long cours et surtout par l'irradiation directe des pièces osseuses, notamment des vertèbres, responsable d'asymétries déformantes et fonctionnellement très invalidantes. Ceci peut être aggravé par une tendance fréquente au surpoids en particulier chez les filles ayant reçu une irradiation crânienne avant l'âge de 4 ans.

Bon nombre d'enfants guéris de leur cancer présentent des troubles de la fertilité notamment s'ils ont reçu un traitement comportant des alkylants ou une irradiation abdominale en particulier chez les filles les plus âgées, pubères ou prépubères. Par contre, les enfants des patients guéris et ayant une fertilité préservée ne présentent pas un taux plus élevé que la moyenne d'anomalies congénitales.

Enfin, les enfants guéris de leur cancer présentent un risque accru d'apparition d'un second cancer au cours de leur vie notamment s'ils ont été traités par radiothérapie ou par une chimiothérapie comportant des alkylants. Les organes le plus souvent concernés sont le sein, la thyroïde et la moelle osseuse sous forme d'une leucémie. La surveillance clinique et échographique régulière des seins et de la thyroïde est donc indispensable dans le suivi (voir chapitre 3. Second cancer, p. 228).

Par ailleurs, beaucoup de ces enfants ont besoin d'un accompagnement prolongé pour s'insérer le plus normalement possible dans leur vie d'adolescent puis d'adulte. Les premières mesures concernent le maintien d'une insertion scolaire pendant le traitement, le soutien ensuite si nécessaire parfois en contraignant quelque peu l'entourage dont ce n'est plus la préoccupation centrale. Ensuite, l'accès à une activité professionnelle, aux prêts bancaires nécessitera souvent l'aide des équipes médico-sociales parfois plusieurs dizaines d'années après le traitement.

## SECOND CANCER

---

La survenue d'un second cancer (SC) est un événement relativement fréquent qui est la conséquence de plusieurs facteurs :

- la survie prolongée après le traitement de la première néoplasie, situation représentée au mieux par les cancers de l'enfant ;
- une susceptibilité individuelle à la survenue de tel ou tel type de cancer, parfois d'origine génétique identifiée, mais le plus souvent liée à des habitudes toxiques anciennes (tabac, alcool) ;
- l'effet mutagène propre des traitements antinéoplasiques cytotoxiques pouvant en outre être exacerbé par une sensibilité individuelle intrinsèque particulière.

### Second cancer après traitement d'un cancer dans l'enfance ou l'adolescence

L'incidence de survenue d'un SC après traitement d'un cancer dans l'enfance ou l'adolescence est voisine de 2 % à 10 ans et atteint 5 à 10 % 25 ans après le traitement initial. Ces niveaux d'incidence font du risque de SC une complication post-thérapeutique importante devant être prise en compte dans les stratégies initiales. L'influence d'une susceptibilité individuelle à la survenue d'un SC a été particulièrement bien mise en évidence chez les enfants traités pour rétinoblastome héréditaire (RB) qui présentent un taux de SC voisin de 50 %, 50 ans après le diagnostic, alors que les enfants porteurs de la forme non héréditaire de RB ne présentent un taux de SC que de l'ordre de 5 %. L'utilisation de la radiothérapie lors du traitement initial du rétinoblastome est responsable du taux le plus élevé de SC (60 %). Des résultats du même type, mais à des taux d'incidence différents, ont été rapportés pour les patients porteurs d'un syndrome de Li-Fraumeni, d'une neurofibromatose de type 1 (NF1), d'une tumeur de Wilm's, le plus souvent quand la radiothérapie a

participé au traitement initial, mais aussi avec certains médicaments comme les alkylants ou les anthracyclines. En effet, tous les traitements n'entraînent pas le même risque iatrogène cancérologique. La chirurgie est très rarement mise en cause à la différence de la radiothérapie qui apparaît comme un facteur favorisant majeur :

- cancer de la thyroïde après irradiation cervicale dans l'enfance pour pathologie bénigne ou maligne (MdH, médulloblastome, lymphome, leucémie aiguë);
- méningiomes et gliomes après irradiation contingente d'une partie du cerveau;
- sarcomes osseux après irradiation orbitaire des rétinoblastomes héréditaires mais aussi après le traitement de néoplasies diverses, notamment le sarcome d'Ewing (20 % à 20 ans);
- cancers du sein après irradiation pour tumeur de Wilms, pour MdH, confirmant les données issues des séries historiques de radioscopie thoraciques répétées.

La chimiothérapie peut être également responsable de la survenue de SC. La cohorte la mieux étudiée est celle des enfants ayant reçu des alkylants pour le traitement d'une MdH entraînant un risque leucémogène de 2,8 % à un délai de 15 ans après le diagnostic. L'association radiothérapie et MOPP (moutarde azotée, vincristine, procarbazine et prednisone) fait monter ce taux à 11 % à 10 ans, mais n'est que de 1 % si la chimiothérapie ne comporte pas d'alkylants. Le remplacement du MOPP par l'ABVD a considérablement réduit le risque leucémogène.

Au total, les enfants traités pour cancer et qui en sont guéris présentent un risque élevé de second cancer et doivent donc faire l'objet d'un suivi médical comportant de façon définitive un examen clinique annuel idéalement pratiqué par un praticien ayant une bonne connaissance de ces risques particuliers. Les tests de dépistage habituels doivent être éventuellement anticipés et rapprochés en fonction des organes cibles concernés notamment ceux situés dans les champs d'irradiation (mammographie, cytologie cervico-utérine, recherche de sang dans les selles, palpation et échographie thyroïdienne, examen du revêtement cutané). Toute perturbation de la NFS doit attirer l'attention, le tabagisme doit être fortement déconseillé.

## Second cancer après traitement d'un cancer chez l'adulte

La survenue d'un SC après traitement d'un cancer chez l'adulte peut être liée comme chez l'enfant à des facteurs génétiques de sensibilité particulière, à des facteurs liés aux traitements et à la conjonction des deux. Toutefois, chez l'adulte il existe une intrication supplémentaire avec les facteurs exogènes propres aux habitudes de vie comme le tabagisme, le type d'alimentation, l'exposition à des risques professionnels, à des agents infectieux carcinogénétiques ou à des substances médicamenteuses diverses. Ainsi, chez les patients traités pour MdH, la survenue d'un cancer pulmonaire peut être liée à l'action intriquée des alkylants, de la radiothérapie et du tabagisme. D'autre part les patients traités pour un cancer fortement lié aux habitudes alcool-tabagiques

ont un risque élevé de second (voire plus) cancer du même type (VADS, œsophage, poumon, vessie). Les transplantés rénaux en état d'immunosuppression chronique et traités pour un cancer, présentent un taux élevé de SC en particulier cutanés ou lymphoïdes.

Certains patients font partie de familles présentant une anomalie génétique caractérisée (mutation des gènes BRCA 1 et 2, MSH 1 et 2, APC, DCC, RCC) connue pour être un facteur de risque élevé de cancer (voir chapitre 3. Risque génétique, p. 233). Ils peuvent donc présenter des cancers successifs siégeant dans des organes pairs (sein, rein) ou des organes différents mais épidémiologiquement liés (sein-ovaire-côlon-endomètre, thyroïde-surrénale, etc.). Les traitements eux-mêmes sont susceptibles de favoriser l'apparition de SC :

- l'urétérosigmoïdostomie a été reconnue comme une cause favorisante de survenue d'un cancer colique ; le lymphoedème du membre supérieur, complication d'un évidement axillaire complet, peut faire le lit d'un angiosarcome (syndrome de Stewart-Treves) ;
- la radiothérapie favorise l'apparition de cancers du sein, de la thyroïde, de sarcomes osseux ou des parties molles ; la situation la plus fréquente est celle d'un sarcome, habituellement osseux, concernant une des structures (clavicule, humérus, omoplate) incluses dans les champs d'irradiation pour cancer du sein en raison de la grande fréquence de ce cancer ;
- les patients traités pour cancer testiculaire par radiothérapie et chimiothérapie présentent un sur-risque de SC ;
- l'irradiation d'un cancer mammaire augmente le risque de cancer du sein controlatéral en particulier chez les patientes de moins de 45 ans (facteur 2) ;
- les médicaments alkylants (cyclophosphamide, Cytoxan<sup>®</sup>, Endoxan<sup>®</sup> ; chlorambucil, Chloraminophène<sup>®</sup> ; melphalan, Alkérane<sup>®</sup> ; thiotépa, Thiotépa<sup>®</sup>) sont largement impliqués dans la survenue de leucémies chimio-induites après traitement de pathologies diverses et notamment de la MdH chez le jeune adulte ; ce risque est également augmenté par l'administration de cisplatine, de doxorubicine (Adriblastine<sup>®</sup>) d'actinomycine D (Dactinomycine<sup>®</sup>), entre autres. L'impact des médicaments cytotoxiques sur la survenue de tumeurs solides est plus difficile à mettre en évidence mais est acquis pour les patients traités pour MdH (poumon, œsophage, estomac, colon, sein) ;
- enfin, l'hormonothérapie peut être responsable de la survenue de SC comme ceux survenant chez les patients recevant des œstrogènes pour cancer prostatique (cancer du sein, hépatomes et tumeurs desmoïdes) ou chez les patientes traitées par anti-œstrogènes (cancer de l'endomètre).

En conclusion, les patients adultes traités pour cancer doivent faire l'objet d'un suivi prenant en compte ce risque particulier de second cancer, quels qu'en soient les facteurs étiologiques, et permettant de mettre en place une stratégie adaptée de diagnostic précoce.

## FERTILITÉ APRÈS TRAITEMENT

---

La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent comporter un niveau élevé de risque d'infertilité, temporaire ou définitive, dépendant du sexe, de l'âge au

moment du traitement, du type de traitement et du délai post-thérapeutique. Une information adaptée doit être délivrée au patient ce qui est loin d'être toujours le cas en pratique quotidienne tout en reconnaissant que cela peut être particulièrement difficile chez l'enfant ou l'adolescent, beaucoup de parents souhaitant que leurs enfants ne soient pas informés de ces risques futurs.

## Chimiothérapie

L'impact sur la fertilité dépend du type d'agent administré, de la dose reçue et de l'âge au moment du traitement. Ainsi, l'épithélium germinal testiculaire ou ovarien est plus sensible à la chimiothérapie au-delà de 40 ans, le testicule prépubertaire ou l'ovaire de la femme jeune étant moins affectés par les agents cytotoxiques. Il est toutefois toujours difficile de prédire avec certitude quelles seront les conséquences effectives du traitement sur la fertilité. Les agents alkylants ont été les plus étudiés, une toxicité gonadique étant reconnue pour les substances suivantes : busulfan (Myléran<sup>®</sup>), melphalan (Alkéran<sup>®</sup>), cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>), nitrosourées (carmustine, BCNU<sup>®</sup>; lomustine, Bélustine<sup>®</sup>), cisplatine, chlorambucil (Chloraminophéne<sup>®</sup>), cytarabine (Aracytine<sup>®</sup>), ifosfamide (Holoxan<sup>®</sup>) et procarbazine (Natulan<sup>®</sup>). Chez les patients traités pour cancer testiculaire, une infertilité permanente est peu probable avec des doses cumulées de cisplatine inférieures à 400 mg/m<sup>2</sup>. Indépendamment des effets ovariens, la chimiothérapie ne paraît pas compromettre les possibilités gravidiques chez les femmes ayant reçu le traitement avant la grossesse.

## Radiothérapie

L'irradiation abdominale et/ou pelvienne entraîne une diminution transitoire de la spermatogénèse qui est en général partiellement ou totalement restaurée après le traitement en fonction de la dose reçue par les testicules (doses inférieures à 6 Gy). À l'opposé de l'épithélium germinal, les cellules des glandes de Leydig sont probablement plus radiosensibles (20 Gy) lors de la période prépubertaire qu'à l'âge adulte. L'utilisation de protections testiculaires lors de l'irradiation lombopelvienne des cancers testiculaires réduit considérablement le risque d'infertilité, le spermogramme redevenant normal 1 à 2 ans après le traitement.

L'ICT entraîne chez l'homme une stérilité permanente chez environ 80 % des patients. Chez la femme, des doses de 5 à 20 Gy délivrées aux ovaires suffisent pour provoquer une destruction totale de la fonction ovarienne, l'effet étant d'autant plus important que la patiente est âgée. Avant la puberté, l'irradiation a des effets moindres sur la fonction ovarienne.

## Prévention

Chez la femme, la transposition ovarienne soit à proximité de la crête iliaque soit sur la ligne médiane derrière l'utérus apporte une préservation de la ferti-

lité lors d'une irradiation, par exemple de MdH. Toutefois, les ovaires reçoivent environ 5 à 10 % de la dose délivrée dans les champs. Les testicules peuvent faire l'objet de protections plombées lors d'irradiations abdominales et/ou pelviennes.

## **Alternatives à la procréation naturelle**

Chaque fois que cela est nécessaire et possible, les patients doivent être informés de la possibilité d'une conservation de gamètes avant le début du traitement. Pour les hommes, le recueil de spermatozoïdes peut se faire par éjaculation, aspiration épидidymaire ou testiculaire ou enfin biopsie testiculaire. Il est à remarquer que l'utilisation ultérieure du sperme conservé reste marginale, environ 10 % des patients y recourant. Les femmes peuvent faire l'objet d'une conservation de tissu ovarien, de follicules ovariens ou d'embryons. Bien qu'encore expérimentale, la cryopréservation d'ovocytes a déjà permis un certain nombre de grossesses avec cependant un rendement faible de l'ordre de 1 à 2 %. Ces techniques ne sont pas adaptées à toutes les patientes, ce qui justifie une information et un accompagnement par des spécialistes de la procréation assistée. Quoi qu'il en soit, il a été démontré que si les cellules germinales prélevées chez les patients porteurs de cancer sont souvent de qualité médiocre expliquant probablement le taux très élevé d'échec ultérieur, les patients restés fertiles après le traitement ont une descendance qui ne présente pas un taux anormal d'anomalies génétiques.

## **Grossesse après traitement pour cancer**

La question de la possibilité d'une grossesse après traitement d'un cancer est une question fréquemment posée et qui renvoie en fait à plusieurs interrogations portant sur les possibilités physiologiques et anatomiques, l'impact éventuel de la grossesse sur le risque de récurrence et le risque de malformations fœtales (voir chapitre 2. Traitements et grossesse, p. 165).

L'impact sur la fertilité des traitements anticancéreux doit être pris en compte chez tous les patients et patientes en âge de procréer : conservation de sperme, conservation d'ovocytes (plus aléatoire), choix de techniques thérapeutiques conservatrices ou des médicaments les moins hypofertilisants.

Le risque de survenue de malformations fœtales après une grossesse menée à distance du traitement pour cancer est considéré comme faible, proche de celui de la population générale. La question du délai à « respecter » après la date de la fin du traitement n'est pas clairement tranchée même si la plupart des praticiens conseillent d'attendre 2 à 3 ans, délai modulé en fonction de la durée de la période de risque de récurrence propre à chaque pathologie. Plusieurs études ont montré que le risque de récurrence d'un cancer du sein traité n'était pas augmenté par la survenue d'une grossesse. Par contre, les petites filles traitées par radiothérapie pour tumeur de Wilm's présentent à l'âge adulte un risque accru de malformations fœtales et de troubles du développement. Dans tous les cas, une attention particulière doit être apportée à

cette question et faire l'objet de rencontres répétées et approfondies, avec si besoin un soutien psychologique.

## ÉVALUATION D'UN RISQUE GÉNÉTIQUE

L'évaluation d'un risque génétique particulier de cancer et le conseil en oncogénétique sont des aspects relativement récents du diagnostic en cancérologie, conséquences de la découverte au cours des 20 dernières années de gènes de prédisposition à la survenue de certains cancers. Les patients et leurs familles sont souvent à la fois très désireux et très anxieux de savoir s'ils sont porteurs d'une anomalie prédisposante héréditaire, ce qui oblige à respecter scrupuleusement les procédures propres au conseil en oncogénétique et aux tests biologiques susceptibles d'être pratiqués. Pour les cancers fréquents, les syndromes de susceptibilité héréditaire participent à environ 5 % des cancers du sein, de l'ovaire et du colon. Malgré leur rareté relative, il est important de les reconnaître car ils entraînent un risque élevé d'apparition de cancers multiples chez des patients jeunes appartenant à un même groupe familial et pouvant bénéficier de stratégies adaptées de prévention et/ou de diagnostic précoce. Les syndromes les plus courants sont

- le syndrome héréditaire des cancers du sein et de l'ovaire ;
- le syndrome du cancer du colon héréditaire ;
- la polypose intestinale adénomateuse familiale (PAF) ;
- le syndrome héréditaire non polyposique des cancers colorectaux (HNPCC).

### Recueil des données

La première étape de l'évaluation et du conseil en oncogénétique est constituée par le recueil de l'histoire médicale du consultant (dénommé habituellement «proposant») et de sa famille (tableau 3.V. Schéma d'interrogatoire lors d'une consultation de risque oncogénétique). Les données

**Tableau 3.V.** Schéma d'interrogatoire lors d'une consultation de risque oncogénétique

<i>Pour tous les patients</i>	<i>Pour les patients porteurs de cancer et/ou leur famille</i>
Âge Antécédents personnels de tumeur bénigne ou maligne Antécédents médicaux et chirurgicaux majeurs Hospitalisations antérieures Antécédents de biopsie Pour les femmes, nombre de grossesses et nombre d'enfants Risques professionnels éventuels	Organe concerné Âge au diagnostic Nombre de tumeurs Diagnostic anatomopathologique, stade, grade Traitements reçus

obtenues avant la consultation permettent d'avoir accès aux dossiers médicaux et de pré-évaluer la probabilité d'un risque familial de cancer.

L'établissement de l'arbre généalogique médical est le point central de la consultation d'oncogénétique. Cet arbre doit porter au moins sur trois ou quatre générations et être renseigné par les informations médicales concernant les parents au premier et au second degré, idéalement au troisième. Pour les parents décédés, la cause et l'âge du décès doivent être connus. Les informations obtenues doivent être formelles, essentiellement basées sur les dossiers médicaux. Le recueil complet de ces informations est parfois long et progressif, ce qui peut faire changer au cours du temps l'appréciation initiale de la réalité ou non d'un sur-risque de cancer d'origine génétique. Dans l'arbre généalogique les lésions préneoplasiques à haut risque doivent être notées : hyperplasie canalaire atypique mammaire, carcinome lobulaire *in situ*, polypes coliques, etc. L'existence d'un risque élevé de cancer lié à un syndrome héréditaire, notamment autosomal dominant, peut être parfois suspectée à la simple vue de l'histoire médicale personnelle et de l'arbre généalogique familial. Toutefois, le plus souvent, l'arbre généalogique n'apporte pas d'emblée de réponse à la question posée, ce qui justifie la poursuite de l'évaluation.

## **Évaluation psychologique**

Cette évaluation est très importante dans la mesure où les motivations de la personne consultante (ou proposant) peuvent être variées et que par ailleurs la révélation de l'existence d'un risque génétique particulier peut impacter profondément sa qualité de vie, ses perspectives personnelles, ses choix familiaux, entre autres. L'évaluation psychosociale initiale nécessite une consultation longue, face à face, éventuellement répétée, avec une formation préalable spécifique du praticien.

## **Détermination du risque de cancer**

La détermination du risque pour le proposant est en fait double portant sur l'évaluation du risque absolu de présenter un type spécifique de cancer en raison d'une histoire familiale particulière d'une part, et d'autre part l'appréciation du risque d'être porteur d'une mutation somatique ou germinale portant sur un gène de susceptibilité au cancer.

### **Cancers héréditaires**

Il existe des bases de données cliniques permettant d'identifier précisément l'éventuel syndrome héréditaire qui affecte le proposant et/ou sa famille. Cette identification permet de savoir quel type de tumeur risque de survenir dans la famille, quelle est l'importance du risque et quel est le gène probablement anormal qui en est responsable. Même si aucun syndrome déjà décrit n'est identifié, tout arbre généalogique montrant une transmission autosomale dominante est fortement évocateur d'une prédisposition héréditaire.

Dans les familles qui présentent un syndrome héréditaire de prédisposition, les parents au premier degré ont un risque de 50 % d'être porteurs de la mutation génétique prédisposant au cancer en cause. Ceux qui ne sont pas porteurs de la mutation ont un risque équivalent à celui de la population générale. La plupart des syndromes cancérologiques héréditaires ont une pénétrance incomplète et une expressivité variable ce qui fait varier l'âge de survenue, le nombre et le type de tumeurs entre les familles et au sein même d'une même famille. Il est cependant possible, à partir des données acquises dans la littérature scientifique, de déterminer le risque absolu pour certains syndromes comme le syndrome sein-ovaire ou le syndrome HNPCC. S'il existe une mutation connue comme identifiable, sa recherche permet de déterminer définitivement si une personne est porteuse ou non de l'anomalie héréditaire et d'affiner ainsi l'estimation du risque de cancer. Si aucune mutation n'est connue pour le syndrome en cause, l'arbre généalogique et des méthodes empiriques d'estimation peuvent permettre d'approcher le niveau de risque.

#### ☐ Syndrome héréditaire sein-ovaire

Entre 80 et 90 % des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire sont dus à des mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2. Ils sont suspectés sur la constatation de plusieurs éléments :

- histoire médicale personnelle : cancer du sein diagnostiqué avant 40 ans, cancer mammaire bilatéral notamment quand le premier est survenu avant 50 ans, antécédents de cancer du sein et de l'ovaire ;
- histoire médicale familiale : deux ou plus de deux membres de la famille ayant présenté un cancer du sein avant 50 ans. Survenue de plusieurs cancers du sein et de l'ovaire dans la famille. Un ou plus d'un membre de la famille ayant présenté un cancer du sein avant 50 ans ou un cancer de l'ovaire, avec un ascendant ashkénaze. Un cancer du sein chez l'homme.

Les mutations de BRCA1 et BRCA2 se transmettent de façon autosomale dominante avec une pénétrance importante. Ceci confère un risque élevé de survenue de cancer du sein et/ou de l'ovaire tout au long de l'existence à la hauteur de 50 à 85 % des femmes porteuses de la mutation pour le cancer du sein et de 15 à 40 % pour le cancer de l'ovaire, taux obligeant à une stratégie particulière de suivi médical.

Les stratégies de réduction du risque font appel à l'hygiène de vie (activité physique, lutte contre l'obésité), la prescription d'une contraception orale, dont la pertinence est discutée, la chimioprévention par le tamoxifène (tableau 3.VI. Recommandations pour le suivi des patientes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou 2). La mammectomie et l'ovariectomie prophylactiques constituent des moyens drastiques de réduire le risque avec des effets délétères, physiques et psychologiques, importants.

#### ☐ Cancer du colon familial et héréditaire

Deux à 5 % des patients présentant un cancer colorectal sont porteurs d'un syndrome héréditaire de susceptibilité qui, quand il est autosomal dominant, est alors évident en raison de sa présence chez plusieurs parents répartis sur

**Tableau 3.VI.** Recommandations pour le suivi des patientes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou 2

<i>Test</i>	<i>Âge de début</i>	<i>Intervalle</i>
<b>Cancer du sein</b>		
Auto-examen mammaire	18 à 21 ans	Mensuel
Examen clinique mammaire	25 à 35 ans	6 à 12 mois
Mammographie	25 à 35 ans	6 à 12 mois
Échographie mammaire	En complément de la mammographie	
IRM	En complément de la mammographie	
Galactoscopie/cytolavage	Rôle non encore établi	
<b>Cancer ovarien</b>		
Examen gynécologique	Non défini	6 mois
Échographie transvaginale	25 à 35 ans	6 à 12 mois
CA.125	25 à 35 ans	6 à 12 mois

plusieurs générations. D'autres données cliniques peuvent faire suspecter un syndrome héréditaire comme la survenue d'un cancer colorectal chez un sujet jeune (moins de 50 ans), des polypes intestinaux multiples (>10), la notion d'un membre de la famille ayant présenté plus d'un cancer colorectal ou un cancer lié à un syndrome HNPCC. Les cancers colorectaux héréditaires ont été subdivisés en fonction de l'existence ou non d'une polypose colique avérée. Il existe toutefois un très probable recoupement entre PAF et le syndrome HNPCC.

