7. Modalités thérapeutiques (MT)

Traitements locaux/généraux utilisés seuls ou, le plus souvent, diversement associés en fonction des recommandations et des objectifs



Modalités thérapeutiques

Pour un programme de soins personnalisé

- Chirurgie ; radiothérapie externe, curiethérapie et radiothérapie métabolique
- Traitements médicaux :
  - Chimiothérapie cytotoxique
  - Thérapies ciblées (TC) : hormonothérapie, anti-angiogéniques, inhibiteurs intra- et extra-cellulaires
  - Immunothérapie spécifique
  - Soins de support, MAC et soins palliatifs

Les règles d’hygiène hospitalière

S’imposent à Tous

- Le lavage des mains est essentiel dans la prévention des infections noso-comiales (infections acquises à l’hôpital) car 75 à 90% sont d’origine manuportée
  - à l’eau et au savon ; ou désinfection avec un gel hydro-alcoolique
  - Après avoir toussé ou éternué ; à la sortie des sanitaires.
- Le port du masque en cas de symptômes respiratoires
  - Le masque doit bien couvrir le nez et la bouche
- Le port d’une coiffe
- Ces règles s’imposent à Tous : l’Équipe soignante a un rôle d’information vis-à-vis des Intervenants et des Visiteurs.

Chaque cancer est une vie bouleversée
Chaque cancer est un évènement psychique

La force du couple Soignant-Soigné

Entendre pour Soigner
Parler pour guérir.

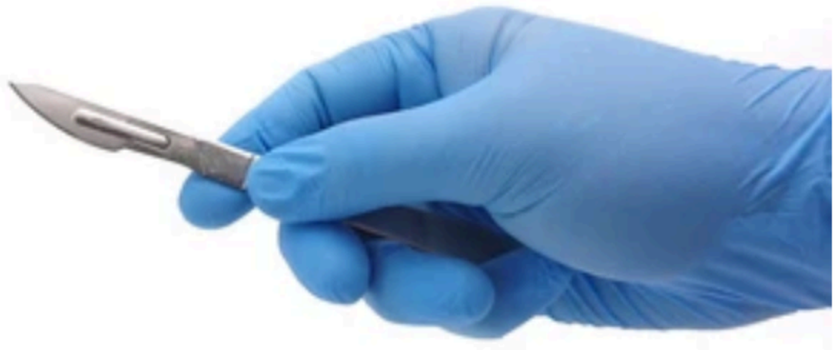


Les Soignants, Compagnons de route

7.1 Chirurgie

Toujours et encore…

- Traitement majeur
- Multiples facettes
- Du diagnostic à l’objectif de guérison
- De l’acte mutilant à la reconstruction plastique et fonctionnelle

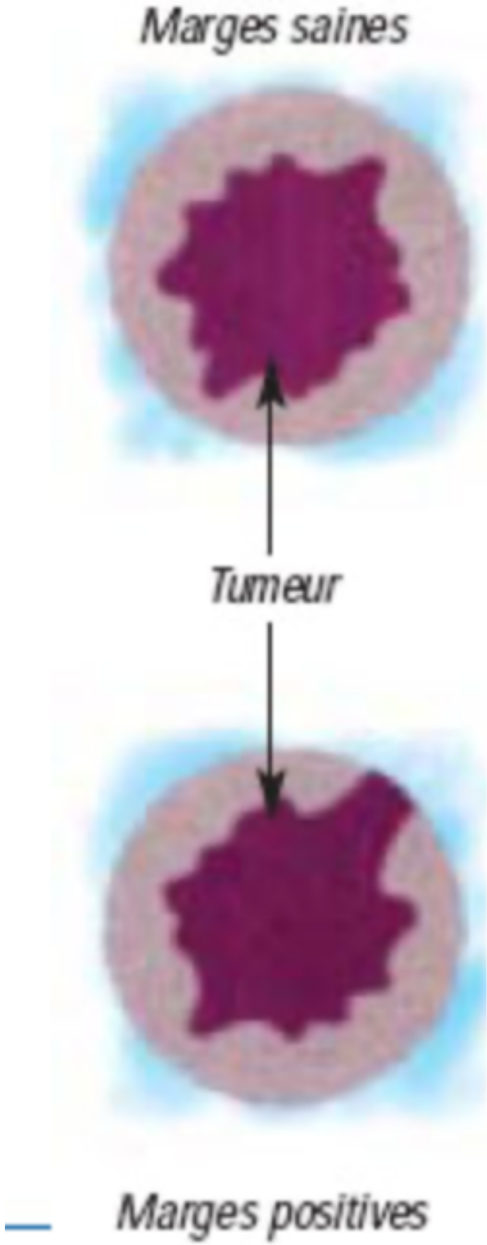


Chirurgie curative de la tumeur primitive

Devant un cancer localisé ou globalement résécable

Un impératif : une exérèse en tissus sains « in sano » ; des marges saines.

« Le Graal »



Chirurgie curative

Le curage ganglionnaire

- Très souvent associé à l'exérèse de la tumeur primitive sachant que l'extension du cancer, d'un organe donné aux ganglions de drainage de cet organe, est fréquente.

- Avec une double ambition :
  - Réséquer les ganglions malades
  - Se doter d'un paramètre pronostique majeur (le plus important) qui pèsera sur l'indication d'un traitement adjuvant (complémentaire).

Chirurgie curative

Chirurgie conservatrice

- Conservation du maximum de tissus sains pour minimiser les séquelles et préserver la fonctionnalité de l’organe
- Restauration (préservation) de l’image corporelle
- Favorisée par les progrès des démarches de prévention, de dépistage et de diagnostic précoce.



Chirurgie curative, conservatrice …

Et plus encore

- Chirurgie et cancer du sein
- Chirurgie abdomino-pelvienne
  - Chirurgie de type CHIP
- Chirurgie des métastases
- Chirurgie de nécessité
- Chirurgie de reconstruction



Évolutions vers une chirurgie conservatrice

Exemple du cancer du sein

- Mastectomie radicale de Halsted : exérèse en monobloc de la totalité du sein, des muscles pectoraux, des ganglions axillaires de drainage (3 niveaux de Berg) avec « squelettisation » de la paroi thoracique (fin du XIXème siècle)
- Mastectomie selon Patey avec résection du seul muscle petit pectoral et curage limité aux niveaux 1 et 2 de Berg (décrite en 1948) sous et derrière le muscle petit pectoral
- Tumorectomie, curage et radiothérapie (RT) sur le tissu mammaire conservé (années 80)
  - RT justifiée par l'origine multicentrique de ce cancer (même si les marges sont saines) ; origine multicentrique à ne pas confondre avec cancer multicentrique
- Technique du(es) ganglion(s) sentinelle(s) (années 90)

Ganglion sentinelle (GS)

Et cancer du sein

- Le GS est le premier ganglion de la chaîne axillaire dans lequel arrive la lymphe provenant de la région du sein atteinte par le cancer
  - Chez certaines Patientes, plusieurs ganglions peuvent remplir la fonction ‘sentinelle’
- Postulat : si le GS est indemne, les autres ganglions le sont aussi.
- L’intervention consiste à détecter et retirer le(s) GS pour vérifier, par examen histologique extemporané, la présence ou non de cellules cancéreuses.
  - GS indemne : pas de curage
  - GS atteint : curage axillaire complémentaire.

GS et cancer du sein

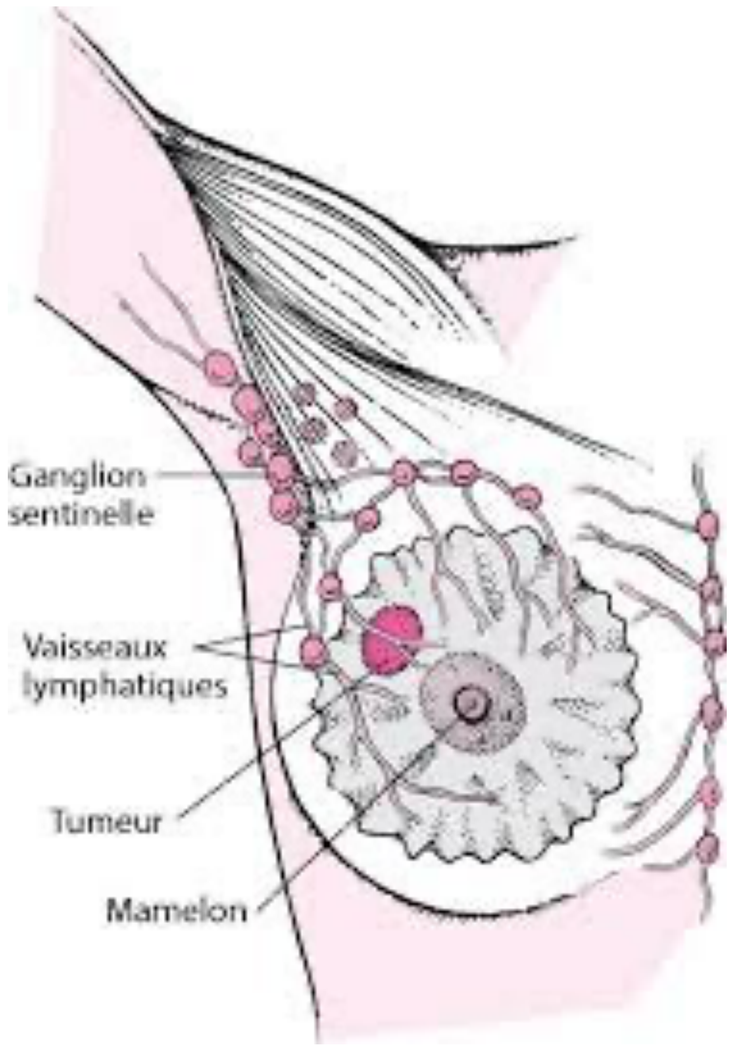
- Avantage : limiter le recours au curage axillaire, générateur potentiel d'un certain nombre d'effets secondaires (douleurs, lymphoedème du membre supérieur homolatéral)

- Indications : cancer infiltrant unique ≤ 50 mm ; certains CIS étendus, +/- suspicion de micro-invasion.
  - GS indemne et curage ainsi inutile dans 2/3 cas.

- Contre-indications : tumeur > 50 mm ; présence de ganglions axillaires palpables ; présence de plusieurs tumeurs dans le même sein ; ATCD de chirurgie de ce même sein.

Technique du(es) ganglion(s) sentinelle(s)

2 méthodes pour localiser le GS :
- isotopique, réalisée dans un service de médecine nucléaire la veille ou le jour de l'opération
- colorimétrique utilisant le Bleu Patenté avec un GS qui se teinte en bleu
- après injection du traceur au voisinage de la tumeur



Chirurgie curative - Évolutions

Cancer du Sein

- Chirurgie oncoplastique : à la frontière entre chirurgie conservatrice et chirurgie réparatrice

- Recommandation de la chirurgie conservatrice :
  - T ≤ 3 cm (à moduler en fonction du volume mammaire) et « loin » de la plaque aréolo-mamelonnaire
    - Pour des T ≥ 3 cm, à priori accessibles à un traitement conservateur, un traitement médical d'induction peut être une option : réduire la taille de la tumeur pour la rendre plus accessible à la conservation
      - Traitement médical d'induction : chimiothérapie +/- thérapie ciblée +/- immunothérapie spécifique.

Chirurgie abdomino-pelvienne

Options

- La laparoscopie : accès à la cavité abdomino-pelvienne par une petite ouverture de la paroi
- La laparotomie : ouverture de l'abdomen (grande incision)
- La chirurgie robotique : coelioscopie classique + vision 3D stabilisée + maniabilité des instruments dans tous les plans. Visibilité remarquable et extrême précision
- La chirurgie de cyto-réduction maximale, dans le cadre d'une prise en charge plus globale
    - CHIP et cancer de l'ovaire



Chirurgie cyto-réductrice maximale CHIP

Dans le cadre d'une prise en charge multi-modale

- Objectif : réduire au maximum le nombre de cellules cancéreuses pour faciliter d'autant l'action du traitement systémique adjuvant envisagé

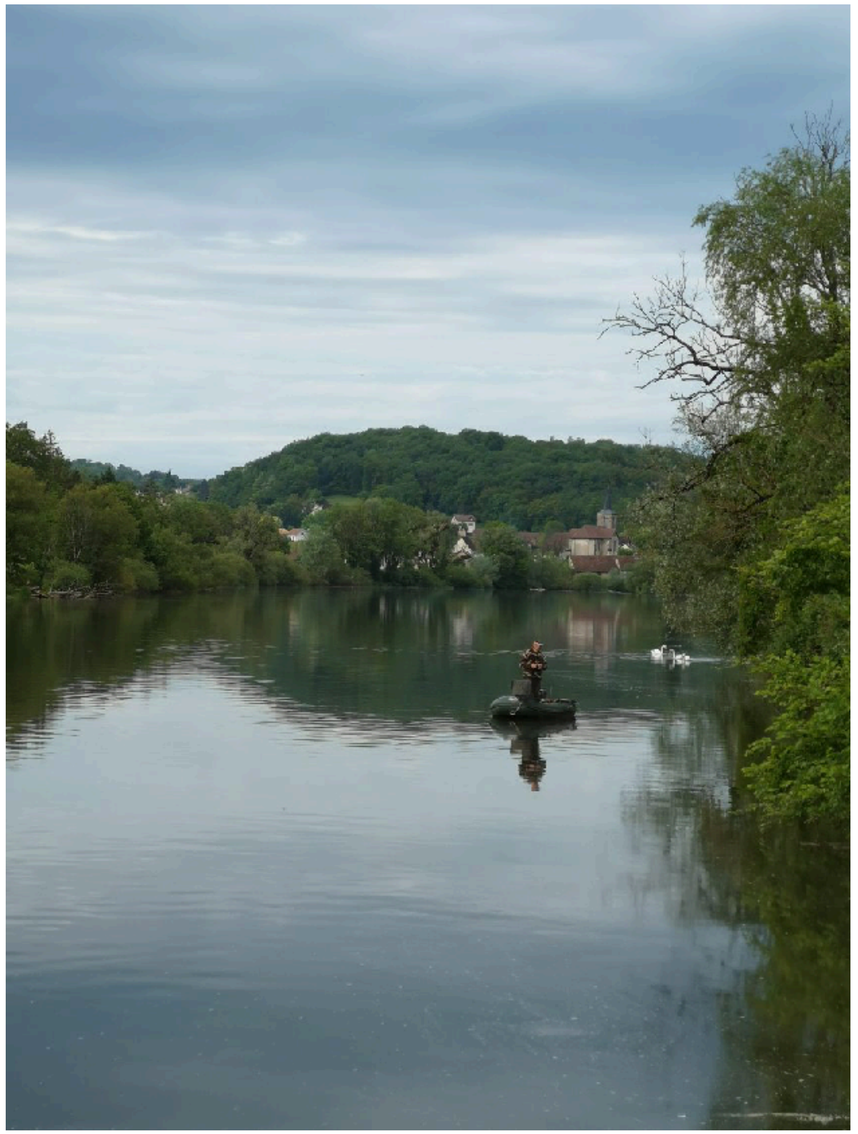
- Exemple du carcinome ovarien dont le pronostic et la chimio-efficacité dépendent de la taille du résidu tumoral après la chirurgie d'induction

- Le carcinome ovarien est ainsi la première indication de CHIP (chimio-hyperthermie intra-péritonéale après cyto-réduction maximale)

Chirurgie curative

Des métastases

- S’adresse à des Patients ayant un nombre limité de métastases, le plus souvent au niveau du foie et/ou des poumons
- Critères requis :
  - Cancer primitif guéri
  - cancer d’évolution relativement lente (Ca.colique, sarcomes, tumeur neuro-endocrine)
  - Métastases extirpables



Chirurgie de nécessité

Lorsque le confort de vie est menacé

- Dérivation bilio-digestive ; stomies digestives
- Chirurgie de propreté
  - Ex. : cancer du sein localement avancé (ulcéré, hémorragique)
- Fracture pathologique
- Compression médullaire (urgence de la prise de décision)



Chirurgie

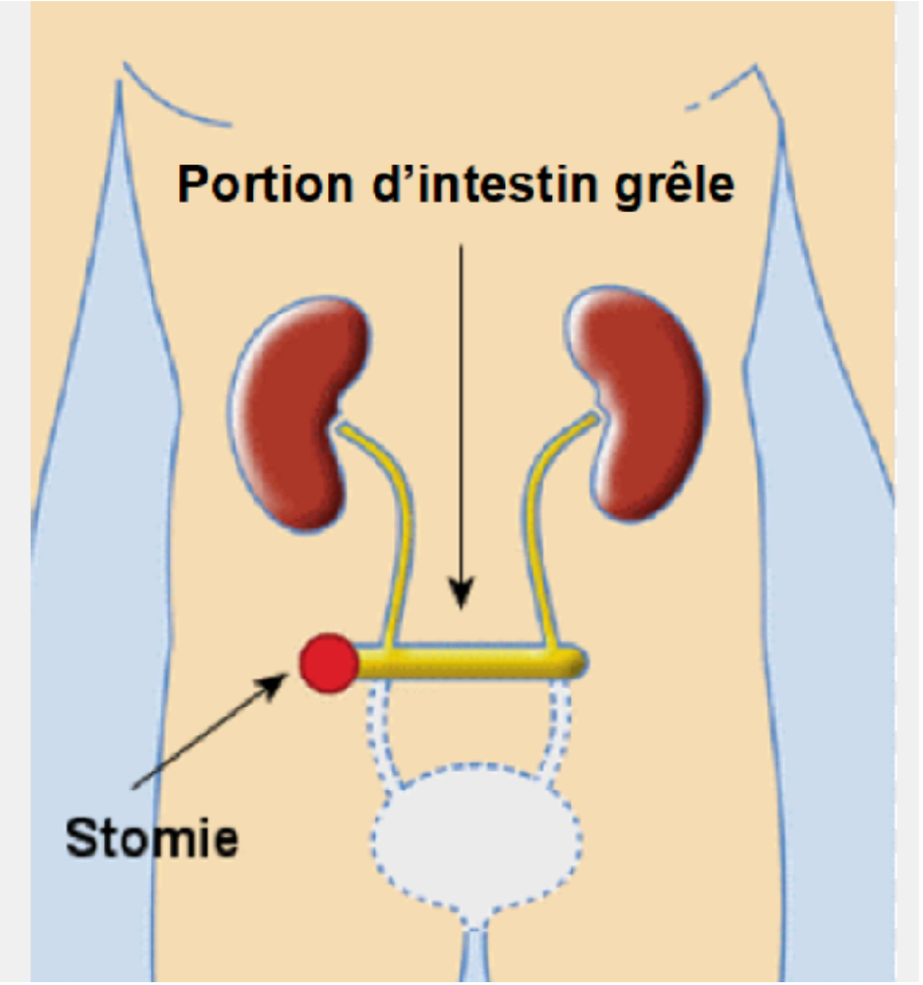
De reconstruction

- Objectif : restaurer l'image corporelle ou la fonction des organes touchés
- Cancer du sein : mise en place d'une prothèse ou reconstruction par lambeau musculaire du grand dorsal
- Cancer des VADS et lambeaux musculo-cutanés pédiculés ou libres
- Reconstruction vésicale :
  - La dérivation urinaire de type Bricker
  - Le réservoir continent de Kock

Urostomie de type Bricker

La plus fréquemment utilisée

- Prélèvement d'un segment d'intestin grêle dont les parties sectionnées sont recousues
- De ce « tuyau », le Chirurgien suture l'une des extrémités et y rattache les uretères en provenance des reins. L'autre extrémité est fixée à la paroi abdominale par un orifice, la stomie.
- Le tuyau dirige les urines à l'extérieur où elles sont collectées dans une poche



7.2 Radiothérapie



Radiothérapie métabolique
Curiethérapie interstitielle ou endocavitaire
Radiothérapie externe
- très majoritaire en termes d’indication et de réalisation
- à laquelle nous consacrerons la quasi-totalité de cet exposé

7.2.1 Radiothérapie métabolique

Les agents radio-actifs sont administrés par voie orale ou par injection IV.

(Médecine nucléaire)



7.2.2 Curiethérapie

- Utilise un rayonnement au parcours limité dans les tissus.
- La source radioactive est ainsi placée à l'intérieur ou à proximité immédiate de la zone à traiter (tumeur) :
  - À l'intérieur : curiethérapie interstitielle (Ex. : cancer de lèvre, de prostate)
  - À proximité immédiate : curiethérapie endocavitaire (cancer du col utérin)
- L'irradiation couvre une zone très localisée autour des sources de rayonnement :
  - Gradient de dose important « optimal » entre tumeur et tissus sains
    - Faible risque d'effets indésirables et graves
- Traitement court (peu de déplacements)

Curiethérapie interstitielle

Curiethérapie d'un cancer de la lèvre



De la lèvre inférieure
Traitement :
- en chambre protégée
- hospitalisation de 3-4 jours

Radio-élément :
Ir 192

Curiethérapie interstitielle du cancer de prostate localisé

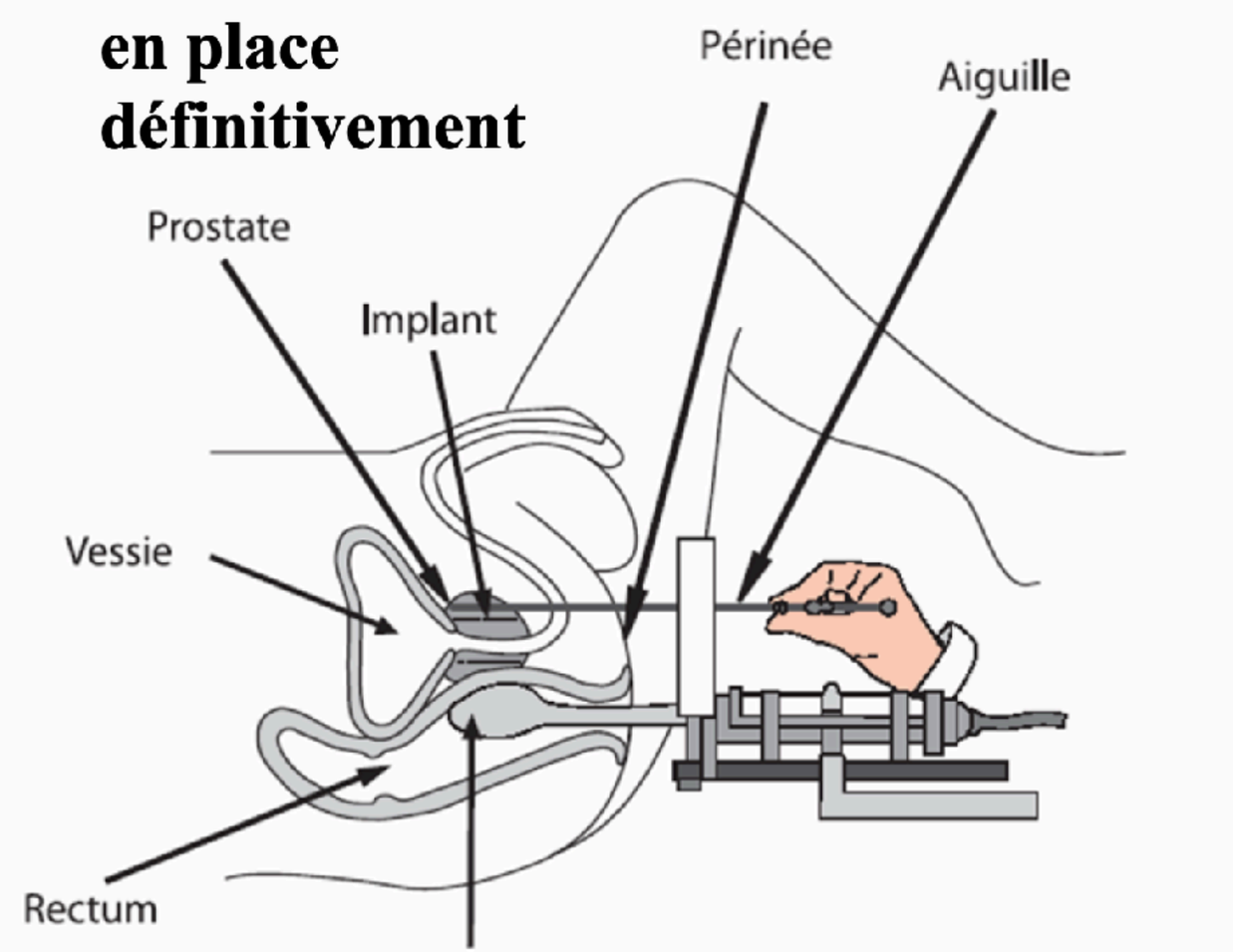
Par implant permanent de grains d'iode 125 (I125)

- Petits grains « de riz » mis en place par voie transpérinéale sous contrôle échographique endo-rectal.
- Émission de rayons X de faible énergie, d'une demi-vie de 60 jours
- Rayonnement très peu pénétrant, arrêté par le corps lui-même :



- Les risques pour l'entourage sont jugés inexistants
- Traitement attractif pour les Patients désireux de conserver leur fertilité

Grains laissés en place définitivement





S’adresse à des cancers de prostate de faible agressivité
Source radioactive : grains d’iode 125

Curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale ou vaginale

Mise en place du matériel vecteur non radio-actif ; contrôlée par radiographie
Transfert en milieu protégé pour le glissement des sources radio-actives (Césium 137) à l'intérieur du matériel vecteur et le déroulement du traitement
Haut débit de dose : 3-4 séances en ambulatoire
Bas débit : hospitalisation de 2 à 3 jours





7.2.3 Radiothérapie externe

Place majeure

- La découverte des rayons X date de 1895 ; celle de la radioactivité de 1896

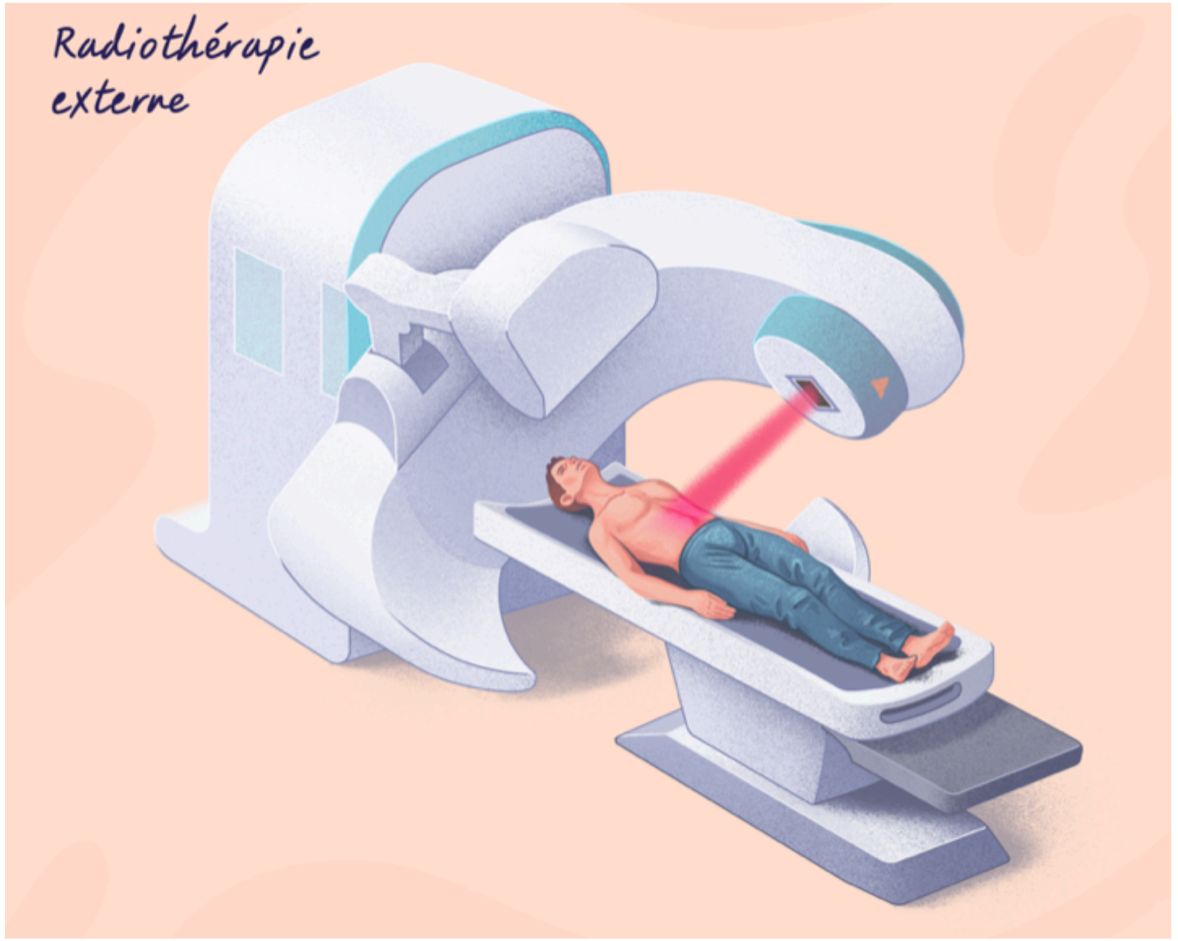
- 2 Français sur 3 souffrant d’un cancer sont traités par radiothérapie externe, au cours de la maladie.



Radiothérapie externe trans-cutanée RETC

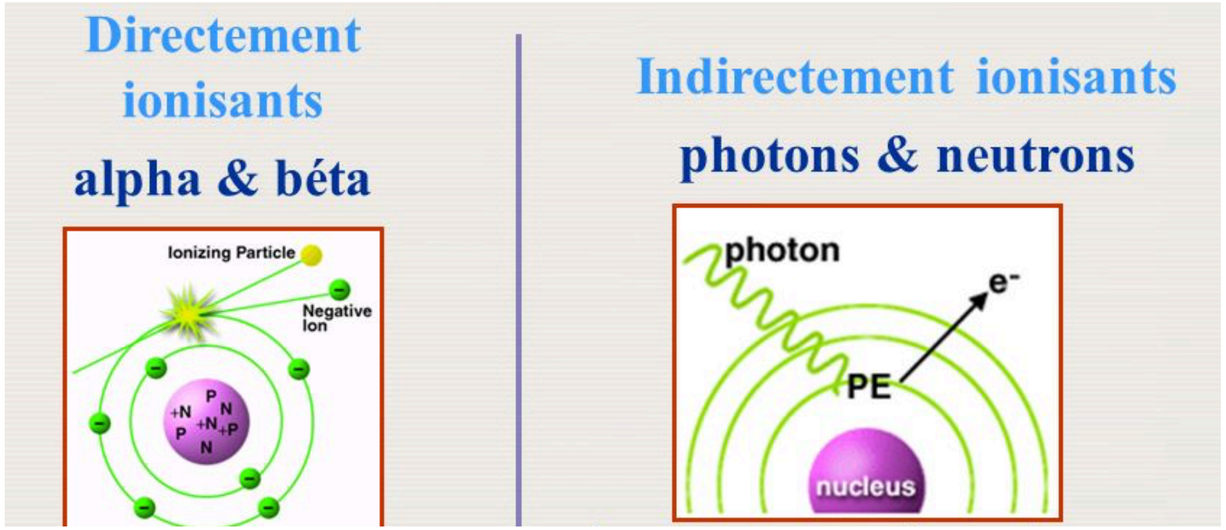
Rationnel

- Le traitement repose sur l'utilisation d'une énergie physique portée par le rayonnement et délivrée à une cible (tumeur) définie (transfert d'énergie)
- Cette énergie s'exprime en gray Gy. 1 Gy = 1 joule par kg de matière
- La RE utilise des rayonnements ionisants (RI) à la base de réactions physiques, physico-chimiques et biologiques (effet thérapeutique).



Radiothérapie externe

Bases physiques

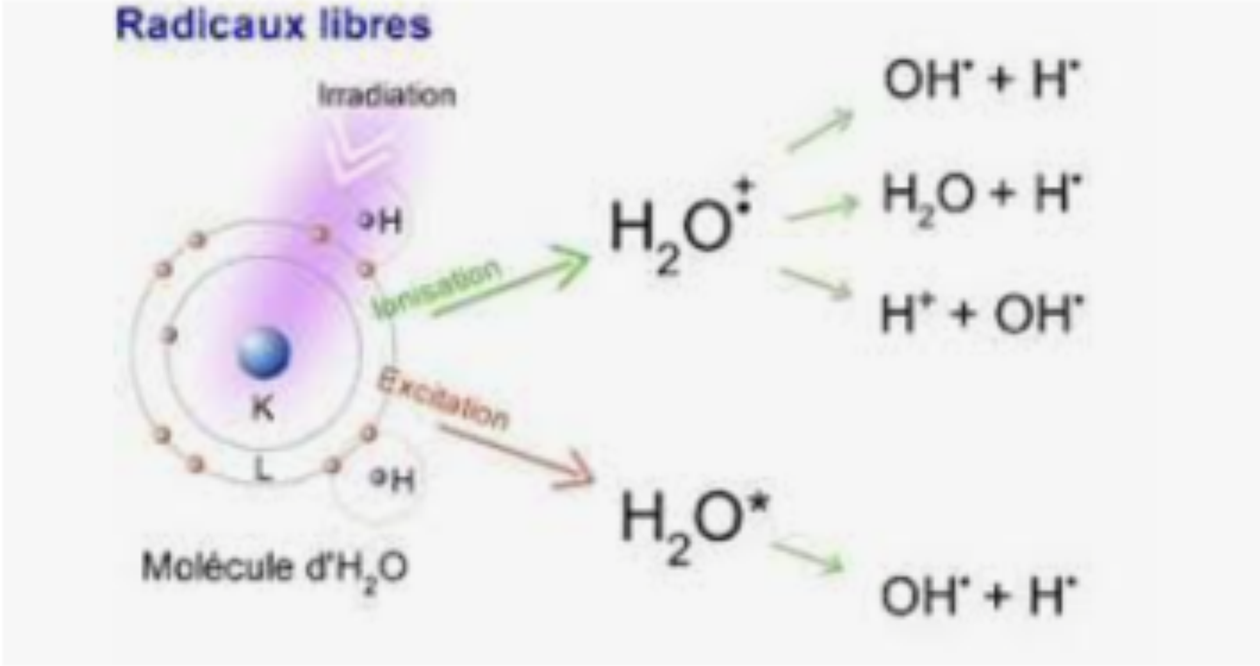


- 2 types de rayonnements ionisants :
  - ionisant les molécules d'eau
    - **l'eau comme principal constituant de la matière vivante : 60 à 70%**
- Le rayonnement corpusculaire, chargé négativement (électrons) au parcours limité dans la matière s'agissant d'un rayonnement directement ionisant
- Le rayonnement électromagnétique, sans masse physique ni charge électrique (photons ou rayons X), mobilise des électrons sur son passage dans la matière. Lors d'une interaction photon - matière (eau), le 1er cède son énergie cinétique Ec à des électrons qui vont la perdre au cours d'interactions é - é. Le parcours dans la matière (la cible ou tumeur) est + important (celui des photons et celui des électrons). Le rayonnement est dit pénétrant.

Radiothérapie

Bases physico-chimiques

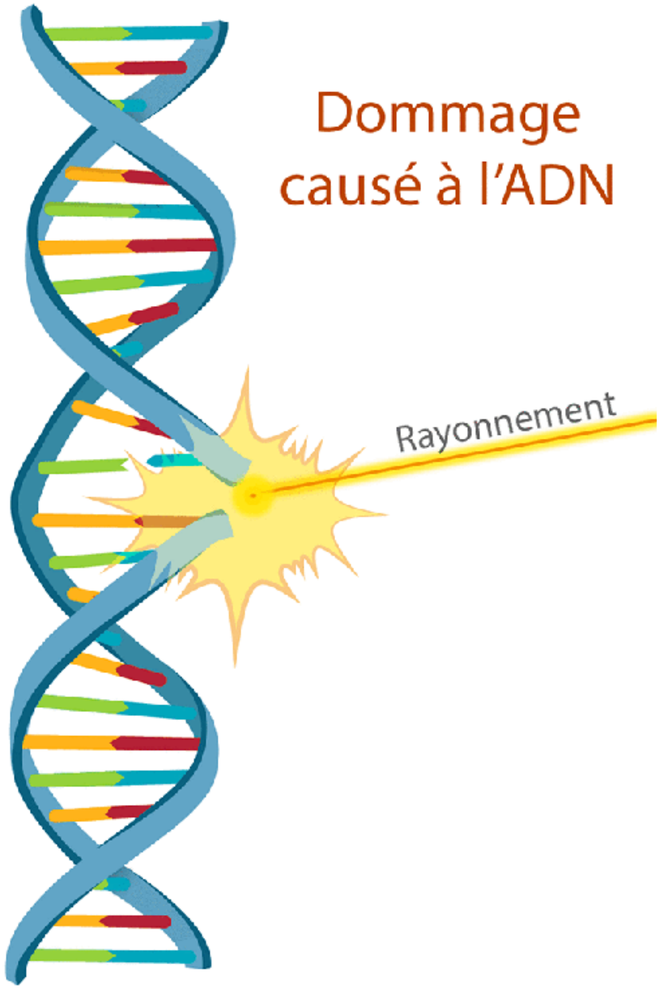
- Radiolyse de l'eau ou création de 2 ions très réactifs, par dissociation radicalaire de l'eau
- Ces 2 radicaux libres interagissent avec les constituants de la cellule (cancéreuse ou saine) en particulier les molécules d'ADN (les plus grosses molécules)
- Ce sont « des balles de fusil » qui sont ainsi dirigées contre les molécules d'ADN.



Radiothérapie

Bases biologiques

- Les lésions ainsi induites au niveau des molécules d'ADN peuvent être :
  - Directement létales (rarement)
  - Sub-létales (souvent) et c'est leur accumulation (répétition des séances) qui provoque la mort cellulaire (mort différée).



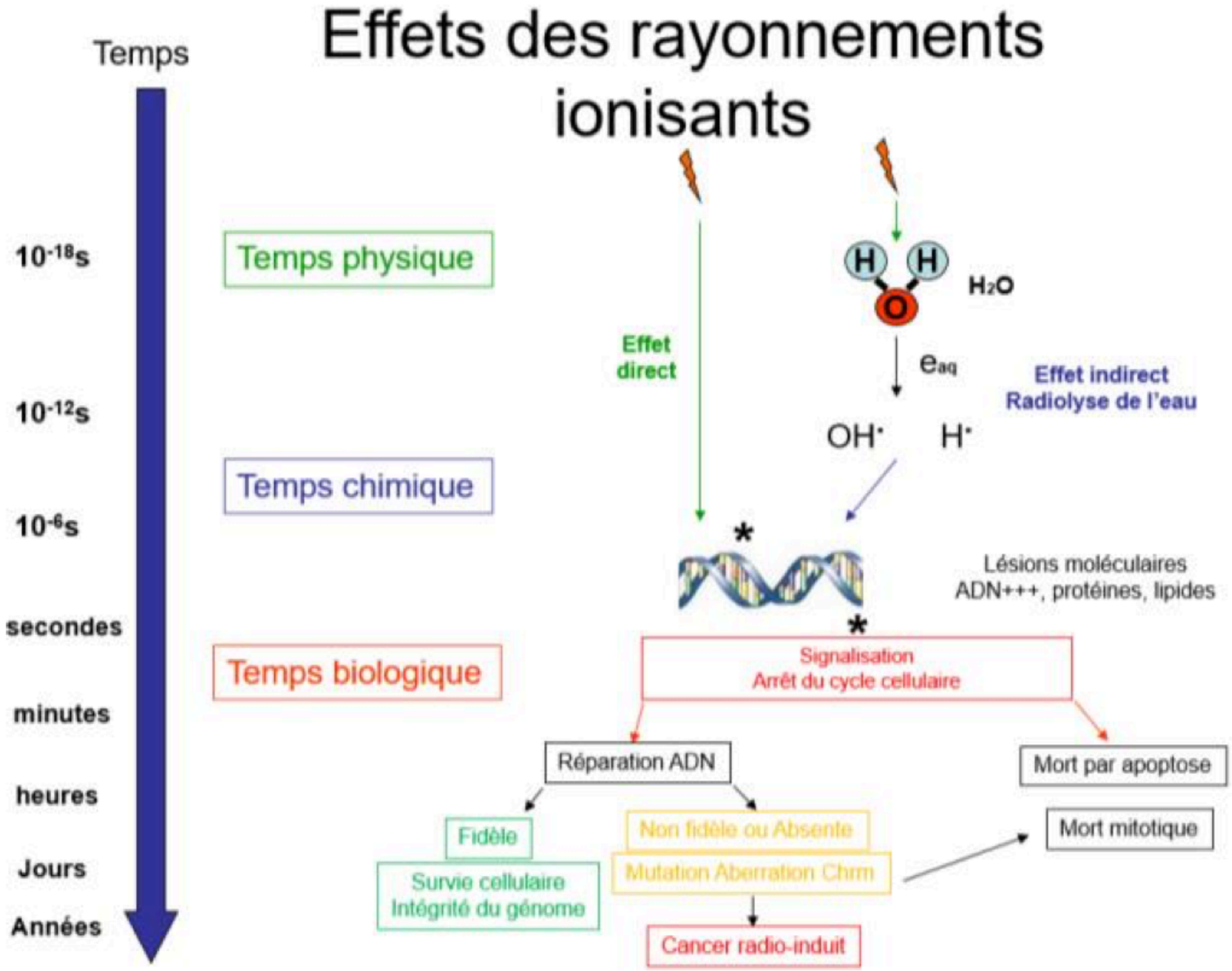
Radiothérapie

Bases biologiques

- Les tissus sains, comparativement aux tissus cancéreux, réparent mieux et + vite leurs lésions sub-léthales (blessures)
- Le fractionnement de la dose à délivrer par la répétition des séances de RT crée ainsi un effet différentiel favorable aux tissus sains en termes de tolérance précoce et tardive
- Des lésions non létales des tissus sains, mais mal réparées et compatibles avec la survie de la cellule, expliquent l'effet « cancérigène » des rayons.



Synthèse


Effets des rayonnements ionisants
Temps
10-18s
10-12s
10-6s
secondes
minutes
heures
Jours
Années
Temps physique
Temps chimique
Temps biologique
Effet direct
H
H
O
H2O
eaq
Effet indirect
Radiolyse de l'eau
OH•
H•
*
*
Lésions moléculaires
ADN+++, protéines, lipides
Signalisation
Arrêt du cycle cellulaire
Réparation ADN
Mort par apoptose
Fidèle
Non fidèle ou Absente
Survie cellulaire
Intégrité du génome
Mutation Aberration Chrm
Mort mitotique
Cancer radio-induit

Radiothérapie : bases physiques, physico-chimiques, biologiques

Synthèse

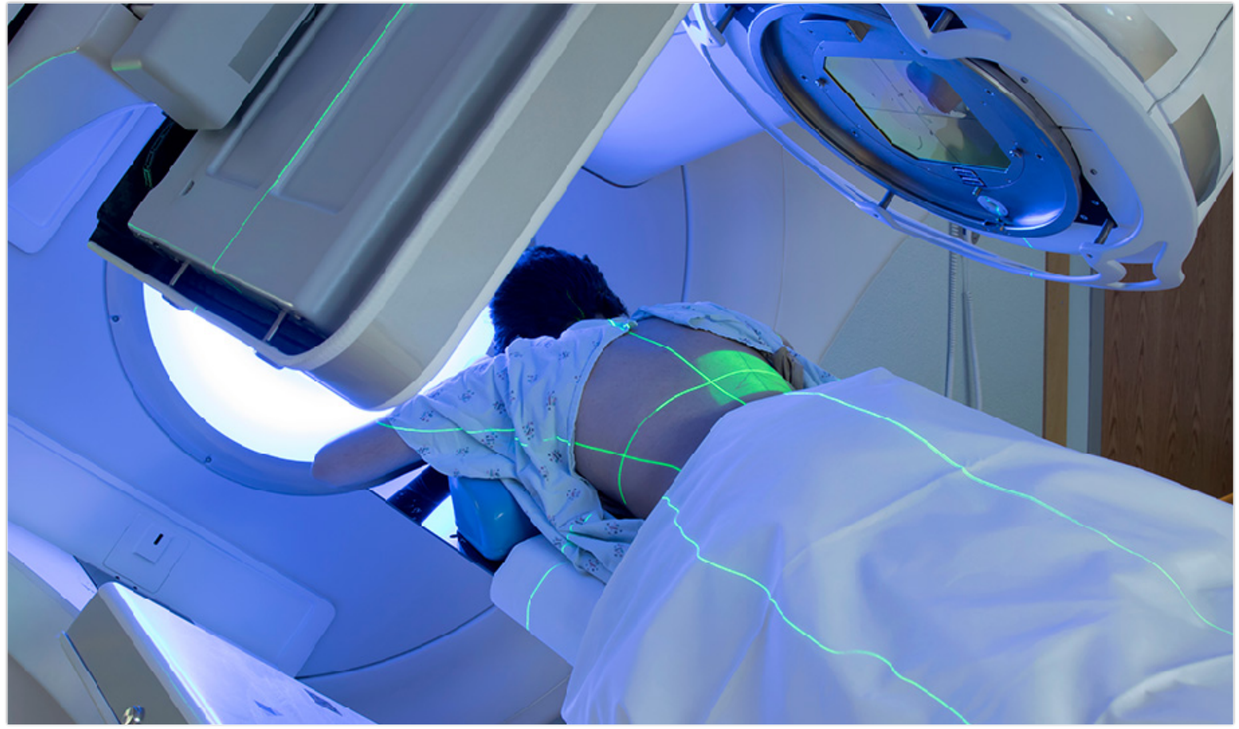
- Émission d'un rayonnement dirigé sur une cible (**tumeur + bande minimale de** tissu sain adjacent) :
  - Directement ionisant (électrons)
  - Indirectement ionisant (rayons X)
- Interaction avec la matière (l'eau, principal constituant cellulaire)
- Création de radicaux libres très réactifs (balles « de fusil »)
- Les balles touchent surtout la molécule d'ADN, du fait de sa taille
- Mort cellulaire d'emblée (rarement) ; blessures (mortelles par leur accumulation) sachant que les cellules normales ont beaucoup plus de chances de s'en sortir (**effet différentiel entre tissu sain et tissu cancéreux, exploité en thérapeutique**). La réparation des cellules normales peut être imparfaite, laisser un handicap (d'où l'effet cancérigène possible des rayons).

Radiothérapie externe (RETC)
Accélérateur linéaire de particules (électrons)

Les RI produits par une source externe sont dirigés sur la tumeur à traiter.

Rayonnement trans-cutané.

Ces RI sont émis par une machine appelée accélérateur linéaire de particules (d'électrons).



Radiothérapie externe

Tournant majeur : Accélérateur linéaire AL

- 1896 : premiers traitements de Patients
- 1950 : télé-cobalt (épargne minime des tissus superficiels ; « les rayons brûlent ! »)
- 1970 : accélérateurs linéaires
  - 1990 : radiothérapie conformationnelle (RTC)
  - 2000 : RTC et ses diverses options

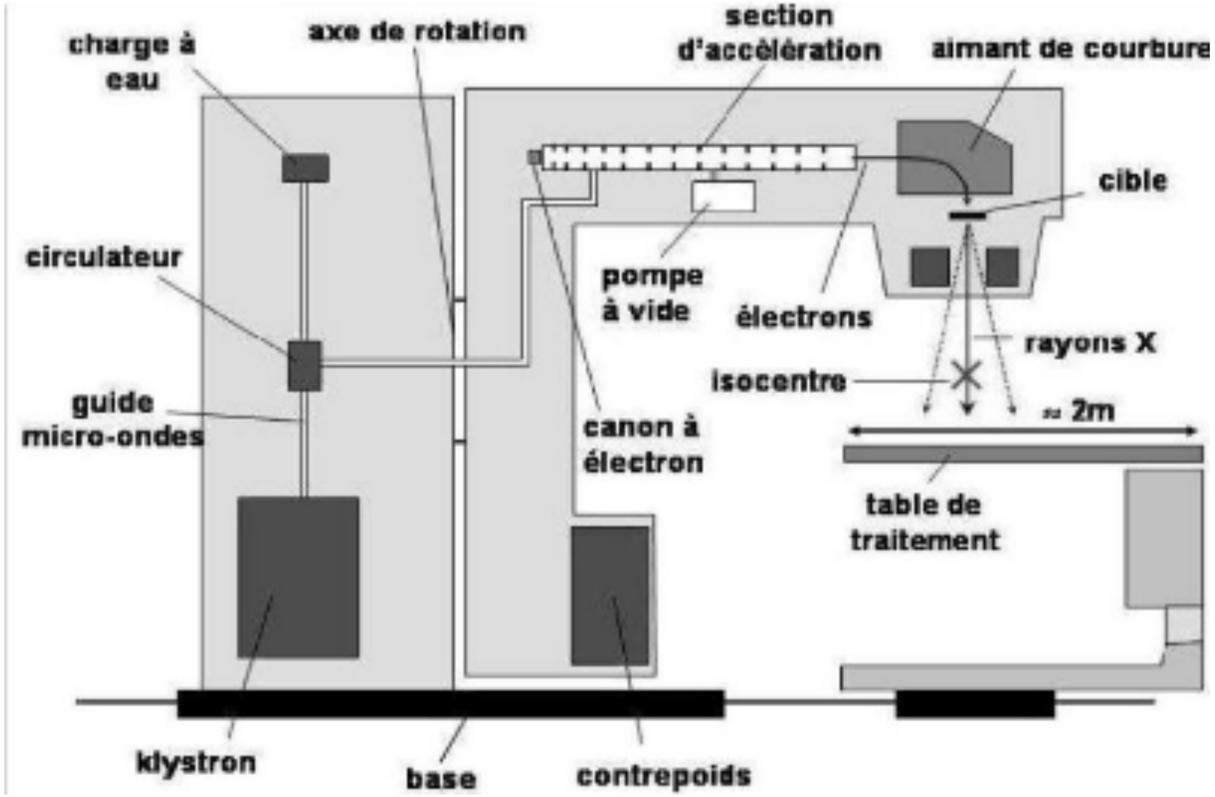


Accélérateur de particules

La radiothérapie externe

Accélérateur linéaire

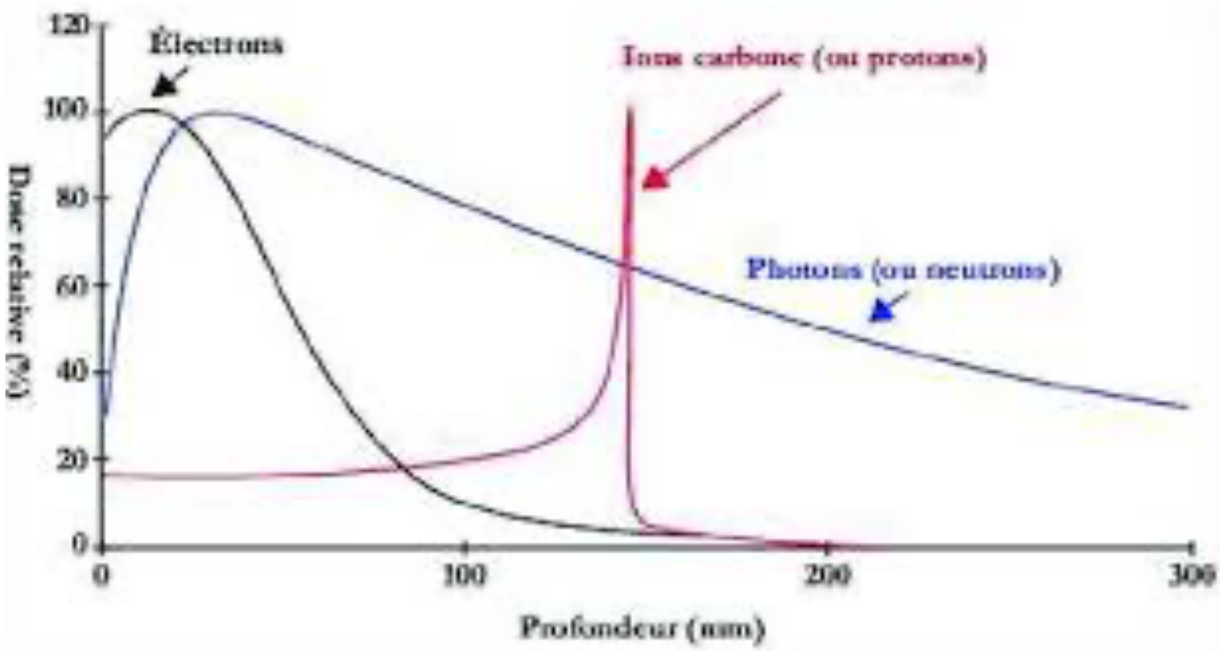
- Accélérateur de particules (électrons) avec un canon à électrons (pour leur production) et une section accélératrice
  - Si la sortie est libre : un faisceau d'électrons
  - S'il y a un obstacle sur la voie (cible de conversion), proche de la sortie : un faisceau de rayons X de freinage.