La PAF est retrouvée dans moins de 1 % des cancers colorectaux mais elle constitue un indicateur précieux du risque de cancer intestinal chez le patient et chez les membres de sa famille. Elle est due à une mutation germinale du gène *APC* se transmettant sur le mode autosomal dominant. La moitié des individus porteurs de la mutation présentent un ou plusieurs adénomes coliques dès l'âge de 15 ans, justifiant ainsi la pratique de tests biologiques de prédisposition chez l'enfant, ce qui ne constitue pas la règle habituelle en oncogénétique. Si le test est négatif, un ou plusieurs contrôles endoscopiques sont nécessaires à la fin de l'adolescence. Si le test est positif, la surveillance endoscopique est indispensable dès l'âge de 10 à 12 ans. L'attitude préventive classique, quand la polypose est endoscopiquement avérée, est représentée par la colectomie totale avec surveillance régulière du segment rectal laissé en place ainsi que du duodénum. Il existe toutefois des possibilités de chimioprévention faisant l'objet d'essais cliniques comme la prise d'AINS (inhibiteurs cox-2, aspirine).

Le syndrome HNPCC, ou syndrome de Lynch, est un syndrome héréditaire à transmission autosomale dominante responsable de l'apparition précoce de cancers colorectaux et non intestinaux chez plusieurs membres d'une même famille sans qu'il existe une polypose colique diffuse. Ce syndrome est dû à l'existence de mutations germinales portant principalement sur les gènes

MLH1 et MSH2. Les critères cliniques pour retenir l'hypothèse d'un syndrome HNPCC associent : deux ou plus de deux parents, dont un au premier degré, ayant présenté un cancer associé au syndrome HNPCC (colon, rectum, endomètre, grêle, uretère, rein pelvien), cancer colorectal survenu dans au moins deux générations et au moins un cancer colorectal survenu avant l'âge de 50 ans. Le sur-risque de cancer colorectal s'exprime tout au long de l'existence et atteint environ 80 % pour un âge de diagnostic moyen de 45 ans. La stratégie préventive est essentiellement endoscopique permettant le diagnostic et la destruction des polypes apparaissant au fil du temps (tableau 3.VII. Recommandations diagnostiques pour les patients porteurs d'un syndrome HNPCC (avéré ou fortement suspecté).

**Tableau 3.VII.** Recommandations diagnostiques pour les patients porteurs d'un syndrome HNPCC (avéré ou fortement suspecté)

Risque	Test	Âge de début (années)	Fréquence annuelle
Cancer colique : 60 à 80 %	Coloscopie	20 à 25	2
Cancer de l'endomètre : 30 à 60 %, cancer de l'ovaire (10 à 15 %)	Examen gynécologique avec ou sans biopsie endo-utérine, échographie transvaginale, CA-125	30 à 35	1 à 2
Cancer des voies urinaires	Échographie, cytologie urinaire	30 à 35	1 à 2
Cancer gastrique	Fibroscopie gastrique	30 à 35	1 à 2

### **Cancers familiaux**

Il s'agit d'histoires familiales dans lesquelles il est retrouvé une surincidence d'un type donné de cancers sans qu'existent les caractéristiques d'un syndrome héréditaire à savoir le jeune âge de survenue, des tumeurs multiples et une transmission dominante. Dans ces situations, les tests génétiques ont peu de chances d'apporter des informations complémentaires utiles. La détermination du risque absolu pour un individu appartenant à ces familles repose sur une estimation statistique valide pour les cancers du sein et dans une moindre mesure pour les cancers coliques, ovariens et prostatiques. L'évaluation du risque prend en compte l'âge de survenue des cancers répertoriés, le nombre de membres de la famille touchés et leur degré de parenté avec la personne consultante.

### **Cancers sporadiques**

Le plus souvent les concentrations familiales de cancers sporadiques n'ont pas de cause génétique, la probabilité de mise en évidence d'une mutation étant proche de celle rencontrée dans la population générale. Toutefois, certaines tumeurs rares comme les carcinomes médullaires de la thyroïde s'accompagnent d'une mutation du gène RET dans 10 % des cas sporadiques et les

hémangioblastomes du cervelet participent dans un tiers des cas du syndrome de von Hippel-Lindau (anomalie du gène VHL).

### ***Histoires familiales incertaines***

Bon nombre de familles présentent des aspects en faveur d'un syndrome héréditaire, comme la survenue de cancers chez des individus jeunes, sans pour autant avoir les caractéristiques d'une transmission héréditaire. Il est possible que le petit nombre d'individus dans la famille, une pénétrance réduite, l'influence du sexe, le manque d'informations précises, masquent un syndrome héréditaire réel. Les estimations empiriques du risque de cancer et des probabilités de mutations sont alors utiles pour encourager ces groupes familiaux à faire part de tout nouveau cas de cancer afin de réévaluer l'arbre généalogique au fil du temps.

### **Tests moléculaires pour les syndromes héréditaires**

La décision de pratiquer un test moléculaire à la recherche d'une mutation portant sur un gène de prédisposition suppose que l'histoire personnelle et/ou familiale soit significative, que le test puisse être contributif, que ses résultats aient une influence sur la prise en charge médicale future, que le praticien soit en mesure d'apporter une information et un conseil adéquats et qu'enfin le proposant ait donné son consentement éclairé.

Il est généralement admis que la proposition d'un test biologique ne peut être faite que si la probabilité de mettre en évidence une mutation est supérieure à 10 % sans pour autant que ce seuil soit impératif. Cette limite indicative tient compte du coût de ces explorations et des conséquences psychologiques de leurs résultats y compris négatifs. En toute hypothèse, la pratique d'un test biologique doit être précédée d'une présentation approfondie des bénéfices, des risques et des limites de la démarche mis en face des motivations et des attentes du proposant.

Les tests biologiques peuvent être d'utilisation clinique avérée et/ou participer à une démarche de recherche officiellement enregistrée. Le rendu des résultats est bien entendu différent, dans la mesure où ceux issus des démarches de recherche n'ont, par définition, pas été validés et ne doivent donc pas être communiqués au proposant. Un résultat positif signifie qu'une mutation significative a été retrouvée et qu'elle indique un sur-risque de survenue de cancer. La probabilité de survenue d'un cancer dépend du gène muté, du lieu de la mutation dans le gène et de facteurs épigénétiques divers. Il ne s'agit donc en aucun cas d'une certitude, mais simplement d'une probabilité. Un résultat négatif signifie qu'il n'y a pas eu de mutation identifiée, ce qui n'a pas de signification réelle chez un individu sain présentant une histoire familiale robuste de cancers multiples, dans la mesure où la mutation en cause peut être indétectable avec les moyens actuels. Il est donc important d'informer le patient qu'un résultat négatif ne signifie pas l'absence de tout risque familial.

En revanche si une mutation a été identifiée chez un parent proche, la négativité de la recherche de cette mutation chez un individu donné signifie que le

risque qu'il présente est proche de celui de la population normale. Toutefois, certains groupes ethniques présentent des mutations multiples fréquentes ce qui oblige à tester l'ensemble des mutations possibles comme par exemple BRCA 1-2 dans les groupes familiaux d'Ashkénazes.

## Aspects psychosociaux

Le diagnostic oncogénétique comporte de multiples aspects psychosociaux au rang desquels figurent :

- la nécessaire anticipation avec le ou la proposante et son entourage des hypothèses diagnostiques pour en atténuer l'impact;
- la relativisation de l'urgence diagnostique et l'explication des délais nécessaires pour obtenir les résultats tout en donnant un calendrier indicatif réaliste;
- l'évaluation du degré d'information que le proposant a donné à sa famille et de leurs réactions probables si un risque familial est mis en évidence;
- la définition précise du degré de confidentialité qu'il est nécessaire de donner à la démarche et à ses résultats;
- l'information sur les mesures préventives possibles en cas de sur-risque avéré ou à l'inverse de résultat négatif;
- la nécessité de révéler les résultats des tests au cours d'une consultation permettant l'échange verbal et la remise éventuelle de documents explicatifs facilitant la discussion informative avec la famille;
- l'encouragement au maintien d'un contact avec la consultation d'oncogénétique ne serait-ce que pour actualiser l'histoire familiale ou organiser la prise en charge d'autres membres de la famille.

## SOINS DE SUPPORT, SOINS PALLIATIFS

---

### Les différents objectifs des soins de support

Les patients porteurs de cancer présentent, notamment dans les phases évolutives de leur maladie, des symptômes souvent multiples et intriqués dont il importe de faire précocement le diagnostic et d'y opposer un traitement adapté. Ces symptômes peuvent être directement ou indirectement liés à la tumeur elle-même, améliorés ou aggravés par le traitement spécifique, leur persistance pouvant dans tous les cas compromettre la réalisation correcte de la prise en charge thérapeutique globale. Lors de la première prise en charge cancérologique, la distribution spontanée des patients se fait selon le schéma suivant :

- 1/3 des patients ont une haute probabilité de curabilité;
- 1/3 des patients sont de curabilité aléatoire;
- 1/3 des patients ne peuvent pas être guéris.

Il est extrêmement important de savoir quel est l'objectif de la prise en charge thérapeutique qui sera proposée au patient. En effet, la balance entre les avantages et les inconvénients du traitement envisagé suppose d'avoir évalué aussi

précisément que possible l'objectif poursuivi et donc de situer la place des traitements de support visant à corriger les symptômes :

- objectif d'accompagnement du traitement spécifique à visée curative pour en faciliter la réalisation voire pour la permettre notamment dans les situations de curabilité aléatoire ;
- objectif central, voire unique, du traitement palliatif dont la mise en œuvre n'est justifiée que par l'existence de symptômes détériorant la qualité de vie.

### **Traitements à visée curative**

Dans ces situations, les symptômes directement liés à la tumeur sont souvent peu ou pas présents. En effet le petit volume tumoral, caractéristique essentielle des situations de curabilité avérée, est rarement responsable d'une symptomatologie majeure. Par contre, les traitements sont susceptibles d'entraîner une symptomatologie qu'il est nécessaire de maîtriser et, par ailleurs, le patient lui-même peut enrichir la présentation clinique par le biais des pathologies associées qu'il présente éventuellement et/ou par le vécu personnel de sa situation médicale et de son avenir. Les soins de support ont alors pour objectif central de permettre la réalisation sans encombre du traitement spécifique y compris en prévenant ses effets secondaires les plus probables et en faisant en sorte que le confort du patient soit suffisant pour qu'il accepte de recevoir l'ensemble du traitement prévu (voir chapitre 2. Soins et accompagnement pendant le traitement).

### **Traitements à visée curative aléatoire**

Ils constituent une situation quasi-identique à la précédente, l'objectif retenu étant le même. Toutefois, le caractère aléatoire de la curabilité repose soit sur le caractère localement avancé de la tumeur soit sur l'existence de pathologies associées significatives soit sur les deux. Dans tous les cas, la symptomatologie présentée spontanément par le patient est souvent riche, régulièrement aggravée par les effets secondaires des traitements qui sont habituellement multiples et lourds dans ces situations où la guérison n'est pas acquise. L'intégration précoce au traitement spécifique de mesures symptomatiques correctives (douleur, anémie, dénutrition) mais aussi préventives (précautions alimentaires, compléments diététiques, hyperalimentation par sonde, soins dentaires, antiémétiques, facteurs de croissance hématopoïétiques, antidépresseurs, anxiolytiques...) est décisive pour le succès du traitement spécifique (voir chapitre 2. Soins et accompagnement pendant le traitement).

### **Traitements palliatifs**

Ils s'adressent à des patients pour lesquels il n'existe pas ou plus de projet thérapeutique spécifique susceptible de les guérir. La mise en œuvre d'un traitement palliatif repose alors exclusivement sur l'existence de symptômes, objectifs ou subjectifs, détériorant la qualité de survie du patient. Un certain nombre de règles générales guident la prise en charge palliative :

- le traitement n'est objectivement justifié que si le patient est symptomatique ;

- l'évaluation de la balance entre avantages et inconvénients de chaque proposition thérapeutique doit être attentive ;
- le traitement ne doit en aucun cas faire apparaître de symptômes nouveaux ou aggraver ceux qui existent ;
- l'évolution des symptômes est souvent un meilleur index d'efficacité que celle de la maladie elle-même ;
- une stratégie de prévention de la survenue des symptômes est le plus souvent inopérante.

### **Synthèse**

Il n'y a pas de symptôme banal, il n'y a pas non plus de symptôme « normal », en se rappelant que le patient évalue souvent sa situation et son évolution à l'aune des symptômes qu'il présente. Leur diagnostic précoce et leur correction facilitent la réalisation d'un traitement curatif, leur existence est la seule justification rationnelle d'une prise en charge palliative.

### **Prise en charge des situations algiques majeures**

Chez les patients présentant une néoplasie évolutive et avancée, la combinaison d'une prescription antalgique générale, selon la gradation OMS, et d'un traitement antitumoral adapté permet d'obtenir la suppression des symptômes douloureux dans 70 à 90 % des cas. La prise en charge des cas restants constitue un défi médical dont la résolution repose sur une bonne connaissance de l'algologie et de la physiologie ainsi que sur la maîtrise d'un large éventail de stratégies thérapeutiques.

### **Syndromes douloureux complexes**

Bien qu'il n'existe pas de définition univoque de ces syndromes, un certain nombre de situations sont classiquement reconnues pour présenter une résistance fréquente aux stratégies conventionnelles.

#### **□ Douleur neuropathique**

Les syndromes douloureux neuropathiques sont fréquents chez les patients porteurs de néoplasies avancées. Ils sont habituellement dus à la compression de troncs nerveux, notamment au niveau des plexus brachiaux ou lombosacrés, mais aussi au niveau des racines rachidiennes ou de la moelle épinière elle-même. La douleur peut précéder de plusieurs mois, parfois de plusieurs années, la mise en évidence objective du syndrome compressif. Il est classique de considérer que chez un patient traité pour une néoplasie cervicale, thoracique ou abdominopelvienne, la survenue d'un syndrome algique radiculaire ou plexulaire est fortement évocatrice d'une évolution tumorale bien qu'il existe d'authentiques douleurs neuropathiques post-thérapeutiques notamment après chirurgie et/ou radiothérapie. Ces dernières hypothèses ne peuvent être envisagées qu'après avoir éliminé, parfois avec beaucoup de difficultés, une étiologie tumorale.

### ☐ Douleurs osseuses

La douleur entraînée par les métastases osseuses est très fréquente. La plupart sont accessibles à un traitement antalgique bien conduit, mais certaines posent des problèmes particuliers. La situation la plus caractéristique est celle liée à des localisations métastatiques lytiques siégeant sur des pièces osseuses porteuses : vertèbres, bassin et fémurs. Le risque de fracture invalidante, de compression radiculaire ou rachidienne est alors majeur avec la possibilité de combinaison entre douleur nociceptive directe et neuropathique par compression nerveuse.

### ☐ Syndrome douloureux viscéral

Les situations les plus critiques sont représentées par les douleurs pancréatiques ou mésocoliaques, les spasmes vésicaux et le ténésme rectal.

### ☐ Syndromes douloureux épisodiques

Des épisodes d'exacerbation aiguë d'un fond douloureux chronique peuvent survenir soit spontanément soit lors d'une circonstance déclenchante (mouvement, déglutition, toux, défécation...). Il est très utile de préciser clairement les circonstances déclenchantes :

- douleurs somatiques : elles peuvent être soit volontaires (le plus souvent un mouvement particulier est déclenchant en particulier lors de métastases osseuses sur les os porteurs) soit involontaires, comme le rire, l'éternuement, la toux ou les spasmes musculaires, empêchant toute attitude préventive antalgique efficace, si ce n'est en réduisant la fréquence de la cause déclenchante quand cela est possible ;
- douleurs neuropathiques aggravées par le mouvement et alors soit volontaires, (douleurs dorsales en position couchée suggérant une compression épидurale, céphalées majorées par la manœuvre de Valsalva en cas d'HTIC) soit involontaires, comme la toux et l'éternuement, équivalents à un Valsalva ;
- douleurs neuropathiques non aggravées par le mouvement sous la forme d'épisodes douloureux exacerbés, lancinants, sans cause déclenchante identifiée, ni volontaire ni involontaire, pouvant survenir plusieurs centaines de fois par jour ou une fois par an au plus ;
- douleurs viscérales soit volontaires comme lors de la déglutition, de la miction, de la défécation, d'un rapport sexuel, etc., soit involontaires comme les spasmes musculaires y compris de la musculature lisse (œsophage, intestin, vessie) qui surviennent en cas de syndrome inflammatoire local.

### **Évaluation clinique**

Il s'agit d'une étape fondamentale sans laquelle la prise en charge ne peut pas être correcte. Il est parfois nécessaire de recourir à une évaluation menée par une équipe spécialisée en algologie oncologique. Il est en effet fréquent que le patient soit porteur d'un diagnostic de syndrome douloureux « idiopathique » ou « séquellaire » et traité comme tel, alors qu'en fait il présente une évolution

de sa maladie obligeant à considérer le recours à des traitements anticancéreux spécifiques en sus de la prise en charge antalgique.

### **Stratégie thérapeutique**

Une suite logique d'interrogations et/ou d'actions doit guider la démarche :

- 1) Existe-il une place pour un traitement direct de la cause du syndrome algique?
- 2) Prescrire les opioïdes au maximum de la dose tolérée.
- 3) Gérer les effets secondaires des opioïdes par des prescriptions médicamenteuses ou par des alternatives.
- 4) Tenir compte de l'intérêt éventuel d'analgésiques adjuvants.
- 5) Évoquer la place d'une anesthésie locorégionale.
- 6) Envisager les indications d'intervention neuro-ablative.
- 7) Utiliser la sédation lors de douleurs réfractaires en phase terminale.

Il est alors possible de déterminer une stratégie en privilégiant chaque fois, à niveau égal d'efficacité, les approches non invasives et à faible morbidité. Cependant, il est souvent utile que cette évaluation et la définition de la stratégie qui en découle soient réalisées par une équipe spécialisée, notamment dans ces situations complexes et difficiles.

#### **□ Étape 1 : recherche d'un traitement de la cause directe du syndrome douloureux**

Si tel est le cas, un traitement spécifique permettra d'obtenir une amélioration durable en association avec une prescription antalgique adaptée, notamment durant la période où le traitement spécifique n'a pas encore produit ses effets.

##### **• Radiothérapie**

L'effet antalgique de la radiothérapie est clairement établi pour ce qui est des métastases osseuses douloureuses, des épидurites néoplasiques et des céphalées secondaires à des métastases cérébrales.

##### **• Chimiothérapie**

Il existe peu d'éléments formels pour décrire l'efficacité antalgique de la chimiothérapie, mais l'expérience clinique est en faveur d'un effet positif en cas de diminution du volume tumoral, voire sans diminution nette de volume. Cependant, les effets secondaires de la chimiothérapie doivent être pris en compte dans la recherche d'un quotient thérapeutique favorable pour le patient.

##### **• Chirurgie**

Certaines situations particulières peuvent bénéficier d'une procédure chirurgicale : obstruction d'un organe creux, instabilité de structures osseuses porteuses, compression de tissus nerveux. Par ailleurs, l'amputation peut être la meilleure solution en cas de syndrome algique réfractaire d'une extrémité. Enfin, la mise en place d'endoprothèses peut soulager les symptômes d'obstruction œsophagienne, biliaire, colique ou urétérale.

- **Antibiotiques**

Ils peuvent avoir un effet antalgique quand une infection participe au syndrome douloureux. Cela peut être le cas lors de cellulites, d'infections sinusiennes chroniques, d'abcès pelvien, de pyonéphrose ou d'ostéite pelvienne.

- **Ablation tumorale par radiofréquence**

Des données éparses de la littérature font état d'amélioration de la symptomatologie tumorale par réduction tumorale au moyen de radiofréquence dans des localisations diverses comme les récurrences pelviennes présacrées, les tumeurs pancréatiques évoluées, les tumeurs rénales ou surrénales, les métastases osseuses douloureuses y compris vertébrales.

- **Vertébroplastie et acétabuloplastie («cimentoplastie»)**

Il s'agit de techniques percutanées radioguidées permettant l'injection de méthylméthacrylate visant à stabiliser par solidification une pièce osseuse douloureuse siège d'une localisation métastatique lytique. L'effet antalgique est souvent rapide dans les 1 à 3 jours suivants. Les indications classiques sont les localisations lytiques vertébrales menaçant le mur postérieur, avec des contre indications relatives en cas d'extension épidurale. Des complications rares de type d'extravasation du ciment dans les trous de conjugaison ou dans le canal rachidien ont été décrites obligeant à une décompression chirurgicale.

□ **Étape 2 : prescrire des opioïdes jusqu'au niveau maximal toléré**

L'expérience clinique plaide en faveur de la prescription d'emblée d'opioïdes devant un syndrome douloureux néoplasique majeur, quel que soit le mécanisme causal de la douleur. Il est cependant nécessaire de respecter des paliers de prescription en raison de grandes variations interindividuelles d'efficacité et de sensibilité. L'incrémentation de dose doit être au moins de 30 à 50 % de la dose précédente pour être efficace. La dose maximale ne peut pas être fixée, fonction de l'atteinte de l'effet antalgique recherché d'une part et de l'importance des effets secondaires observés d'autre part. Il faut se rappeler que la réapparition de symptômes douloureux chez un patient pour qui une antalgie stable avait été obtenue pour un niveau constant d'opioïdes est plus suspecte d'une progression tumorale que d'une «tolérance» aux opioïdes. Plus rarement une aggravation de la détresse psychologique peut être à l'origine d'une telle situation.

- morphiniques injectables : chlorhydrate de morphine (voie sous-cutanée habituelle ou en perfusion continue avec PCA pour environ 3 cg/j soit 30 mg) ;
- morphiniques oraux : sulfates de morphine :
  - à action prolongée: Moscontin<sup>®</sup>, Skénan LP<sup>®</sup> en deux prises par jour Kapanol<sup>®</sup> LP en une prise; Morphinique semi-synthétique à action prolongée comme l'hydromorphe (Sophidone LP<sup>®</sup>), 4 mg étant équivalents à 30 mg de sulfate de morphine,
  - à action rapide: Sévrédol<sup>®</sup> 20 mg, Actiskénan<sup>®</sup>, une prise toutes les 4 heures,
- morphiniques transcutanés : fentanyl (Durogésic<sup>®</sup>) 50 µg/h de fentanyl étant équivalents à 135-224 mg/jour de sulfate de morphine *per os* ;

- agonistes partiels de la morphine : buprénorphine (Temgésic<sup>®</sup>) utilisable sous forme sublinguale ;
- agoniste-antagoniste de la morphine : nalbuphine (Nubain<sup>®</sup>) souvent utilisée chez l'enfant au-delà de 18 mois ;
- morphinomimétiques : dihydro-oxycodéinone ou oxycodone (Oxycontin<sup>®</sup>), opioïde puissant existant sous forme retard.