Radiothérapie externe

Accélérateur de particules (électrons)

- La même machine va ainsi pouvoir irradier une tumeur :



  - Superficielle (électrons)
  - Profonde (photons)
  - Semi-profonde (mixage)

La Radiothérapie externe : un travail d'Équipe.

4 étapes majeures précédées d'une « Cs d'annonce »

- Ou information du Malade sur les modalités pratiques de la radiothérapie
- 1. Le repérage de la zone à traiter ou phase de simulation
- 2. Le contourage, par le Radiothérapeute, de la tumeur et des organes à risque
- 3. Le plan de traitement virtuel (nombre, poids, forme de chaque faisceau) proposé par les Radiophysiciens et les Dosimétristes ; validé par le Radiothérapeute
- 4. Le traitement proprement dit réalisé par les Manipulateurs en réponse à l'objectif thérapeutique.

Radiothérapie externe

Cs d'annonce faite par une Manipulatrice ou un Manipulateur

- Compléter, ré-expliquer le protocole de radiothérapie proposé par le Radiothérapeute : nombre de séances, rythme…
- Aborder les différentes étapes :
  - simulation du traitement, déroulement des séances, suivi…et notamment la Cs médicale hebdomadaire systématique
- Information sur les effets secondaires et remise d'une fiche « conseils » adaptée
- Lieu d'expression d'éventuels besoins ou craintes (la solitude dans la salle de traitement peut être anxiogène), de soucis administratifs…
  - Visite des locaux avant simulation et traitement.

Radiothérapie externe

Étape de simulation ou de repérage

- Dans une salle dédiée
- Manipulateur et Radiothérapeute réalisent une imagerie de la région où siège la tumeur :
  - imagerie en 3D (simulateur scanner/IRM)
  - Scanners thoracique, pelvien, cérébral….
- Les conditions anatomiques dans lesquelles cette imagerie est faite :
  - Installation sur table, moyens de contention….
  - devront être les mêmes à chaque séance de traitement
  - Exemple plus loin dans le cancer de prostate

Radiothérapie externe

En salle de simulation

- La position sur la table de simulation doit être confortable, reproductible à chaque séance de traitement

- Matérialisée sur la peau (ou un masque) par tatouage des points d’entrée des faisceaux laser (que nous retrouverons, pareillement positionnés, en salle de traitement).



Le positionnement sur table, confortable, reproductible

Nécessite des moyens de contention, classiques ou personnalisés

- Classiques :
  - Têtière (tête et cou)
  - Plan incliné (sein)
  - Cale-genoux (pelvis)
- Personnalisés :
  - Moule ou masque thermoformé, confectionné par le Manipulateur.

Moyens de contention

Masque

Têtière



Moyens de contention

Plan incliné

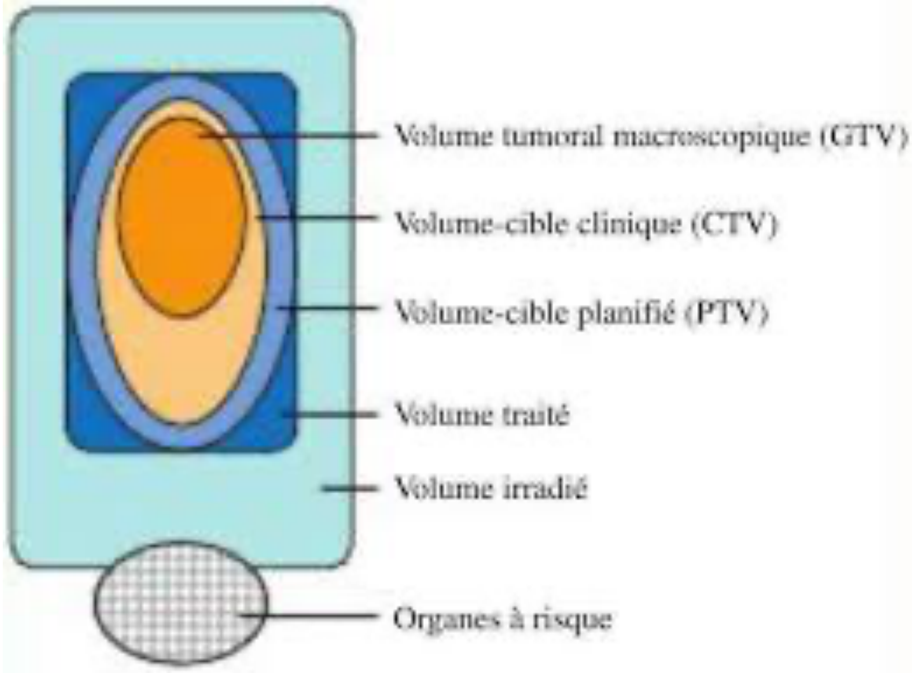
Cale-genoux



RETC

Contourage

- Transfert des images scanographiques de simulation sur la console de contourage
- C’est sur cette console que le Radiothérapeute identifie sur des coupes faites tous les 2,5 mm :
    - Le volume tumoral à détruire (GTV, CTV, PTV)
    - Les tissus sains à protéger (ou organes à risque)
- Objectif (défi) : conformer le volume irradié au volume planifié



Contourage des différents volumes

Ex. du cancer de prostate

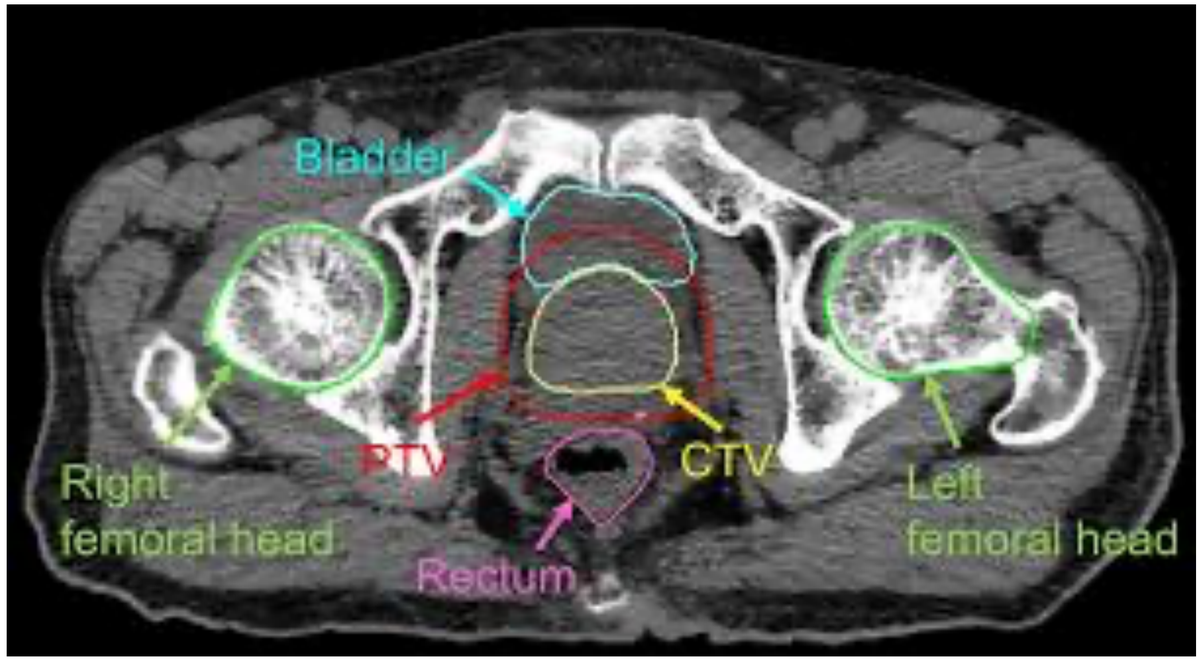
- Coupes TDM de L5 au bord inférieur des ischions
- GTV : volume tumoral macroscopique (révélé par l'imagerie TDM…)
- CTV ou volume cible clinique : GTV et autres foyers microscopiques adjacents, fréquents (la totalité de la glande prostatique)
- PTV : volume cible prévisionnel CTV + expansion de 5-10 mm.



Contourage

Appliqué au cancer localisé de prostate

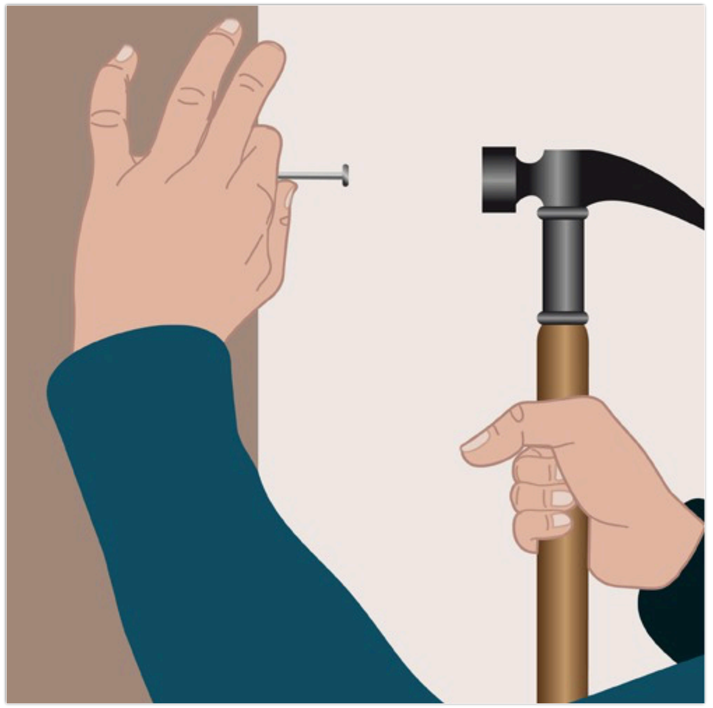
- PTV : CTV + expansion de 5 à 10 mm ; marge de sécurité prenant en compte :
  - Les mouvements de l'organe avec le niveau de remplissage vésical (qui idéalement devra être le même lors de la simulation et pendant les séances de traitement) et la respiration
  - Le repositionnement du Malade
  - Marge de + en + réduite avec l'imagerie embarquée
- Les OAR : vessie, rectum, têtes fémorales.



Les Manipulateurs veillent en particulier à la cohérence entre l'image-scanner de simulation et l'image-scanner sur la table de traitement

Dosimétrie

- Le Radiothérapeute remplit la carte de traitement :
  - Doses prescrites dans les différents volumes tumoraux
  - Contraintes de dose aux organes à risque (tissus sains adjacents)
- Et transfère le dossier en Radiophysique :
  - Objectif : concilier techniquement, concrètement les doses prescrites à la tumeur et les contraintes de dose aux OAR.



Taper sur le clou (T)
Sans se taper sur les doigts (OAR)

Dosimétrie prévisionnelle

Transfert des coupes scanographiques de la console de contourage sur la console de dosimétrie.

Cette console est équipée de logiciels et les Radio-physiciens chargés de la planification du traitement vont alors proposer un ou plusieurs plans de traitement :
- nombre de faisceaux
- faisceau(x) fixe(s) ou mobile(s) ; arc-thérapie
- taille, forme, poids de chacun d'eux

On parle conformation, modulation d'intensité (modulation d'intensité de chaque faisceau)



Dosimétrie

Pour un traitement personnalisé

- Planification du plan de traitement par le Radiophysicien
- Dosimétrie prévisionnelle préparée par les Dosimétristes
- supervisée par les Radiophysiciens qui vérifient et valident l’ensemble des paramètres du plan de traitement
- Validation conjointe Radiophysicien-Radiothérapeute.



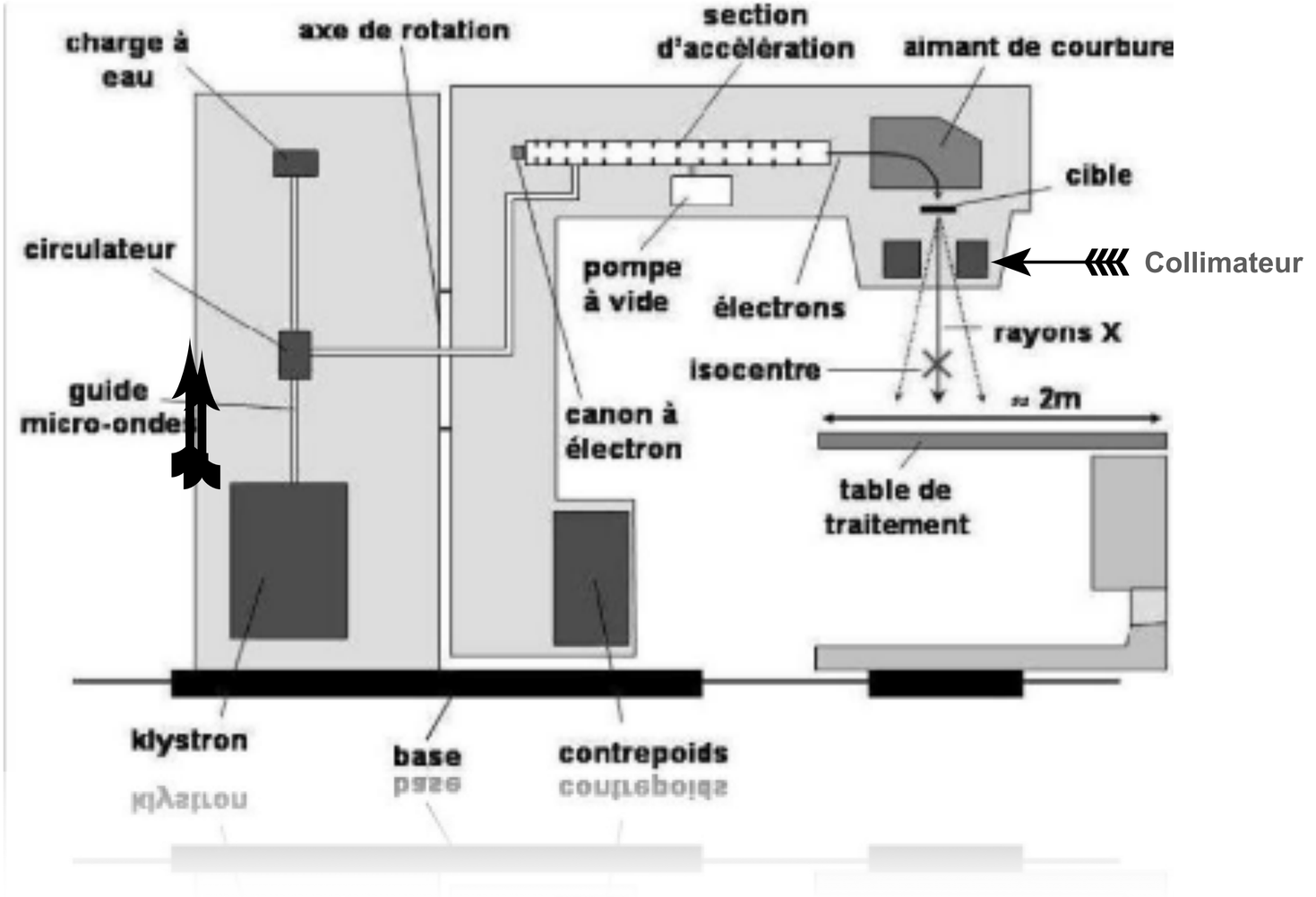
Objectif de la RETC

Un gradient de dose optimal entre tumeur et tissus sains

- Une dose FORTE à la tumeur pour la détruire
  - Une dose MINIME aux tissus sains pour les protéger
- 3 révolutions techniques pour y parvenir :
  - RTC : utilisation de faisceaux convergents sur la tumeur, visualisée en 3D
  - RCMI ou créer des gradients de dose significatifs entre volumes contigus
  - Irradiation en arc-thérapie, en sus des faisceaux fixes
- On parle imagerie **embarquée** et radiothérapie **guidée** par l'image.

Radiothérapie externe

Collimation



Radiothérapie standard, conformationnelle, conformationnelle avec modulation d'intensité

Évolution de la collimation



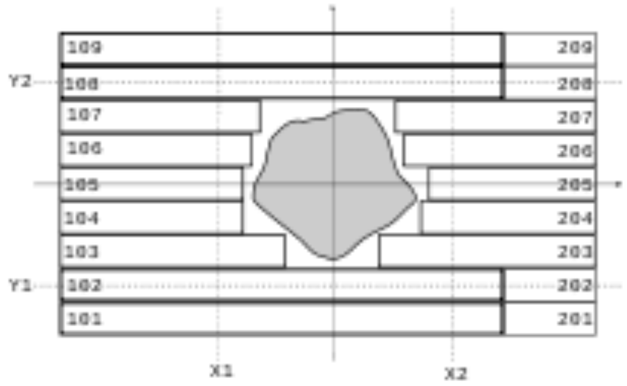
- 1. Collimateur standard (collimateur principal de forme carrée ou rectangulaire) de taille variable
- 2. Collimateur additionnel avec multilames fixes
- 3. Collimateur multilames dynamiques (les lames se déplacent pendant la séance)
  - Ce qui module l'intensité du faisceau
  - Permet l'escalade de dose (T) en diminuant la toxicité (OAR)

Accélérateur linéaire

Collimateur multilames fixes

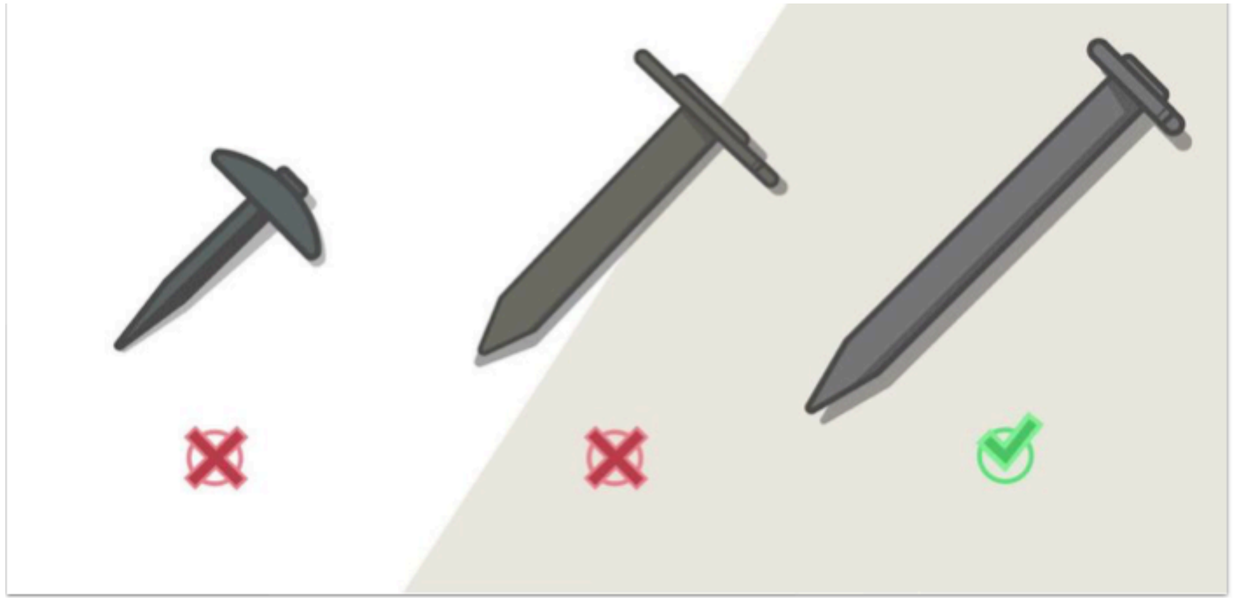


- Ou mise en forme du faisceau après son passage par le collimateur principal
- Collimateur multi-lames fixes (60 paires de lames indépendantes) pour générer des faisceaux complexes et conformer au plus près le volume irradié au volume planifié.
- Faisceaux fixes



RE conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

Ou comment concilier,
dans la même séance :
- des doses différentes aux 3 composantes du volume tumoral (GTV, CTV, PTV)
- les contraintes de doses propres aux OAR