Il est souvent utile de faire « tourner » les opioïdes au sein d'un même palier antalgique pour réduire les effets secondaires ou pour améliorer une analgie insuffisante malgré une incrémentation et une observance correcte. Pour ce faire, il existe des coefficients approximatifs de conversion par référence à la morphine qui est fixée à 1 (tableau 3.VIII. Guide schématique de conversion des antalgiques majeurs).

**Tableau 3.VIII.** Guide schématique de conversion des antalgiques majeurs

Médicament	Coefficient de conversion	Doses « équi-analgésiques » à la morphine
Antalgique monoaminergique : chlorhydrate de tramadol (Topalgic <sup>®</sup> )	1/4 à 1/10	25-100 mg = 10 mg
Opioïde faible : dextropropoxyphène (Antalvic <sup>®</sup> , Diantalvic <sup>®</sup> , Propofan <sup>®</sup> )	1/10	100 mg = 10 mg
Opioïde faible : codéine (Dicodin <sup>®</sup> , Codoliprane <sup>®</sup> , Efféalgan codéine <sup>®</sup> )	1/10	100 mg = 10 mg
Nalbuphine (Nubain <sup>®</sup> )	1	10 mg = 10 mg
Morphine	1	
Oxycodone (Oxycontin <sup>®</sup> )	2	10 mg = 20 mg
Hydromorphone (Sophidone <sup>®</sup> )	5	4 mg = 20 mg
Buprénorphine (Temgésic <sup>®</sup> )	30	2 mg = 60 mg
Fentanyl (Durogésic <sup>®</sup> )	75	25 µg/h = 60 mg

### □ Étape 3 : prendre en charge les effets secondaires

Quelle que soit la molécule opioïde utilisée, une efficacité antalgique médiocre est souvent la conséquence d'effets secondaires limitant la dose prescrite et empêchant une escalade de dose correcte. Il est alors indispensable de corriger ces effets indésirables pour atteindre une dose antalgique efficace. Plusieurs stratégies sont possibles

#### • Réduction de la dose d'opioïde

Chez les patients bénéficiant d'une analgie correcte et stable, la réduction progressive de la dose prescrite permet souvent une réduction des effets

secondaires tout en conservant le même niveau d'antalgie. S'il n'est pas possible de réduire la dose d'opioïde sans diminuer l'antalgie (10 à 30 % des patients), une approche synergistique complémentaire doit être retenue. Il existe trois façons d'y parvenir :

- l'adjonction d'antalgiques non opioïdes comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- l'addition d'un analgésique adjuvant (voir plus loin) ;
- la réalisation d'une anesthésie locorégionale ou d'une chirurgie neuro-ablative.

• **Traitement symptomatique des effets secondaires**

Il existe de nombreux médicaments utilisables dans le traitement symptomatique des effets secondaires des opioïdes

- constipation : (voir chapitre 2. Constipation, fécalome, p. 130) ;
- nausées et vomissements : (voir chapitre 2. Nausées et vomissements, p. 113) ;
- somnolence : méthylphénidate (Ritaline®), donezépil (Aricept®) ;
- délire : (voir chapitre 3. Troubles cognitifs et délire, p. 252) ;
- myoclonies : clonazépam (Rivotril®), midazolam (Hypnovel®), diazépam (Valium®), baclofène (Liorezal®), dantrolène (Dantrium®).

La plupart de ces traitements symptomatiques sont le fruit d'expériences cliniques plutôt que d'études contrôlées, en sachant que l'adjonction de nouveaux médicaments comporte le risque de cumul des toxicités propres.

• **Opiothérapie alternative**

La succession d'opioïdes différents peut améliorer les effets secondaires comme la confusion, la sédation, les hallucinations, les nausées et vomissements ou les myoclonies. Il est nécessaire de bien maîtriser les effets pharmacologiques propres à chacun des agonistes ainsi que les tables de conversion de doses. Les résultats de cette attitude sont variables et imprévisibles, le risque de sur ou de sous-dosage est réel malgré le respect des tables d'équi-analgésie.

□ **Étape 4 : Recourir aux analgésies adjuvantes**

Il s'agit de médicaments dont l'effet premier n'est pas l'antalgie mais qui sont susceptibles d'y concourir dans certaines circonstances. Là aussi, il existe de grandes variabilités interindividuelles, notamment en matière d'effets secondaires cumulés. Il est également indispensable de prendre en compte la facilité d'administration et le confort du patient.

• **Analgésiques adjuvants généraux**

*Corticostéroïdes.*

Il s'agit des adjuvants analgésiques les plus fréquemment utilisés notamment dans les situations d'HTIC, de CML, de SCS, de métastases osseuses, de douleur neuropathique par compression tumorale, d'œdème douloureux ou de distension de la capsule hépatique. Le médicament le plus prescrit est la dexa-

méthasone (Dexaméthasone<sup>®</sup>, Dectancyl<sup>®</sup>) du fait de son faible effet minéralocorticoïde. Les épisodes douloureux aigus nécessitent en général des doses élevées (100 mg/j), alors que les situations chroniques peuvent être améliorées avec des doses quotidiennes beaucoup plus faibles (1 à 2 mg/j) mais prescrites de façon prolongée, avec le risque d'effets secondaires importants.

• **Anesthésiques locaux topiques**

Ils peuvent être utilisés dans les douleurs liées à des lésions cutanées ou muqueuses : lidocaïne visqueuse (Xylocaïne<sup>®</sup>) avec, si elle est déglutie, l'éventualité d'une anesthésie pharyngolaryngée responsable de fausses routes.

• **Médicaments adjuvants dans la douleur neuropathique**

La douleur neuropathique est habituellement mal contrôlée par les opioïdes à la différence des douleurs nociceptives. Certains adjuvants s'avèrent souvent utiles :

- antidépresseurs : ils sont fréquemment utilisés dans cette situation notamment les amines tricycliques tertiaires (ATC);
- anticonvulsivants : certains antiépileptiques comme la gabapentine (Gabapentine<sup>®</sup>, Neurontin<sup>®</sup>) sont considérés comme le traitement de première ligne des douleurs neuropathiques d'étiologies diverses;
- administration par voie générale d'anesthésiques locaux : peut être utile dans les dysesthésies lancinantes après essai d'efficacité locale orale chez un patient qui ne tolère pas les antidépresseurs tricycliques ou qui est réfractaire aux anticonvulsivants ; un traitement à long terme est aujourd'hui possible avec des préparations orales comme la flecaïnide (Flecaïne<sup>®</sup>), ou la mexilétine (Mexitil<sup>®</sup>).

• **Médicaments adjuvants dans les douleurs osseuses**

De multiples médicaments "adjuvants" sont utilisés en sus des opioïdes lors de douleurs osseuses métastatiques. Aucun n'a d'effet supérieur aux opioïdes « faibles ».

*Biphosphonates.*

Des essais contrôlés étudiant les effets de l'administration parentérale de biphosphonates ont démontré une réduction des douleurs osseuses. L'effet paraît dose dépendant entre 15 et 30 mg/semaine.

*Radiopharmaceutiques.*

Des agents radiomarqués préférentiellement absorbés par l'os peuvent être utilisés avec un effet clinique souvent net et une tolérance hématologique acceptable. Le plus souvent utilisé est le strontium 89 (Métastron<sup>®</sup>) sauf en cas de cytopénie périphérique (leucocytes < 2400, plaquettes < 60 000). Une autre approche consiste à utiliser un radiopharmaceutique (samarium ou rhénium) couplé à un biphosphonate.

- **Analgésiques adjuvants pour les douleurs viscérales**

Bien qu'il n'existe pas de données parfaitement établies sur l'efficacité de médicaments adjuvants dans le traitement des douleurs viscérales spasmodiques, le chlorure d'oxybutinine (Ditropan<sup>®</sup>), amine tertiaire, peut être utile dans les spasmes vésicaux, comme les nébulisations de salbutamol (Ventoline<sup>®</sup>) dans le ténésme rectal ou l'utilisation de clonidine (Catapressan<sup>®</sup>), de chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>) ou de benzodiazépines. Les spasmes coliques peuvent être améliorés par la scopolamine IV ou sublinguale.

□ **Étape 5 : envisager les stratégies d'anesthésie régionale**

- **Administration épidurale et intrathécale d'opioïdes**

L'administration de faibles doses d'opioïdes à proximité des sites effecteurs de la moelle épinière peut réduire les effets secondaires supraspinaux. En règle générale l'injection intrathécale est préférée à la voie épidurale. Les médicaments utilisés doivent être préférentiellement hydrosolubles comme la morphine ou l'hydromorphone (Sophidone<sup>®</sup>) qui présentent en outre une demi-vie prolongée dans le LCR.

- **Administration intraventriculaire d'opioïdes**

L'administration intraventriculaire de faibles doses de morphine peut permettre d'obtenir une sédation prolongée chez certains patients notamment ceux présentant un syndrome algique hémicorporel supérieur, des douleurs cervicales ou des douleurs diffuses pancorporelles. L'injection peut être réalisée au moyen d'un réservoir d'Omayo ou à l'aide d'une pompe implantée.

- **Anesthésies locorégionales**

Il a été décrit l'administration intrapleurale d'anesthésiques locaux lors de syndromes algiques chroniques post-thoracotomie ou lors d'envahissement tumoral thoracique, cervical ou abdominal supérieur. Dans les cas de syndromes algiques majeurs localisés au membre supérieur, l'instillation intermittente de bupivacaïne dans le plexus brachial au niveau du défilé des scalènes a été rapportée comme efficace.

□ **Étape 6 : envisager des interventions invasives neuro-ablatives**

Ce type de technique ne peut être raisonnablement envisagé que si les étapes précédentes ont été bien conduites par une équipe aguerrie pour éviter toute indication hâtive alors qu'il reste des possibilités efficaces moins vulnérantes. Par ailleurs, il faut toujours choisir la technique la moins agressive pour un résultat équivalent et il est illusoire d'espérer une efficacité par cette voie en cas de douleurs diffuses. Enfin, tout geste lytique définitif doit être précédé par un bloc anesthésique vérifiant l'efficacité probable du geste supprimeur.

- **Bloc neuro-ablatif sympathique pour douleurs viscérales**

*Bloc cœliaque*

La réalisation d'un bloc cœliaque sympathiconeurolytique peut être utile dans les syndromes douloureux liés à une infiltration tumorale abdominale haute

envahissant le plexus coeliaque (pancréas, rétropéritoine, estomac, vésicule). Dans les cancers pancréatiques localement avancés, une amélioration symptomatique est obtenue dans 50 à 90 % des cas, en règle générale pour plusieurs mois, mais avec une très grande variabilité individuelle.

#### *Bloc sympathique pour douleurs viscérales pelviennes*

L'expérience publiée en la matière est faible portant sur la phénolesation du plexus nerveux hypogastrique supérieur (rectum, côlon, voies urinaires basses) ou du ganglion pré sacrococcygien (rectum bas, canal anal, périnée).

#### *Bloc sympathique de structures somatiques*

Les syndromes douloureux chroniques d'origine sympathique peuvent être améliorés par l'interruption de l'innervation sympathique de la zone douloureuse. Ainsi le bloc sympathique lombaire peut être réalisé pour une douleur du membre inférieur, un bloc du ganglion stellaire pour une algie faciale ou brachiale.

#### • **Techniques neuro-ablatives pour douleurs somatiques ou neuropathiques**

##### *Cordotomie*

La cordotomie consiste en l'interruption chirurgicale du faisceau spinothalamique antérolatéral entraînant une perte controlatérale de la sensibilité à la douleur et à la chaleur. L'indication est celle d'une douleur sévère unilatérale siégeant au niveau du thorax ou du membre inférieur. La technique percutanée et aujourd'hui préférée à l'abord sanglant. Dans plus de 90 % des cas une sédation de la douleur est obtenue quasi immédiatement après le geste, mais dans un cas sur deux le syndrome algique réapparaît dans l'année qui suit. Il existe des effets secondaires à type de parésies, d'ataxie, de troubles vésicaux. La complication la plus grave est la paralysie phrénique en cas de cordotomie haute, en règle générale contre-indiquée.

##### *Radicotomie ou rhizotomie*

La destruction isolée ou multiple de racines sensitives dorsales, soit chirurgicalement soit par neurolyse chimique ou radiofréquence, peut être efficace dans certaines douleurs réfractaires. Les indications les plus fréquentes sont les douleurs pariétothoraciques, mais aussi des membres ou du pelvis. Les complications dépendent du site de la neurolyse (parésies, troubles sphinctériens, troubles de la proprioception, dysesthésies).

##### *Neurolyse des nerfs afférents primaires et de leur ganglion*

Ces techniques ne sont utiles que dans des cas très rares compte tenu des conséquences motrices ou sphinctériennes qu'elles comportent. La lyse du ganglion de Gasser peut être indiquée dans des douleurs pharyngées, celle du ganglion sphéno-palatinal dans des glossodynies rebelles.

#### □ **Étape 7 : sédation lors de syndromes douloureux réfractaires en fin de vie**

Une stratégie algologique bien conduite permet dans la majorité le contrôle d'un syndrome algique avec la conservation de la conscience et des fonctions

essentielles, malgré la progression de la maladie tumorale. Cependant, ce résultat peut ne pas être obtenu, définissant un syndrome algique “réfractaire”. Dans ces situations qui doivent être précautionneusement évaluées, la sédation peut être la seule option thérapeutique envisageable (voir chapitre 3. Prise en charge en fin de vie, p. 255). Elle doit alors être proposée au patient et à ses proches. Même si le patient n’accepte pas la proposition, le fait qu’elle lui soit faite est susceptible de le rassurer dans l’hypothèse où il considérerait ultérieurement la situation comme devenant intolérable. Techniquement, il existe de multiples protocoles faisant appel aux opioïdes, aux neuroleptiques, aux benzodiazépines, aux barbituriques ou au propofol (Propofol<sup>®</sup>, Diprivan<sup>®</sup>). La plupart sont empiriques en précisant cependant que les posologies choisies doivent permettre d’obtenir un réel soulagement prolongé dans le temps.

### **Nutrition en phase avancée palliative**

Les patients en phase avancée de leur maladie présentent très fréquemment des symptômes dégradant les capacités nutritionnelles jusqu’à la constitution d’une cachexie : amaigrissement, satiété précoce, ballonnements, anorexie, constipation, xérostomie, troubles du goût, nausées, vomissements, dysphagie (voir chapitre 2. Troubles digestifs, p. 102). La plupart de ces symptômes peuvent être amendés par des moyens divers adaptés au projet de soins palliatifs. Toutefois, la correction de l’anorexie et/ou de la réduction fréquente de l’alimentation en phase terminale soulève une question éthique notamment si l’on envisage une alimentation parentérale. Autant le maintien d’une alimentation, idéalement orale, à défaut directement entérale, paraît adaptée à la préservation d’une qualité de vie correcte, y compris en phase terminale, autant la mise en place d’une hypernutrition parentérale ne paraît pas le plus souvent conforme au projet de soins, aux souhaits du patient et de sa famille ni même à l’objectif d’amélioration du confort compte tenu des effets secondaires fréquents qu’elle entraîne.

### **Syndromes digestifs aigus**

La survenue d’un syndrome digestif aigu chez un patient porteur d’une néoplasie évoluée pose le problème fréquent de l’opportunité d’une indication opératoire qui serait souvent formelle dans un autre contexte clinique. Toutefois, il existe certaines situations pour lesquelles le geste chirurgical est la façon la plus rapide et la plus efficace d’améliorer le confort des patients y compris en phase palliative avancée. La situation abdominale aiguë la plus fréquente est l’obstruction avec ou sans perforation (50 %), suivie de l’hémorragie digestive et des complications inflammatoires.

### **Occlusion intestinale**

Le développement d’une néoplasie intra-abdominale peut conduire à une obstruction intestinale éventuellement associée à une perforation. L’occlusion et la perforation peuvent être uniques ou multiples, comme souvent dans l’évolution d’un ADK ovarien, digestif ou mammaire métastatique. Une

obstruction colique isolée est en général due à un cancer colique. En l'absence de néoplasie intra-abdominale évolutive évidente, les autres causes d'occlusion doivent être envisagées (bride, hernie) y compris iatrogènes (iléus paralytique secondaire aux alcaloïdes de la pervenche ou aux sels de platine, iléite postradiothérapique survenant à distance du traitement initial).

Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, arrêt des matières et des gaz, hyperpéristaltisme abdominal, défense abdominale diffuse, météorisme, conduisent à la réalisation d'un cliché sans préparation de l'abdomen montrant typiquement des niveaux liquides multiples dans des anses dilatées. L'échographie et le scanner précisent s'il existe une ou plusieurs collections liquidiennes et/ou aériques, la présence de masses tumorales et leur topographie, ainsi que l'éventualité d'une pneumatisation de la veine porte signe en faveur d'un infarctus mésentérique.

Après correction des désordres électrolytiques et mise en place d'une sonde gastrique d'aspiration, la discussion porte sur l'indication opératoire qui est théoriquement formelle pour les obstructions complètes. Cependant, dans le cas de maladies intra-abdominales très étendues, la chirurgie est souvent peu efficace y compris sur le ou les obstacles mécaniques. Le seul traitement symptomatique palliatif de l'inconfort est alors souvent préférable. Dans le cas de séquelles thérapeutiques tardives, iléales ou coliques, l'intervention chirurgicale ne doit être pratiquée qu'en dernier recours après un traitement médical bien conduit.

### **Obstruction œsophagienne**

Le cancer œsophagien est la principale cause d'obstruction néoplasique de l'œsophage. Il peut arriver que l'obstruction soit liée à une compression extrinsèque comme celle liée à un cancer bronchique à extension médiastinale majeure ou à un lymphome.

Le transit œsophagien montre la sténose, endo ou exoluminale, l'éventuelle dilatation d'amont et les irrégularités de la muqueuse. L'endoscopie peut visualiser la tumeur et en permet alors la biopsie. Les lésions compressives extrinsèques ne sont mises en évidence correctement que par l'examen tomodensitométrique.

Une compensation nutritionnelle par voie digestive (sonde nasogastrique quand elle est possible ou jéjunostomie quand l'obstruction est totale) est souhaitable, presque toujours préférable à une hyperalimentation parentérale. Seul le traitement spécifique de la maladie en cause, qu'il soit à visée curative ou palliative, permettra d'améliorer durablement la symptomatologie. Il est toutefois possible de mettre en place, quand la lumière résiduelle le permet, une endoprothèse œsophagienne ou mieux un «stent» expansible endo-œsophagien.

### **Hémorragie digestive**

Il est rare qu'une néoplasie par elle-même entraîne une hémorragie digestive suffisamment importante pour constituer une menace vitale immédiate. Le

plus souvent il s'agit d'une pathologie associée, comme un ulcère peptique, une gastrite médicamenteuse, une hémorragie en nappe due à une thrombocytopénie, des varices œsophagiennes. Les hémorragies basses peuvent être liées à des diverticules coliques, une angiodysplasie, une colite ou une rectite hémorragique éventuellement iatrogène notamment postradiothérapique. L'endoscopie constitue le meilleur moyen pour mettre en évidence la source de l'hémorragie, bien qu'elle soit parfois difficile à réaliser lors de saignements profus. L'angiographie est très utile pour topographier un saignement colique massif en particulier chez un patient en situation hémodynamique instable pour lequel une endoscopie pourrait devenir dangereuse.

Le traitement d'urgence comporte un remplissage volumique complété de transfusions. Une coagulopathie associée doit être corrigée si cela est possible. Les hémorragies gastroduodénales nécessitent un traitement par antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (cimétidine, ranitidine) et des anti-acides. L'électrocoagulation ou la photocoagulation par laser au cours de l'endoscopie peuvent être réalisées en cas de haut risque de nouveau saignement. Le traitement des varices œsophagiennes peut faire appel à la compression par ballon intra-œsophagien et/ou à la sclérose veineuse perendoscopique. L'injection spécifique d'angiopressine lors d'une artériographie pour hémorragie intestinale peut être efficace, le plus souvent suivie d'une résection segmentaire chirurgicale. Pour les cancers rectaux évolués, il est possible de proposer soit une irradiation concentrée quand elle est possible, soit une électrocoagulation intraluminale. Les complications hémorragiques tardives de la radiothérapie sont abordées au chapitre 3, p. 214.

## **Troubles cognitifs et délire**

Les troubles cognitifs et les délires sont des syndromes neuropsychiatriques survenant fréquemment chez les patients atteints de cancer, notamment en phase terminale où leur fréquence atteint 50 % voire 90 % dans les heures qui précèdent le décès. Toutefois, avant cette phase terminale, il peut survenir des épisodes similaires de réversibilité variable. Le délire est un trouble global du fonctionnement cérébral associant une perturbation de la conscience avec réduction de la vigilance et déficit d'attention, des troubles multiples de la perception, l'ensemble étant de survenue brutale mais avec des fluctuations au cours de la journée. Il s'y associe le plus souvent des perturbations du cycle veille-sommeil, des hallucinations, une instabilité émotionnelle et des troubles de l'activité psychomotrice faisant classer les délires en hypoactifs, hyperactifs ou mixtes.

### **Étiologie**

Les causes possibles des troubles cognitifs et des délires sont nombreuses en particulier chez les patients porteurs de cancers en phase avancée :

- effets directs de la tumeur sur le SNC ;
- effets indirects par l'intermédiaire d'une défaillance organique comme une insuffisance hépatique ou rénale, de troubles électrolytiques (hypoglycémie,

hypercalcémie, hyponatrémie, déshydratation), d'une infection ou d'un syndrome paranéoplasique neurologique ;

- effets secondaires d'un grand nombre de substances médicamenteuses et de traitements comme la plupart des médicaments chimiothérapeutiques, la greffe de moelle osseuse, les modificateurs de la réponse biologique (BRM), les corticoïdes, et les substances psychoactives comme les opioïdes, les antidépresseurs, les benzodiazépines, entre autres ;
- effets de l'arrêt de la prise de diverses substances comme l'alcool ou les benzodiazépines.

Un certain nombre de circonstances sont reconnues comme favorisant l'apparition de troubles cognitifs et de délires en majorant les effets précédents : maladie avancée, comorbidités sévères, grand âge, démence préalable, hypoalbuminémie, hyperazotémie, prise ancienne de médicaments psychoactifs.

### ***Impact sur le patient, la famille et les soignants***

La survenue de troubles cognitifs ou d'un délire a un impact délétère très important sur le patient, sa famille et l'équipe soignante : l'incohérence du comportement, les hallucinations, l'agitation psychomotrice, l'incontinence, les chutes, la déshydratation, l'hospitalisation prolongée concourent pour créer une situation très pénible à la fois pour le patient et l'entourage. La communication du patient avec sa famille est perturbée voire impossible, l'adhésion au traitement très difficile, l'ensemble pouvant déboucher sur l'apparition de conflits relationnels entre le patient, la famille et les soignants notamment en ce qui concerne le degré nécessaire de sédation et/ou d'antalgie. Une information correcte de l'entourage sur ces troubles cognitifs peut permettre de réduire les tensions et d'éviter les conflits.

### ***Diagnostic et prise en charge***

Le diagnostic doit être évoqué devant tout patient porteur d'un cancer qui présente brutalement une modification importante de son comportement : agitation, refus de coopérer, modifications de la personnalité et de l'humeur, diminution fluctuante de la vigilance, syndrome anxiodépressif atypique. Le diagnostic formel est difficile, les signes de début souvent mis sur le compte de troubles fonctionnels banaux. La fluctuation du niveau de conscience complique encore le diagnostic, les formes hypoactives étant souvent confondues avec une dépression. L'attention de l'équipe soignante et le relevé des observations successives facilitent le diagnostic de délire avec l'aide éventuelle de questionnaires ou d'échelles adaptées.