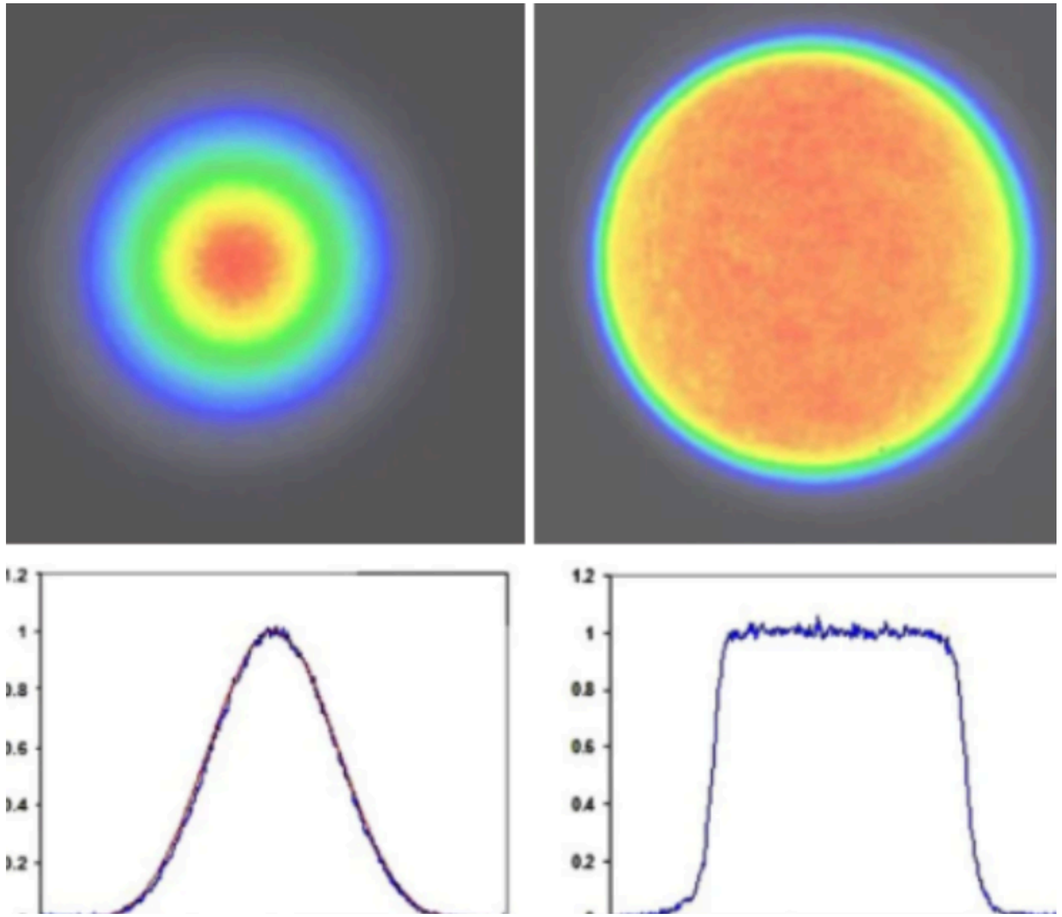


Collimateur multilames dynamiques et faisceaux mobiles

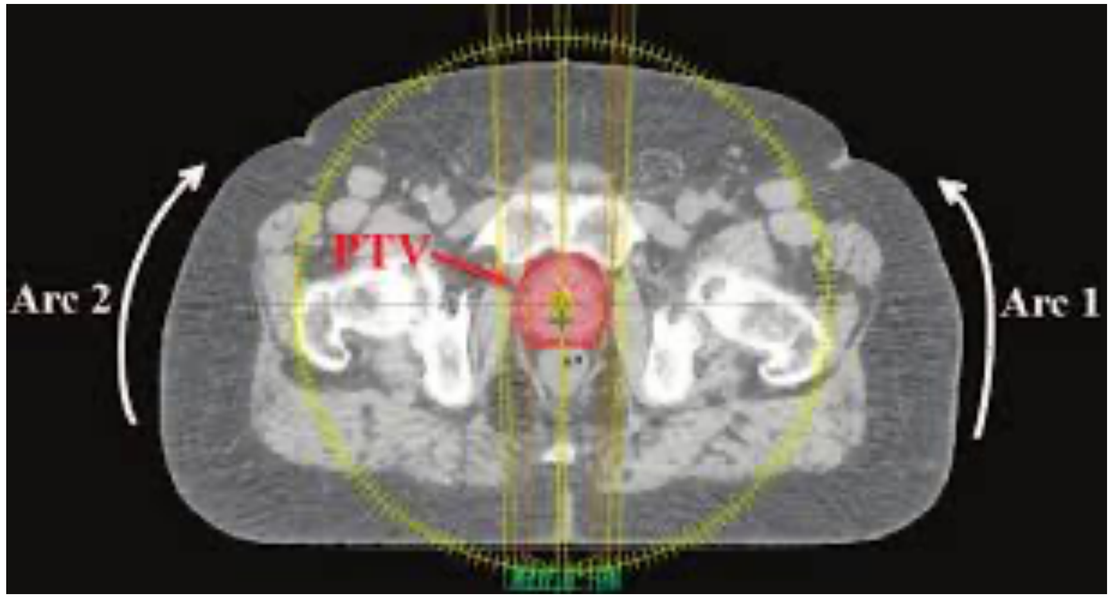
Les lames motorisées se déplacent pendant le passage du faisceau pour en moduler la forme et l'intensité en temps réel.
On génère ainsi des gradients de dose :
- dans les différents volumes (GTV, CTV, PTV)
- entre volume tumoral et OAR

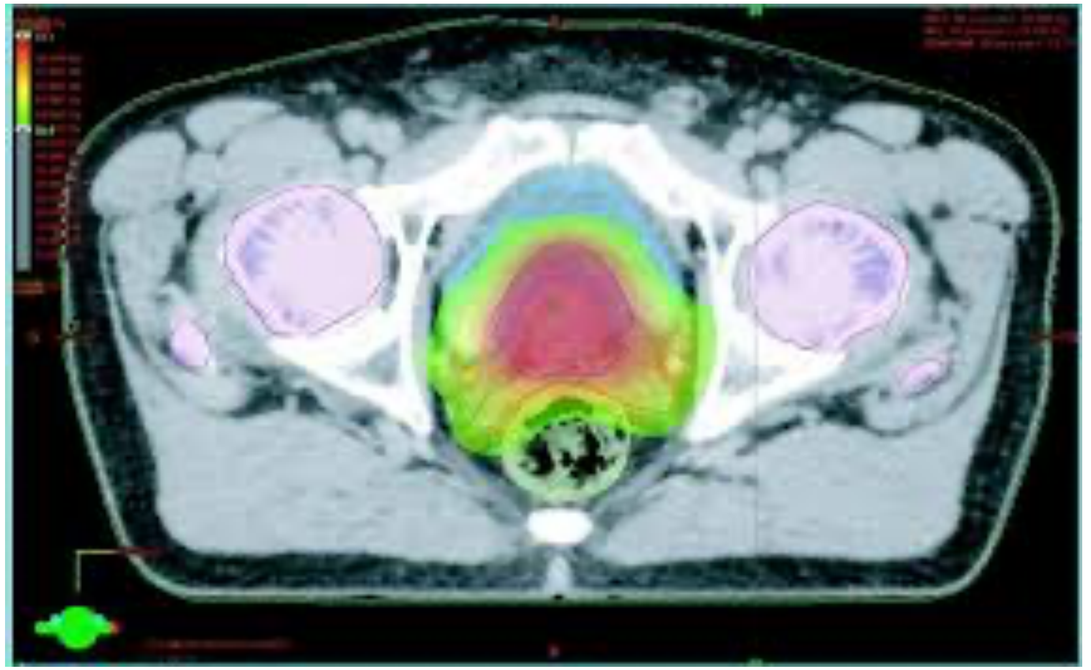


RCMI
Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

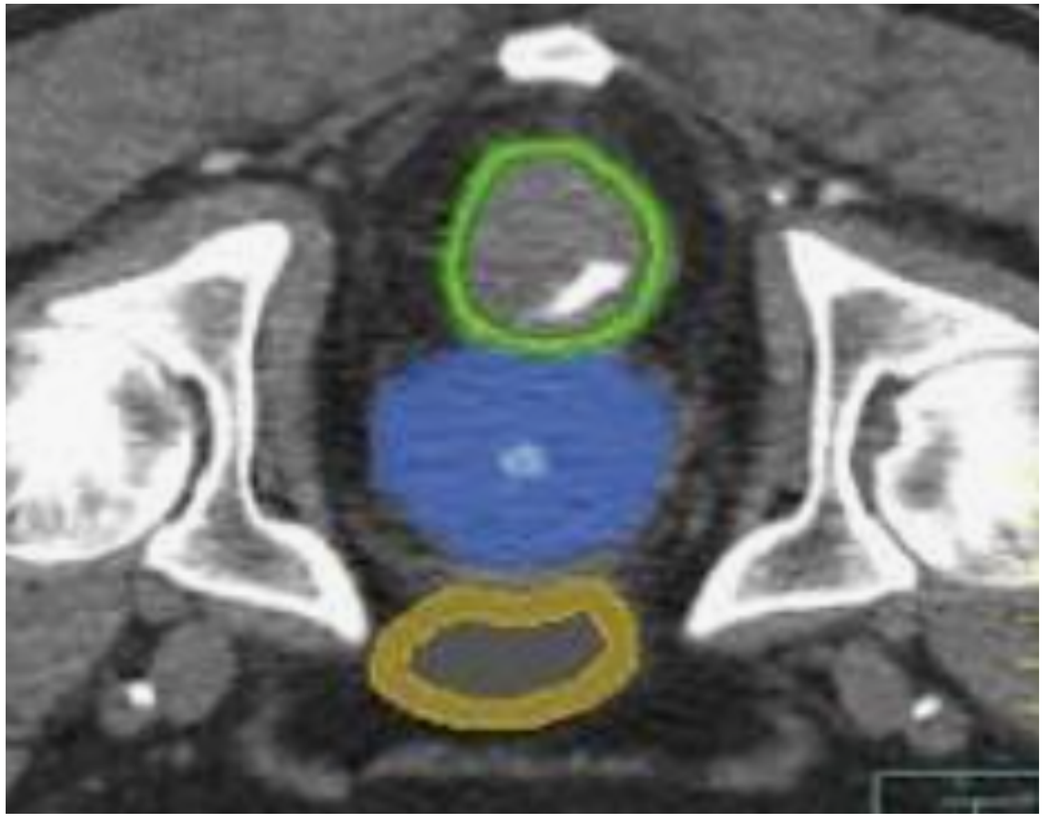


Le niveau de dose est ajusté en cours d'irradiation pour traiter la tumeur et protéger les tissus sains.
Les modulations du niveau de dose sont représentées par des couleurs différentes.


Arc 2
PTV
Arc 1



Cancer de prostate localisé
de risque faible
CTV : prostate seule
PTV = CTV + marge uniforme
de 7 mm (4 à 7 mm en arrière ?)
60 Gy en 20 fractions
5 fractions hebdomadaires



Contraintes aux OAR :
- rectum (contouré de l'anus à la jonction recto-sigmoïdienne) : V60 < 15%, V56 < 25%, V52 < 35%, V48 < 50%
- vessie : V60 < 25%, V56 < 35%, V52 < 50%
- bulbe pénien : Dmoy. ≤ 42 Gy.

Objectif de la RETC

La tumeur dans le champ de mire du faisceau : IGRT

- La radiothérapie guidée par l'image IGRT utilise les systèmes d'imagerie kv et Mv de l'accélérateur pour repositionner le PATIENT, la TUMEUR avant chaque séance de radiothérapie
- (Re)-Positionnement du Patient grâce à l'imagerie kv-kv (mode 2D) :
  - 2 clichés radiologiques orthogonaux du Patient installé sur la table sont acquis et comparés à ceux faits lors de la simulation.
  - Si nécessaire, déplacement de la table par le Manipulateur pour une coïncidence exacte de l'anatomie du Patient pendant le traitement avec l'anatomie acquise lors de la préparation du traitement (étape de simulation)

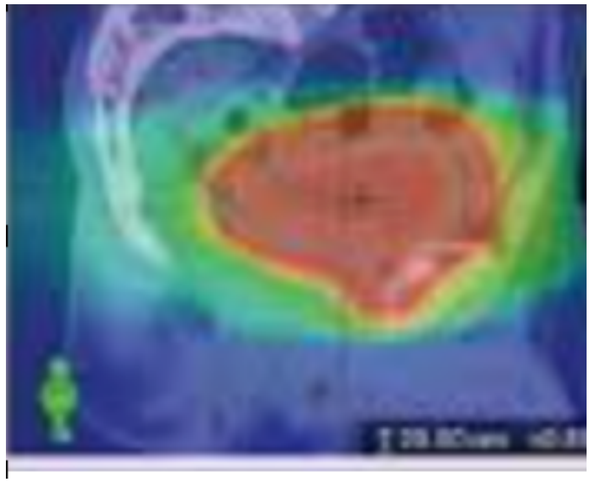
Objectif de la RETC

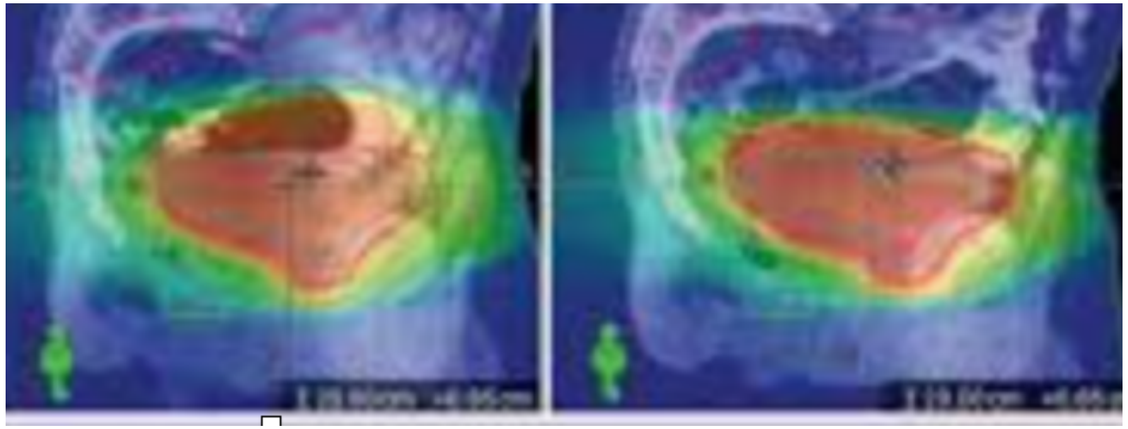
La tumeur dans le champ de mire du faisceau : IGRT

- Acquisition 3D (en Mv) du volume à traiter (non visible en imagerie conventionnelle),
  - Comparé à celui acquis au scanner de préparation, sachant que la tumeur et les tissus sains adjacents peuvent présenter :
    - des déplacements ou des déformations majeures durant les 5 à 7 semaines d'irradiation (interfraction) du fait de la fonte tumorale, de l'amaigrissement du Patient
    - des déplacements ou des déformations pendant l'irradiation (intrafraction) du fait de la respiration, de façon majeure en cas de localisation thoracique et dans une moindre amplitude en cas localisation abdomino-pelvienne (gaz digestifs) ; du remplissage vésical en cas de localisation pelvienne.
  - Pour un repositionnement précis, précieux (souvent millimétrique) du volume à traiter.

La RETC

Ou
Radiothérapie adaptative basée sur l'anatomie « du jour », l'anatomie en temps réel, grâce aux progrès en termes de :
- imagerie embarquée
-balistique des faisceaux
-dosimétrie
- intégration de l'IA





Sans adaptation

Après adaptation

La RETC

Aujourd'hui et demain…

- Le repositionnement du Malade et de sa tumeur, l'amélioration de la définition de la cible tumorale en temps réel ouvrent la voie à :
  - l'escalade de dose à travers l'hypofractionnement :
    - augmentation de la dose par séance (objectif thérapeutique)
    - et diminution du nombre total de séances (moins de déplacements, de fatigue)
- L'usage de radiosensibilisants, médicaments pris concomitamment à la radiothérapie et qui rend les cellules cancéreuses plus vulnérables aux rayons
  - L'immunothérapie est à l'étude.

Évolutions

Ex. dans le cancer de la Prostate, les métastases osseuses

- Tumeur primitive :
  - schéma « ancien » : 76-78 Gy/38-39 fractions (2 Gy/séance ou fraction et 5 fractions/semaine)
  - schéma qui s'impose progressivement à l'heure de la RCMI : 60 Gy/20 fractions (3 Gy/f.)
  - Récidive locale post-chirurgicale : radiothérapie stéréotaxique 30 Gy/5 fractions. On parle d'un traitement radio-ablatif, de radio-chirurgie.
- Métastases osseuses et RT antalgique :
  - Volume important : 30 Gy en 10 fractions et 2 semaines
  - Petit volume : 35 Gy en 5 fractions (Tt 1 jour sur 2)

Radiothérapie et réactions tissulaires

Toxicité aigüe/tardive

- Les réactions aigües ou précoces (pendant et ≤ 2 mois après la fin de la RT) sont liées préférentiellement à une atteinte des muqueuses ; beaucoup plus rarement à une atteinte cutanée
- Les réactions tardives s'exercent à travers le tissu conjonctif (fibroblastes, vaisseaux, nerfs). Il convient alors de prendre en compte :
  - les co-morbidités comme le diabète
  - Les ATCD : multiples laparotomies et RT abdomino-pelvienne
  - Les associations concomitantes RT - radiosensibilisants
  - La dose par séance (< ou > 2 Gy)
  - Certains traitements (anti-coagulants)

Radiothérapie/réactions aigües

- Prise en charge rapide pour ne pas compromettre un état général déjà fragilisé par la maladie cancéreuse sous-jacente

- Dépendent du site et du volume irradiés :
  - Un érythème et une pigmentation cutanés légers
  - Mucite aéro-digestive supérieure dans les cancers ORL
  - Oesophagite dans les irradiations thoraciques
  - Réactions muqueuses coliques mais surtout de l'intestin grêle dans les irradiations pelviennes (coliques, diarrhée)
  - Urètrites, ano-rectites dans les irradiations pelviennes basses

Radiothérapie/Réactions aigües

Traitement

- De base : anti-inflammatoires
  - Antalgiques de niveau III

- Spécifique à la localisation irradiée :
  - Bains de bouche avec eau bicarbonatée, xylocaïne, solumédrol, fungizone dans les mucites bucco-pharyngées
  - Anti-reflux et anti-ulcéreux dans les oesophagites
  - Alpha-bloquants dans les urétrites

Radiothérapie (RT)/toxicité tardive

- Les effets tardifs, apparaissant en zone irradiée, peuvent être de plusieurs types :
  - Peau : perte de souplesse, oedème, hyperpigmentation
  - Sphère ORL : hyposialie
  - Douleurs neuropathiques
  - Sein : lymphoedème du membre supérieur homolatéral
  - Sphère pelvienne : fibrose et sécheresse vaginales (gel et lubrifiant) ; cystite (syndrome de la petite vessie) ; rectite
- Le risque potentiel de cancer radio-induit, aujourd'hui exceptionnel
- La fatigue, fréquente, multifactorielle : le diagnostic, les traitements associés, les déplacements répétés (séances de rayons) ; une anémie…

Cancer du sein/Association radio-chirurgicale

Toxicité tardive/Prévention

- Douleurs neuropathiques dans 15 à 30% des cas, de durée imprévisible ; amplitudes articulaires réduites
- Lymphoedème du membre supérieur homolatéral à la chirurgie ganglionnaire et prévention :
  - 20% après curage axillaire (de circonférence ≤ 2 cm dans la majorité des cas) ;
  - 5% après ganglion sentinelle et minime
    - Blessure, infection de la peau peuvent être des facteurs déclenchants : à traiter rapidement
  - après GS : prise de sang et de TA sur le bras homolatéral restent possibles
  - En revanche, après curage axillaire : respect des mesures d'évitement +/- port nocturne, prophylactique, d'un manchon de contention.

Cancer de Prostate

Toxicités tardives de la RE

- Cystites et urétrites avec difficultés et douleurs à la miction +/- hématuries
- Rectites : douleurs, rectorragies
- Troubles de l’érection de survenue progressive, 12 à 18 mois après le traitement
- Toxicités de grade ≤ 2
- Incidence a significativement chuté :
  - De 20 à < 10%



7.3 Chimiothérapie

Cytotoxique

Anti-cancéreuse



La Chimiothérapie

Les agents cytotoxiques ont 3 propriétés communes

- Le site d'action : ADN, ARN ou des enzymes nécessaires à leur bon fonctionnement avec blocage de la division et de la multiplication cellulaires
- Un effet maximal lorsque les cellules sont engagées dans le cycle cellulaire (l'ADN est alors plus vulnérable)
- Un manque de spécificité, c'est-à-dire un impact non seulement sur les cellules cancéreuses (efficacité) mais aussi sur les cellules saines appartenant aux tissus à renouvellement rapide (toxicité)
    - Nous pointons là l'index thérapeutique ou rapport efficacité/toxicité
        - Rapport étroit pour les cytotoxiques.

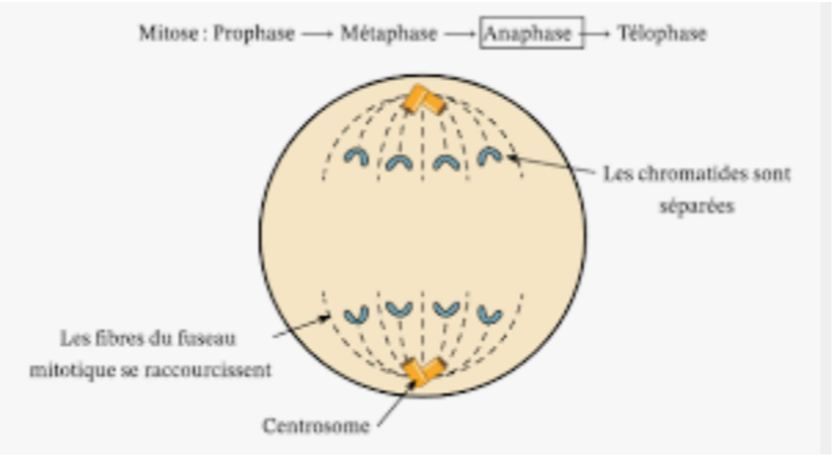
Classes de cytotoxiques

Ou antimitotiques

- Les Alkylants :
  - Moutarde à l’azote : Cyclophosphamide (endoxan)
  - Sels de platine : Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine
  - Nitroso-urées : Témodal, Muphoran
- Les Antibiotiques :
  - Adriamycine, Farmorubicine
  - Mitomycine C
- Les inhibiteurs de topo-isomérases :
  - Irinotécan (Campto), Topotécan (hycamtin), Étoposide

Classes de cytotoxiques ou antimitotiques

- Antimétabolites :
  - 5 Fluoro-uracile (5FU), Xeloda (sa forme orale)
  - Méthotrexate
  - Gemcitabine (gemzar)
  - Alimta
- Agents tubulo-affines ou poisons du fuseau mitotique :
  - Oncovin, Navelbine
  - Taxanes : Taxol et Taxotère
  - Éribuline



Chimiothérapie : mono ou poly ?

- L’emploi d’un seul antimitotique permet exceptionnellement d’obtenir la guérison ou le contrôle durable de la tumeur. Cet échec est dû au développement spontané ou précoce d’une résistance à l’agent utilisé.
- L’association d’antimitotiques augmente la fréquence, l’importance et la durée de la rémission.
- Le concept de poly-chimiothérapie repose sur un meilleur index thérapeutique, comparativement à une mono-chimiothérapie.
    - C’est la recherche d’un gain d’efficacité sans cumul des effets indésirables (E.I).

Chimiothérapie

Index thérapeutique

- Paramètres à prendre en compte :
  - Objectif thérapeutique : curatif ou palliatif
  - Action ubiquitaire de la chimiothérapie sur les 3 compartiments de cellules saines à développement rapide : moelle osseuse, muqueuses, peau et phanères
  - Toxicité propre au médicament. Ex. : anthracyclines et toxicité cardiaque ; pas d'administration sans bilan cardio-vasculaire (Cs spécialisée/FEV gauche)
  - Métabolisme d'élimination des médicaments (fonctions rénale et hépatique en particulier)
  - Statut OMS (état général), albuminémie et co-morbidités
- Globalement, cet index est étroit.

Chimiothérapie

Indications (à mettre en // avec l'index thérapeutique)

- Générales : type de cancer, stade (étendue), grade (agressivité)
- Dans un cancer localisé, en première intention, pour en réduire la taille et le rendre plus accessible au traitement local (en règle la chirurgie) : on parle de chimiothérapie **néo-adjuvante**
- Après traitement local si l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire fait craindre une évolution métastatique : degré d'extension dans les tissus, atteinte ganglionnaire, embols vasculaires. On parle de chimiothérapie **adjuvante**. Le bilan d'extension est négatif mais le risque métastatique est suffisamment élevé (en règle > 10%) pour valider la chimiothérapie.
- En association avec la radiothérapie dans un cancer localement avancé (non accessible d'emblée à une exérèse complète) : association radiochimiothérapie concomitante (**ARCC**)
- La maladie métastatique (chimiothérapie majoritairement **palliative**).
    - À ne pas confondre avec la maladie oligo-métastatique (nous y reviendrons).

Avant d’initier une chimiothérapie

On parle de…

- Fertilité et contraception
- D’intégrité des barrières anatomiques que sont la peau et les muqueuses :
  - Hygiène corporelle et bucco-pharyngée soigneuse
- Mode d’administration :
  - Per os
  - Voie veineuse centrale (majoritairement)



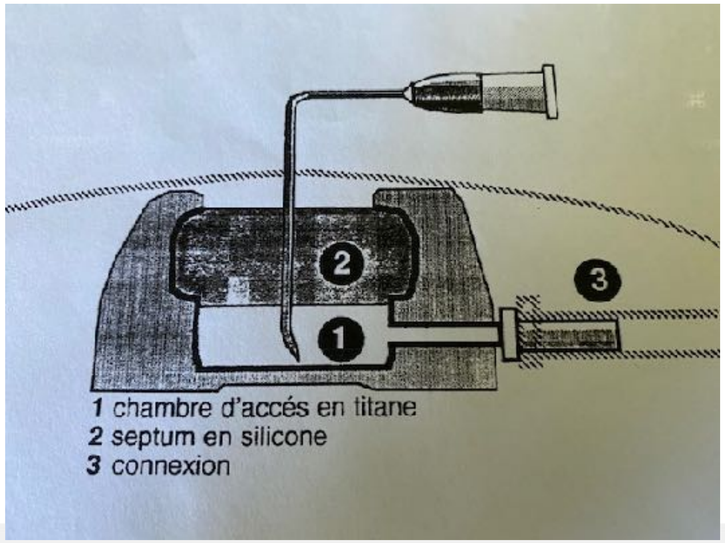
Chambre implantable

Voie veineuse centrale : KT en veine sous-clavière ou jugulaire ; chambre sous-cutanée.