Une relation étroite avec la famille, informée sur la nature d'un syndrome délirant et notamment sur ses aspects d'agitation, de labilité émotionnelle et de désinhibition est indispensable pour une prise en charge correcte et non conflictuelle. C'est ainsi que les possibilités d'amélioration, les perspectives thérapeutiques compte tenu du contexte doivent être partagées entre la famille et l'équipe soignante permettant de définir ensemble le type et le niveau appropriés de soins.

### **Traitement symptomatique non pharmacologique**

De multiples techniques ont été proposées pour réduire le caractère délétère des symptômes dus au délire : chambre bien éclairée, disposition d'objets personnels, horloge ou calendrier en bonne place, personnel soignant le plus constant possible, réduction du bruit, présence de la famille. Bien que controversée, la contention peut s'avérer parfois nécessaire pour éviter les blessures du patient lui-même ou des soignants.

### **Traitement d'éventuelles causes sous-jacentes**

Même si les patients en phase avancée présentent un grand nombre de causes possibles à l'apparition d'un délire, la recherche d'un facteur causal identifiable reste la voie la plus efficace pour obtenir une amélioration importante du syndrome. Ainsi la suspension intermittente ou la réduction de posologie des médicaments psychoactifs, l'administration sous-cutanée ou IV de liquide pour corriger une déshydratation, l'administration de biphosphonates en cas d'hypercalcémie, l'antibiothérapie en cas d'infection, peuvent améliorer rapidement le désordre neuropsychique.

Les antalgiques opioïdes, fréquemment utilisés chez les patients porteurs de cancers avancés, sont les substances psychoactives les plus fréquemment à l'origine de syndromes délirants. D'autres symptômes de neurotoxicité des opioïdes doivent être recherchés (hallucinations tactiles, agitation, myoclonies, allodynie, hyperalgésie, crises comitiales éventuelles). La réduction de posologie et/ou le changement d'opioïde associés à une réhydratation permet d'évacuer l'opioïde toxique et ses métabolites. L'intrication avec une autre cause doit cependant être recherchée comme une infection qui s'accompagne d'une somnolence, d'une réduction du volume des boissons, d'une déshydratation pouvant précipiter une neurotoxicité des opioïdes.

### **Traitement symptomatique**

Le traitement symptomatique des délires fait appel aux neuroleptiques antidopaminergiques comme l'halopéridol (Haldol®) ou aux agents antipsychotiques comme l'olanzapine (Zyprexa®), la rispéridone (Risperdal®) ou la quétiapine (Seroquel®).

L'halopéridol présente peu d'effets secondaires cardiovasculaires et anticholinergiques. Les doses habituellement prescrites sont initialement de 1 à 2 mg toutes les 2 à 4 heures, plus faibles chez le sujet âgé. L'administration peut-être orale, sous-cutanée ou intramusculaire. Dans ce dernier cas l'efficacité est environ le double de celle obtenue par voie orale avec une concentration plasmatique maximale obtenue 2 à 4 heures après l'administration. Les effets extrapyramidaux sont relativement peu importants et sont traités par l'administration de térazosine (Dysalfa®, Hytrine®) à la dose de 1 à 2 mg une à deux fois par jour. La survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques (hyperthermie, confusion mentale accrue, leucocytose, rigidité musculaire, myoglobulinurie, élévation sanguine de la créatine phosphokinase) est rare. La chlorpromazine (Largactil®) a une efficacité équivalente sans majoration des effets secondaires extrapyramidaux, mais avec un risque d'hypotension orthostatique et avec un

effet sédatif majoré. On lui préfère aujourd'hui les antipsychotiques récents, bien que l'absence de forme parentérale soit un inconvénient dans le traitement des délires. Les benzodiazépines sont contre-indiquées en cas de délire.

La survenue d'un délire lors de la fin de vie nécessite habituellement une démarche sédatrice au même titre que lors d'un syndrome algique marqué, une dyspnée sévère ou une détresse psychologique profonde. Même si une approche palliative correcte permet de gérer les symptômes de la plupart des patients porteurs de cancer, certains de ces symptômes peuvent devenir «réfractaires» au traitement faisant poser l'indication d'une sédation avec les questions éthiques qu'elle soulève. Le diagnostic de situation réfractaire suppose plusieurs évaluations successives par des cliniciens avertis, une concertation pluridisciplinaire au sein de l'équipe de soins en y associant la famille et un choix médicamenteux assurant une durée de sédation brève ne devant pas excéder quelques jours.

### Prise en charge en fin de vie

La prise en charge des patients porteurs d'un cancer évolutif et arrivant au terme de leur existence fait toujours partie de la mission soignante oncologique même si elle gagne souvent à trouver le renfort de professionnels plus particulièrement spécialisés dans les soins palliatifs terminaux. Quand les perspectives d'une guérison, ou d'une survie encore prolongée malgré une maladie évolutive, ont disparu, l'équipe soignante initiale a encore le devoir d'apporter les meilleurs soins possibles au patient et d'accompagner sa famille et ses proches. Au-delà de l'inconfort physique, les patients peuvent souffrir de multiples autres causes :

- difficulté à maintenir leur dignité personnelle ;
- perte des éléments caractéristiques de leur vie privée, sociale ou professionnelle ;
- éloignement de certains proches ;
- sentiment d'aliénation spirituelle ;
- incapacité à percevoir le sens de leur existence.

Quand toutes ces difficultés sont prises en compte, les patients peuvent alors transcender leur situation, c'est-à-dire avoir le sentiment que ce qu'ils ont été et que ce qu'ils ont fait leur survivra longtemps après leur décès. La collaboration du médecin traitant, d'un psychiatre, des infirmières, des travailleurs sociaux, d'un religieux et des oncologues permet d'améliorer le confort physique, de garder le lien social et d'aider au confort psychologique et spirituel en ne disant jamais «il n'y a plus rien à faire». Les patients attendent que l'équipe de soins les aide à une mort paisible après avoir dit au revoir à leurs proches, régler leur situation testamentaire, financière et juridique, et amener leurs relations à une séparation acceptable par tous. Les familles souhaitent que les soignants réduisent les souffrances du patient mais aussi communiquent avec elles fréquemment et clairement. Malheureusement, aujourd'hui, ce type de prise en charge n'est pas encore toujours la règle.

Les patients arrivés à la phase terminale de leur maladie présentent une grande diversité de symptômes, chacun devant faire l'objet d'une attention spécifique en privilégiant le vécu qu'en a le patient plutôt que celui du groupe soignant.

### **Détresse**

L'obtention d'un confort physique correct est un préalable indispensable avant de rechercher d'autres causes possibles à une situation de détresse. La douleur constitue un des symptômes physiques les plus susceptibles d'entraîner une situation de détresse, une consultation d'algologie pouvant être ainsi très utile si la douleur persiste malgré une prescription apparemment correcte.

La dépression peut être améliorée même au cours des derniers jours de la vie (voir chapitre 2. Troubles psychologiques, p. 152). Des relations conflictuelles peuvent être aussi mal supportées et douloureuses que des causes physiques. La perte de l'image personnelle (aspect physique, fonctions intellectuelles, place dans la famille ou le groupe professionnel) contribue à la détresse. La remise en contact avec des activités normales, le support de la spiritualité y compris religieuse peuvent être très utiles. Les familles des jeunes enfants mourants nécessitent une attention spéciale. L'équipe de soins doit être en mesure de répondre à l'ensemble des dimensions de la détresse des patients mourants c'est-à-dire la communication, la prise de décision, la gestion des complications du traitement et/ou de la maladie, le contrôle des symptômes, l'attention psychosociale au patient et à sa famille, et enfin les soins terminaux.

Après discussion entre l'équipe soignante, le patient, la famille, une sédation doit être envisagée quand un patient proche de la mort continue à présenter une détresse insupportable qu'elle soit physique, psychologique ou spirituelle. Moins de 5 % des patients se trouvent dans cette situation.

### **Le deuil, la peine**

L'importance de la peine qu'éprouvent les survivants dépend de la qualité du défunt, de la nature de la mort et de facteurs culturels et sociaux. Une communication adaptée et attentive portant sur le diagnostic et sur le pronostic terminal, accompagnée d'une aide psychologique et spirituelle, permet aux familles de surmonter ces moments très difficiles et de faire en sorte que la mort du parent ou de l'ami soit ressentie comme aussi paisible que possible par les survivants.

Les survivants sont très sensibles à une communication directe avec le médecin en charge du patient. Un programme d'accompagnement du deuil peut être prolongé plus d'un an après le décès, comportant la description des symptômes habituellement présentés par les survivants, une offre de groupe de parole et des conseils.

### **Communication**

Une communication répétée, sincère et attentive est une nécessité vis-à-vis des patients qui vont mourir et vis-à-vis de leurs familles. Les médecins doivent dissiper les peurs (de la douleur intraitable, de l'abandon, etc.), favoriser l'autonomie du patient, préciser les objectifs du soin et préparer les familles à ce qu'il va advenir. La très grande majorité des patients souhaitent :

- connaître le nom d'un interlocuteur proche avec qui les décisions de soins sont prises ;
- savoir ce qu'il va arriver au fur et à mesure de la détérioration de leurs capacités physiques ;
- mettre leurs affaires personnelles et leurs finances en ordre ;
- sentir que leur médecin est à l'aise pour parler de la mort ;
- voir que leur famille est elle-même préparée à leur propre mort ;
- organiser leurs obsèques ;
- indiquer leurs volontés, parfois par écrit, notamment vis-à-vis de la réanimation.

Les familles souhaitent habituellement être présentes lors du décès, parler de leurs appréhensions et aborder la question de la mort avec les médecins. Les survivants risquent de présenter une dépression de deuil d'autant plus forte qu'ils n'ont pas été préparés au décès du patient qui doit leur être clairement annoncé par le médecin. L'attitude médicale «classique» est encore parfois aujourd'hui empreinte d'un optimisme pronostique sans grande relation avec la réalité objective. Les médecins doivent en fait accepter que leurs patients leur posent des questions sur leur avenir et qu'ils souhaitent obtenir des réponses claires et réalistes. Toutefois, beaucoup de patients ne posent pas de questions directes et explicites de ce type et c'est bien le rôle du médecin de les y amener sans toutefois asséner des pronostics définitifs, tuant tout espoir.

Même si un pronostic fatal est annoncé, la plupart des patients souhaitent savoir s'ils ont suffisamment de temps pour pouvoir dire adieu à leurs proches, pour régler leurs problèmes familiaux, sociaux ou professionnels. Certains d'entre eux souhaitent pouvoir prendre position vis-à-vis des manœuvres de réanimation que leur état pourrait justifier. Il est alors important de leur indiquer que les procédures lourdes de réanimation ne modifieront pas sensiblement leur état, notamment en les amenant à prendre conscience que le temps qui leur reste à vivre ne justifie pas forcément des gestes lourds et invasifs, ce qui peut les amener à préférer après réflexion des démarches de simple confort.

Les entretiens abordant les différents aspects de la fin de vie prennent du temps et doivent par ailleurs être répétés, ce qui n'est pas toujours facilement compatible avec l'emploi du temps de médecins très occupés. Par ailleurs l'impact émotionnel est tel que certains praticiens préfèrent éviter autant que faire se peut ces moments difficiles. En fait, les équipes soignantes et particulièrement les médecins doivent ménager du temps pour ce type d'entretien, bénéficier de formations spécifiques et d'un soutien psychologique adapté.

### **Éléments physiques**

Dans les derniers jours précédant le décès, les patients présentent un ou plusieurs des symptômes suivants et ce dans des proportions significatives :

- fatigue ou douleur (70 %) ;
- agitation, délire, encombrement respiratoire (60 %) ;

- incontinence ou rétention urinaire (50 %);
- dyspnée (20 %);
- nausées et vomissements (10 %).

La plupart des symptômes présentés par les patients en phase terminale de leur vie peuvent être contrôlés avec un relatif petit nombre de médicaments (tableau 3.IX. Principaux symptômes et leurs traitements médicamenteux en phase palliative terminale).

**Tableau 3.IX. Principaux symptômes et leurs traitements médicamenteux en phase palliative terminale**

<i>Symptôme</i>	<i>Agent thérapeutique</i>	<i>Voies, doses</i>
Douleur (continue)	Morphine (Morphine <sup>®</sup> , Actiskénan <sup>®</sup> , Skénan <sup>®</sup> , Moscontin <sup>®</sup> ), hydromorphe (Sophidone <sup>®</sup> ) Fentanyl (Fentanyl <sup>®</sup> , Durogésic <sup>®</sup> ) Morphine, oxycodone (Oxycontin <sup>®</sup> , Oxynorm <sup>®</sup> )	IV/SC  Transdermique Orale sublinguale
Douleur (intermittente)	Morphine, oxycodone	Orale sublinguale
« Râles agoniques »	Scopolamine Hyoscyamine	Patch transdermique 0,125-0,25 mg sublinguale
Anxiété	Lorazépam (Lorazépam <sup>®</sup> , Témesta <sup>®</sup> ) Clonazépam (Rivotril <sup>®</sup> )	0,5-2 mg sublinguale; toutes les 2 heures 0,5-2 mg orale 2 fois/jour
Dépression	Méthylphénidate (Ritaline <sup>®</sup> )	2,5-5 mg orale
Délire (modéré)	Halopéridol (Haldol <sup>®</sup> ) Chlorpromazine (Largactil <sup>®</sup> ) Olanzapine (Zyprexa <sup>®</sup> )	1-5 mg per os, SC, IV 12,5-50 mg per os, IV, 2,5-5 mg sublinguale 2 fois/jour
Délire majeur avec agitation	Midazolam (Hypnovel <sup>®</sup> ) Lorazépam (Lorazépam <sup>®</sup> , Témesta <sup>®</sup> ) Propofol (Diprivan <sup>®</sup> )	0,4-1 mg/h IV en dose initiale (répétition en fonction de l'évolution des symptômes) 0,5-1 mg/h IV 2,5-5 µg/kg/minute IV
Dyspnée (anxiété)	Lorazépam	1 mg sublinguale, toutes les 2 heures
Dyspnée (autre)	Morphine,  Chlorpromazine	5-10 mg per os, IV or en nébulisation toutes les 2 heures 25-50 mg per os
Nausées	Combinaison de lorazépam, métoclopramide, dexaméthasone ou halopéridol	Suppositoires toutes les 6 heures

### ❑ Douleur

Le respect des recommandations OMS permet de réduire à environ un quart le nombre de patients en fin de vie souffrant de douleurs modérées et à moins de 5 % ceux présentant des douleurs sévères, les autres patients ne présentant aucun symptôme douloureux (voir chapitre 3.10. Prise en charge des situations algiques majeures). Cette prise en charge suppose une évaluation fréquente et régulière. Les voies d'administration sublinguale, transmuqueuse, transdermique ou rectale permettent de soulager les patients qui ne peuvent pas avaler de comprimés tout en leur administrant des doses suffisantes d'opioïdes. Les voies IV et sous-cutanées ne sont utilisées que quand les doses nécessaires ne sont pas compatibles avec les modes précédents d'administration. L'entourage pense très souvent que l'administration d'opioïdes va « tuer » le patient et que quand il présente des pauses respiratoires il est « surdosé ». En fait, en phase terminale le rythme respiratoire descend spontanément entre 6 et 12 cycles par minute. En dessous, une réduction de 25 % des doses d'opioïdes est habituellement efficace.

### ❑ Râles « agoniques »

L'accumulation de sécrétions non dégluties dans le pharyngolarynx des patients mourants entraîne l'apparition de râles qualifiés « d'agoniques » qui ne sont pas perçus par le patient mais qui sont très mal ressentis par la famille. La mise en position latérale et éventuellement la prescription de scopolamine (Scoburen<sup>®</sup>, Scopoderm<sup>®</sup>) permettent de réduire ce symptôme.

### ❑ Dyspnée

Plus des deux tiers des patients présentent à un moment ou à un autre une dyspnée qu'il faut traiter de façon classique (voir chapitre 2. Troubles cardiopulmonaires, p. 139). Par contre, la crise majeure d'angoisse qui peut accompagner la dyspnée doit être traitée par morphine *per os*, la chlorpromazine, voire le midazolam (Hypnovel<sup>®</sup>) lors de paniques incoercibles.

### ❑ Xérostomie

Même en l'absence de soif ou de faim, les patients ont souvent la bouche sèche ne serait-ce qu'en raison des effets secondaires des opiacés. Une réhydratation est inutile, voire dangereuse, une simple humidification buccale par des compresses mouillées, de petites gorgées d'eau, des morceaux de glace ou des glaces pâtisseries parfumées, améliorent la sécheresse buccale.

### ❑ Hémorragies

Une hémorragie majeure est une éventualité rare mais alors profondément traumatisante pour les soignants et l'entourage du patient. Si un tel risque existe, il faut prévoir le matériel et les linges pour dissimuler rapidement le saignement, la possibilité d'administrer rapidement des morphiniques ou des benzodiazépines par voie IV. Le patient est placé sur le côté hémorragique.

### **Éléments psychologiques**

#### **☐ Anxiété**

La dégradation physique et ses complications génèrent naturellement une anxiété, certains médicaments ont des effets secondaires anxiogènes (métopropramamide Priméran®, corticoïdes) et enfin la douleur est une cause majeure d'anxiété. L'usage de benzodiazépines, d'inhibiteurs spécifiques de la sérotonine ou dans les cas majeurs de neuroleptiques résume le traitement médicamenteux. En outre, la relaxation, l'hypnose, la psychothérapie de support, sont également très efficaces.

#### **☐ Dépression**

Une simple réponse «Oui» à la question «Vous sentez-vous déprimé?» mérite d'être explorée plus avant en interrogeant le patient sur sa vision de l'avenir, de l'évolution de sa maladie, de la perception qu'il a de sa vie passée, etc. Le clinicien peut déjà être utile en simplement écoutant et en apportant conseil et support. Pour les patients en phase terminale, un traitement pharmacologique sera parfois utile.

#### **☐ Agitation**

Plus de la moitié des mourants présente un certain degré d'agitation avec spasmes musculaires, conscience intermittente, mouvements brusques, gémissements, etc. La recherche de causes non physiques (spirituelles, sociales) doit être faite avant de recourir à un traitement médicamenteux. C'est ainsi que la réduction du bruit ou de la lumière, la diffusion d'une musique favorite, le contact léger ou la conversation douce avec le patient, la présence de famille ou d'amis peuvent suffire à calmer l'agitation. Au-delà, il faut rechercher une cause organique comme une vessie pleine, un fécalome, un encombrement pharyngé, une douleur ou les effets secondaires de médicaments comme les opiacés. Ce n'est que rarement que la sédation s'avère nécessaire.

#### **☐ Délire**

Qu'il soit hypo- ou hyperactif, un délire est constaté chez près de 90% des patients en train de mourir. La forme hypoactive peut être prise pour une dépression, l'hyperactive pour un syndrome douloureux non contrôlé. Tous s'accompagnent d'une insomnie nocturne et d'une hypersomnie diurne, de cauchemars, d'une irritation parfois agressive, d'hallucinations, de troubles de l'attention et de la mémoire. Les causes en sont multiples : métaboliques (hypercalcémie, hyperglycémie, urémie), nutritionnelles, hypoxiques, hépatiques (défaillance), fébriles, douloureuses. Les opiacés et les fortes doses de corticoïdes contribuent à la survenue d'un délire, un changement d'opiacé peut le réduire (voir chapitre 3. Troubles cognitifs et délire, p. 252).

### **Dimensions sociales**

La situation de famille du patient peut peser lourd sur son confort en phase terminale. Les simples problèmes pratiques sont habituellement résolus faci-

lement, mais souvent le patient est soucieux d'imposer à ses proches des difficultés supplémentaires. Il souhaite alors renforcer ses relations familiales ce qui peut déclencher, en cas de difficultés relationnelles antérieures, des blessures morales encore plus pénibles à supporter que les blessures physiques. Il peut être malaisé pour tout un chacun de prononcer certains mots ou phrases intimes, le psychiatre ou le psychologue pouvant être là d'un grand secours. La famille d'un patient mourant est confrontée à de multiples problèmes psychologiques, parfois pratiques et financiers. Les moyens de les aider reposent sur le confort apporté au patient, sur de fréquents échanges avec les soignants, sur la recherche de solutions financières éventuelles et sur l'accompagnement du chagrin et du deuil à venir. Les familles d'enfants malades doivent faire l'objet d'une attention particulière en termes de conseils et de support.

### ***Dimensions spirituelles ou existentielles***

Les patients en fin de vie souffrent fréquemment de problèmes spirituels ou existentiels, au fur et à mesure que leur place dans leur environnement habituel se dégrade, ce qui fait que chaque individu souffre de façon particulière vis-à-vis d'une difficulté donnée en fonction de son vécu, de ses habitudes de vie et de ses modes sociaux ou professionnels. Un soutien psychologique répété s'avère souvent indispensable. Les rites religieux peuvent par ailleurs procurer un confort psychologique et émotionnel pour le patient et sa famille, et il convient d'en faciliter l'accès et le déroulement dans les structures hospitalières.

### ***Unité de soins palliatifs, résidentielle ou mobile***

Les équipes hospitalières spécialisées en soins palliatifs sont multidisciplinaires mais le médecin référent doit rester responsable du programme de soins. Ce programme doit être adapté aussi bien au domicile qu'à l'hospitalisation, en assurant la disponibilité de tous les traitements et équipements nécessaires. Il peut être mis en place bien avant la phase immédiatement terminale, avec parfois des obstacles pouvant tenir

- au médecin traitant qui, dans certains cas, peut avoir l'impression d'être exclu;
- au patient lui-même qui répugne à accepter un pronostic fatal à court terme;
- aux conséquences financières éventuelles;
- à un à priori défavorable de l'entourage vis-à-vis de ce type de prise en charge et de ses objectifs.

En fait, la prise en charge d'un patient en fin de vie par une unité spécialisée en soins palliatifs terminaux peut être à la source d'une très grande amélioration du confort pour le patient et sa famille. Toutefois, beaucoup de patients et de familles sont *a priori* peu favorables à une telle démarche dans la mesure où il persiste bon nombre de notions erronées dans l'esprit du public vis-à-vis de ces unités spécialisées. Il faut donc préciser que :

- Il n'est pas nécessaire de renoncer à toute réanimation pour être admis dans ce type d'unité. De fait, après explications, la plupart des patients souhaitent d'eux-mêmes ne pas faire l'objet d'une réanimation agressive.
- Le lien avec le médecin traitant habituel n'est pas rompu. Les patients en soins palliatifs ont naturellement accès à des unités de soins aigus quand leur état le nécessite. Les patients en soins palliatifs peuvent participer à une démarche de recherche clinique. La compétence des personnels des unités de soins palliatifs leur permet de répondre à toutes les éventualités et d'adresser les patients à d'autres services ou de s'entourer de l'avis de spécialistes extérieurs si cela est nécessaire.
- Les patients et leurs familles peuvent à tout moment revenir à leur domicile s'il s'agit de leur volonté et après concertation avec l'équipe soignante et le médecin traitant pour assurer la continuité des soins. Ceci étant, l'admission dans une unité de soins palliatifs suppose que la durée estimée de vie ne soit pas supérieure à 6 mois et que l'utilité de l'administration d'un traitement spécifique (radiothérapie, chimiothérapie) soit *a priori* très peu probable.
- Enfin, la possibilité d'une prise en charge palliative spécialisée à domicile est apportée par les réseaux de soins palliatifs et les structures d'hospitalisation à domicile qui, en coordination avec les unités de soins palliatifs, offrent aux patients et à leur famille une palette de prises en charge répondant à la quasi-totalité des situations, aucune ne devant être exclusive d'une autre.