Confortable : patch anesthésiant placé 1h avant de piquer
Hors utilisation : autonomie complète

Préservation du capital veineux périphérique (pour les contrôles sanguins)





Cathéter à chambre implantable C.C.I

Dispositif introduit en France en 1983

- Dispositif médical de longue durée, entièrement implanté dans le tissu cellulo- graisseux sous-cutané du Patient
  - Une chambre d'injection (boitier) en titane
  - Une membrane en silicone (septum) en évitant de la ponctionner toujours en son milieu, d'un diamètre de 12,7 mm chez l'Adulte et 9 mm chez l'Enfant
  - Un cathéter en silicone ou en polyuréthane, radio-opaque, dont l'extrémité est placée à proximité de l'oreillette droite
  - Profondeur de pénétration de l'aiguille : 14,6 mm
- Cathéter mis en place par ponction percutanée sous AL
  - Voie d'abord : veine sous-clavière ou veine jugulaire interne

Chambre implantable

Accessoires spécifiques

- Aiguille de Huber type 2
- Un prolongateur simple et un plateau en mousse reposant sur la peau du Patient et facilitant sa fixation sur la chambre
- La longueur de l’aiguille est adaptée à la profondeur de la chambre et à la corpulence du Patient
  - de 15 à 35 mm.



Voie veineuse centrale

- Sécurité : on transforme un accès veineux profond en une simple ponction percutanée
- Risques (à ne jamais sous-estimer) :
  - Risque infectieux potentiellement grave (septicémie) : 1 KT/10
  - Risque d’extravasation (anthracyclines, sels de platine, navelbine, oncovin)
- Sa présence est un facteur de gravité d’une neutropénie fébrile (cf. + loin)

- ASEPTIE RIGOUREUSE +++ (nous n’insisterons jamais assez)



La chambre implantable (C.I)

De son bon usage

- Injection, perfusion, héparinisation et rinçage : aiguille à biseau tangentiel de 0,7 mm de diamètre
    - Nutrition parentérale et dérivés sanguins : aiguille de 0,9 mm de diamètre
- Après injection ou perfusion ou tentative : ne jamais réutiliser les mêmes aiguilles ou seringues
- La C.I est obligatoirement rincée avec du sérum physiologique après toute injection médicamenteuse ou nutrition parentérale
    - Retirer l’aiguille en exerçant une pression positive (inj. de 10 ml de sérum physiologique de manière pulsée).

La chambre implantable

Avantages et inconvénients

- Avantages :
  - Confort physique et psychologique
  - Soins locaux peu contraignants
  - Système clos : moins de risques infectieux
- Inconvénients :
  - Intervention médicale plus lourde à la pose qu’au retrait
  - Formation indispensable pour Infirmier(ère)

La chambre implantable

Indications de bon fonctionnement

- Reflux veineux franc
- Absence de douleurs spontanées ou à l'injection
- Injection à la seringue facile et bon débit de perfusion
- Absence d'inflammation au point de ponction ou sur le trajet de tunnélisation du cathéter
- Absence d'oedème cervical ou brachial au niveau de la chambre
    - Absence de l'un de ces indicateurs : examen clinique par un Professionnel de santé.

Chambre implantable

Indications

- L’administration de cytotoxiques
  - Par voie générale
  - Par voie loco-régionale (intra-péritonéale, intra-artérielle hépatique…)
- Antibiothérapie
- Antalgiques (morphiniques, pompe PCA {analgésie contrôlée par le Patient})
- Nutrition parentérale prolongée
- Transfusions sanguines
- Produits de contraste pour l’imagerie

Voie veineuse périphérique

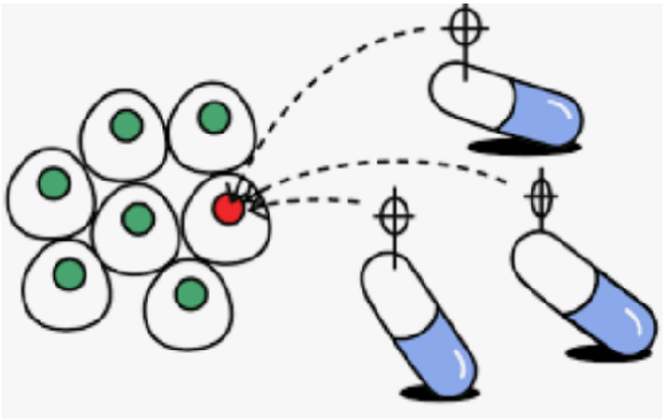
Prélèvements

- Progression de bas en haut
- Éviter les ponctions en regard des articulations
- Bras controlatéral au curage axillaire
    - Ponction possible sur le bras homolatéral au ganglion sentinelle



Chimiothérapie orale

- Moins contraignante
- Citons :
  - 5FU (Xeloda) notamment dans les ARCC
  - Endoxan
  - Temodal
- INCa accompagne leur développement, notamment en proposant des recommandations pour la prévention et la gestion des EI, recommandations déclinées en fiches pratiques pour les Professionnels de santé et pour les Patient(e)s.



Effets indésirables des traitements médicaux spécifiques

Classification OMS

- Traitements spécifiques : chimiothérapie, immunothérapie…..
- Chaque effet indésirable est précisément décrit : mucite, leucopénie…;
- Globalement :
  - Grade 0 = rien
  - Grade 1 = léger
  - Garde 2 = tolérable, de courte durée (< 7 jours)
  - Grade 3 = sévère, réversible
  - Garde 4 = grave, rebelle

Chimiothérapie

Complications hématologiques

- Rappel : la moelle osseuse est un tissu à renouvellement rapide, donc sensible aux effets de la chimiothérapie

- Anémie possible mais l'impact est :
  - limité : le globule rouge n'a pas de noyau
  - ou différé car sa durée de vie est de 120 jours

- Neutropénie (chute des polynucléaires neutrophiles/PN) et neutropénie fébrile.
  - Les PN sont notre première ligne de défense.

- Thrombopénie

Neutropénie et neutropénie fébrile (NF)

Définitions

- Neutropénie :
  - PN < 1000/mm^3 (grade 3)
  - PN < 500/mm^3 (grade 4)
  - Courte (en moyenne 4 jours).
- Fièvre :
  - Une seule détermination de la température > 38.5°C ou 2 déterminations > 38°C sur une période de 3 heures
  - Une hypothermie < 36°C justifie la même prise en charge
- Une neutropénie non fébrile sous corticoïdes = NF

Neutropénie

Étiologie de la fièvre

- Fièvre d’origine indéterminée = 60% des cas

- Fièvre cliniquement documentée dans 10% des cas ; avec 3 foyers principaux :
  - Appareil respiratoire (Radiographie thoracique systématique)
  - Peau, tissus sous-cutanés et voie veineuse centrale
  - Le tube digestif (de la cavité buccale jusqu’au périnée)

- Fièvre microbiologiquement documentée dans 30% des cas
  - Prélèvements systématiques (sang et urines en particulier)

Neutropénie fébrile

Fièvre et PN < 500/mm3 = urgence thérapeutique

- Anamnèse : nature du cancer, date de la dernière cure de CX, traitements en cours…
- Examen clinique : volontiers pauvre, donc trompeur
  - Constantes : pouls, TA, température, fréquence respiratoire, conscience, diurèse
  - Signes de gravité : choc septique
  - Recherche d’un foyer infectieux
- Examens complémentaires :
  - NFP, hémostase, fonction rénale, bilan hépatique, bilan inflammatoire (CRP)
  - Hémoculture, coproculture, ECBU, prélèvement de gorge
  - Rx thorax systématique

Neutropénie fébrile

4 groupes à risque décroissant

- G1 : Patient déjà hospitalisé lorsque survient la neutropénie fébrile
- G2 : Patient à domicile mais porteur d'une comorbidité (diabète, cirrhose, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire chronique) ou sous corticothérapie
- G3 : Patient à domicile, sans comorbidité, avec cancer progressif
- G4 : Patient à domicile
    - Sans comorbidité
    - Sans progression tumorale
    - NF non profonde, de durée prévisible < 7 jours
    - Antibiothérapie par amoxicilline/ac. clavulanique + ciprofloxacine
        - Fièvre persistant > 48H : hospitalisation dans le service référent.

Thrombopénie

- Risque hémorragique +++
  - Attention si céphalées, constipation ; voire à leur association +
  - Examen des téguments, du voile du palais et de la face interne des joues (pétéchies)
- ≤ 10000/mm^3 : transfusion plaquettaire (1 concentré pour 10 kg de poids)
- ≤ 20000/mm^3 et fièvre : transfusion plaquettaire
- 20000 à 50000/mm^3
  - Avec facteurs de gravité comme la prise d'anti-coagulants, une tumeur cérébrale en place, des signes hémorragiques : hospitalisation
  - Sans facteur de gravité : surveillance quotidienne clinique et biologique.

Effets secondaires de la chimiothérapie

Troubles digestifs : nausées, vomissements.

- Potentiellement fréquents, ils affectent la tolérance, la qualité de vie et l'observance au traitement
- 70 à 80% des Malades les subissent en l'absence de traitement correcteur
- Avant l'avènement des nouveaux anti-émétiques, 10% des Malades arrêtaient leur traitement pour nausées-vomissements
- Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) débutent souvent le soir ou le lendemain de la perfusion et ne durent généralement pas plus de 3 jours!



NVCI et facteurs favorisants FF

Chronologie par rapport à l'administration de la chimiothérapie

- Aigus : dans les 24 heures qui suivent
  - FF : âge < 45 ans ; sexe féminin ; personnalité anxieuse
- Retardés : entre 1 jour et 1 semaine
  - FF : mauvais contrôle des NVCI aigus ++ ; protocole hautement émétisant
- Anticipés : dans les 24 heures qui précèdent
  - FF : cure précédente mal tolérée.

Grade des NVCI

Et classes des cytotoxiques selon leur potentiel émétisant

- Grades selon le nombre d'épisodes dans les 24 heures :
  - 0 ; 1 : 1 épisode ; 2 : 2 à 5 épisodes ; 3 : 6 à 10
  - 4 : > 10 ou déshydratation ou nécessité d'un soutien parentéral
- Classes des cytotoxiques selon leur potentiel émétisant (PE) ou % des Patient(e)s qui éprouveraient des NVCI sans l'utilisation des anti-émétiques :
  - Classe 1 : PE sévère (> 90%) ; classe 2 : PE modéré (30 à 90%)
  - Classe 3 : PE faible (10 à 30%) ; classe 4 : PE très faible (< 10%)

Agents cytotoxiques et niveau de risque

Règles

- La molécule la plus émétisante définit le niveau global du protocole de chimiothérapie
- Les niveaux émétisants ne s'additionnent pas : 2 molécules moyennement émétisantes donnent un protocole moyennement émétisant
- Si le protocole s'étale sur plusieurs jours : chaque jour est considéré comme un J1



Cytotoxique monothérapie

et potentiel émétisant (PE)

- PE sévère : Carboplatine et Cisplatine, Eloxatine et Adriamycine
- PE modéré : Farmorubicine, Endoxan, Méthotrexate, Topotécan, Gemzar, Irinotecan
- PE faible : Endoxan PO, Témodal
- PE très faible : taxol, taxotère, navelbine



Chimiothérapie cytotoxique

Pourquoi, comment provoque-t-elle nausées et vomissements (NV)

- Les agents cytotoxiques stimulent différents récepteurs du tube digestif et du système nerveux central (SNC).
    - Les fibres du nerf vague (X) dans la partie haute du tractus gastro-intestinal
    - Différents récepteurs du SNC, dans la zone chimioréceptive (à proximité du IV^{ème} ventricule)
    - Cette zone est connectée au centre du vomissement via le faisceau solitaire
- Les neuromédiateurs, faisant le lien entre ces différents récepteurs et ainsi impliqués dans les mécanismes centraux des NV, sont pour les principaux :
    - La dopamine via le récepteur D2, la sérotonine via le récepteur 5-HT3 et la substance P qui se lie au récepteur de la neurokinine 1

Les différentes classes thérapeutiques

Anti-Émétisantes

- Anti-dopaminergiques : Primpéran, Plitican, Motilium, Vogalène
- Antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine (les sétrons) : Kytril, Zophren
- Antagoniste des récepteurs NK-1 de la substance P : Emend
- Corticoïdes : Solupred, Solumédrol. Efficaces, régulièrement utilisés ++ mode d’action ??

Potentiel émétisant et recommandations

Quelques exemples

- PE très faible : anti-dopaminergique
- PE faible :
  - J1 : par voie IV, antidopaminergique, corticoïde, sétron IV
  - J2 et J3 : sétron per os +/- corticoïde per os
- PE modéré :
  - J1 : par voie IV, antidopaminergique, corticoïde, sétron IV
  - J2 et J3 : sétron per os + corticoïde per os
- PE sévère :
  - J1 : emend per os et par voie IV anti-dopaminergique, corticoïde, sétron
  - J2 et J3 : emend per os
  - J2 à J5 : sétron +/- corticoïde per os
- NVCI anticipés : anxiolytique J-1, J1.



Potentiel émétisant

Autres options

- Options douces :
  - Gingembre : 1 gélule à 500 mg X3/j. en cas de nausées récalcitrantes
  - Non médicamenteuses : acupuncture, hypnose, auriculothérapie, sophrologie
- Astuces :
  - Préférez les petits repas (5-6X/j.), à température ambiante ou froids (pour diminuer les odeurs)
  - Restez debout 30 mn après chaque repas
  - Bien s’hydrater : 1,5l/j. (eau, infusions, jus de pomme…)
  - Bains de bouche fréquents, spécialement après chaque vomissement

Contrôle anti-émétique

globalement
< 10% en 1978
85% en 2008
> 95% aujourd’hui



Diarrhée chimie-induite (DCI)

Grade et facteurs favorisants

- Grade 1 : par rapport à l'état initial, + 1 à 4 selles quotidiennes
  - grade 2 : + 5 à 6 selles quotidiennes
  - Grade 3 : + ≥ 7 selles quotidiennes, incontinence, hospitalisation requise
  - Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital, prise en charge en urgence
- Facteurs favorisants :
  - ATCD de radiothérapie abdomino-pelvienne ou de résection digestive
  - Radiochimiothérapie concomitante pour tumeur pelvienne (rectum, canal anal, utérus, vessie)
  - Traitements associés : anti-inflammatoires et antibiotiques (Augmentin)

Diarrhée chimio-induite : CAT

grade, symptômes

- Diarrhée de grade 1 ou 2, sans autre symptôme :
  - Traitement par Lopéramide (Imodium) et mesures diététiques :
  - Régime pauvre en fibres ; privilégier riz, pâtes, pain, bananes et compotes de pommes ; fractionner les repas ; boire 1,5 à 2 litres d'eau/j. ; arrêt de l'alcool.
- Diarrhée grave :
  - Diarrhée fébrile, sanglante ou sévère (≥ 8 selles/j.), diarrhée durant plus de 2 jours
  - Associée à des vomissements de grade ≥ 2 ; des douleurs abdominales ;
    - +/- neutropénie, thrombopénie
  - Diarrhée de grade 3 ou 4 ; incontinence ; selles nocturnes
    - direction



Stomatite

Prévention et Traitement

- Remise en état de la dentition avant traitement
- Régulièrement (3x/j.) : nettoyage des dents, bain de bouche antiseptique
  - Plaquettes > 30000 : brossage souple
  - Plaquettes < 30000 : coton-tige et hydropulseur
- Grade 1 : à la demande, bains de bouche avec eau bicarbonatée, fungizone, procaïne et solumédrol
- Grade 2 : antalgiques de niveau 2 ou 3 ; dispositif transdermique
- Grades 3 et 4 : hospitalisation pour hydratation, nutrition parentérale et traitement d'une infection surajoutée (fongique, herpétique, streptococcique)

Toxicité neurologique

Les neuropathies périphériques

Les atteintes des nerfs crâniens

Les atteintes du système nerveux central



Les neuropathies périphériques

Facteur limitant le + fréquent après la toxicité hématologique

- Tous les nerfs périphériques peuvent être atteints
- Polynévrite distale à prédominance sensitive ou sensitivo-motrice
  - Fourmillements des extrémités (mains, pieds), douleurs spontanées à type de brûlure volontiers majorées par le froid
  - Crampes, faiblesse musculaire, iléus paralytique
- Facteurs aggravants : éthylisme, diabète
- Nécessitent une Cs spécialisée avec EMG…
- Régressives (lentement !) à l'arrêt du traitement

Neurotoxicité périphérique

Grade. Cytotoxiques responsables. Traitement….préventif.

- Grade 1 : paresthésies légères et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux
    - Grade 2 : paresthésies modérées, plus durables et/ou faiblesse musculaire (gestes fins : boutons de chemise, stylo…)
    - Grade 3 : paresthésies intolérables et/ou déficit moteur marqué
    - Grade 4 : paralysie générale
- En cause : les poisons du fuseau, les taxanes, les sels de platine
- Traitement préventif :
    - Dose cumulative (à na pas atteindre) associée à une neuro-toxicité (sans neuropathie pré-existante) : CDDP (400 à 600 mg/m^2) ; Oxaliplatine (750 à 900 mg/m^2) ; Taxol (1000 mg/m^2).
    - Arrêt du traitement cytotoxique dès lors que la toxicité est de grade 2
    - Traitements symptomatiques : vitaminothérapie B, antalgiques, kinésithérapie - écharpe et gants. Massages des extrémités à l'huile camphrée (en particulier massage systématique des pieds avant de se mettre au lit)

Neurotoxicité centrale

Diagnostic différentiel

- Symptomatologie plurielle :
  - Confusion, comitialité
  - Vertiges, syndrome cérébelleux
  - Troubles des fonctions cognitives
- En cause :
  - Les anti-métabolites : 5FU, MTX
  - Le Paclitaxel
- Diagnostic différentiel :
  - Éliminer une évolution cérébrale de la maladie cancéreuse



Neurotoxicité centrale

Troubles des fonctions cognitives

- L’atteinte des fonctions intellectuelles est possible, fortement corrélée au degré de fatigue, un état dépressif.
- Incidence : 20 à 30%, voire plus (70%)
- Troubles de la mémoire, de l’attention, de l’organisation
- En cause :
  - En général : toute chimiothérapie
  - En particulier : 5FU, Endoxan
- Amélioration à distance du traitement.



Les atteintes des nerfs crâniens

- Ototoxicité : 8ème nerf crânien
  - Déficit auditif progressif (cumul de dose)
  - CDDP (cisplatine)
- Atteinte ophtalmique : 2ème nerf crânien
  - Névrite ophtalmique rétrobulbaire
    - Sels de platine, 5FU
  - Paralysies oculomotrices
    - Oncovin, ifosfamide, 5FU, CDDP



Cardiotoxicité



- Spécifique de certains médicaments : anthracyclines, étoposide, endoxan, 5FU, paclitaxel
  - Herceptine (thérapie ciblée)
  - Anthracyclines, endoxan, 5FU, Herceptine sont prescrits dans les cancers du sein
- Le plus souvent retardée (mais < 1 an) et cumulative
- Facteurs aggravants : HTA, ATCD cardiaques, âge, radiothérapie médiastinale
- Traitement : celui de l'insuffisance cardiaque

Cardiotoxicité

Surveillance

- Clinique : tachycardie, prise de poids rapide, dyspnée…
- ECG de référence
- Fraction d’éjection ventriculaire gauche échographique ou isotopique (FEVG)
  - Patients à risque :
    - Chute de plus de 10 points
    - Chute en dessous de 50%
- Rythme de surveillance de la FEVG :
  - Avant traitement
  - Tous les 3 mois
  - À la demande si suspicion clinique
  - 1 an après l’arrêt ; et jusqu’à 5 ans (voire plus) chez les Enfants



Alopécie

Redoutée pour son impact certain sur le bien-être physique et psychologique

- Elle débute 10 à 20 jours après l'initiation de la chimiothérapie, avec un effet maximal vers le 2ème mois ; brutale ou progressive
    - Cils et poils pubiens peuvent également tomber.
- Toujours réversible :
    - La repousse peut demander plusieurs semaines à plusieurs mois
    - Avec modification possible de la texture et de la couleur
- Agents :
    - Très alopéciants : anthracyclines, taxanes, étoposide
    - Moyennement alopéciants : navelbine, topotécan, irinotécan, endoxan
    - Peu alopéciants : 5FU, sels de platine.



Alopécie

Comment limiter la chute des cheveux ?!

- Le jour de la cure : ne pas brosser les cheveux
- Pendant les 8 jours qui suivent : traiter les cheveux avec précaution (lavage à l'eau tiède, shampoing doux, brosse à poils souples)
- Entre les cures : éviter les teintures, les mises en plis, les brushings, les permanentes
- Dans les chimiothérapies très alopéciantes : se raser les cheveux avant qu'ils ne tombent totalement permettrait de limiter le caractère désagréable de leur chute.
- Le casque réfrigérant : proposé pendant la chimiothérapie pour limiter l'alopécie (pour son effet vasoconstricteur).
    - Son efficacité dépend du produit perfusé ; elle est également variable selon les personnes



Remède très souvent le plus efficace

Ongles et chimiothérapie

- Les ongles peuvent devenir cassants, striés ou ondulés et finir parfois par tomber
- Pendant la perfusion (taxotère en particulier) : il est possible d'enfiler moufles et chaussettes réfrigérantes (en recherchant une vasoconstriction)
- La pose d'un vernis au silicium peut empêcher les ongles de devenir cassants
- Quelques mesures préventives :
  - Utiliser des gants pour les travaux ménagers ou le jardinage
  - Crème hydratante protectrice sur les mains et les pieds
  - protéger les extrémités du froid
  - Couper ses ongles court afin d'éviter qu'ils se fissurent ou se soulèvent.





Toxicité cutanée

Syndrome mains-pieds : potentiellement grave

- Rougeurs, xérose, acné
- Syndrome mains-pieds ou érythrodysesthésie palmo-plantaire avec picotements, oedème, puis rougeur, engourdissements voire desquamation, phlyctènes et ulcérations. Médicaments incriminés : 5FU, Docétaxel
- En règle réversible en 2 à 3 semaines avec ré-épithélialisation complète en 6 à 8 semaines
- La prévention repose sur des mesures simples :
  - Évitez les savons agressifs (préférer un pain sur-gras)
  - Crème hydratante, émolliente (qui relâche les tissus) au moins 2X/j.
  - Éviter l'exposition de la peau à la chaleur (les bains chauds)
  - Porter des vêtements amples.



Chimiothérapie

Toxicité particulière : déficit en DPD

- Les fluoropyrimidines exposent à une diarrhée, en particulier chez les Malades présentant un déficit enzymatique en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase)
- La DPD est la principale enzyme permettant l'élimination des médicaments à base de fluoropyrimidine
- Cette diarrhée s'intègre souvent à d'autres toxicités majeures comme un syndrome mains-pieds, un syndrome cérébelleux, une mucite digestive extensive, une coronaropathie
- Toxicités sévères chez 1 Patient sur 5 ; voire décès (entre 1 Patient sur 100 et 1 sur 1000)
- Médicaments commercialisés : 5FU injectable (surtout en infusion continue), Xeloda
- Recherche obligatoire de ce déficit, par simple prise de sang, avant une 1ère administration de 5FU (dosage de l'uracilémie) ++

Toxicités particulières - cumulatives

Petite piqûre de rappel

- Toxicités particulières :
  - 5FU et spasme coronarien
  - Eloxatine et dysesthésies distales, péri-orales lors de l'exposition au froid :
    - Par temps hivernal, pas de sortie de la chambre de chimiothérapie sans gants et écharpe
- Toxicités cumulatives :
  - Anthracyclines et myocarde
  - Bléomycine et capacité respiratoire
  - Cisplatine et toxicité rein - oreille
  - Cisplatine, éloxatine, paclitaxel et oncovin : neurotoxicité.



Chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein et poids

Attention aux idées reçues, notamment en pré-ménopause

- Cette chimiothérapie a plutôt tendance à faire grossir : le tissu adipeux augmente et la masse musculaire fond
  - Observation faite dans 50 à 60% des cas, un an après la fin du traitement
  - ≥ 10% du poids du corps
- Facteurs de risque : sédentarité, mal-être psychologique, ménopause chimio-induite
- Quelques conseils : alimentation saine et variée, activité physique douce (comme le yoga) mais régulière

Jeûne thérapeutique en cancérologie

Mythe ou réalité ?



- Non recommandé
- Absence d’études cliniques
- Aggravation de la dénutrition

La fatigue

Je suis fatigué(e) de la fatigue qui me fatigue.
C'est fatigant !

- Invitée d'office, qu'on retrouvera à des degrés divers (en fréquence et intensité) avec les autres traitements généraux
- Cancer et fatigue : une constance, un duo infernal ; même si on a pris soin de rechercher (et corriger) une anémie, une hypothyroïdie…
- fatigue et mal-être psychologique : l'envie, le désir ; des abonnés de plus en plus absents !
- Difficile à amadouer avec des mesures hygiéno-diététiques (activité physique, hydratation…)



La fatigue

pregnante



- Sourde à nos injonctions : attention que nos encouragements (allez, on se lève ; il faut marcher un peu) ne soient pas entendus comme des « ordres ».
- Muette sauf à répéter inlassablement les mêmes mots : lit, canapé !
- CAT : l'analyser (souffrance physique, détresse morale), l'apprivoiser, l'accepter.