# 4

## ANNEXE : LES POINTS CLÉS DES PATHOLOGIES CANCÉREUSES

### CANCERS DES VADS

---

Les cancers des VADS représentent un groupe de pathologies liées par un facteur de risque commun largement dominant en France, l'alcoolo-tabagisme, hormis les cancers du cavum (virus Epstein-Barr), des glandes salivaires et des sinus de la face (risques professionnels particuliers). Il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes d'extension longtemps locorégionale. Les signes cliniques dépendent de la localisation mais sont représentés le plus souvent par une ulcération muqueuse, une dysphonie, une dysphagie, une odynophagie ou une otalgie réflexe. Le diagnostic repose sur l'examen clinique complété de l'endoscopie indirecte et surtout directe avec biopsies, l'examen clinique des aires ganglionnaires cervicales et l'imagerie (scanner et IRM).

### Principes thérapeutiques généraux des cancers des VADS

Le traitement est classiquement chirurgical associé à la radiothérapie postopératoire. Le souci de conservation fonctionnelle (oropharynx, larynx) pour les tumeurs localement avancées (T2, T3) a entraîné le développement de techniques chirurgicales conservatrices et/ou réparatrices et l'apparition de traitements radiothérapeutiques ou radiochimiothérapeutiques exclusifs avec des résultats le plus souvent équivalents à l'association radiochirurgicale. Les tumeurs classées T4 sont en règle générale des indications chirurgicales formelles. En raison de la grande lymphophilie des cancers des VADS, le traitement initial fera pratiquement toujours appel au traitement de la tumeur primitive et des ganglions, même si ceux-ci ne sont pas initialement cliniquement envahis.

De façon schématique, la chirurgie a pour indication essentielle d'enlever la maladie macroscopique visible, essentiellement locale, la radiothérapie ayant pour rôle de traiter la maladie microscopique locorégionale, invisible initialement, mais source des récurrences ultérieures. Compte tenu du terrain particulier sur lequel se développent les carcinomes épidermoïdes des VADS, le plan thérapeutique doit impérativement tenir compte des conditions générales propres au patient tant en terme d'état clinique objectif que parfois au regard de son comportement et de son adhésion à la proposition thérapeutique. Enfin, en raison de la complexité et de l'intrication des procédures diagnostiques et thérapeutiques, la prise en charge des cancers des VADS est éminemment pluridisciplinaire faisant appel, dès la phase de concertation préthérapeutique, à

de multiples compétences : chirurgien cervico-facial, chirurgien plasticien, radiothérapeute, chimiothérapeute, anatomopathologiste, radiologue, neuroradiologue, dentiste, diététicien, orthophoniste, psychologue, infirmier spécialisé.

Les cancers du rhinopharynx sont épidémiologiquement très différents, avec une répartition géographique contrastée (Asie du sud-est, moyen orient) et un lien étroit avec le virus d'Epstein-Barr. Leur traitement est radiothérapique ou radiochimiothérapique. Le traitement des tumeurs des glandes salivaires, principales ou accessoires, est pour l'essentiel chirurgical.

### **Pronostic**

L'objectif prioritaire du traitement est d'obtenir un contrôle locorégional, c'est-à-dire d'éviter la récurrence au niveau de la tumeur primitive ou des chaînes ganglionnaires cervicales satellites. En effet, plus de 50 % des échecs thérapeutiques sont dus à des récurrences locorégionales, le reste se répartissant de façon à peu près égale entre les métastases à distance et les deuxièmes cancers épidémiologiquement liés. Les carcinomes limités (T1-T2, N0-N1) sont guéris dans 60 à 90 % des cas. Les carcinomes épidermoïdes localement avancés (T2-3, N2-3) ne permettent une survie moyenne à 5 ans que de l'ordre de 40 %.

### **Suivi**

Après traitement, les patients doivent faire l'objet d'un suivi médical prolongé orienté vers :

- la surveillance locorégionale de la maladie traitée, essentiellement par l'examen clinique et/ou endoscopique régulier, en y incluant une attention particulière pour la survenue éventuelle de deuxièmes cancers épidémiologiquement liés : risque élevé de second cancer ORL mais aussi de cancers bronchiques ou œsophagiens ;
- les séquelles éventuelles des traitements et le maintien de leurs mesures préventives ou thérapeutiques : poursuite indéfinie de la protection dentaire par gel fluoré, rééducation de la voix après laryngectomie, de la mastication et de la déglutition après chirurgie buccale ou oropharyngée, de l'épaule après évidement du cou, supplémentation nutritionnelle si besoin ;
- le suivi socioprofessionnel est important, la survenue et le traitement d'un carcinome des VADS ayant en règle des conséquences néfastes sur les possibilités personnelles du patient.

## **CANCERS DE LA THYROÏDE**

---

Les cancers de la thyroïde sont de loin les cancers les plus fréquents du système endocrinien.

### **Cancers différenciés**

Les cancers différenciés (papillaires, folliculaires) sont des maladies d'évolution lente et pendant longtemps purement locorégionale, notamment chez le

sujet jeune. Ils se présentent le plus souvent sous la forme d'un nodule thyroïdien ou d'une adénopathie premier symptôme (forme papillaire surtout). L'échographie cervicale et la scintigraphie thyroïdienne sont les examens complémentaires essentiels.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Le traitement est chirurgical, l'utilisation thérapeutique de l'iode 131 ne concernant que les formes métastatiques fixantes et après thyroïdectomie totale. Les cancers papillaires et vésiculaires sont en règle traités par thyroïdectomie totale avec transplantation des parathyroïdes et vérification ganglionnaire cervicale basse homolatérale, agrandie en évidence si l'examen extemporané est positif. L'extension extrathyroïdienne sera traitée chirurgicalement autant que faire se peut, ainsi que l'envahissement ganglionnaire médiastinal macroscopique éventuel. Une irradiation postopératoire peut être retenue s'il existe un risque conséquent de résidu tumoral cervical inextirpable même lors d'une réintervention. Les indications sont plus controversées dans la situation (fréquente) d'un patient jeune (moins de 45 ans) présentant un carcinome papillaire pur ou mixte sans extension ganglionnaire. Le choix entre lobo-isthmectomie et thyroïdectomie totale est difficile, chaque attitude ayant des avantages et des inconvénients. En cas de métastase inaugurale d'un cancer thyroïdien différencié, la thyroïdectomie totale est nécessaire pour permettre le traitement des localisations secondaires par l'iode radioactif en évitant que la thyroïde en place n'en capte l'essentiel.

### **Pronostic**

Les cancers différenciés de la thyroïde, notamment les formes papillaires sont des maladies de bon pronostic, guéris dans plus de 90 % des cas dans leurs formes initiales cervicales. Les facteurs pronostiques essentiels sont :

- l'âge, le pronostic étant d'autant meilleur que le patient est jeune ;
- le degré de différenciation, l'apparition d'une dédifférenciation même partielle étant un élément de mauvais pronostic, les cancers anaplasiques ayant une survie quasi-nulle à 3 ans ;
- l'extension locorégionale, bien que chez l'enfant, où les cancers thyroïdiens sont souvent localement évolués, le pronostic reste excellent.

### **Suivi**

Le suivi repose sur l'examen clinique, éventuellement aidé de l'échographie, le dosage régulier (tous les 6 mois) de la thyroglobuline (Tg) en défreination thyroïdienne totale (ou sous l'effet de la TSH recombinante) et le suivi du traitement substitutif. Si le patient a été traité initialement par thyroïdectomie partielle, le schéma de suivi est le même, mais l'élévation éventuelle du taux de Tg en cas de fait nouveau tumoral est moins spécifique. Par ailleurs, la scintigraphie « corps entier » à l'iode radioactif est sans intérêt si une totalisation chirurgicale préalable n'est pas effectuée.

## **Cancers médullaires**

Les cancers médullaires, développés aux dépens des cellules C parafolliculaires, se présentent sous forme sporadique, la plus fréquente, ou dans le cadre d'un syndrome de NEM2. L'élévation de la calcitonine, spontanée ou provoquée, est le test biologique majeur qui permet le dépistage de formes infracliniques chez les membres de la famille d'un patient porteur d'un carcinome médullaire héréditaire alors souvent associé à un phéochromocytome.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Le seul traitement des cancers médullaires est chirurgical sous la forme d'une thyroïdectomie totale avec évidemment souvent bilatéral, parfois agrandi au médiastin si nécessaire. Le caractère complet ou non de la chirurgie sera apprécié par les taux postopératoires de thyrocalcitonine, qui, s'ils restent élevés, peuvent témoigner soit de résidus dans le cou soit d'un syndrome métastatique méconnu. La chirurgie est éventuellement complétée d'une radiothérapie externe.

### **Pronostic**

Les formes localisées sans envahissement ganglionnaire sont guéries dans près de 90 % des cas, les formes avec extension ganglionnaire dans moins de 50 %. Toutefois, l'évolution est parfois très lente, certains patients pouvant survivre pendant de nombreuses années avec des taux anormaux de calcitonine voire avec des masses tumorales résiduelles inopérables.

### **Suivi**

La surveillance post-thérapeutique sera effectuée par l'examen clinique et surtout le dosage de la thyrocalcitonine et de l'ACE. L'élévation forte de ce dernier est souvent le signe d'une extension métastatique de mauvais pronostic.

## **CANCERS DU SEIN**

---

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. L'incidence du cancer du sein a doublé en France comme dans tous les pays occidentaux au cours des 20 dernières années. Dans le même temps le taux de mortalité est resté quasiment stable voire en légère diminution sous l'effet du diagnostic précoce et de l'amélioration de la performance des traitements.

Les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone jouent un rôle majeur dans la différenciation et la croissance de l'épithélium mammaire normal ainsi que dans la réponse des cellules cancéreuses aux traitements. ERBB2 (HER2) est une molécule située à la surface des cellules mammaires normales qui est surexprimée dans environ 30 % des cellules tumorales. BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs dont la mutation augmente fortement le risque de cancer du sein

Bien que les avantages apportés par le dépistage de masse fassent l'objet de débats, la recommandation générale est de réaliser à titre individuel un examen clinique mammaire tous les ans et une mammographie tous les deux ans chez les femmes de plus de 40 ans. Les microcalcifications et les surdensités tissulaires constituent des indications de biopsie mammaire, notamment quand elles sont associées. Les anomalies palpables, suspectes de cancer, sont en général dures, non douloureuses et de contours irréguliers. Les méthodes diagnostiques comprennent la PAF pour cytologie, la biopsie à l'aiguille guidée par l'imagerie et la biopsie chirurgicale avec ou sans repérage radio-opaque préalable.

L'évaluation préthérapeutique comprend la mesure de la taille tumorale, l'appréciation des ganglions axillaires et d'une éventuelle extension métastatique (scintigraphie osseuse, cliché thoracique, échographie hépatique).

## Principes thérapeutiques généraux

### **Prise en charge des formes non invasives**

Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) est une lésion non palpable découverte habituellement de façon fortuite à l'examen histologique d'une biopsie pour une autre raison. Il représente 30 à 50 % des formes *in situ*, est souvent multifocal et bilatéral. La prise en charge est plus en faveur du suivi après biopsie que de la mastectomie, la prise de tamoxifène pouvant constituer un traitement prophylactique. Le cancer canalaire *in situ* (CCIS) est lui le plus souvent identifié sur la mammographie sous la forme de microcalcifications habituellement localisées dans un seul secteur mammaire. La prise en charge est chirurgicale, le plus souvent conservatrice du sein.

### **Prise en charge des cancers invasifs de petite taille (stades I et II)**

Les facteurs influençant le pronostic comprennent l'état ganglionnaire axillaire, la taille histologique de la tumeur, le grade tumoral, le taux des récepteurs hormonaux, le sous-type histologique et probablement l'âge. L'évidement axillaire des niveaux I et II reste la démarche diagnostique ganglionnaire standard. Cependant la technique du GS est considérée comme une alternative pertinente pour les patientes N0. Dans la plupart des situations cliniques une stratégie de conservation mammaire avec radiothérapie postopératoire est indiquée sous réserve de l'obtention de marges de résection saines, de l'absence de composante intracanaire diffuse ou d'une multifocalité tumorale. Un traitement adjuvant par chimiothérapie et/ou hormonothérapie est recommandée pour les patientes avec envahissement ganglionnaire. La taille tumorale histologique, le statut des récepteurs hormonaux, le sous-type histologique et le grade nucléaire sont les éléments de la décision d'un éventuel traitement adjuvant pour les patientes sans envahissement ganglionnaire. De nouveaux indicateurs biologiques pronostiques sont en cours d'évaluation.

### **Prise en charge des tumeurs localement avancées (stade III)**

Groupe hétérogène de situations cliniques (T3N1, T0-3 N2-3, T4 N0-3) faisant l'objet d'une prise en charge systématiquement pluridisciplinaire dont

la séquence dépend de l'opérabilité de la tumeur mammaire. Dans les formes inopérables ou inflammatoires, la chimiothérapie doit être le premier traitement, suivie de chirurgie et de radiothérapie. Pour ce qui est du traitement local des formes opérables, l'association d'une chirurgie et d'une radiothérapie apporte les meilleurs résultats notamment en comparaison avec une radiothérapie seule. La perspective d'une stratégie de conservation mammaire ne doit pas être écartée *a priori* dans ces formes. Compte tenu du risque métastatique très élevé que comportent ces formes évoluées, une chimiothérapie est systématiquement prescrite sauf pour les formes localement avancées, parfois ulcérées, de la femme âgée (squirrhe mammaire) le plus souvent hormonosensibles.

### **Traitement des cancers métastatiques**

Il s'agit d'une stratégie palliative même s'il existe des patientes présentant des survies très prolongées, au-delà de 5 ans voire de 10 ans, après traitement d'une maladie métastatique. Le choix parmi les multiples modalités thérapeutiques disponibles (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) dépend en règle générale de la durée de l'intervalle libre entre le primo-traitement et la survenue clinique de la maladie métastatique, de l'existence ou non de récepteurs hormonaux, de l'expression de HER2/neu, de la localisation métastatique, de l'état général, de l'âge et du type de traitement initialement réalisé.

Plus des trois quarts des métastases surviennent dans les 5 années suivant le traitement d'un cancer initialement de stade précoce (I et II), mais il persiste un risque résiduel prolongé pouvant s'exprimer jusqu'à 20 ou 30 ans après le diagnostic initial. Certains éléments sont de nature à laisser prévoir une survie de durée substantielle : long intervalle libre entre le traitement initial et la survenue métastatique, bon état général, hormonosensibilité avérée, métastases essentiellement osseuses et/ou cutanées, atteinte nulle ou faible de viscères majeurs.

### **Pronostic**

L'absence d'envahissement ganglionnaire conduit à des taux de survie à 5 ans supérieurs à 80 % voire plus si la tumeur est de petite taille et de faible grade. Par contre, la présence d'une extension ganglionnaire dégrade le pronostic qui est en règle inférieur à 50 % de survie sans maladie évolutive à 5 ans. Les cancers métastatiques ne peuvent pas être définitivement guéris, même s'il existe des survies prolongées en particulier pour les formes osseuses préférentielles chez les patientes âgées.

### **Suivi après traitement**

#### **Effets secondaires locaux**

Dans les jours qui suivent l'intervention, un épanchement lymphatique de la région axillaire ou lymphocèle peut survenir (à ponctionner de manière aseptique) et une ankylose de l'épaule prévenue par une mobilisation précoce. La

radiothérapie entraîne souvent un état inflammatoire du sein conservé, qui persiste de six à douze mois. Après mastectomie non reconstruite, les patientes bénéficient d'une prothèse mammaire externe. La complication essentielle de la chirurgie est le lymphœdème du bras homolatéral. Le risque d'œdème important est de l'ordre de 5 %, aggravé par l'irradiation axillaire, les travaux intensifs, un traumatisme ou des épisodes de lymphangite succédant à une plaie ou une brûlure du membre.

### **Récidives intramammaires après chirurgie conservatrice**

Après chirurgie conservatrice, le risque de récurrence locale de l'ordre de 10 % à 10 ans (1 % par an) surtout si les marges d'exérèse étaient incertaines ou envahies, s'il existait une composante extensive de carcinome *in situ*. L'objectif de détection précoce d'une récurrence locale, potentiellement curable, impose une surveillance particulière, parfois difficile du fait de la fibrose radique (examen clinique, mammographie, IRM en cas de doute). Le traitement des récurrences mammaires isolées est une mastectomie totale, qui donne dans cette situation 50 % de survie à 5 ans. Environ 10 % des patientes présentent des métastases synchrones de la récurrence locale.

### **Reconstruction du sein**

La reconstruction chirurgicale du sein améliore l'image corporelle et le confort des patientes mastectomisées. Les techniques font appel à l'implantation de prothèses salines ou préremplies de gel de silicone ou à des lambeaux musculocutanés prélevés à distance (lambeau du grand dorsal, lambeau du muscle droit de l'abdomen). La reconstruction peut être effectuée dans le temps de la mastectomie (reconstruction immédiate) ou plusieurs mois ou années après (reconstruction différée).

### **Contraception**

La contraception féminine est indispensable pendant tout le traitement des patientes en âge de procréer, en raison du risque de tératogénèse induite par la chimiothérapie ou la radiothérapie. Ensuite, elle a pour objet d'éviter qu'une rechute précoce survienne au moment d'une grossesse. La méthode de contraception doit être réversible et sans interaction avec la maladie ou le traitement (dispositif intra-utérin, progestatifs purs, préservatifs).

### **Suivi oncologique**

Le suivi oncologique doit être orienté vers le diagnostic précoce d'une récurrence locale après traitement conservateur du sein et vers celui d'un cancer du sein controlatéral (risque au niveau de 10 %). Les recommandations actuelles préconisent un examen clinique régulier (semestriel pendant cinq ans et annuel au-delà) et une mammographie annuelle. La recherche systématique d'une extension métastatique en l'absence de symptômes n'est pas recommandée. Ainsi, la réalisation systématique du dosage de marqueurs tumoraux, d'une scintigraphie

osseuse, d'une échographie hépatique, d'un cliché thoracique, etc., n'a pas de pertinence ni en termes de qualité du suivi oncologique ni en terme de qualité de vie pour la patiente. En revanche les patientes doivent être soumises aux procédures de dépistage et de diagnostic précoce des autres cancers.

## CANCERS BRONCHOPULMONAIRES

---

Les cancers bronchopulmonaires représentent la première cause de décès par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme. Ils sont essentiellement dus au tabagisme. Les formes histologiques les plus fréquentes sont dites «non à petites cellules» ou CBPNPC (80 %), au sein desquelles existent des ADKs, des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes à grandes cellules. Les carcinomes à petites cellules (CBPPC) sont des maladies très rapidement évolutives laissant moins de 10 % de survivants à 2 ans. L'évaluation préthérapeutique fait aujourd'hui largement appel à la TEP-FDG dont les images peuvent être fusionnées avec les données morphologiques issues du scanner.

### Principes thérapeutiques généraux

Pour les CBPPC, il n'y a pas d'indication chirurgicale, le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie et la radiothérapie thoracique pour les formes de stade I, sur la chimiothérapie exclusive pour les stades II.

Pour les CBPNPC, le traitement à visée curative est la chirurgie. L'évaluation porte donc essentiellement sur la résecabilité de la tumeur et l'opérabilité du patient. Si la chirurgie n'est pas indiquée ou réalisable, le traitement associe chimiothérapie et radiothérapie, le plus souvent de façon simultanée.

### Pronostic

La survie à 5 ans sans maladie évolutive des CBPPC est inférieure à 5 %. La survie à 5 ans sans maladie évolutive des CBPNPC se situe entre 5 et 15 %, dans la mesure où près de 50 % des patients porteurs d'un CBNPC présentent une maladie de stade IV (métastatique) lors du diagnostic initial.

### Suivi

La survenue d'une récurrence endothoracique et/ou d'une extension métastatique constitue une situation de très faible curabilité débouchant sur une prise en charge palliative symptomatique pouvant faire appel à une chimiothérapie de deuxième, voire de troisième ligne, idéalement dans le cadre d'un essai clinique. Une démarche anticipant ce diagnostic par des explorations diverses apparaît donc peu pertinente.

Le suivi médical sera principalement occupé par la prise en charge des séquelles thérapeutiques : asthénie, insuffisance respiratoire, surinfections bronchopulmonaires, douleurs pariétothoraciques, troubles psychologiques.

## CANCERS PRIMITIFS DE LA PLÈVRE

---

Les tumeurs de la plèvre sont des maladies rares pouvant naître soit du revêtement mésothélial (mésothéliomes bénins ou malins) soit du tissu sous-mésothélial (fibromes, fibrosarcomes, angiosarcomes). La tumeur la plus fréquente est le mésothéliome pleural malin dont la survenue est essentiellement liée à l'exposition à l'amiante. Le délai d'apparition est long, l'âge moyen de survenue est de 65 ans, essentiellement chez les travailleurs exposés à un risque industriel.

Le plus souvent, le début des symptômes est marqué par les signes d'un épanchement pleural : dyspnée, douleurs thoraciques, sueurs et fièvre. Le cliché thoracique confirme l'épanchement avec parfois des signes d'asbestose comme des plaques pleurales ou des calcifications de topographie diaphragmatique. L'évolution tumorale entraîne un épaississement pleural progressif puis une extension aux organes de voisinage cœur, médiastin, vertèbres, côtes, mais aussi le poumon lui-même voire, à travers le diaphragme, la cavité abdominale. La pleuroscopie avec biopsie est l'examen majeur permettant le diagnostic dans plus de 90 % des cas. Les explorations complémentaires reposent sur le scanner éventuellement complété d'une IRM notamment pour l'exploration médiastinale. La TEP-FDG est également utile en particulier pour l'exploration ganglionnaire.

### Principes généraux de traitement

Le traitement des mésothéliomes pleuraux malins est avant tout chirurgical, même si beaucoup de patients présentent à la fois un volume tumoral et une fonction respiratoire qui écartent tout projet à visée curative. Trois techniques essentielles sont possibles : la symphyse pleurale sous thoracoscopie qui est un geste palliatif, la pleurectomie ou décortication pleurale et la pneumonectomie extrapleurale qui est une intervention agressive avec une morbidité et une mortalité postopératoires élevées de l'ordre de 10 à 15 %. La radiothérapie n'a de réel intérêt qu'à titre symptomatique, mais réduit le risque de récurrences cicatricielles, la chimiothérapie est en règle médiocrement efficace, les associations comportant du platine apportant des réponses objectives de l'ordre de 20 à 30 %.

### Pronostic

Après chirurgie d'exérèse, les taux de survie à 2 ans vont de 30 à 40 %.

## CANCERS DE L'ŒSOPHAGE

---

Les cancers de l'œsophage sont le plus souvent des carcinomes épidermoïdes (80 %) siégeant principalement dans les tiers moyens et supérieurs. Les facteurs de risque essentiels sont la consommation excessive d'alcool associée au tabagisme. Les ADKs siègent au niveau de l'œsophage distal et se développent essentiellement sur une muqueuse en métaplasie glandulaire sous l'effet du reflux gastro-œsophagien et/ou d'un endobrachy-œsophage.

Cliniquement, le symptôme d'appel habituel est la dysphagie qui, chez l'adulte à risque, doit faire pratiquer une endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples. Le bilan préthérapeutique comprend une évaluation clinique et nutritionnelle, la recherche d'un autre cancer associé (ORL, poumon), une exploration fonctionnelle respiratoire dans une perspective chirurgicale. L'appréciation de l'extension tumorale repose sur le scanner thoraco-abdominal, l'échographie endoscopique œsophagienne avec éventuellement ponction-biopsie à l'aiguille d'adénopathies médiastinales et la TEP-FDG.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Le traitement des formes localisées est chirurgical, la technique variant suivant la topographie. L'association radiochimiothérapique simultanée est le traitement de référence des formes non opérables et constitue aujourd'hui, compte tenu de son efficacité, soit un adjuvant efficace à la chirurgie des formes opérables soit une alternative complète dans le cadre d'essais thérapeutiques.