7.4 Thérapies ciblées

Ou l’entrée dans la médecine de précision

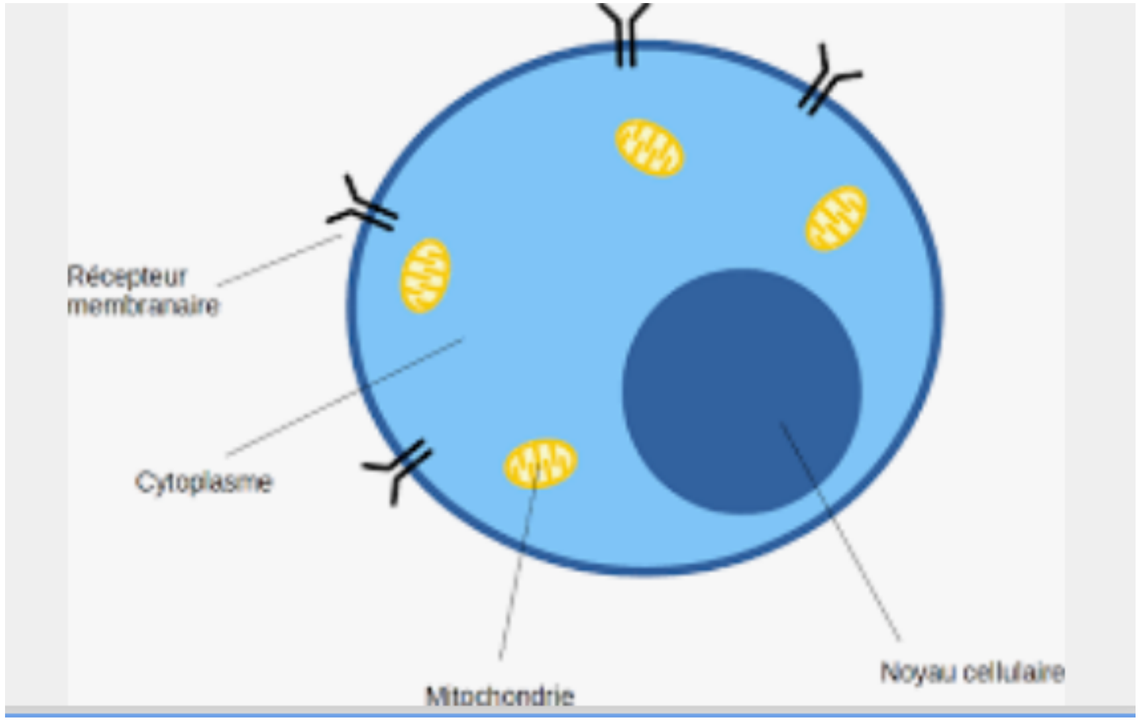
- Thérapies ciblées :
  - La plus ancienne : l’hormonothérapie
  - Les grandes molécules actives
    - Dont les anti-angiogéniques
  - Les petites molécules actives
    - Grandes ou petites, c’est proposer au Malade un traitement dirigé contre des anomalies moléculaires spécifiques de **sa** tumeur



Un cancer sur deux est guéri par l'arsenal thérapeutique : CHI./RT./CX.
Mais la cellule cancéreuse peut devenir sourde à nos injonctions

s'emballer,
se cacher derrière des anomalies moléculaires

Aujourd'hui, 1 médicament anticancéreux sur 3 est une thérapie ciblée.



7.4.1 Hormonothérapie

La liaison hormone - récepteur membranaire stimule la division cellulaire

Il faut appauvrir cette pression hormonale pour réduire la croissance tumorale

T. Potentiellement concernées :

Sein (2/3 des cancers sont hormono-sensibles)

Prostate (100%)

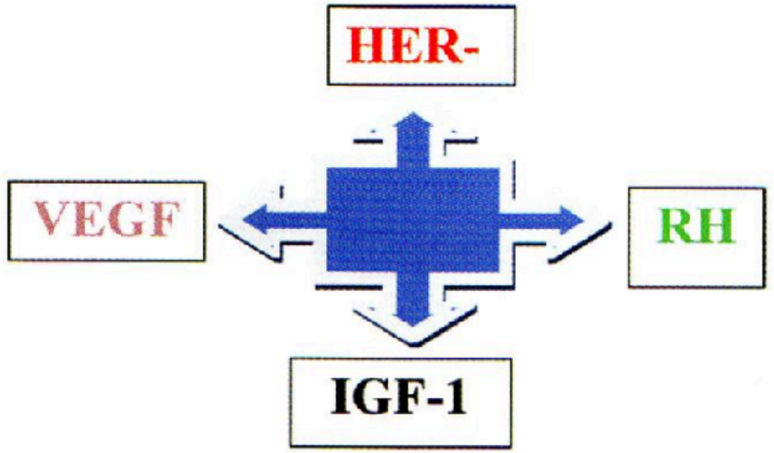
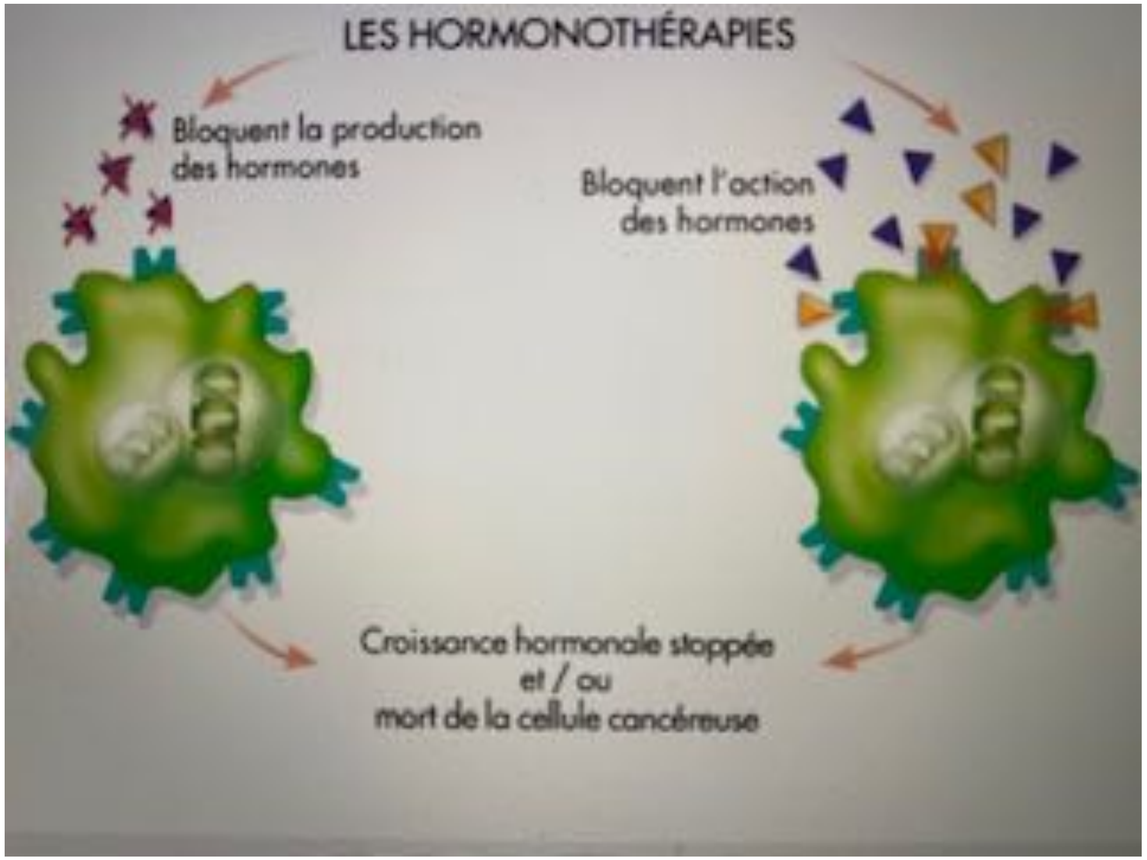


Figure 1. Les différentes cibles possibles.

Hormonothérapie

- 2 stratégies pour stopper cette stimulation tumorale par les hormones
- Bloquer la synthèse des hormones sexuelles
- Bloquer l’action des hormones directement au niveau de la tumeur



Hormonothérapie

Bloquer

- La synthèse des hormones :
  - Chirurgie : ovariectomie et pulpectomie
  - Chez la Femme :
    - Les analogues LH-RH d'action centrale (axe hypothalamo-hypophysaire) [ex. Enantone]
    - Les anti-aromatases empêchent la fabrication d'oestrogènes à partir des androgènes surrénaliens (chez la Femme ménopausée)
  - Chez l'Homme :
    - Les analogues LH-RH bloquent la synthèse de testostérone [ex. Eligard, Zoladex, Enantone, Décapeptyl]
- l'action des hormones directement au niveau tumoral :
  - Anti-oestrogène : Tamoxifène
  - Anti-androgène : Zytiga, Xtandi

ES des hormonothérapies

Chez la Femme

- Anti-oestrogènes :
  - Bouffées de chaleur, pertes vaginales blanchâtres surtout les 3 premiers mois
  - Cancer de l'endomètre : le risque passe de 2 à 3 pour 1000 (surtout au-delà de 5 ans d'utilisation). Echographies pelviennes régulières ou si saignement.
  - Risque thromboembolique
- Anti-aromatases :
  - Asthénie, somnolence, vertiges, bouffées de chaleur
  - Arthralgies, myalgies ++ ,ostéoporose
  - Troubles du métabolisme lipidique, prise de poids
- Chute de la libido, sécheresse vaginale

ES de l’hormonothérapie

Chez l’Homme

- Dépendent du type d’HT, de la dose, du médicament employé
- Troubles sexuels : chute de la libido, dysfonctionnement érectile, réduction de taille des testicules et du pénis
- Bouffées de chaleur, sautes d’humeur (andropause), difficultés à se concentrer
- Gynécomastie
- Prise de poids, perte de masse musculaire et de force physique, fatigue
- Ostéoporose
- Diarrhée
- Troubles cardiaques

7.4.2 Les Thérapies ciblées : grandes et petites molécules actives.

De quoi parle-t-on ?

Comment agissent-elles ?

Sont-elles nombreuses ?



7.4.2.1 TC : grandes et petites molécules actives

Bloquent spécifiquement un mécanisme impliqué dans la cellule cancéreuse

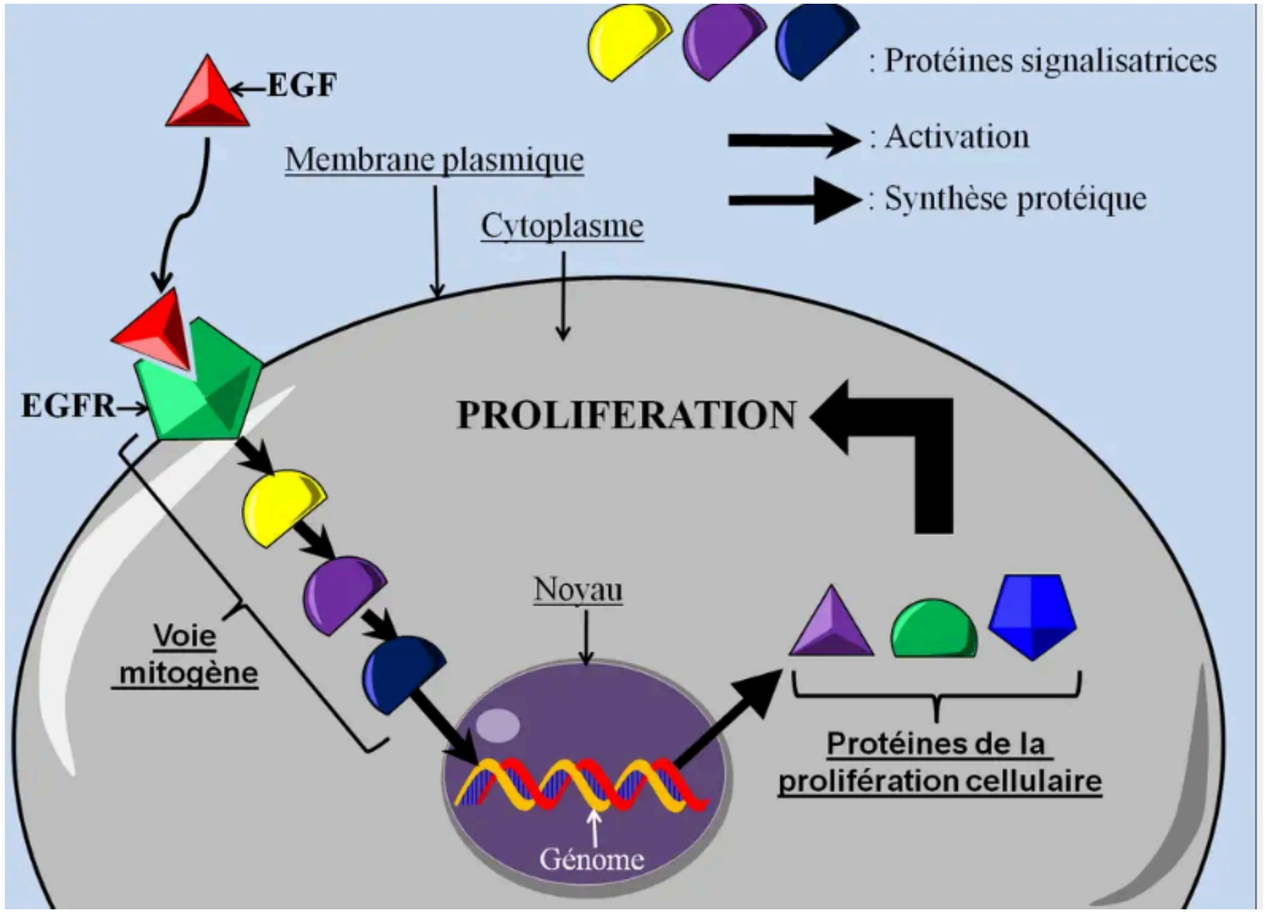
- Souvent ce mécanisme (cette cible) impliqué dans la cellule cancéreuse est déjà présent dans les cellules normales, mais en bien moindre quantité (c'est pourquoi on dit que les TC agissent **principalement** sur les cellules cancéreuses)
- Les grandes molécules actives, incapables de traverser la membrane cellulaire, se fixent sur un messager (dans l'environnement cellulaire) ou sur un récepteur (situé sur la membrane)
- Les petites molécules actives, capables de traverser la membrane, se fixent sur une cible à l'intérieur de la cellule.

Thérapies ciblées

Et protéines impliquées dans la prolifération des cellules cancéreuses

- Une cellule se cancérise suite à des mutations qui altèrent la fonction de protéines impliquées dans la mort ou la division cellulaire : messager (à l'extérieur de la cellule), récepteur (sur la membrane) ou autre cible à l'intérieur de la cellule. Ces protéines anormales poussent la cellule à se multiplier de façon incontrôlée.

- La thérapie ciblée va bloquer ces protéines mutées.



Les grandes molécules actives

Il s’agit principalement d’anticorps monoclonaux (ACM) produits en laboratoire

- Les ACM extra-cellulaires se fixent à leur cible sur la membrane cellulaire (Ex. EGFR)
  - Leur nom se termine en « mab » : trastuzumab, rituximab, ipilimumab, nivolumab, panitumumab…
- Les ACM qui ciblent (plus largement) l’environnement de la cellule cancéreuse
  - La tumeur, pour croître, va fabriquer des néo-vaisseaux sanguins dans lesquels s’alimenter. On parle de néo-angiogénèse.
  - Les inhibiteurs de la néo-angiogénèse : bévacizumab
  - Les anti-angiogéniques font l’objet d’une information spécifique (ci-dessous)
- Les ACM s’administrent par voie injectable.

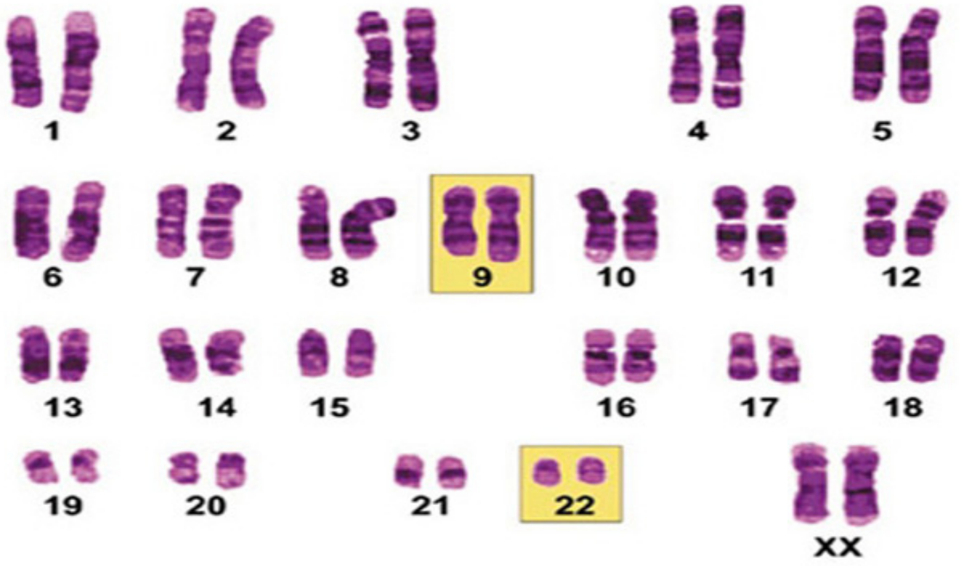
Les petites molécules actives

Ou petites molécules inhibitrices

- Bloquent une fonction déterminée dans la cellule cancéreuse
- Plusieurs groupes en fonction du processus cellulaire bloqué. Les inhibiteurs de :
  - Tyrosine kinase dont le nom se termine par tinib : imatinib, erlotinib, géfitinib..
  - PARP (poly-ADP-ribose-polymérase) dont le nom se termine en parib : olaparib
  - Cyclines, protéines régulatrices permettant le passage d'une phase du cycle cellulaire à la suivante ; dont le nom se termine en ciclib : palbociclib
  - Protéasome dont le nom se termine par zomib : bortezomib
- Prises le plus souvent sous forme de comprimés

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

- La LMC est liée à une translocation t(9,22), à l'origine d'une protéine kinase activée en permanence et responsable du phénotype tumoral.
- L'imatinib (ou Glivec*), commercialisé en 2001, en a révolutionné le traitement.
- Ce cancer est aujourd'hui une maladie chronique avec laquelle il est possible de vivre de très nombreuses années !



Petite molécule active, inhibitrice du cycle cellulaire

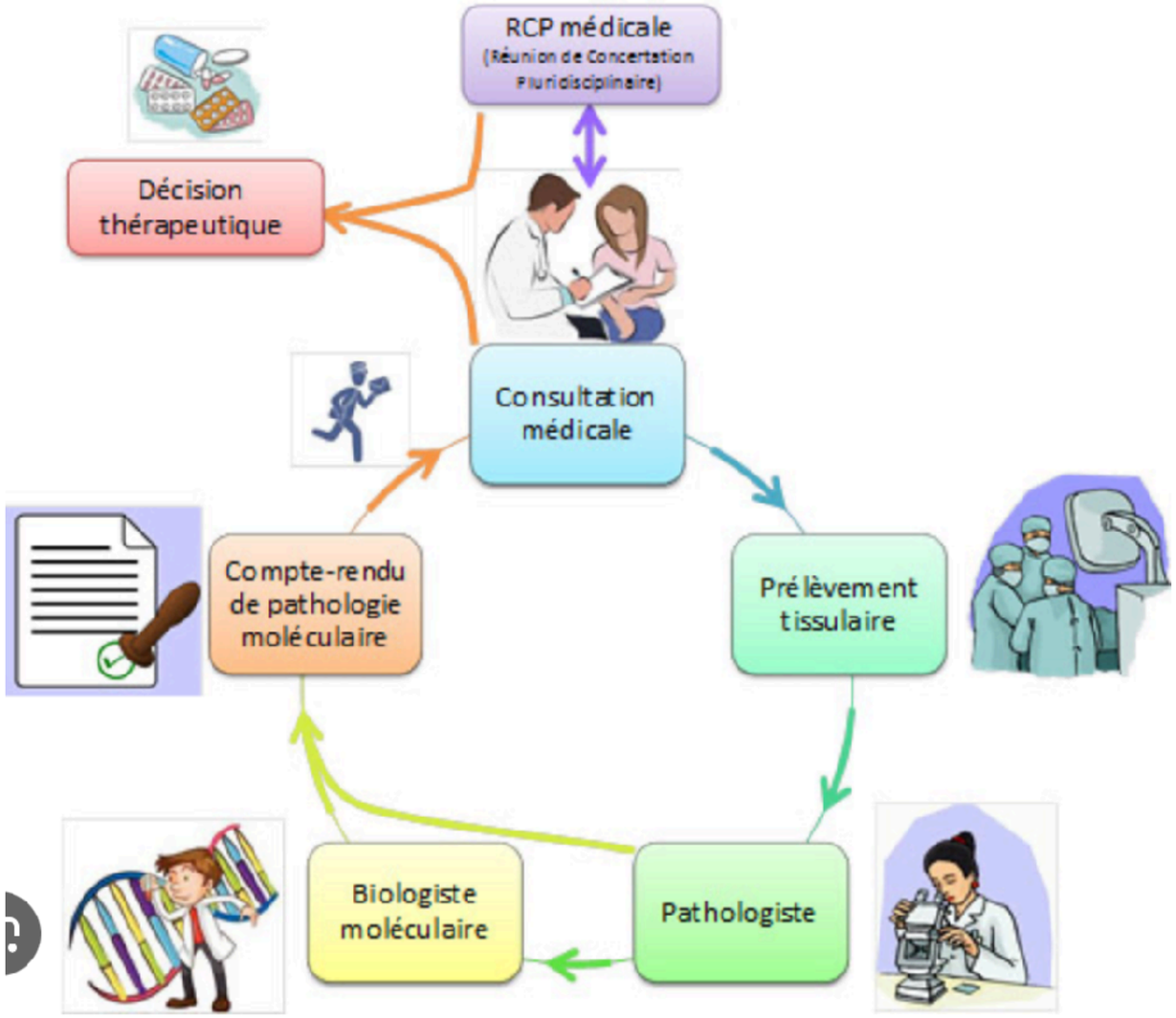
- Le cycle cellulaire se déroule en 4 phases
- Il fait l'objet d'un contrôle strict par des kinases dépendantes de cyclines CDK
- Dans les cancers du sein hormono-résistants, il y a surexpression de cycline D
  - Inhibition de la cycline D par prescription de Palbociclib (Ibrance*)
- Effets indésirables (≥ 10%, tous grades confondus) :
  - Leucopénie, thrombopénie, anémie
  - Fatigue, nausées, stomatite, infections, diarrhée
  - Alopécie
- Administration per os, 3 semaines sur 4
  - Contrôle de l'hémogramme avant chaque réintroduction du médicament.

L’éligibilité à une thérapie ciblée

Repose sur la mise en évidence, dans les cellules tumorales ou leur environnement, des « fameux » messagers extra-membranaires, recepteurs membranaires et cibles intra-cellulaires ; identifiables par des tests moléculaires

Nécessite donc une analyse de l’ADN des cellules tumorales (analyse des bio-marqueurs en génétique somatique), collecté par biopsie tumorale ou prélèvement sanguin (biopsie liquide)

28 plateformes de génétique moléculaire assurent un maillage territorial



Au-delà des tests moléculaires, le traitement éligible doit être validé par des essais cliniques



Vémurafénib :

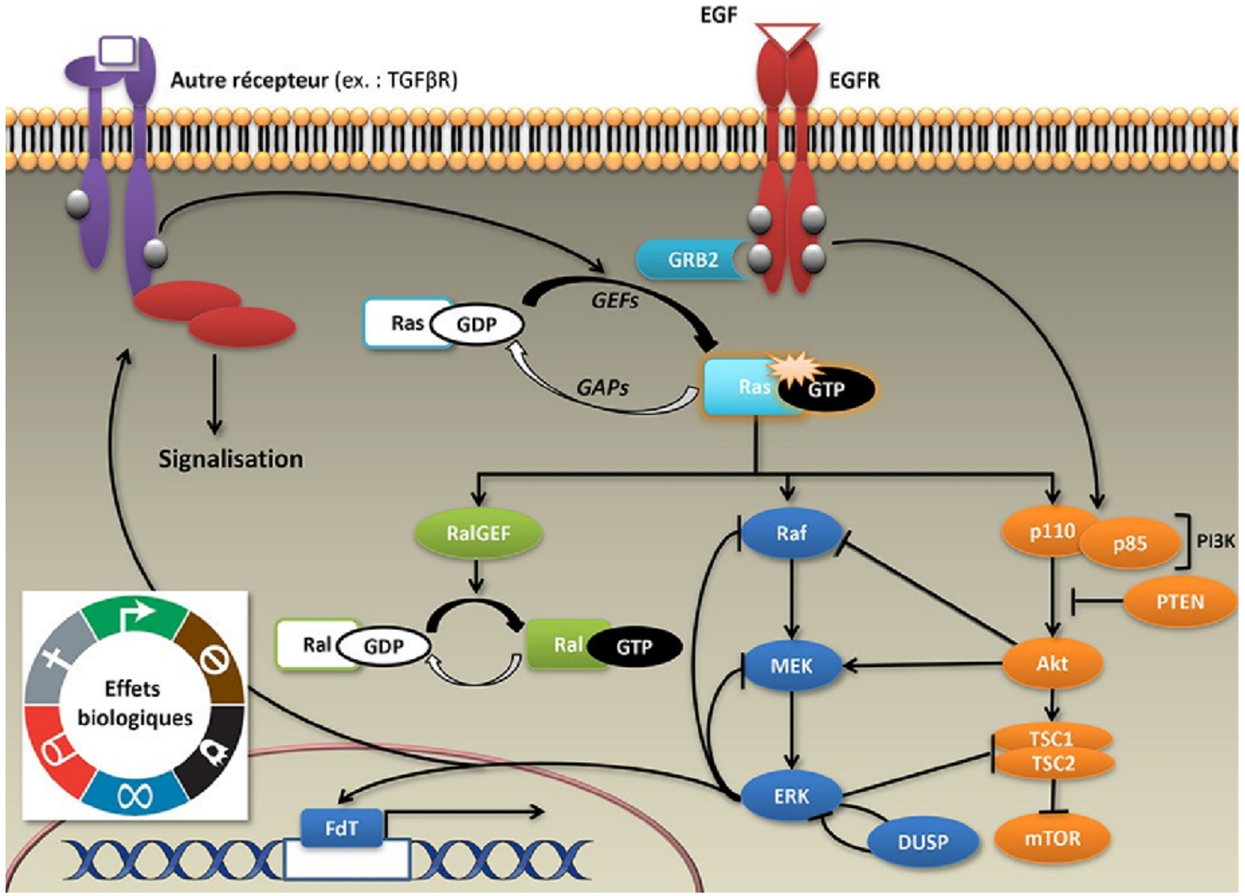
- Efficace dans le CCR avec mutation BRAF

- Inefficace dans le mélanome malin métastatique avec la même mutation!

Expression de EGFR

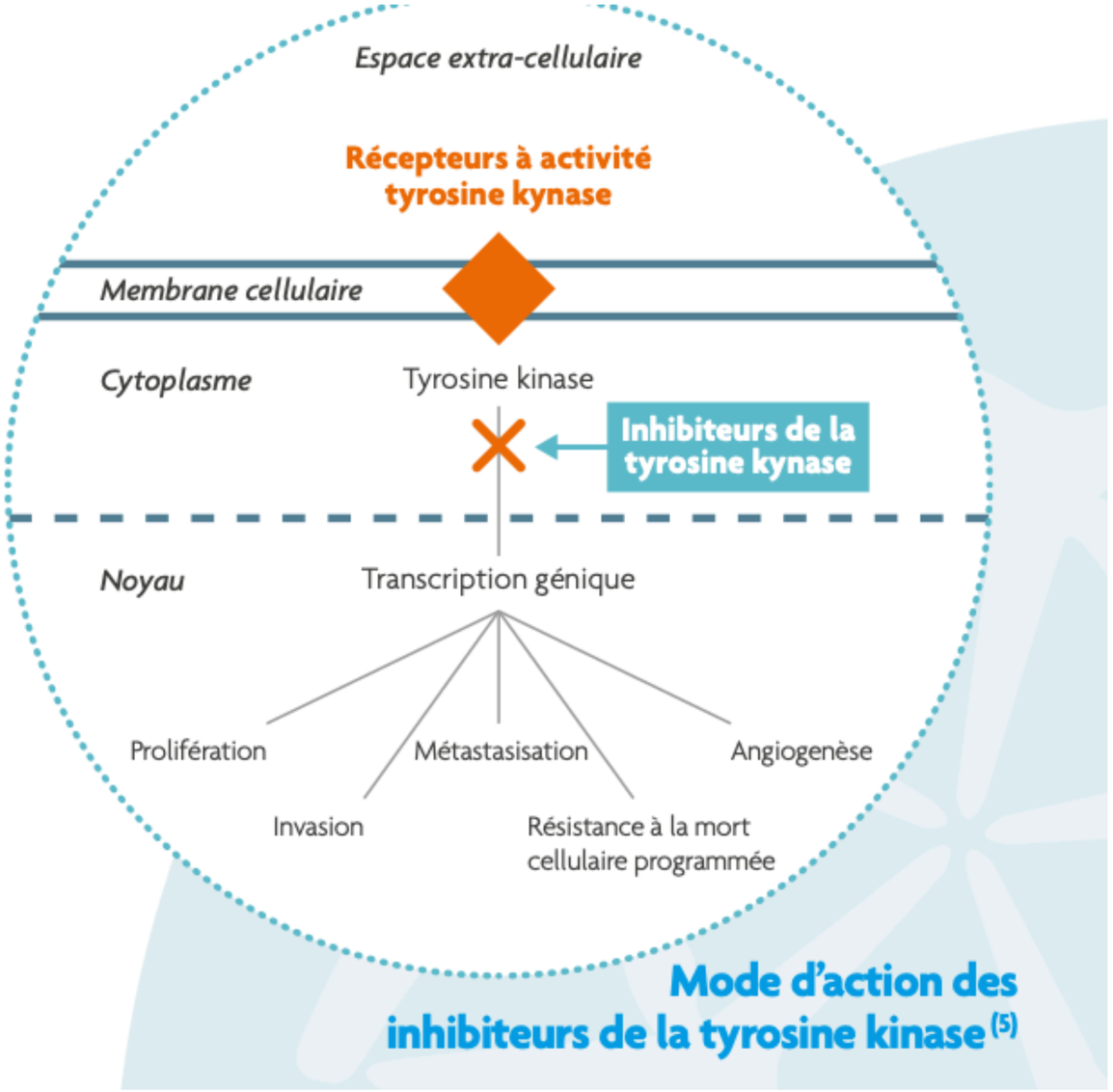
Dans certains cancers

- Cancer pulmonaire non à petites cellules : 40 à 80%
- Cancer malpighien ORL : 80 à 100%
- Cancer colo-rectal : 72 à 86%
- Cancer pancréatique : 30 à 50%
- Cancer du sein (HER-2) : 20%
- Cancer de l’estomac (HER2) : 15%



Ex. de EGFR
Protéine à activité tyrosine-kinase

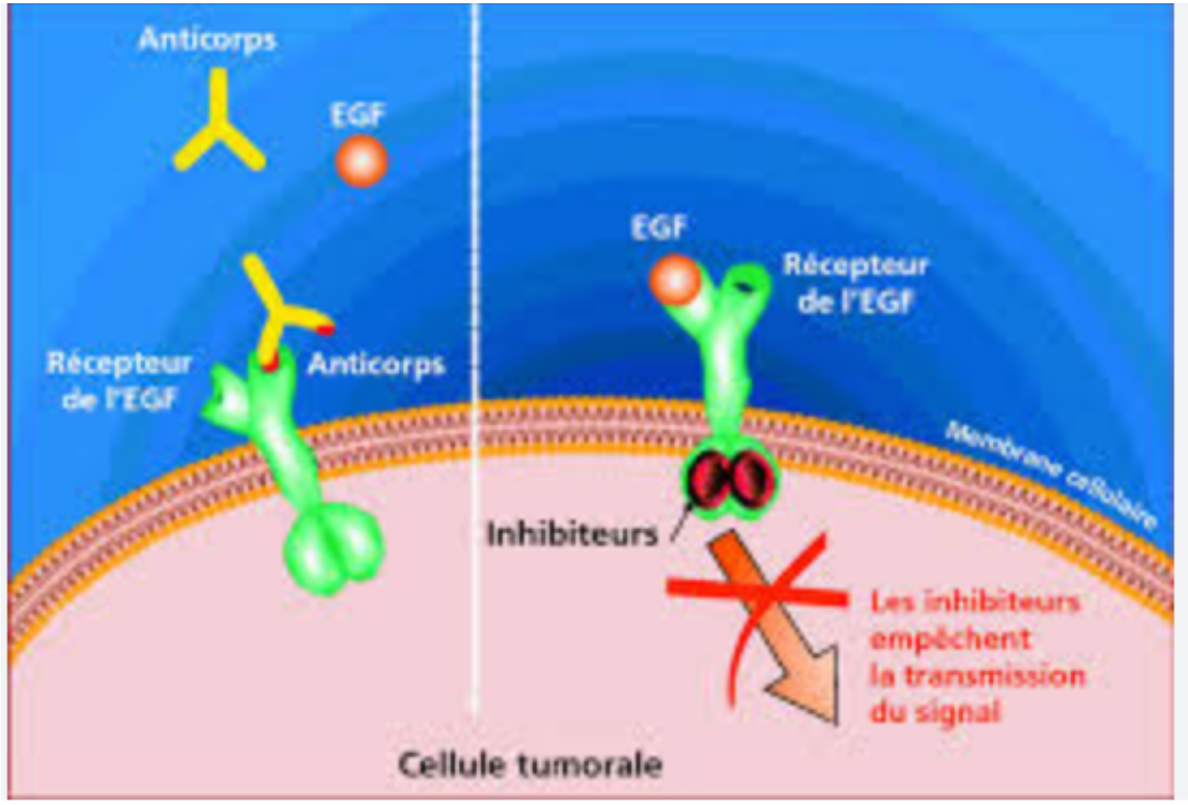
- Les mutations de ce récepteur sont donc retrouvées dans plusieurs types de cancer
- Traitement soit par :
  - des petites molécules : géfitinib, erlotinib, afatinib…
  - des grosses molécules ou ACM chimériques : cétuximab, panitumumab
- Dans le cancer du sein:
  - Trastuzumab (Herceptine), lapatinib.
- Dans le mélanome malin métastatique :
  - Inhibition intra-cellulaire de BRAF, mutée dans 60% des cas



Cancer bronchique non à petites cellules

Osimertinib (Tagrisso) TKI-EGFR

- En monothérapie, dans les cancers de stades IB-IIIA, en résection complète et mutation activatrice EGFR
- En monothérapie, en 1ère ligne, dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques avec mutations activatrices EGFR
- En association avec une chimiothérapie, en 1ère ligne dans les CBNPC métastatiques avec mutations activatrices EGFR.



Thérapies ciblées

Viennent renforcer les options thérapeutiques

Les thérapies ciblées, supposées épargner les tissus sains, ne sont pas dépourvues d’effets indésirables (EI) ; majoritairement réversibles. (quelques photos ci-dessous)



Cancer du sein avec HER2 surexprimé

Association de TC ou changement pour une petite molécule active

- Homologation de l'association Pertuzumab (Perjeta) - Trastuzumab (Herceptine) et Taxotère dans les cancers du sein avec HER2 surexprimé :
  - En situation néoadjuvante
  - En première ligne métastatique
- Homologation de l'association Xeloda (5FU oral) - Lapatinib (Tyverb voie orale) :
  - Lapatinib bloque la tyrosine kinase associée au récepteur HER2
  - Chez les patientes réfractaires, ayant déjà reçu anthracycline, taxane, trastuzumab

Cancer du sein localisé avec HER-2 surexprimé

Essai Katherine : quel traitement pré-opératoire ?

- 1486 Patientes. T1-T4, N0-N3, HER-2 surexprimé ; T1aN0 et T1bN0 exclus
  - CX néo-adjuvante (taxane) + trastuzumab, ≥ 9 semaines
  - Rtésidu tumoral invasif sur pièce opératoire : randomisation trastuzumab (T) vs trastuzumab emtansine TDM1 (T + DM1cytotoxique) pendant 14 semaines
- Suivi médian de 101,4 mois
  - SV sans maladie invasive à 7 ans : 80,8% dans le bras TDM1 vs 67,1% dans le bras Trastuzumab.

Thérapies ciblées (TC)

Suivi et gestion des effets indésirables/considérations générales

- Temps d'Accompagnement Soignant TAS

- Plan de prise ou carnet de suivi remis au Patient

- Communiquer au Patient, aux professionnels de santé de ville de premier recours (médecin traitant, IDE et pharmacien d'officine) les Contacts à joindre en Cancérologie



- Il est recommandé que les médecins prenant en charge le Patient pour d'autres pathologies (Ophtalmologiste, Cardiologue….) soient informés que celui-ci reçoit une TC

EI des TC

Définitions ou langage commun

- Très fréquents : affectent > 10 Pts sur 100 exposés au traitement
- Fréquents : 1 à 10 sur 100
- Peu fréquents : 1 à 10 sur 1000
- Rares : 1 à 10 sur 10000
- Très rares : < 1 sur 10000



Effets indésirables (EI)

- Les plus couramment observés :
  - Fatigue, nausées +/- vomissements : fréquents à très fréquents (> 10%)
  - Diarrhée
  - Toxicités cutanées, cardiaques ou hématologiques
- Certains EI (rénaux, cardiaques par ex.) ne sont pas immédiats. Dès lors, un suivi particulier, en complément du traitement, est d'emblée mis en place.
- D'autres s'effacent lentement après l'arrêt du traitement
- Certains dépendent de la cible visée par la TC, comme la toxicité ophtalmique

Les symptômes ci-dessous nécessitent une Cs sans délai

Médecin généraliste +/- Médecin spécialiste

- Oculaires : yeux rouges, douleurs, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue. La toxicité oculaire est fréquente.
- Dyspnée et oedèmes des membres inférieurs pour écarter une insuffisance cardiaque
- Éruptions cutanées : photos ci-dessous. La toxicité cutanée est fréquente
- Dyspnée, toux +/- fièvre
- Diarrhée de grade ≥ 2
- Stomatites : rougeur, douleur, aphtes. Les stomatites sont fréquentes.

Toxicités des TC

Mesures préventives +/- consultation spécialisée préalable ou au moindre doute

- Oculaires : hydrater les yeux avec des larmes artificielles ; si allongement des cils : coupe recommandée pour prévenir une irritation oculaire.
    - Le port de lentilles de contact est un facteur de risque aggravant
- Cardio-vasculaires : Cs spécialisée si sujet âgé (≥ 75 ans) ou porteur d'une maladie cardio-vasculaire
- Cutanées : peau propre et protégée ; éviter les crèmes grasses, les traumatismes locaux (chaussures serrées et/ou à talons, bricolage à risque)
    - Et soleil : fuir le soleil de midi, protection vestimentaire et port d'un chapeau, crème solaire avec indice de protection élevé ≥ 30 toutes les 2 heures
    - Prescription d'une tétracycline

Toxicité des TC

Mesures préventives +/- Cs spécialisée systématique ou au moindre doute

- Unguéales : coupe droite des ongles ; éviter les ongles trop courts. Éviter pédicurie et manucurie personnelles.
- Bucco-pharyngées :
  - Brosse à dents à poils doux
  - Utilisation d’eau bicarbonatée et de bains de bouche sans alcool
  - Soins dentaires adaptés
- Diarrhées : anti-diarrhéique à débuter si besoin ; dans tous les cas, hydratation régulière ≥ 2 l/j.

Folliculites

- Précoces (8-10 jours après le début du traitement)
- ± suppuratives
- Prise en charge :
  - Locale
  - Générale

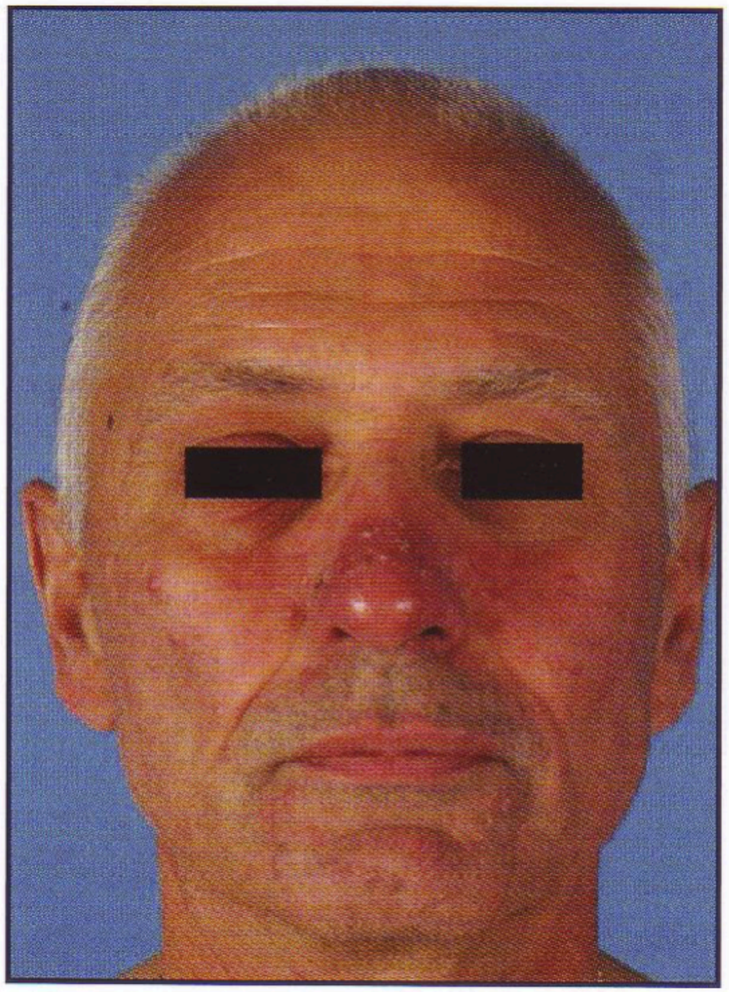


Figure 2 - Folliculite des zones séborrhéïques de faible intensité.

Folliculites

Prise en charge locale

- Antibiotiques : érythromycine (pommade ou gel)
- Toilette avec pain surgras
- Crèmes à base de cuivre ou de zinc
- dermocorticoïdes



Figure 3 - Folliculite des zones séborrhéïques avec éruption profuse.

Folliculites

Prise en charge générale

- Antibiothérapie :
  - Macrolide
  - Contemporaine de l'introduction de la TC
- Psychologique ++

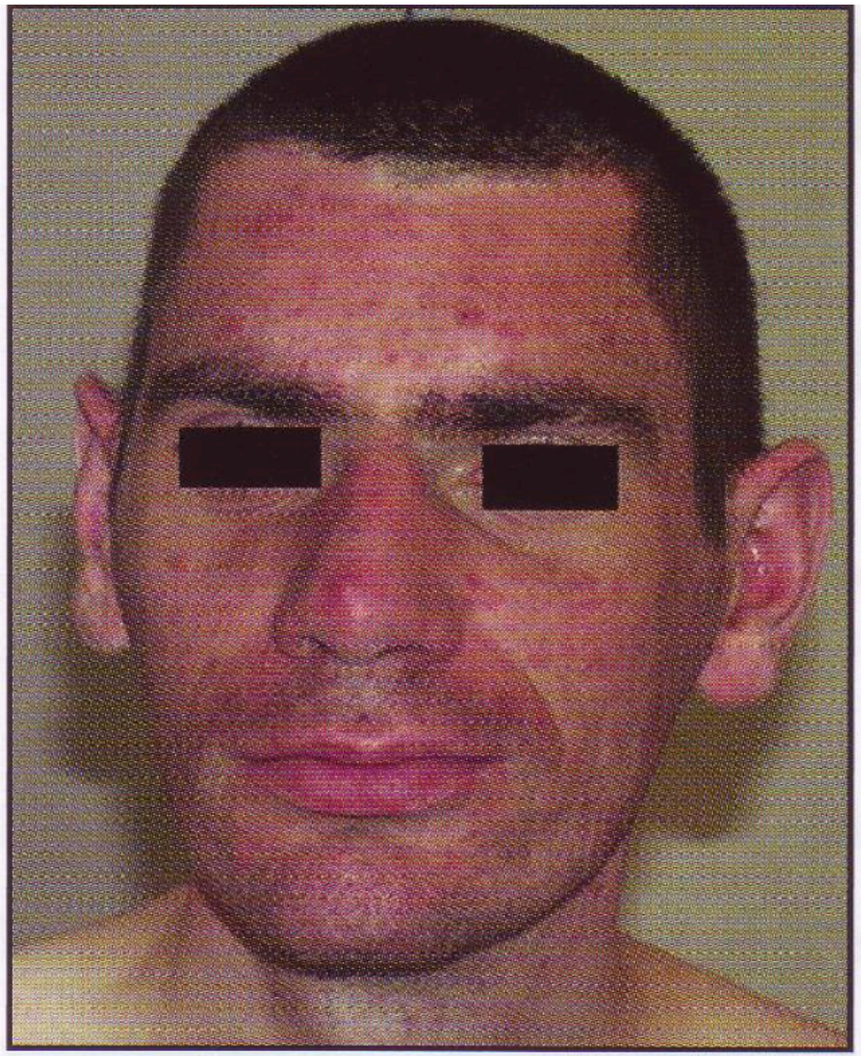
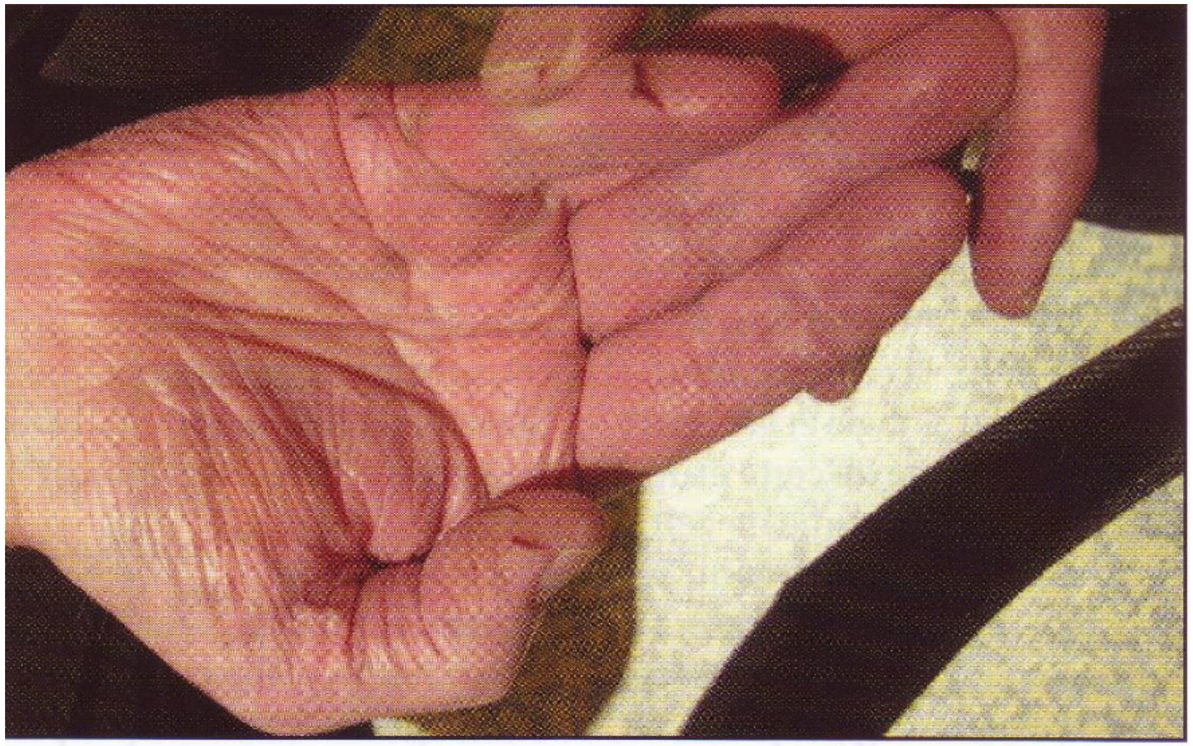


Figure 4 - Erythème du visage, souvent associé à la folliculite.

Xérose

Prise en charge

- Émollients (huile, baume)
- Pommade à base de vitamine A
- Dermocorticoïdes



igure 5 - Xérose au niveau de la main.

Paronychies

Traitement difficile, volontiers spécialisé

- 10 à 25% des Patients après 1 mois de traitement
- Inflammation des replis autour des ongles
- Impact souvent majeur dans la vie quotidienne : activités manuelles, port des chaussures
- Prise en charge :
  - Préventive : éviter (!) traumatisme, frottement ; opter pour le port de chaussures larges, ouvertes.



Figure 6 - Paronychie des ongles des orteils.