### **Pronostic**

Globalement les résultats restent médiocres le taux de survie global à 5 ans étant de 20 %. Le traitement palliatif des formes évolutives est essentiellement orienté vers l'amélioration de la dysphagie : radiothérapie, curiethérapie endoluminale, techniques endoscopiques.

### **Suivi**

Le suivi post-thérapeutique est occupé principalement par la surveillance de l'état nutritionnel, la correction des effets secondaires des traitements et le diagnostic précoce d'un deuxième cancer épidémiologiquement lié (ORL pour l'essentiel).

## **CANCERS DE L'ESTOMAC**

---

Les ADKs gastriques sont en forte diminution d'incidence dans les pays industrialisés tout en restant fréquents dans les pays en voie de développement et en extrême orient (Japon). Les symptômes cliniques initiaux sont peu caractéristiques. Le diagnostic est obtenu par les biopsies réalisées lors d'une endoscopie œsogastrique. L'évaluation préthérapeutique comprend un scanner abdominal et hépatique étendu au thorax pour les formes proximales, éventuellement une laparoscopie d'inventaire péritonéal.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Le traitement des tumeurs locorégionales est chirurgical à type le plus souvent de gastrectomie partielle sauf pour les formes étendues ou proximales œsogastriques où la chirurgie est alors totale. L'exérèse simultanée des deux

premiers niveaux de relais ganglionnaires est la règle. Un traitement adjuvant postopératoire (radiothérapie et chimiothérapie simultanées) est indiqué pour les tumeurs transfixiantes de la paroi et/ou accompagnées de métastases ganglionnaires. La plupart des schémas thérapeutiques doivent s'intégrer dans des démarches de recherche clinique compte tenu des résultats médiocres obtenus par les traitements actuels.

### Pronostic

Le pronostic est essentiellement fonction de l'infiltration pariétale et de l'envahissement ganglionnaire. La survie à 5 ans après chirurgie seule est de 90 % pour les T1N0, mais passe en dessous de 50 % pour les T3N0. L'atteinte ganglionnaire donne une survie à 5 ans de l'ordre de 20 à 30 % après chirurgie seule, proche de 50 % à 3 ans après une association radiochimiothérapique postopératoire.

### Suivi

Le suivi orienté vers la seule recherche du diagnostic précoce d'un échec tumoral locorégional et/ou métastatique asymptomatique est sans grand intérêt compte tenu de l'absence de traitement curatif dans ces circonstances. Seule une récurrence anastomotique isolée est susceptible de bénéficier d'une réintervention. Les patients ayant subi une gastrectomie totale doivent recevoir l'administration parentérale mensuelle de vitamine B12, ceux ayant fait l'objet d'une splénectomie une vaccination antigrippale et antiméningococcique ainsi qu'une antibiothérapie de principe. Un suivi diététique est souvent indispensable compte tenu du fort retentissement nutritionnel de la chirurgie gastrique qui a pu être aggravé par les effets de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

## CANCERS PRIMITIFS DU FOIE

---

Le carcinome hépatocellulaire est la tumeur hépatique primitive la plus fréquente, en augmentation d'incidence dans le monde entier en raison de son développement sur une hépatopathie préalable essentiellement représentée par une cirrhose qu'elle soit d'origine éthylique ou surtout hépatitique (hépatite B et C). En France la fréquence du CHC reste relativement faible, mais est en augmentation sensible.

Le diagnostic précoce repose sur la surveillance des cirrhotiques par échographie et dosage de l'AFP, la vaccination contre l'hépatite B et la lutte contre l'alcoolisme représentant les deux moyens essentiels de prévention. Les signes cliniques sont tardifs à type d'aggravation de l'insuffisance cellulaire hépatique préexistante et/ou de l'hypertension portale. La biopsie hépatique n'est réalisée que dans les cas de doute diagnostique avec un nodule de régénération cirrhotique ou une tumeur bénigne comme un hémangiome hépatique. L'évaluation préthérapeutique porte sur l'état général du patient, les fonctions hépatiques et l'extension tumorale (scanner).

### **Principes thérapeutiques généraux**

Le traitement curatif de référence est la chirurgie à type d'hépatectomie partielle ou totale avec greffe. D'autres techniques comme la chimio-embolisation artérielle, la destruction par radiofréquence ou l'alcoolisation sont réalisées pour les patients non opérés.

### **Pronostic**

La classification de Child-Pugh propose un score d'évaluation de l'état hépatique permettant de définir trois catégories pronostiques. Chez les patients non cirrhotiques, l'hépatectomie partielle entraîne une mortalité opératoire inférieure à 5% et une survie à 5 ans de l'ordre de 50%. Chez les patients cirrhotiques, la transplantation entraîne une mortalité opératoire de l'ordre de 15%, mais avec des taux de survie à 5 ans dans les séries les plus récentes atteignant 70%. Toutefois, le manque de greffons disponibles constitue l'obstacle majeur à la transplantation hépatique.

### **Suivi**

Le suivi repose sur la réalisation régulière d'une échographie, du dosage de l'AFP et de la surveillance clinique et biologique de l'état fonctionnel du parenchyme hépatique.

## **CANCERS DU PANCRÉAS**

---

Le cancer du pancréas est une maladie de l'adulte (âge moyen de survenue 70 ans) dont le pronostic est mauvais compte tenu d'un diagnostic souvent tardif au stade de maladie régionale étendue ou métastatique. Il s'agit d'ADKs le plus souvent d'origine canalaire. Les formes proximales sont habituellement responsables d'un envahissement d'organes creux de voisinage comme le cholédoque ou le duodénum à l'origine d'une symptomatologie obstructive relativement précoce. Les formes corporéales et distales sont initialement peu symptomatiques et donc de diagnostic retardé. Le diagnostic repose en grande partie sur l'imagerie : scanner spiralé, IRM et échoendoscopie.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Le traitement est chirurgical sous la forme d'une pancréatectomie partielle ou totale mais qui ne concerne en fait qu'environ 20% des patients compte tenu de multiples contre-indications locales et générales; un traitement postopératoire radio-chimiothérapique est le plus souvent proposé. Au cours des dernières années, la mortalité et la morbidité thérapeutiques ont été très sensiblement réduites avec une mortalité postopératoire de l'ordre de 2% à 3%, le taux de complications restant élevé entre 25 à 35%. Les fistules pancréatiques représentent les complications les plus fréquentes (5 à 15%) avec une mortalité de l'ordre de 10 à 40%. La majorité des cancers pancréatiques font donc l'objet

d'une prise en charge palliative à type de dérivation biliodigestive chirurgicale suivie éventuellement d'une chimiothérapie utilisant de nouvelles molécules en cours d'évaluation. Le contrôle du syndrome algique peut nécessiter le recours à des techniques d'anesthésie locorégionale comme le bloc cœliaque.

### **Pronostic**

La survie après chirurgie dépend essentiellement de son site d'origine, les taux de survie pour les cancers du cholédoque distal, de l'ampoule de Vater ou du duodénum sont meilleurs (30 à 50 % à 5 ans) que pour les cancers pancréatiques proprement dits (environ 5 %). Il s'agit probablement de l'effet positif sur la précocité diagnostique de la proximité d'organes creux comme les voies biliaires et le duodénum, rapidement symptomatiques lors de leur envahissement. Les cancers pancréatiques sans envahissement ganglionnaire ont des taux de survie à 5 ans situés entre 20 et 40 %.

### **Suivi**

Le diagnostic précoce d'une récurrence locorégionale ou d'une extension métastatique est sans grand intérêt pour le patient. La prise en charge des effets secondaires des traitements représente l'essentiel des objectifs du suivi médical.

## **CANCERS COLORECTAUX**

---

Les cancers colorectaux sont les troisième cancers les plus fréquents et constituent la deuxième cause de mortalité par cancer dans les deux sexes. La plupart de ces cancers sont sporadiques, survenant après 50 ans, mais certains sont familiaux ou héréditaires participant au syndrome HNPCC ou à la polyposse familiale diffuse qui sont liés à des mutations identifiées. Le dépistage repose sur la recherche de sang dans les selles et la pratique régulière d'une colonoscopie après 50 ans à la recherche de polypes adénomateux qui constituent une lésion prénéoplasique avérée.

Cliniquement les signes d'appel sont peu significatifs hormis les rectorragies plus fréquentes pour les formes rectosigmoïdiennes. Un tiers des tumeurs coliques gauches débutent par une occlusion. L'endoscopie retrouve une formation végétante ou infiltrante, la biopsie montre la présence d'un ADK lieberkhünien. L'échographie hépatique, le scanner abdominopelvien et, pour les cancers rectaux, le TR et l'IRM complètent l'évaluation préthérapeutique.

### **Principes thérapeutiques généraux**

#### ***Cancers coliques***

Le traitement est quasi exclusivement chirurgical consistant en une résection en bloc de la tumeur colique et du mésocôlon correspondant jusqu'à la racine

du mésentère. L'existence d'une extension ganglionnaire ou d'une volumineuse tumeur peu différenciée N0 constitue une indication de chimiothérapie adjuvante dont le protocole standard associe le 5-FU et la leucovorine.

### **Cancers du rectum**

L'évaluation locorégionale spécifique repose sur le toucher rectal, la rectoscopie, l'échographie endorectale, le scanner et l'IRM. Le traitement est essentiellement chirurgical sous la forme d'une résection tumorale avec des marges de sécurité distales d'au moins 1 à 2 cm et l'exérèse complète du mésorectum. Pour les formes volumineuses, infiltrant largement la paroi rectale et celles s'accompagnant d'une extension ganglionnaire, l'association simultanée de la radiothérapie et de la chimiothérapie constitue un traitement adjuvant à la chirurgie qui diminue le taux de récurrences pelviennes en particulier pour les localisations sous-péritonéales.

### **Pronostic**

Les éléments essentiels du pronostic sont l'importance de l'infiltration dans la paroi intestinale et la présence ou non d'adénopathies métastatiques. Tous stades confondus, la probabilité de survie à 5 ans des cancers colorectaux est d'environ 50 %, légèrement meilleure pour les cancers coliques que pour les cancers rectaux. Les patients porteurs de tumeurs classées T1-T3 sans envahissement ganglionnaire ont une survie à 5 ans se situant entre 75 et 85 %. À volume tumoral égal, l'existence d'une extension ganglionnaire ne permet d'espérer une survie à 5 ans sans maladie évolutive que pour la moitié des patients. Les tumeurs volumineuses et/ou fixées ne sont guéries que dans moins d'un quart des cas.

### **Suivi**

Les patients ayant fait l'objet de la résection chirurgicale d'un cancer colorectal doivent faire l'objet d'un suivi endoscopique régulier en raison du double risque de récurrence tumorale, anastomotique et/ou régionale, et de survenue d'un deuxième cancer colique métachrone. Pour les cancers rectaux et notamment ceux de la partie basse, le toucher rectal et l'échographie endorectale sont les éléments majeurs du suivi local à la recherche d'une éventuelle récurrence anastomotique ou extraluminaire pelvienne. En l'absence de symptômes, la réalisation systématique d'un scanner ou d'une IRM pelvienne n'est pas recommandée.

Pour les cancers coliques, le rythme de l'examen clinique et des explorations complémentaires est habituellement semestriel pendant trois ans puis annuel jusqu'à 5 ans. Au-delà, une endoscopie est réalisée tous les 3 à 5 ans. Pour ce qui est du suivi des cancers rectaux, il est habituel de proposer un examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans. Dans les deux cas une échographie hépatique au même rythme est indiquée notamment pour les patients dont l'état général et l'âge sont compatibles avec une éventuelle chirurgie hépatique en cas d'apparition de localisations secondaires opérables.

Par ailleurs, une attention particulière sera portée aux conséquences sexuelles et/ou urinaires du traitement en vue de les corriger au moins partiellement.

Il faut proposer aux personnes apparentées soit avec un patient de moins de 60 ans porteur d'un cancer colorectal soit avec deux personnes atteintes quel que soit leur âge, une coloscopie tous les 5 ans à partir de 45 ans ou à partir d'un âge inférieur de 5 ans à celui du cas index lors du diagnostic.

Sur 100 patients atteints de cancers colorectaux, 15 à 20 présentent des métastases hépatiques synchrones et 20 présenteront des métastases hépatiques métachrones dans les 5 ans après le traitement initial. Compte tenu du drainage porte préférentiel des cancers coliques, et dans une moindre mesure des cancers rectaux, la chirurgie des localisations secondaires hépatiques constitue, dans certaines situations privilégiées (20 %) où elles résument la maladie métastatique, une stratégie à visée curative (taux de guérison voisin de 30 %). Le diagnostic précoce de ces localisations repose sur un suivi serré clinique, échographique et scannographique.

## CANCERS DU CANAL ANAL

---

Maladies relativement rares, les carcinomes du canal anal se développent dans la même atmosphère épidémiologique que les autres carcinomes épidermoïdes des organes génitaux féminins et masculins (col, vagin, vulve, verge), à savoir l'infection à HPV parfois aggravée par une infection par le VIH. La présentation clinique mime le plus souvent celle des affections anales bénignes dont la grande fréquence peut masquer longtemps le diagnostic de cancer. L'examen clinique, notamment sous anesthésie générale, complété de l'échographie endo-anorectale, permet une évaluation locale fiable. Le scanner et l'IRM recherchent une extension ganglionnaire endopelvienne ou métastatique viscérale. La présence d'adénopathies inguinales et/ou pelviennes (20 à 30 %) s'accompagne d'un taux élevé d'extension métastatique à distance.

### Principes thérapeutiques généraux

Les formes peu infiltrantes et de petit volume (T1-T2) peuvent être traitées par techniques conservatrices soit à type de résection transanale soit par association de l'irradiation externe et de la curiethérapie. Les formes plus volumineuses ou profondément infiltrantes (T3) bénéficient d'une association radiochimiothérapique simultanée avec chirurgie en cas d'échec permettant alors le contrôle tumoral définitif dans un cas sur deux.

### Pronostic

Après traitement conservateur soit radiothérapique exclusif soit radio-chimiothérapique, les résultats obtenus dépendent du volume tumoral initial :

- T1 et T2 superficiels : 70 à 80 % de survie sans maladie évolutive à 5 ans, avec un taux de complications justifiant une chirurgie seconde de l'ordre de 10 % ;
- T3, 30 à 50 % de survie à 5 ans avec un taux de complications plus élevé.

## Suivi

Le suivi après traitement conservateur a pour objectif majeur le diagnostic précoce d'une récurrence locale curable par chirurgie de deuxième intention. L'examen clinique local (TR), l'échoendoscopie sont les examens clés. Le diagnostic précoce d'une extension métastatique ganglionnaire pelvienne ou viscérale est sans grande pertinence.

## CANCERS DU COL UTÉRIN

---

Les carcinomes épidermoïdes du col utérin (80 %) sont précédés par une longue période d'état préneoplasique dont le diagnostic précoce par la cytologie cervico-vaginale complétée de la colposcopie a permis de réduire de façon importante la fréquence des formes invasives tout au moins dans les pays développés. Le rôle carcinogénétique des infections à papillomavirus (particulièrement les sérotypes 16, 18, 31, 33, 45 et 56) est aujourd'hui démontré. La lecture cytologique du frottis cervico-utérin est un test efficace de dépistage qui peut être couplé avec la recherche des sérotypes d'HPV reconnus comme à haut risque carcinogénétique. En l'absence d'anomalie clinique immédiatement biopsiable, un FCU anormal doit conduire à la réalisation d'une colposcopie avec biopsies dirigées et prélèvements endocervicaux.

Les formes invasives sont évaluées par l'examen clinique, habituellement sous anesthésie générale, et l'imagerie en particulier l'IRM; la chirurgie (aujourd'hui sous sa forme de coelochirurgie d'inventaire ganglionnaire) participe à l'évaluation.

### Principes thérapeutiques généraux

Pour les formes de début, non invasives, le traitement doit être définitif tout en tenant compte de l'avenir obstétrical éventuel de la patiente et de la qualité probable de son suivi ultérieur (électrorésection, conisation).

Le traitement des formes invasives fait appel en fonction du stade à la chirurgie, à la radiothérapie ou à une combinaison des deux. Parmi les techniques radiothérapeutiques, la curiethérapie endocavitaire tient une place majeure. La chimiothérapie est indiquée dans les formes localement avancées en association avec la radiothérapie ou seule dans les formes métastatiques. Plusieurs éléments fondamentaux guident les options thérapeutiques :

- l'extension ganglionnaire est le facteur pronostique majeur ;
- chez les patientes sans extension ganglionnaire décelable sur les examens d'imagerie, l'existence d'un grade élevé, d'une extension endocervicale importante (Ib2), d'une participation du segment isthmique de l'utérus (IRM), majore le risque ganglionnaire métastatique ;
- une extension ganglionnaire macroscopique est en faveur d'un traitement non chirurgical ;
- une anatomie cervico-vaginale peu favorable à la curiethérapie est une indication chirurgicale associée à l'irradiation externe ;

- l'existence d'une pathologie associée (kyste annexiel, fibrome utérin, par exemple) fait introduire la chirurgie dans le traitement;
- l'âge de la patiente inférieur à 45 ans est un élément plaidant en faveur d'une hystérectomie pour éviter l'apparition de complications très tardives chez des patientes à longue espérance de vie (cancer corporel, sténose rétionnelle endo-utérine, par exemple).

### Pronostic

- Formes intra-épithéliales : la guérison définitive doit être obtenue dans 100 % des cas.
- Formes micro-invasives : guérison obtenue dans 95 % des cas.
- Formes centropelviennes (T1-T2) : guérison allant de 75 à 85 % en fonction du volume tumoral.
- Formes latéropelviennes (T3) : contrôle tumoral à 5 ans obtenu dans 40 à 60 % des cas.
- Formes localement avancées (T4) : contrôle tumoral dans environ 20 % des cas.

### Suivi

Seules les récurrences centropelviennes après traitement conservateur ou vaginales basses après chirurgie sont éventuellement accessibles à un traitement de deuxième intention. Le diagnostic précoce d'une extension métastatique n'est pas pertinent.

Le traitement d'un cancer invasif est fréquemment à l'origine d'une castration (chirurgicale ou radiothérapique) qui nécessite d'être compensée chez les femmes jeunes par un traitement hormonal substitutif, ce cancer n'étant pas hormonodépendant. Par ailleurs, un certain nombre de séquelles ou de complications peuvent troubler la période post-thérapeutique :

- complications urinaires, surtout fréquentes après chirurgie, sous la forme de dysfonctionnement urétéro-vésical (atonie urétérale, dilatation, pyélonéphrite), beaucoup plus rarement sous la forme d'une fistule urétéro-vaginale ou vésicovaginale (< 3 %) justifiant une réintervention;
- complications digestives, essentiellement après radiothérapie exclusive, soit rectales (rectite hémorragique le plus souvent transitoire trois à neuf mois après le traitement, ou plus grave pouvant aller jusqu'à la fistule rectovaginale, < 2 %, exceptionnelle après un traitement correct), soit iléales à type d'iléite occlusive et/ou perforative; cette dernière complication, de loin la plus grave, voit son incidence (2 %) augmenter quand l'irradiation fait suite à une laparotomie quelle qu'en soit la raison : 10 % après une laparotomie, plus de 30 % après deux laparotomies ou plus;
- effets secondaires du diagnostic et du traitement sur la vie personnelle, sexuelle et familiale, de la patiente.

## CANCERS DU CORPS UTÉRIN

Les cancers de l'endomètre sont des maladies tumorales survenant le plus souvent chez des patientes ménopausées dans un contexte classique d'hyperœstrogénie responsable d'une hyperplasie épithéliale qui peut être préneoplasique. Les formes hormono-indépendantes surviennent chez des patientes plus âgées et à partir d'une atrophie endométriale. Ce sont des ADKs plus ou moins différenciés responsables de métrorragies spontanées, diagnostiqués lors d'un curetage biopsique ou de prélèvements orientés lors d'une hystérocopie. Plus de 80 % des présentations cliniques sont de stade I, c'est-à-dire limitées au corps utérin. Les sarcomes de l'utérus sont des maladies rares, de traitement chirurgical.

### Principes thérapeutiques généraux

Le traitement est essentiellement chirurgical sous la forme d'une hystérectomie totale simple, habituellement associée, pour les formes comportant des facteurs de mauvais pronostic, à une radiothérapie pré- ou postopératoire qui diminue le risque de récurrence ganglionnaire pelvienne et/ou muqueuse vaginale (15 %).

### Pronostic

Les facteurs pronostiques majeurs sont le stade, le grade histologique et l'extension dans l'épaisseur du myomètre (tableau 4.I. Synthèse des facteurs pronostiques essentiels des carcinomes de l'endomètre).

**Tableau 4.I.** Synthèse des facteurs pronostiques essentiels des carcinomes de l'endomètre

Stade	SV5 (%)	Différenciation tumorale		Profondeur d'infiltration du myomètre	
		Grade	Survie à 5 ans	Profondeur	Survie à 5 ans
I	75 %	I	79-100 %	Nulle	80-95 %
II	60 %	II	55-90 %	Superficielle	75-95 %
III	30 %	III	30-75 %	Profonde	30-70 %
IV	< 10 %				

### Suivi

Le suivi gynécologique a pour objectif essentiel le diagnostic précoce d'une récurrence vaginale après hystérectomie. Par ailleurs, une attention particulière doit être portée pour le diagnostic précoce d'un cancer du sein, du colon ou du rectum même en dehors d'un syndrome constitué de prédisposition génétique.

## CANCERS DU VAGIN ET DE LA VULVE

---

Les cancers du vagin et de la vulve participent à la même atmosphère épidémiologique que les cancers du col utérin avec un rôle prépondérant de l'infection à HPV. Il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes précédés de lésions dysplasiques puis intra-épithéliales pouvant être guéries par des traitements locaux conservateurs sous réserve d'un suivi régulier et prolongé. Il existe des formes histologiques particulières survenant chez la petite fille comme l'ADK vaginal après une exposition *in utero* au DES, ou le rhabdomyosarcome vaginal, tumeur très chimiosensible, les deux posant le problème de l'avenir gravidique de la patiente.

Les cancers invasifs de la vulve sont des carcinomes épidermoïdes survenant le plus souvent chez des patientes âgées. Le problème essentiel est la prise en compte du risque ganglionnaire inguinal.

### Principes thérapeutiques généraux

Les cancers invasifs du vagin sont habituellement traités par une association radiochirurgicale dont le type varie en fonction de la topographie tumorale et de l'anatomie vaginale. L'association radiochimiothérapique est réservée aux formes volumineuses.

Le traitement des cancers vulvaires est habituellement chirurgical avec un risque de récurrence locale relativement élevé conduisant souvent à des interventions itératives. Pour les formes infiltrantes avancées, l'association radiochimiothérapique simultanée constitue une alternative thérapeutique évitant une chirurgie mutilante. Le traitement des aires inguinales est inutile pour les formes superficielles et fait appel dans les autres cas à la chirurgie d'évidement ou à l'irradiation en l'absence d'adénopathies palpables.

### Pronostic

Les formes superficielles sont d'excellent pronostic mais sujettes à des récurrences fréquentes compte tenu de la dysplasie muqueuse souvent diffuse. Les formes volumineuses infiltrantes ne sont guéries que dans environ un cas sur deux.

### Suivi

Le suivi est quasi-identique à celui des cancers du col utérin notamment avec la réalisation périodique d'une vulvoscopie ou d'une colposcopie.

## TUMEURS DE L'OVAIRE

---

### Carcinomes

Dérivés de l'épithélium cœlomique, les ADKs ovariens représentent 90 % des cancers de l'ovaire. Leur gravité est essentiellement due à leur diagnostic

fréquemment tardif, en l'absence de test efficace de diagnostic précoce et de symptomatologie initiale caractéristique. Le signe clinique inaugural le plus fréquent est une ascite accompagnée de troubles digestifs vagues et de la perception clinique ou surtout échographique d'une tumeur latéro-utérine. L'extension tumorale se fait vers la cavité péritonéale et les ganglions abdominopelviens. Les patientes à haut risque, porteuses de formes familiales ou de syndromes héréditaires prédisposant, doivent faire l'objet d'une consultation d'oncogénétique, d'une recherche de mutation, d'un suivi échographique et biologique et éventuellement d'une ovariectomie bilatérale. L'évaluation préthérapeutique repose sur la clinique, l'échographie endovaginale et abdominale, mais surtout sur l'inventaire peropératoire qui doit obéir à une procédure stricte.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Un traitement postopératoire des formes limitées (I, IIA), sous la forme d'une chimiothérapie adjuvante, est proposé s'il existe des éléments en faveur d'un risque élevé de récurrence (grade élevé, ascite, cytologie péritonéale positive). Pour les formes évoluées, de loin les plus fréquentes (stades III), la chimiothérapie postopératoire est systématique faisant appel aux sels de platine et aux taxanes dont l'efficacité peut être jugée sur l'évolution du marqueur spécifique de la maladie péritonéale, le CA 125.

### **Pronostic**

Les formes limitées contenues dans le pelvis présentent des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 70 %. Pour les formes extrapelviennes (stades III), les taux de survie à 5 ans ne dépassent pas 30 %.

### **Suivi**

L'élévation isolée du CA.125 après traitement initial correct ne constitue pas à elle seule une indication de traitement spécifique. En cas de récurrence patente et symptomatique, la chimiothérapie de deuxième intention est peu efficace, la réalisation de chirurgies extensives éventuellement associées à une chimiohyperthermie intra-abdominale fait l'objet d'essais cliniques. En l'absence d'évolutivité, le suivi s'orientera vers l'évaluation des effets secondaires du traitement : suppression de la fonction ovarienne, troubles digestifs fonction de l'importance de la chirurgie initiale et d'une éventuelle irradiation. Par ailleurs, une surveillance sérologique resserrée est nécessaire même en l'absence d'un syndrome sein-ovaire avec mutation de BCRA.

### **Tumeurs germinales**

Elles représentent 5 % des cancers de l'ovaire et surviennent chez des femmes plus jeunes que les tumeurs épithéliales. Il s'agit soit de dysgerminomes soit de tumeurs non séminomateuses, très lymphophiles, présentant quasiment la même chimiosensibilité que leurs formes homologues testiculaires. Après chirurgie complète, les dysgerminomes de stade I peuvent ne

pas recevoir de traitement adjuvant ; dans tous les autres cas une chimiothérapie est de mise.

## CANCERS DU REIN DE L'ADULTE

---

Chaque année, environ 5 000 nouveaux cas d'ADKs du rein sont diagnostiqués en France. Il s'agit d'ADKs à cellules claires (forme la plus fréquente), chromophobes ou granuleux, papillaires, sarcomatoïdes ou mixtes. Les signes cliniques les plus fréquents sont une douleur abdominale latéralisée et postérieure, une hématurie et/ou une masse abdominale palpable, retrouvée à l'échographie et au scanner. L'évaluation préthérapeutique comporte outre l'examen physique, un hémogramme, l'étude de la fonction rénale, une UIV, une échographie, un scanner (thorax et abdomen) et une IRM.

### Principes thérapeutiques généraux

- Traitement curatif : néphrectomie radicale, classique ou par cœlioscopie, éventuellement agrandie en fonction de l'extension locale.
- Traitements adjuvants (IL-2 ou IFN- $\alpha$ ) peu efficaces
- Traitement des formes métastatiques : essais prospectifs d'immunothérapie ou d'agents anti-angiogénétiques.

### Pronostic

Le paramètre pronostique majeur est représenté par le stade tumoral en sachant que, lors de la présentation initiale, 40 % des patients sont porteurs d'une maladie limitée au rein et que 25 % présentent une maladie métastatique d'emblée. Les patients porteurs de tumeurs de stade I et II (intrarénaux) ont des taux de survie à 5 ans de 60 à 75 %, de 40 à 50 % pour les stades III et de 20 % en cas d'envahissement veineux ou ganglionnaire. Les cancers métastatiques ont une survie moyenne de 12 à 18 mois, avec cependant 20 % de longs survivants à 5 ans.

### Suivi

Le diagnostic d'une récurrence locale ou d'une extension métastatique limitée, notamment exclusivement pulmonaire, peut déboucher sur une indication de chirurgie, éventuellement répétée en particulier dans les formes d'évolution lente permettant d'obtenir dans environ un tiers des cas des survies prolongées. Ceci justifie une évaluation au moins annuelle par scanner thoraco-abdominal.

## CANCERS DE LA VESSIE

---

Les cancers de la vessie sont les cancers urologiques les plus fréquents après les cancers prostatiques. Ils sont favorisés par le tabagisme, certains produits chimiques industriels et dans les zones d'endémie par la bilharziose urinaire.

La cytologie urinaire est un moyen de dépistage chez les sujets à risque. L'hématurie est le symptôme le plus fréquent conduisant systématiquement à une cystoscopie permettant le plus souvent le diagnostic. L'infiltration dans la paroi vésicale et le grade tumoral font l'essentiel du pronostic.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Le traitement des cancers vésicaux doit tenir compte d'une part du risque élevé de récurrence après traitement conservateur, y compris pour les formes superficielles (instillations itératives endovésicales de produits divers), et d'autre part de la morbidité de la cystectomie radicale. L'association radiochimiothérapique simultanée peut constituer une alternative à la cystectomie totale dans certaines indications (T2). L'extension métastatique est fréquente pour les formes de haut grade nécessitant le recours à la chimiothérapie (cisplatine, méthotrexate, doxorubicine).

### **Pronostic**

Les cancers de vessie sont des maladies graves puisque la survie sans maladie évolutive à 5 ans n'est supérieure à 50 % que pour les formes T1-T2.

### **Suivi**

Le suivi des formes superficielles traitées de façon conservatrice repose sur des endoscopies régulières itératives. Pour les formes invasives opérées, l'essentiel de la surveillance est celle des effets secondaires des traitements.

## **CANCERS DU TESTICULE**

---

Les cancers du testicule ne représentent qu'environ 1 % des cancers chez l'homme, tout en étant les cancers masculins les plus fréquents entre 15 et 35 ans. Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont la torsion testiculaire, l'hydrocèle, le varicocèle, le spermatocèle et l'épididymite, qui peuvent d'ailleurs coexister avec une tumeur germinale. Le diagnostic formel est obtenu par l'examen histologique de la pièce d'orchidectomie radicale par voie inguinale, idéalement après dosage des marqueurs tumoraux et prélèvement de sperme si nécessaire. L'évaluation préthérapeutique comporte outre un examen clinique complet, une échographie testiculaire bilatérale, un dosage des marqueurs tumoraux sériques (LDH,  $\beta$ -HCG, AFP), un hémogramme, la mesure de la fonction rénale biologique, un TDM thoraco-abdominopelvien étendu au cerveau en cas de choriocarcinome.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Séminome (40 %) : les formes localisées sont curables (98 %) par orchidectomie et irradiation ganglionnaire à faible dose. Les formes localement

avancées (stade II) sont curables (85-95 %) par les mêmes techniques. Les formes métastatiques ou localisées mais volumineuses sont curables par chimiothérapie dans 90 % des cas. Une lymphadénectomie lombo-aortique peut être nécessaire pour enlever les masses résiduelles après chimiothérapie.

Non-séminomes : les tumeurs cliniquement localisées au testicule sont curables par l'orchidectomie seule dans 60 à 80 % des cas. Le risque de récurrence est nettement réduit par la polychimiothérapie qui permet d'obtenir la guérison dans plus de 80 % des stades II volumineux ou des stades III. Une lymphadénectomie lombo-aortique peut être nécessaire pour enlever les masses résiduelles après chimiothérapie.

### Suivi

La chimiothérapie de rattrapage pour échec du primo-traitement chirurgical pur ou radiochirurgical guérit environ 80 % des patients, justifiant largement un suivi très serré clinique, biologique et radiologique. Par contre, les rares échecs survenant après un traitement initial ayant comporté une chimiothérapie de référence ne sont contrôlés que dans 20 % des cas. Le suivi porte également sur le diagnostic précoce d'un cancer testiculaire controlatéral (2-4 %), les effets secondaires des traitements (troubles de l'éjaculation, myélosuppression chronique, hypofertilité) et le risque de seconds cancers.

## CANCERS DE LA PROSTATE

---

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme, du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration des techniques de diagnostic. Il représente la seconde cause de mortalité par cancer. L'âge moyen de survenue est de 70 ans. Environ un tiers des patients se présente à un stade métastatique. Le dépistage de masse par le dosage du PSA n'est pas actuellement recommandé. Le dépistage individuel des personnes à risque repose sur le toucher rectal et le dosage du PSA. Les facteurs de risque sont un âge au-delà de 60 ans, la race noire, un ou plusieurs parents atteint(s) (grand-père, père, fils ou frère).

Dysurie, élévation isolée du PSA, troubles généraux, douleurs osseuses peuvent tous être des signes d'appel. Le diagnostic repose sur le toucher rectal, le taux de PSA et l'échographie trans-rectale permettant des biopsies multiples. L'évaluation de l'extension comprend l'examen clinique, un cliché thoracique, une scintigraphie osseuse (PSA > 10 ng/ml), un TDM ou une IRM en préopératoire pour les T 2-3 non métastatiques, parfois remplacée par une lymphadénectomie pelvienne sous cœlioscopie.

### Principes thérapeutiques généraux

Stades T1b et T2 intracapsulaires : les options thérapeutiques sont nombreuses à type de prostatectomie radicale (traitement de référence), radiothérapie externe, curiethérapie, prostatectomie suivie de radiothérapie ou

enfin simple surveillance avec traitement en cas d'aggravation clinique et/ou biologique. Les effets secondaires prévisibles, notamment sexuels, de chaque type de traitement influencent fortement le choix du patient.

Stades T3 et T4 : radiothérapie externe avec ou sans hormonothérapie associée, hormonothérapie seule.

Le traitement des cancers métastatiques est une démarche palliative, l'hormonothérapie androgénosuppressive étant la méthode de référence. L'amélioration obtenue par l'hormonothérapie est rapide, mais limitée dans le temps (24 à 36 mois en moyenne). Quand elle est possible (âge, état général) la chimiothérapie est réservée aux cancers en phase d'échappement hormonal.

## Pronostic

Les facteurs pronostiques les plus importants sont représentés par le stade clinique TNM, le score de Gleason et le taux sérique de PSA. Il semble en outre que le nombre de biopsies positives soit un paramètre pronostique indépendant notamment pour les patients à risque intermédiaire. La combinaison de ces facteurs conduit à de multiples avenues pronostiques et stratégies thérapeutiques. Ainsi pour un stade T1c, un score de Gleason 2+2 avec un PSA à 4 ng/ml permet de prédire l'absence quasi complète de risque de progression tumorale en l'absence de tout traitement, alors que le même stade avec un score de 5+4 et un PSA à 30 ng/ml présente peu de chances de guérison avec les moyens thérapeutiques actuels. Après prostatectomie, les données histologiques constituent les éléments pronostiques les plus importants : l'extension aux vésicules séminales entraîne une survie sans récurrence à 5 ans de l'ordre de 40 à 50 %, une extension ganglionnaire de 15 à 35 %. Au-delà de ces données majeures, d'autres éléments viennent affiner les perspectives pronostiques comme le taux de PSA, la densité en PSA et le volume tumoral, ce qui conduit à la définition de sous-groupes pronostiques distincts (tableau 4.II. Pronostic des ADKs prostatiques).

**Tableau 4.II.** Pronostic des ADKs prostatiques

<i>Risque</i>	<i>Survie à 5 ans sans échec biologique</i>	<i>Déterminants</i>
Faible	> 85 %	T1c, T2a et PSA < 10 ng/ml, Gleason < 6
Intermédiaire	~ 50 %	T2b ou PSA > 10 et < 20 mg/ml, ou Gleason 7
Élevé	~ 33 %	T2c ou PSA > 20 mg/ml ou Gleason > 8

## Suivi

La surveillance des patients traités pour cancer de la prostate, vise à détecter précocement une récurrence locale curable et à réduire les effets secondaires des traitements. Le suivi médical doit être adapté à la situation du malade et aussi peu contraignant que possible (tableau 4.III. Éléments du suivi des ADKs prostatiques). En toute hypothèse la recherche anticipée de localisations

métastatiques asymptomatiques est sans grand intérêt pour le patient. La surveillance est clinique et biologique (TR et PSA). Ces examens peuvent être répétés tous les trois mois la première année, puis tous les six mois pendant deux ans et tous les ans ultérieurement.

**Tableau 4.III.** Éléments du suivi des ADKs prostatiques

Examens	1 <sup>re</sup> à 3 <sup>e</sup> année	Après 3 ans
Symptomatologie + TR	Tous les 6 mois	Tous les ans
PSA	Tous les 6 mois	Tous les ans
Scintigraphie osseuse	En cas de douleurs osseuses	

## TUMEURS INTRACRÂNIENNES PRIMITIVES

Les tumeurs cérébrales représentent 1 % de l'ensemble des cancers de l'adulte et plus de 20 % des cancers de l'enfant. Il existe deux pics de fréquence dans l'enfance et à l'âge adulte entre 50 et 70 ans. Chez l'adulte, les tumeurs intracrâniennes sont par ordre de fréquence les méningiomes (30 %), les glioblastomes (20 %), les autres astrocytomes (10 %), les neurinomes (8 %), les adénomes hypophysaires (6 %), les oligodendrogliomes (4 %), les épendymomes (2 %). Chez l'enfant les astrocytomes pilocytiques (20 %), les glioblastomes (4 %), les autres astrocytomes (13 %), les épendymomes (7 %), les oligodendrogliomes (2 %), les tumeurs embryonnaires y compris le médulloblastome (19 %), les craniopharyngiomes (3 %) et les tumeurs germinales (4 %). La plupart des tumeurs intracrâniennes sont sustentorielles, excepté les gliomes du tronc, les astrocytomes cérébelleux, les médulloblastomes et les épendymomes. Les glioblastomes multiformes de l'adulte et les gliomes du tronc de l'enfant sont les maladies ayant le plus mauvais pronostic, à l'inverse les astrocytomes pilocytiques de l'enfant ont le meilleur.

Les manifestations cliniques sont multiples, le plus souvent liées à l'effet de masse qui par l'augmentation de pression et/ou le déplacement et la destruction des structures cérébrales est responsable de changements de la personnalité et des fonctions cognitives, de céphalées, de nausées, de vomissements, de crises irritatives et d'un œdème papillaire. Des signes en foyer à type de crises épileptiques localisées, de troubles visuels, de troubles du langage, de la marche, des déficits des nerfs crâniens peuvent survenir. Les tumeurs de la fosse postérieure sont responsables d'hydrocéphalie rapide par compression du IV<sup>e</sup> ventricule. Les gliomes du tronc associent des paralysies des nerfs crâniens avec des signes des voies longues comme une hémi-anesthésie ou une hémiparésie aggravée d'une ataxie en cas d'atteinte cérébelleuse. Les tumeurs de la région épiphysaire sont responsables d'une hydrocéphalie par compression de l'aqueduc de Sylvius avec souvent un syndrome de Parinaud associé.

L'IRM avec gadolinium est l'examen le plus performant. Le scanner est utile à la recherche de calcifications intratumorales ou d'érosion osseuse. La TEP peut avoir une valeur diagnostique discriminante entre tumeur bénigne et

maligne. La spectrométrie IRM peut distinguer les tumeurs de haut grade de celles de bas grade, une récurrence d'une radionécrose. Le diagnostic histologique est apporté par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire ou d'une biopsie réalisée en condition stéréotaxique, sauf pour les tumeurs du tronc cérébral.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Le traitement dépend de la nature histologique de la tumeur et le plus souvent la chirurgie la plus complète possible constitue le premier traitement. Dans certains cas (glioblastome, PNET, tumeurs germinales) la radiothérapie est un traitement adjuvant majeur après chirurgie. La place de la chimiothérapie, surtout en adjuvant, n'est pas encore établie dans le traitement des tumeurs gliales et fait l'objet de nombreux essais cliniques. En revanche, dans certaines formes histologiques (tumeurs germinales, oligodendrogliomes anaplasiques, PNET, LMNH), elle joue un rôle majeur.

### **Pronostic**

Le pronostic est très variable, dépendant pour l'essentiel de la nature histologique. Pour les tumeurs gliales, le grade est un facteur pronostique majeur comme les possibilités d'exérèse et l'âge du patient. Globalement, le pronostic se détériore avec l'âge avec une augmentation de la fréquence des formes histologiques de grade élevé. La survie à 5 ans des gliomes de bas grade se situe entre 50 et 70 %, la survie à 2 ans des formes de grade élevé est inférieure à 15 %.

### **Suivi**

Le suivi repose sur l'examen clinique et les explorations neuroradiologiques, les tumeurs primitives cérébrales ne comportant pas, sauf rares exceptions, de risque d'extension métastatique en dehors du SNC. Les traitements peuvent être responsables de multiples effets secondaires, souvent invalidants (déficits moteurs, asthénie, troubles de la mémoire, difficultés d'idéation) et parfois graves (radionécrose cérébrale, toxicité neurologique chimiothérapique).

## **CANCERS CUTANÉS**

---

### **Cancers épithéliaux**

Cancers humains les plus fréquents, les carcinomes cutanés surviennent préférentiellement chez les personnes de plus de 60 ans et sur les zones exposées au soleil, qui constitue le principal facteur étiologique. Pour le carcinome basocellulaire, la lésion typique est un nodule cutané translucide avec de fines télangiectasies, siégeant sur les régions cutanées découvertes. Pour le carcinome épidermoïde, l'aspect est celui d'une tumeur bourgeonnante, indurée et

saignant facilement. Moins fréquent que le précédent, l'évolution est plus rapide, parfois agressive.

Le diagnostic est affirmé dans tous les cas par l'examen histologique après biopsie. La prévention repose sur l'éducation du public vis-à-vis des risques de l'exposition solaire excessive, sur l'autosurveillance et sur l'examen médical périodique du revêtement cutané chez les personnes à risque.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Les traitements sont l'exérèse chirurgicale, la curiethérapie, plus rarement la radiothérapie externe (électrons); les indications dépendent de la taille de la lésion et surtout de sa topographie, le choix entre les traitements étant le plus discuté pour les formes péri-orificielles (oreille, paupière, nez, lèvre).

### **Pronostic**

Les résultats sont excellents avec plus de 95 % de contrôle définitif.

### **Suivi**

La moitié des patients traités pour un cancer de la peau, présenteront un second cancer cutané distinct, ce qui impose une longue surveillance.

## **Mélanomes**

Les mélanomes malins (MM) représentent 5 à 10 % des cancers de la peau. Leur incidence a doublé au cours des vingt dernières années. Le diagnostic précoce par l'information de la population, la sensibilisation des médecins et la prévention par la protection solaire sont des actions essentielles pour l'amélioration du pronostic global.

Il existe quatre types de mélanomes cutanés :

- MM à extension superficielle (*Superficial Spreading Melanoma*, SSM);
- MM nodulaire (*Nodular Melanoma*, ou NM);
- MM sur mélanose de Dubreuilh (*Lentigo Malignant Melanoma*, LMM);
- MM lentigineux des extrémités (*Acral Lentiginous Melanoma*, ALM).

Les signes évocateurs de mélanome sont résumés dans l'Abécédaire : **A**symétrie lésionnelle, **B**ords irréguliers, **C**ouleur hétérogène avec toutes les nuances de noir et de brun, **D**iamètre (les lésions ayant les caractéristiques précédentes et qui mesurent plus de 6 mm dans leur plus grand diamètre doivent être considérées comme suspectes d'être un MM). Le diagnostic est obtenu par une biopsie, souvent à type d'exérèse chirurgicale totale d'emblée, et un examen pathologique qui précise le type histologique et définit les critères du pronostic, notamment l'épaisseur de la lésion et la profondeur d'infiltration. Le bilan d'extension comprend l'examen des aires ganglionnaires satellites (avec recours éventuel à la technique du GS), une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire. Plus de 85 % des formes cliniques initiales sont locales, stades I et II.

### **Principes thérapeutiques généraux**

- Stades I et IIA : exérèse chirurgicale avec des marges définies en fonction l'index de Breslow (épaisseur) sans évidemment ganglionnaire de principe.
- Stades IIB et III : exérèse locale et évidemment ganglionnaire.
- Stades IV : traitement palliatif (immunothérapie, chimiothérapie).

### **Pronostic**

Les taux de survie à 5 ans sans maladie évolutive sont directement liés au stade initial de la maladie : stade I, 95 à 100 %, stade II, 70 à 80 %, stade III, 30 à 40 %, stade IV, moins de 5 %. Après le stade clinique, l'épaisseur de la tumeur est le paramètre pronostique le plus fiable et le plus indépendant des autres facteurs de mauvais pronostic qui sont une atteinte du tronc ou de la tête, l'âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin.

### **Suivi**

Les objectifs du suivi sont de faire le diagnostic précoce d'une récurrence locale accessible à un traitement chirurgical à visée curative mais aussi d'un éventuel second mélanome malin. Les examens complémentaires ne sont prescrits qu'en cas de symptômes d'appel. Le dépistage précoce des métastases est sans grand intérêt en l'absence de thérapie efficace. Par ailleurs, il est nécessaire de prendre en charge les effets secondaires des traitements (lymphœdème après évidemment inguinal par exemple) et d'informer les membres de la famille du patient quand à l'intérêt d'une protection solaire et d'un auto-examen cutané régulier.

## **SARCOMES DES PARTIES MOLLES**

---

Les sarcomes des parties molles (SPM) sont des tumeurs rares pouvant se développer à partir de n'importe quel tissu conjonctif, sans facteur étiologique identifié dans la plupart des cas. Il existe toutefois des maladies génétiques prédisposantes comme la neurofibromatose ou le syndrome de Li-Fraumeni. Les SPM se présentent le plus souvent comme une masse initialement asymptomatique dont la taille dépend essentiellement de la localisation, les formes distales étant habituellement plus petites que celles siégeant à la racine des membres ou dans le rétropéritoine. L'IRM est indispensable au diagnostic de l'extension locale. Le scanner thoracique est requis pour les tumeurs de haut grade. La biopsie chirurgicale permet le diagnostic, l'IHC étant souvent utile pour préciser le sous-type histologique.

### **Principes thérapeutiques généraux**

La chirurgie complète de la tumeur et des zones d'extension immédiates est la base du traitement qui doit être assuré par une équipe pluridisciplinaire expérimentée. Une radiothérapie postopératoire est indiquée pour les lésions

profondes et/ou de haut grade, une chimiothérapie de principe pour les sarcomes de haut grade.

### **Pronostic**

Le grade histologique, le volume tumoral supérieur à 5 cm (T2), la topographie profonde sous-aponévrotique, sont des facteurs influençant le risque métastatique et la survie :

- risque de récurrence locale : patient de plus de 50 ans, récurrence locale après traitement antérieur, marges d'exérèse microscopiquement positives, fibrosarcome ou schwannosarcome, taille entre 5 et 10 cm, topographie rétropéritonéale;
- risque d'extension métastatique : taille supérieure à 10 cm, grade élevé (3,4), localisation profonde sous-aponévrotique, récurrence locale, léiomyosarcome, toutes les histologies hormis les liposarcomes.

### **Suivi**

Les objectifs du suivi sont le diagnostic précoce (clinique, IRM) d'une récurrence locale (20 à 30 %) accessible à un traitement de deuxième intention et la correction des séquelles fonctionnelles (troubles moteurs, œdème). Seules les métastases pulmonaires peu nombreuses et d'apparition tardive peuvent faire l'objet de chirurgies éventuellement itératives (survie à 3 ans entre 30 et 40 %)

## **TUMEURS PRIMITIVES DES OS**

---

Les tumeurs osseuses primitives bénignes sont des maladies fréquentes, parfois asymptomatiques, dont le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et l'analyse radiologique. La crainte d'une tumeur maligne et l'existence de situations de doute font compléter l'exploration par un scanner et une IRM. Si le doute persiste seule une biopsie chirurgicale permettra le diagnostic définitif. Les tumeurs osseuses primitives malignes sont des affections tumorales touchant essentiellement l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.

### **Tumeur d'Ewing**

La tumeur d'Ewing est une tumeur maligne à cellules rondes liée à une anomalie génétique, habituellement une translocation chromosomique (11; 22). Le traitement est d'abord chimiothérapique suivi d'une chirurgie permettant le plus souvent la conservation du membre avec parfois procédé complexe de réparation. Le pronostic dépend essentiellement de la qualité de la réponse tumorale à la chimiothérapie jugée sur la pièce de résection osseuse. Environ deux tiers des patients sont aujourd'hui guéris.

### **Ostéosarcome**

L'ostéosarcome est une maladie tumorale maligne primitive très agressive à fort potentiel métastatique essentiellement pulmonaire. Le pronostic a été

transformé par la chimiothérapie réalisée en première intention avant la chirurgie d'exérèse le plus souvent conservatrice du membre. La guérison est aujourd'hui obtenue dans 80 % des cas. Le schéma thérapeutique associe une chimiothérapie première (12 à 16 semaines), avec une réévaluation radiologique suivie d'une chirurgie conservatrice si amélioration ou d'une amputation si absence d'amélioration. Après chirurgie conservatrice, si l'évaluation de la réponse histologique montre plus de 90 % de nécrose une chimiothérapie adjuvante identique à la première (30 à 40 semaines) est prescrite. Si la réponse est inférieure à 90 % de nécrose, une chimiothérapie de deuxième ligne avec de nouveaux médicaments est initiée.

L'objectif du suivi est la détection précoce des récidives locales et des métastases pulmonaires, plus rarement osseuses. Outre l'examen clinique, on pratique tous les deux à trois mois pendant cinq ans : un cliché et un scanner thoraciques, une scintigraphie osseuse, un dosage des LDH et des phosphatases alcalines, une réévaluation locale (clichés standards, IRM) notamment en cas de symptômes cliniques.

## **MALADIE DE HODGKIN**

---

La maladie de Hodgkin (MdH) est un lymphome malin de type B de cause inconnue mais pour lequel le virus Epstein-Barr joue un rôle très vraisemblable. Les signes cliniques sont le plus souvent une adénopathie superficielle, classiquement cervicale basse accompagnée dans un quart des cas de signes généraux (B). L'examen clinique complet, la biopsie ganglionnaire chirurgicale, les tests biologiques hématologiques, hépatiques et rénaux, le scanner et la TEP-FDG assurent l'essentiel de l'évaluation préthérapeutique. La biopsie ostéoméduleuse n'est nécessaire qu'en cas de cytopénie périphérique. Le diagnostic nécessite la constatation de la cellule de Reed-Sternberg au sein d'une population cellulaire polyclonale de type inflammatoire. Les caractéristiques immunohistochimiques de la prolifération sont classiquement CD30+ et CD15+.

### **Principes thérapeutiques généraux**

Les formes limitées sont traitées par une brève chimiothérapie suivie d'une irradiation des zones initialement envahies. Les formes avancées, les formes limitées avec des éléments de mauvais pronostic (signes « B », tumeur de plus de 10 cm) sont traitées par chimiothérapie prolongée (6 à 8 cycles) éventuellement complétée d'une irradiation externe limitée. Les rechutes bénéficient dans la moitié des cas d'une intensification chimiothérapique suivie d'une greffe de cellules souches périphériques.

### **Pronostic**

La guérison est obtenue pour près de 95 % des formes limitées et dans 50 à 60 % des formes avancées.

Formes limitées favorables : stade I ou II avec au plus trois sites ganglionnaires concernés, **et** patient de moins de 50 ans, **et** VS inférieure à 50 mm/heure en l'absence de signes B, **ou** VS inférieure à 30 mm/heure en présence de signes B, **et** pas de localisation de plus de 10 cm.

Formes limitées défavorables : stade I ou II avec plus de 3 sites ganglionnaires concernés, **ou** patient de plus de 50 ans, **ou** VS supérieure à 50 mm/heure en l'absence de signes B, **ou** VS supérieure à 30 mm/heure en présence de signes B, **ou** localisation de plus de 10 cm.

### Suivi

La plupart des rechutes surviennent dans les cinq premières années post-thérapeutiques. Leur survenue peut être l'indication d'une reprise chimiothérapique à hautes doses, avec des médicaments initialement non utilisés, suivie d'une greffe de cellules souches. Environ 30 à 40 % de ces patients sont en vie sans maladie évolutive à 5 ans après traitement de deuxième intention. Le suivi doit apporter une attention particulière aux effets à long terme des traitements (dégâts dentaires, hypothyroïdie, insuffisance coronarienne, hypofertilité) et notamment au risque de second cancer.

## LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS

---

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont des maladies hétérogènes dont les deux types les plus fréquents sont les lymphomes diffus à grandes cellules B (un tiers) et les lymphomes folliculaires (30 %). Des facteurs infectieux sont associés à certaines formes : *Helicobacter pylori* et lymphome de MALT, EBV et lymphome B, lymphome T et virus humain HTLV-1, virus VIH et lymphome B. Le diagnostic repose sur une biopsie chirurgicale ganglionnaire ou viscérale. Des anomalies génétiques sont caractéristiques de certaines formes histologiques, le démembrement des différents sous-types faisant appel à l'aspect morphologique et à l'immunophénotypage (IHC). L'évaluation dépend du sous-type histologique, de l'âge du patient et du projet thérapeutique.

### Principes thérapeutiques généraux

Les LMNH sont souvent très sensibles au traitement et en particulier aux médicaments cytotoxiques et à l'irradiation, mais avec des différences considérables de performance finale en fonction du type histologique, du stade et de l'état clinique du patient. Le traitement est le plus souvent chimiothérapique avec association fréquente aux anticorps monoclonaux anti-CD20. La chimiothérapie peut être administrée de façon classique selon une succession séquentielle de cycles, largement facilitée par la disposition de facteurs de croissance hématopoïétiques, ou de façon intensifiée massive suivie d'une greffe de moelle ou de cellules souches périphériques. Les corticostéroïdes sont très souvent prescrits en association avec les médicaments précédents. La radiothérapie peut compléter la chimiothérapie dans certains cas, voire être exclusive dans certaines formes viscérales particulières.

### **Pronostic**

Le type histologique et le stade d'extension sont les paramètres pronostiques majeurs. Les formes d'évolution lente, sont le plus souvent diffuses et peu curables. Celles d'évolution rapide surviennent chez des patients plus jeunes et sont souvent hautement curables. De façon schématique, les facteurs de mauvais pronostic sont un âge supérieur à 60 ans, un état général médiocre (OMS 2 ou 3), des LDH élevées, l'existence de signes B, le stade III ou IV, la présence d'une formation tumorale de plus de 10 cm.

### **Suivi**

Pour les formes initialement localisées, le diagnostic précoce d'une rechute peut permettre un traitement de deuxième intention amenant une rémission complète dans 20 à 30 % des cas.

## **MYÉLOME MULTIPLE**

---

Le diagnostic du myélome repose sur la mise en évidence de l'association entre la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum et/ou les urines, de lésions osseuses lytiques et d'une plasmocytose médullaire. Des complications peuvent être révélatrices : hypercalcémie, fracture pathologique, insuffisance rénale.

### **Principes thérapeutiques généraux**

En principe, les formes asymptomatiques ne doivent pas être traitées. Quand la situation clinique le justifie, le traitement de référence repose sur la chimiothérapie, comportant des agents alkylants et la corticothérapie. Pour les sujets jeunes, les meilleurs résultats sont obtenus par la chimiothérapie intensifiée suivie de greffe de moelle. Les biphosphonates et la radiothérapie sont efficaces dans le traitement symptomatique des lésions osseuses.

### **Pronostic**

Les facteurs de mauvais pronostic sont représentés par l'âge avancé du patient, l'importance de la masse cellulaire tumorale, l'insuffisance rénale, l'importance de l'hypoplasie médullaire, l'hypercalcémie, l'élévation des LDH, le taux élevé de plasmocytes circulants, l'hypo-albuminémie, la présence d'une protéinurie de Bence-Jones.

### **Suivi**

De multiples complications peuvent émailler le suivi d'un patient porteur d'un myélome multiple :

- hypoplasie ou aplasie médullaire obligeant à l'arrêt de la chimiothérapie ;

- hypercalcémie : hydratation, biphosphonates, corticoïdes, chimiothérapie ;
- Insuffisance rénale lors d'un myélome à chaînes légères pouvant faire recourir à des plasmaphérèses ;
- infections pouvant être grave justifiant la vaccination antipneumococcique, l'injection répétée de gammaglobulines, l'antibioprophylaxie des infections pulmonaires à streptocoque par la pénicilline ;
- fractures pathologiques faisant courir le risque de CML : chirurgie si nécessaire, radiothérapie, biphosphonates ;
- hyperviscosité sanguine (épistaxis, hémorragies muqueuses, troubles de la vision, troubles neurologiques, insuffisance cardiaque congestive) nécessitant une ou plusieurs plasmaphérèses.

## CANCER SECONDAIRE SANS PRIMITIF CONNU

Malgré l'amélioration considérable au cours des dernières décennies de la performance des techniques diagnostiques, il persiste un sous-groupe de patients (3 à 5 %) qui présentent une maladie métastatique inaugurale pour laquelle aucune tumeur primitive n'est retrouvée au terme des explorations. Cette situation génère une situation médicale complexe et un inconfort psychologique important pour le patient qui pense souvent que le fait de ne pas trouver d'origine précise à sa maladie est un signe de prise en charge approximative et qu'en outre son traitement serait plus efficace si la tumeur primitive était identifiée.

Hormis les carcinomes épidermoïdes métastatiques dans un ou plusieurs ganglions cervicaux, probablement originaires des voies aréodigestives supérieures, la forme histologique la plus fréquemment rencontrée dans les cancers secondaires sans primitif connu (CSPC) est l'ADK souvent peu différencié, suivie des carcinomes peu ou pas différenciés (tableau 4.IV. Sièges possibles de la tumeur primitive en fonction de l'aire ganglionnaire concernée et du sous-type histologique du carcinome retrouvé dans une adénopathie métastatique révélatrice).

Il existe de nombreuses controverses portant sur l'étendue optimale de l'évaluation diagnostique préthérapeutique chez un patient porteur d'une ou plusieurs métastases secondaires à une tumeur primitive inconnue. Compte tenu de la très grande diversité de présentation des CSPC, il n'est pas possible de proposer une attitude univoque stricte. Toutefois, un objectif central doit être de rechercher les situations qui peuvent bénéficier plus que les autres d'une prise en charge thérapeutique réellement efficace. Il s'agit :

- des adénopathies cervicales hautes et moyennes métastatiques d'un carcinome épidermoïde probablement d'origine ORL ou d'un ADK possiblement thyroïdien ;
- des adénopathies axillaires isolées chez une femme pour lesquelles une origine mammaire est hautement probable ;
- des localisations métastatiques inaugurales d'une tumeur germinale gonadique occulte ou extra-gonadique ;

**Tableau 4.IV.** Sièges possibles de la tumeur primitive en fonction de l'aire ganglionnaire concernée et du sous-type histologique du carcinome retrouvé dans une adénopathie métastatique révélatrice

<i>Site anatomique ganglionnaire</i>	<i>Adénocarcinome</i>	<i>Carcinome épidermoïde</i>
Cervical supérieur	Glande salivaire, tumeur cutanée annexe, sinus de la face	Oro et rhinopharynx, cavité buccale, scalp, oreille externe
Cervical moyen et inférieur	Thyroïde	Larynx, pharynx
Sus-claviculaire	Thyroïde, poumon, estomac, colon, foie, ovaire, sein	Poumon, œsophage, peau (thorax supérieur)
Axillaire	Sein	Peau (membre supérieur, thorax)
Inguinal	<i>(localisations rétrogrades de tumeurs pelviennes évoluées : utérus, ovaire, rectum, cæcum)</i>	Canal anal, vagin, vulve, verge, peau périnéale, peau du membre inférieur
Rétropéritone	Colon, rectum, ovaire, corps utérin	Vessie, col utérin

- dans une moindre mesure des carcinomes péritonéaux possiblement d'origine ovarienne ou des localisations métastatiques d'une tumeur carcinome peu différenciée.

L'examen cytologique après ponction, ou mieux anatomopathologique après biopsie, est souvent d'une grande valeur d'orientation diagnostique :

- l'examen en microscopie optique simple permet bien souvent le diagnostic immédiat d'un carcinome, glandulaire ou épidermoïde, d'un lymphome ou d'un sarcome ; toutefois, dans près de la moitié des cas, le diagnostic de prolifération maligne indifférenciée est le seul possible obligeant à des explorations complémentaires ;
- L'IHC constitue l'étape suivante permettant de réduire les hypothèses devant une prolifération indifférenciée.

## Principes de traitement

Dans chacune de ces situations, il existe soit la possibilité d'une maladie uniquement locorégionale (ORL, sein, thyroïde) soit d'une maladie métastatique disposant d'un traitement actif efficace (tumeur germinale, sein, ovaire, prostate). Dans tous les autres cas, une polychimiothérapie aspécifique est le plus souvent proposée (doxorubicine, cisplatine, 5-fluoro-uracile) avec des survies moyennes de l'ordre de 9 à 12 mois.

### **Pronostic**

Hormis les adénopathies cervicales épidermoïdes sans primitif connu dont la survie à 5 ans est de l'ordre de 50 % et les cancers du sein à début axillaire dont la survie est de l'ordre de 60 à 70 %, dans tous les autres cas, il s'agit d'une situation clinique de mauvais pronostic, avec des survies médianes se situant entre 1 et 2 ans.

### **Suivi**

Il n'y pas de stratégie particulière de suivi qui, dans cette situation métastatique initiale, est logiquement émaillé de faits nouveaux tumoraux. La surveillance clinique simple est dans la grande majorité des cas suffisante, les explorations biologiques ou radiologiques complémentaires peu pertinentes.

## LIENS UTILES

<a href="http://www.aacr.org">www.aacr.org</a>	American Association for Cancer Research (AACR)
<a href="http://www.cancer.org">www.cancer.org</a>	American Cancer Society
<a href="http://www.asco.org">www.asco.org</a>	American Society of Clinical Oncology (ASCO)
<a href="http://www.astro.org">www.astro.org</a>	American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)
<a href="http://www.eortc.be">www.eortc.be</a>	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
<a href="http://www.e-cancer.fr">www.e-cancer.fr</a>	Institut National du Cancer (Paris, France)
<a href="http://www.fnclcc.fr">www.fnclcc.fr</a>	Fédération Nationale des Centres de lutte contre le Cancer (FNCLCC)
<a href="http://www.ligue-cancer.net">www.ligue-cancer.net</a>	Ligue Française contre le Cancer
<a href="http://www.cancer.gov">www.cancer.gov</a>	National Cancer Institute (Bethesda, DC, USA)
<a href="http://www.uicc.org">www.uicc.org</a>	Union internationale contre le cancer (UICC)
<a href="http://who.int/en">who.int/en</a>	WHO OMS
<a href="http://www.annuaire-aas.com">www.annuaire-aas.com</a>	Annuaire des associations de santé
<a href="http://www.stomanet.fr">www.stomanet.fr</a>	Guide pour les patients stomisés
<a href="http://www.vivrecommeavant.fr">www.vivrecommeavant.fr</a>	Mouvement d'aide aux femmes opérées du sein
<a href="http://www.mutiles-voix.com">www.mutiles-voix.com</a>	Union des associations françaises des laryngectomisés et mutilés de la voix

# | INDEX

## A

ACE, 18  
— et cancer thyroïdien, 266  
— et épanchement pleural, 142  
— et métastases hépatiques, 201  
— et suivi après traitement, 176  
AFP  
— et cancer du testicule, 284  
— — primitif du foie, 273  
Algologie, 241  
Alopécie, 86, 208  
Alpha fœtoprotéine Voir AFP  
Alternatives (médecines), 164  
Anatomie pathologique, 7  
Anémie, 79  
— et asthénie, 67  
— et dyspnée, 139  
Annonce (consultation d'), 2, 6  
Anorexie, 102, 111  
Anxiété, 152  
— en fin de vie, 260  
— et anorexie, 103  
— et asthénie, 67  
— et dépression, 157  
— et dyspnée, 139  
— et information, 3  
— et nausées et vomissements, 115  
— et troubles du sommeil, 150  
— et troubles sexuels, 210  
Ascite, 137  
Asthénie, 66, 80, 99, 208

## B

Béta HCG, 19  
— et cancer du testicule, 284  
Biopsie, 7  
— à l'aiguille, 23  
— extemporanée, 8  
Bouffées de chaleur, 138

## C

CA.125, 19  
— et cancer de l'ovaire, 282  
— et épanchement pleural, 142  
CA.15-3, 19  
CA.19-9, 19  
Cachexie, 66, 103, 250  
Cave supérieur (syndrome), 141  
Cellulite  
— et chimiothérapie, 87  
— et lymphoedème, 205  
Chimiomucite, 121, 123  
Chimiothérapie, 37  
— à domicile, 97  
— effets secondaires buccodentaires, 121  
— — cutanés, 89  
— — digestifs, 102  
— — hématologiques, 73  
— — sexuels, 208  
— — tardifs, 212, 227  
— et alopécie, 86  
— et asthénie, 67  
— et constipation, 130  
— et diarrhée, 133  
— et DIVLD, 26  
— et extravasation, 87  
— et fertilité, 230  
— et grossesse, 166  
— et nausées et vomissements, 113  
— et prurit, 95  
— et radiothérapie, 32, 36  
— et seconds cancers, 229  
Chirurgie, 22  
CIVD, 27, 83  
Coagulation intravasculaire disséminée  
Voir CIVD  
Compression médullaire, 145, 198  
Constipation, 130  
— adaptation nutritionnelle, 113  
— en phase terminale, 119

Curiethérapie, 28  
Cystite radique, 216  
Cytogénétique, 10

**D**

Délire, 252, 260  
Dents, 122  
— coloration après chimiothérapie, 89  
— effets secondaires chez l'enfant, 223  
— et prévention des complications, 219  
— et radiothérapie, 128  
Dépression, 157, 260  
Détresse, 256  
Diarrhée, 133  
Dispositif intraveineux de longue durée  
Voir DIVLD  
DIVLD, 25  
— et extravasation, 89  
— et infection, 26  
— et neutropénie fébrile, 73  
Douleur, 241  
Dysgueusie, 111, 223  
Dyspnée, 139, 259

**E**

Échographie, 13  
Encéphalopathie toxique, 224  
Enfant, 167  
— effets secondaires dentaires, 223  
— effets secondaires tardifs, 226  
— en phase terminale, 261  
— et fertilité après traitement, 231  
— et risque génétique, 236  
— et seconds cancers, 228  
Entérite  
— et neutropénie, 76  
— radique aiguë, 106, 135  
— radique chronique, 218  
Épanchement  
— péricardique, 143  
— pleural, 142  
Essai clinique, 58  
Extemporane (examen), 8  
Extravasation, 88  
— et DIVLD, 27

**F**

Famille  
— d'un enfant malade, 168  
— et fin de vie, 255  
— et information, 2  
— et risque génétique, 233  
— et soins palliatifs, 250, 253  
— et troubles psychologiques, 152, 253  
Fatigue Voir Asthénie  
Fécalome, 132  
Fertilité après traitement, 231  
Fièvre, 70  
— et DIVLD, 27  
— et immunothérapie, 106  
— et neutropénie, 73  
Fin de vie, 255  
Flushes, 138

**G**

Ganglion sentinelle (technique du), 14  
Gastrostomie, 105  
Goût (troubles du), 111  
Grade tumoral, 8  
Grossesse, 165  
— après traitement, 231  
Guérison, 179

**H**

Hémorragie  
— buccale, 127  
— digestive, 251  
— terminale, 259  
Hypercalcémie, 98  
Hyperpigmentation, 89  
Hypertension intracrânienne, 147  
Hypoglycémie, 102  
Hyponatrémie, 100

**I**

Immunohistochimie, 8  
Infection, 74  
— à VIH, 171  
— d'une mucite toxique, 120  
— dentaire et neutropénie, 125  
— et diarrhée, 135

- et DIVLD, 26, 76
- et neutropénie, 73
- sans neutropénie, 70

## Information

- de l'entourage, 2
- des patients, 1

## Insuffisance

- cardiaque, 214
- coronarienne, 214

IRM, 13

**J**

Jéjunostomie, 105, 108, 251

**K**

Karnofsky (score de), 39

**L**

LDH, 20

Leucopénie, 72

Leucostase, 84

Lymphœdème, 203

Lyse tumorale (syndrome de), 84

**M**

Mains-pieds (syndrome), 89

Marqueurs tumoraux, 15

Méta-analyse, 60

Métastases, 174, 187

— cérébrales, 191

— ganglionnaires, 191

— hépatiques, 201

— osseuses, 194

— pulmonaires, 200

Mucite, 112, 120

Myélite radique, 225

**N**

Nausées, 113

Neuropathie périphérique toxique, 224

Neutropénie, 73

Nutrition, 67, 102

— entérale, 108

— parentérale, 110

**O**

Occlusion intestinale, 250

OMS (score de l'), 39

Oncogénétique, 233

Oncogériatrie, 169

Oncopédiatrie, 167

Oncopsychologie, 152

**P**

Panique (accès de), 153

Parallèles (traitements), 164

Performance (score de), 39

Péricardite, 143, 215

Phlébite

— et chimiothérapie, 87, 88

— et DIVLD, 27

— et lymphœdème, 203

Phobies, 154

Pleurésie, 142

Pluridisciplinarité, 62

Pneumopathie radique, 215

Ponction pour examen cytologique, 7, 9

Prurit, 94

PSA, 19

**R**

Radiations ionisantes, 27

Radiodermite, 91

Radiomucite, 122, 129

Radionécrose

— cérébrale, 225

— mandibulaire, 221

Radiothérapie, 28

Rayons X, 28

Recherche clinique, 58

Récidives, 175

Rectite radique, 219, 252

Réhabilitation, 184

Réinsertion, 185

Risque

— (période de), 180

— génétique Voir Oncogénétique

**S**

Scanner, 12  
Scintigraphie, 13  
Second cancer, 178, 228  
Sédation, 250  
Sexualité (troubles de la), 206  
Sida, 171  
Soins palliatifs, 239  
Sommeil (troubles du), 150  
Stade tumoral, 21  
Standards, options, recommandations, 60  
Stress post-traumatique, 154  
Suicide, 162  
Suivi médical, 174  
Support (soins de), 239

**T**

Thrombocytopénie, 82  
Thyroglobuline, 20  
TNM, 20  
Tomographie en émission de positrons,  
14

**V**

Vomissements, 113

**X**

Xérostomie, 111, 222, 259