Modification des poils et cheveux

- Alopécie :
  - Après 2 à 3 mois de traitement
  - Dite « en bandeau »
  - Cheveux fins, secs, cassants

- Hypertrichose (pilosité envahissante) du visage, trichomégalie ciliaire (longs cils bouclés, rigides)

- Incidence : 90% au-delà de 6 mois de traitement

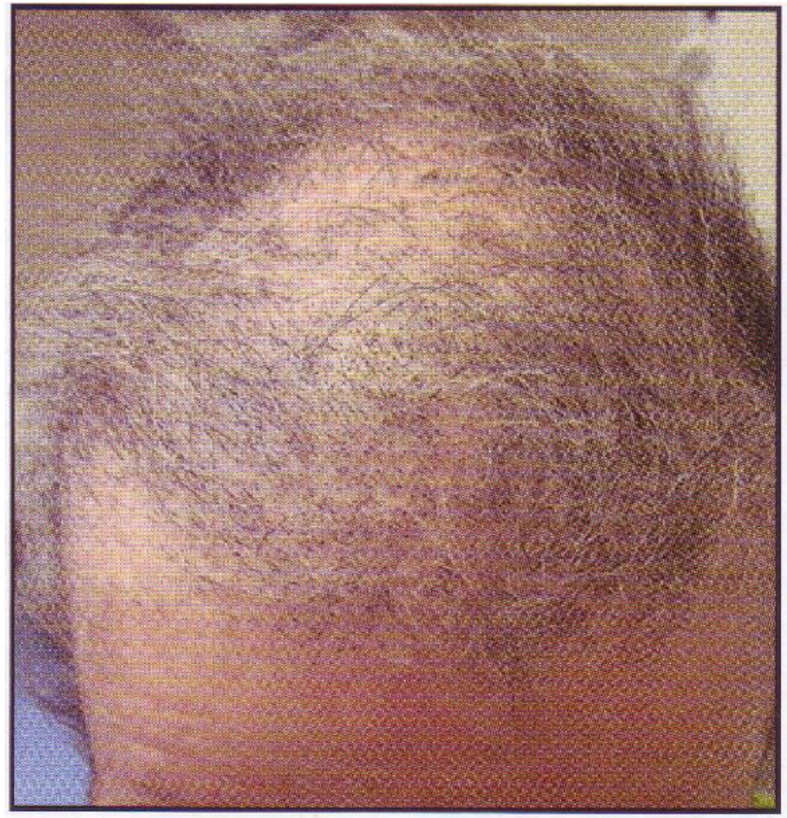
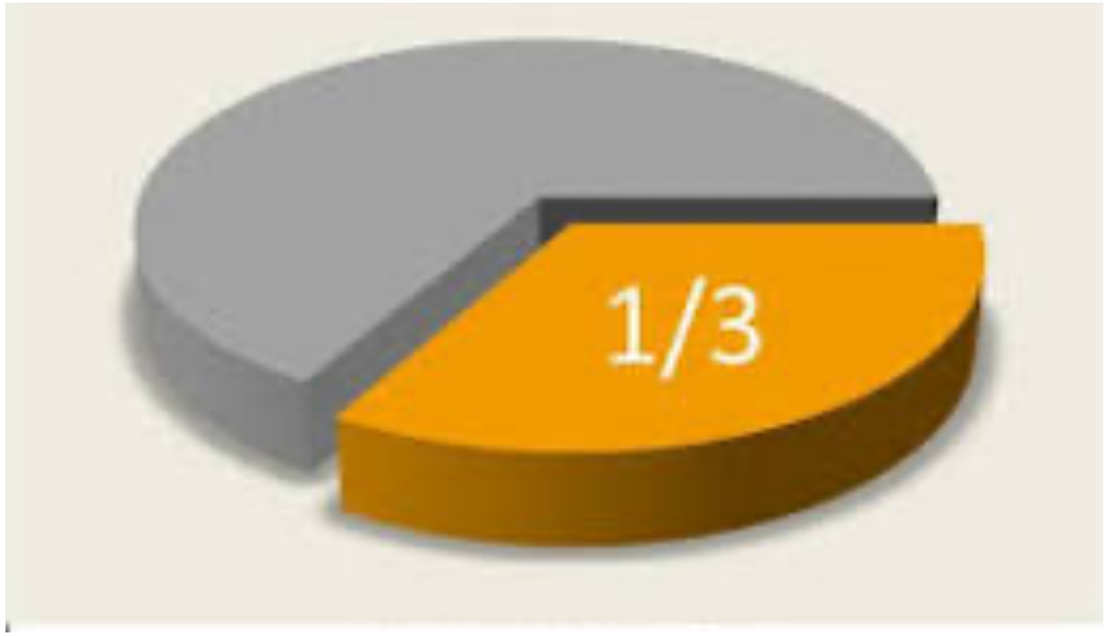


Figure 7 - Alopécie avec modification de la texture des cheveux.

Thérapies ciblées

Leur développement ne faiblit pas

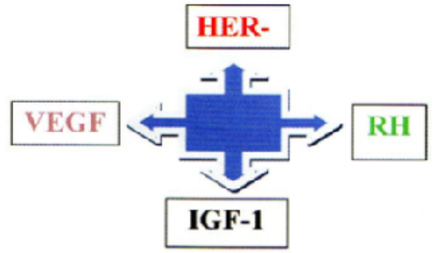
- Les premières thérapies ciblées sont arrivées dans les années 2000
  - Le trastuzumab dans le cancer du sein métastatique HER-2+
  - L’imatinib ou Glivec commercialisé en 2001
- 2020 : une cinquantaine
- 2024 : 1 médicament anti-cancéreux sur 3 est une TC



7.4.2.2 Les anti-angiogéniques

Angiogénèse physiologique et néo-angiogénèse

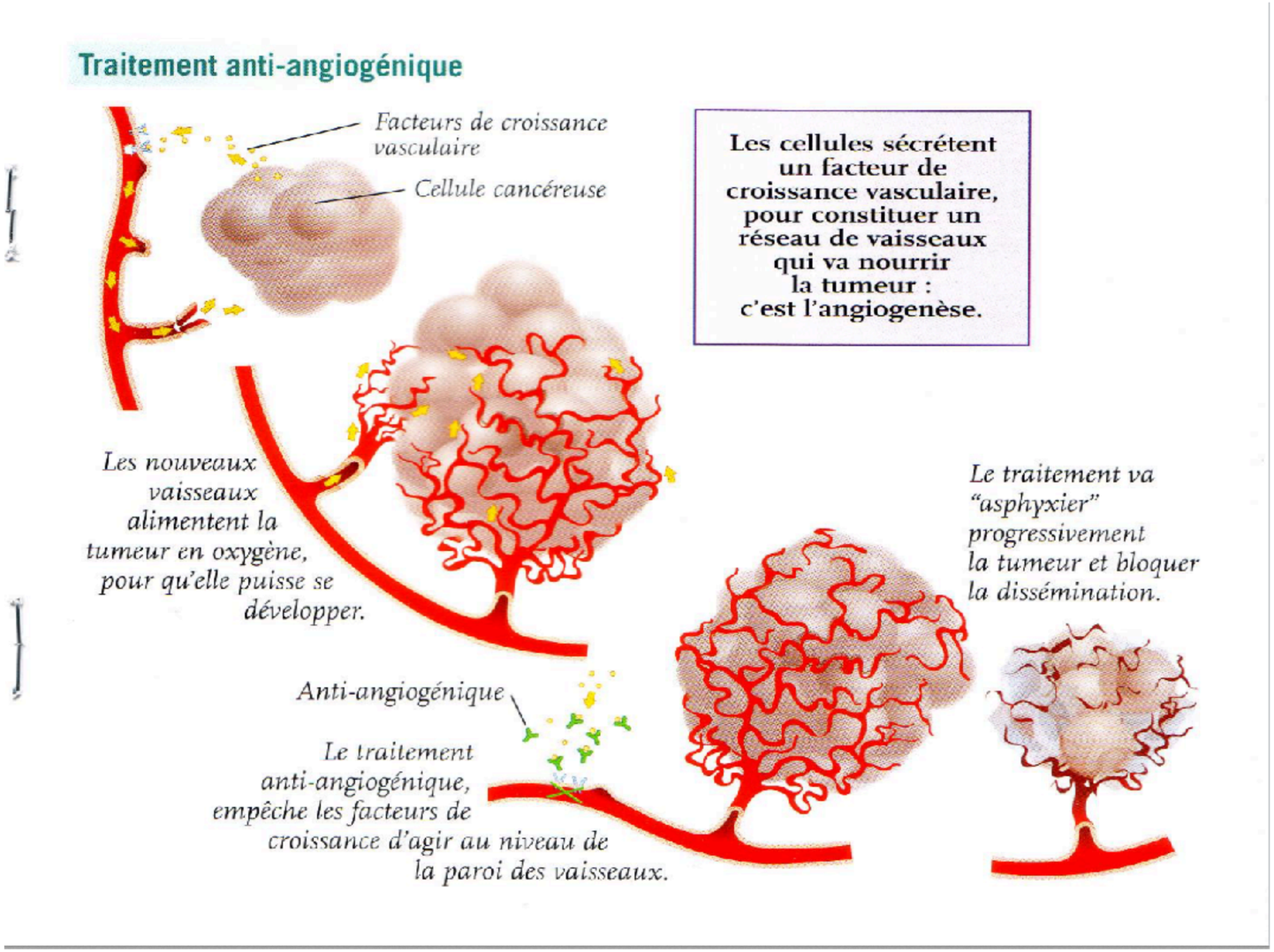
- L’angiogénèse ou développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux pré-existants
  - Processus normal dont le rôle est limité chez l’adulte sain, fondamental dans l’embryogénèse et le développement post-natal précoce.
- La néo-angiogénèse, hypervascularisation tumorale connue depuis plus d’un siècle
  - Indispensable au développement tumoral : croissance et métastases (J. Folkman 1971)
  - Néo-vascularisation sanguine et lymphatique, quantitative et qualitative (vaisseaux franchement anormaux)
  - Un médiateur-clé : le VEGF



Le VEGF

Le switch angiogénique et au-delà

- Jusqu'à 1-2 mm, la tumeur obtient ses nutriments par simple diffusion à partir des vaisseaux (Vx) sanguins et lymphatiques ; mais l'hypoxie pointe
- Au-delà, c'est le switch angiogénique, déclenché par l'hypoxie tumorale ; la cellule tumorale secrète du VEGF qui :
  - Assure la promotion des néo-Vx à partir de la circulation de voisinage
  - Facilite prolifération et dissémination métastatique
- Au niveau de la cellule tumorale : activation d'oncogènes, de voies de signalisation, mutation de gènes suppresseurs (p53) et appauvrissement en cytokines inflammatoires (impliquées dans la réponse immunitaire).



Les anti-angiogéniques bloquent le VEGF

Les anti-angiogéniques

Avastin

- Indications : plusieurs cancers métastatiques comme sein, ovaire, côlon…
- Administration IV : toutes les 2 ou 3 semaines
- Précautions d'emploi (1/2 vie de 17 à 21 jours) :
  - Délai ≥ 28 jours après chirurgie et cicatrisation complète
  - Arrêt du traitement ≥ 6 semaines avant chirurgie planifiée
  - Risque accru :
    - de perforation gastro-intestinale si diverticulite, ulcère gastro-duodénal, tumeur en place, carcinose péritonéale ou ATCD de RT abdomino-pelvienne.
    - d'accident thromboembolique artériel si âge > 65 ans et/ou ATCD d'accident thromboembolique.

Avastin

Effets secondaires/complications

- Perforation gastro-intestinale (2%)
- Hémorragie liée à la tumeur (10%) ; hémorragie mineure (épistaxis) fréquente
- Retards de cicatrisation
- HTA : jusqu'à 40%
- Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible
- Protéinurie (recherche systématique)
- Thrombo-embolies artérielles (y compris AIT, IDM, AVC) : 4,5%

Autres anti-angiogéniques

- Aflibercept (Zaltrap*) : VEGF-trap, homologué dans le CCRM en association avec une Cx de type FOLFIRI
- Sorafénib (Nexavar*) : action anti-angiogénique et inhibiteur multikinase
  - Indications : cancer du rein et CHC
  - ES : fatigue, mucite et diarrhée, rashs cutanés et syndrome mains-pieds, HTA, hypoglycémies, retards de cicatrisation et hémorragies
- Sunitinib (Sutent*) :
  - GIST, pTNE, cancer du rein avancé
- Attention aux interactions médicamenteuses

Anti-angiogéniques et chimiothérapie

Pourquoi ?

- La néo-angiogénèse se traduit par une artériolisation des néo-vaisseaux avec une pression sanguine intra-tumorale élevée et ses 2 conséquences :
  - Expulsion des cellules cancéreuses de la tumeur
  - Entrave à l'entrée de la chimiothérapie
- Les anti-angiogéniques créent « une fenêtre de normalisation vasculaire » qui facilite l'imprégnation de la tumeur par la chimiothérapie cytotoxique :
  - Effet « normalisateur » de l'angiogénèse puis véritable effet anti-angiogénique
  - D'où leur association initiale à la chimiothérapie (pour une meilleure diffusion intra-tumorale) puis leur utilisation en monothérapie (de maintenance) afin d'éviter la repopulation tumorale.

Chimiothérapie/biothérapies

Pourquoi ?

- Les modalités de croissance tumorale sont multiples
- Ces modalités sont de mieux en mieux reconnues, analysées
- Nous avons les moyens aujourd'hui de « ratisser large »
- L'union fait la force



7.5 Immunothérapie



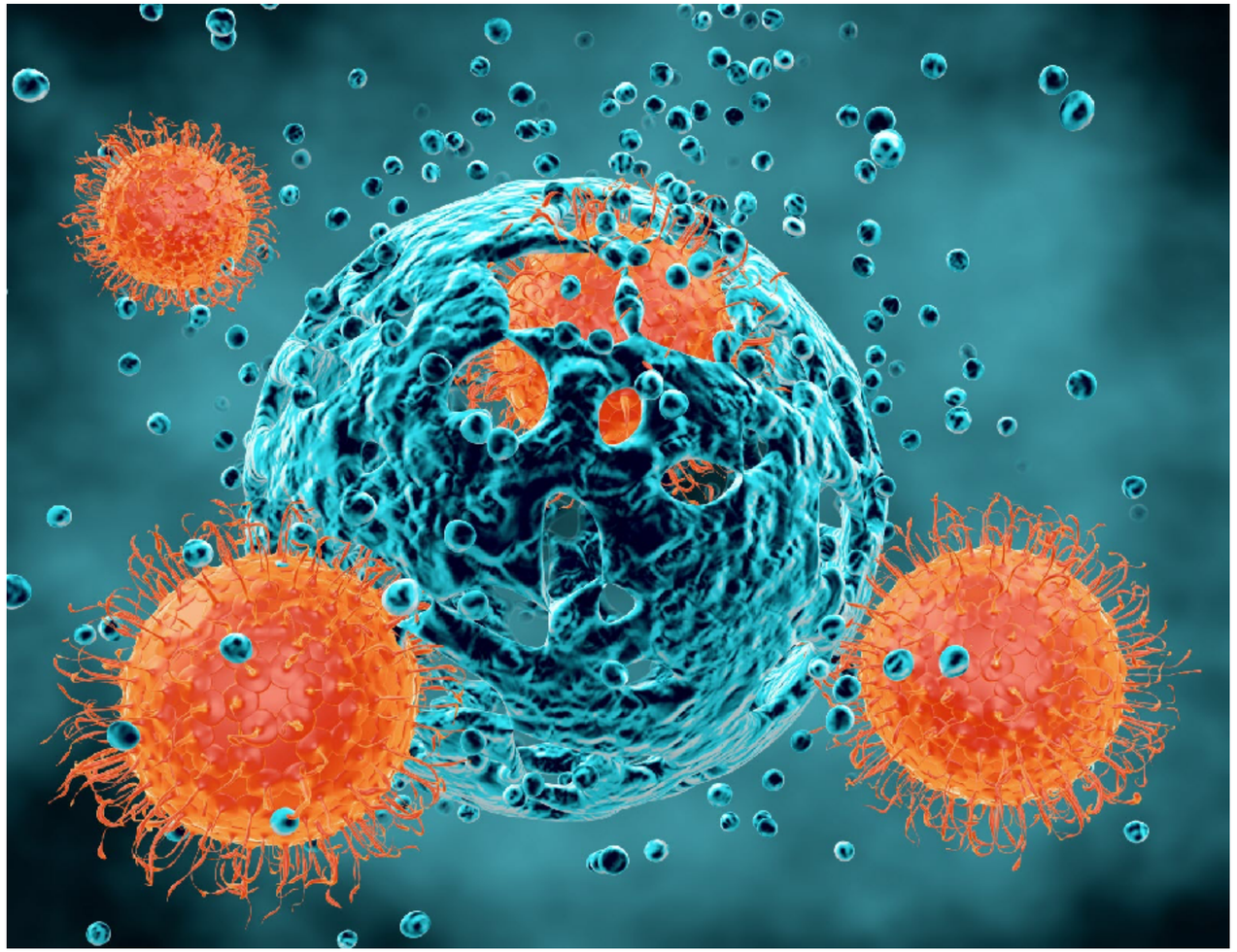
Libérer notre système immunitaire
- du cancer
- puis contre le cancer
sachant que « les cellules cancéreuses brouillent les signaux du système immunitaire »

Le cancer : la tumeur, son environnement dans l’organisme, ses interactions avec le système immunitaire

Immunothérapie

Système immunitaire :
Fonctionnement normal
Arguments en faveur du SI
Élimination, équilibre, échappement

Voies empruntées par les cellules cancéreuses
Réponses thérapeutiques



Notre système immunitaire

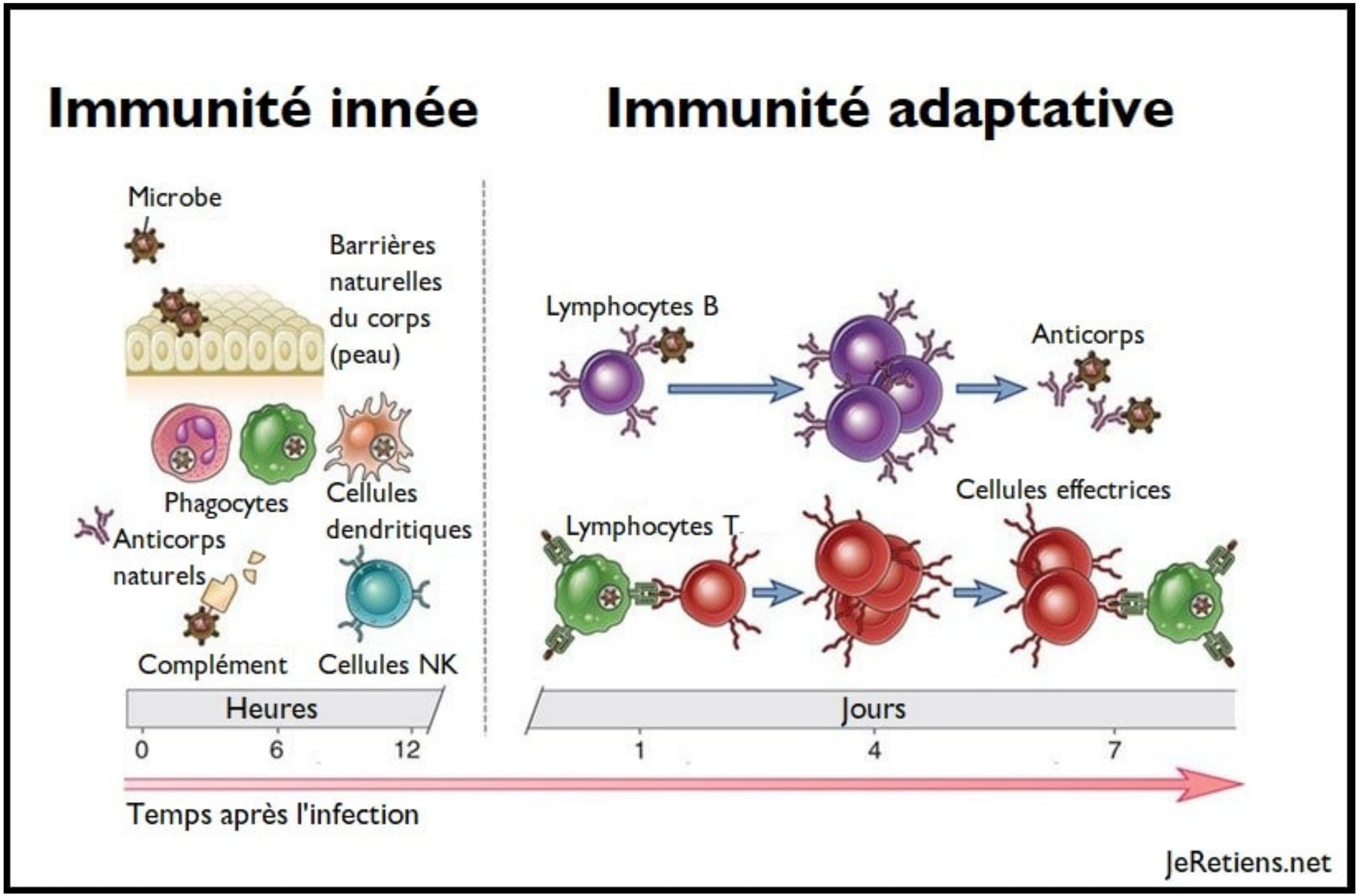
Fait la distinction entre :

- Les cellules et molécules qui appartiennent à notre organisme (« le moi »)
- Les cellules et molécules qui proviennent d'autres organismes (« corps étrangers ») contre lesquelles il doit se défendre
    - Sa première réponse est immédiate, non spécifique : c'est l'immunité innée
    - La deuxième vague, défensive, est plus ciblée, plus durable : c'est l'immunité adaptative.

Chronologie de la réponse immunitaire

À une agression par un agent pathogène (virus, cellule tumorale…)

- L’agent pathogène franchit la 1ère ligne de défense de l’organisme (peau, muqueuses)
- Les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (PN) repèrent les intrus sur le lieu de l’assaut et tentent de les éliminer en les avalant (phagocytose) : c’est l’immunité innée. Macrophages et PN communiquent entre eux pour « appeler des renforts », si nécessaire, via des messagers chimiques (cytokines et chimiokines)
- Les cellules dendritiques, un autre type de cellules sentinelles, repèrent aussi les intrus et les emmènent dans les ganglions pour les présenter aux lymphocytes B et T.
- Ces derniers sont désormais activés de manière spécifique contre cet agent pathogène. C’est l’immunité acquise ou adaptative.


Immunité innée
Immunité adaptative
Microbe
Barrières naturelles du corps (peau)
Phagocytes
Cellules dendritiques
Anticorps naturels
Complément
Cellules NK
Heures
0
6
12
Lymphocytes B
Anticorps
Lymphocytes T
Cellules effectrices
Jours
1
4
7
Temps après l'infection
JeRetiens.net

Arguments quant au rôle du SI

Avant l’ère de l’immunothérapie

- Dans le contrôle de la prolifération tumorale

- Arguments :
  - Expérimentaux
  - Épidémiologiques
  - Anatomo-cliniques



Arguments expérimentaux

La fréquence accrue de tumeurs spontanées chez les souris déficientes en cellules ou molécules clés de l'immunothérapie :
- adaptative : lymphocytes T/B, IFN…
- innée : les cellules NK



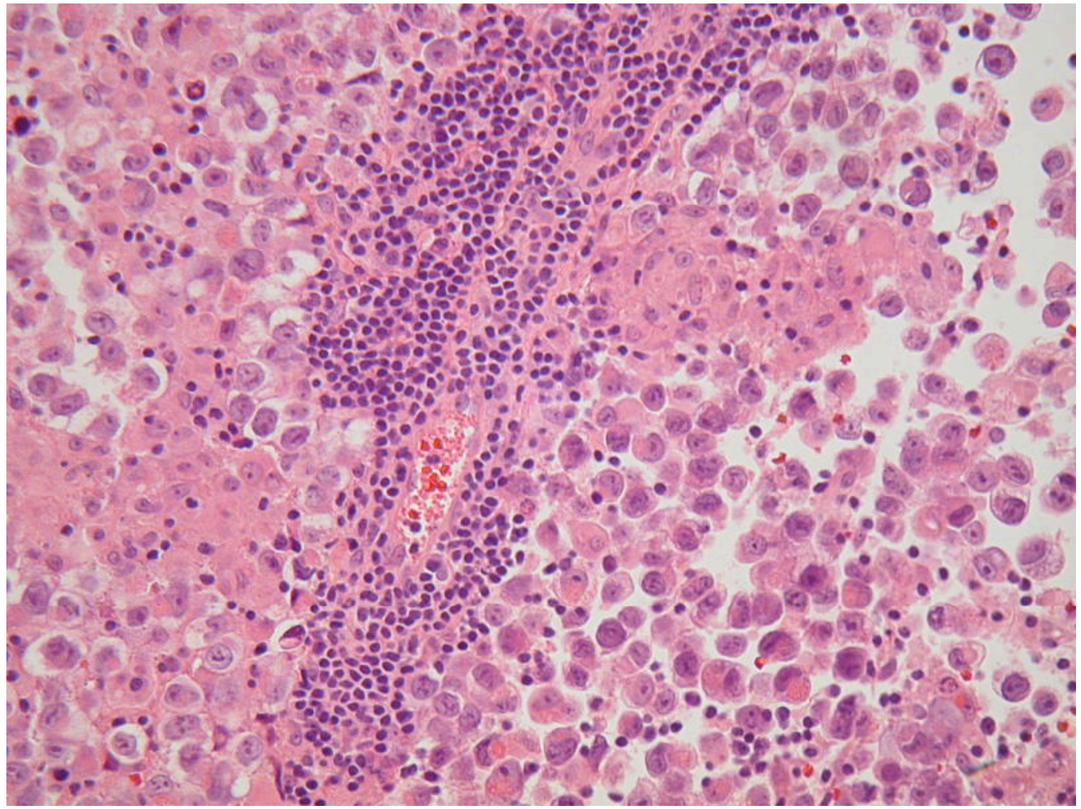
Arguments épidémiologiques

Chez les Patient(e)s présentant un déficit immunitaire :
- primaire : trisomie 21, ataxie - télangiectasie
- acquis : SIDA, Traitements immunosuppresseurs
→ incidence accrue de cancers viro-induits ou non.



Argument anatomo-clinique

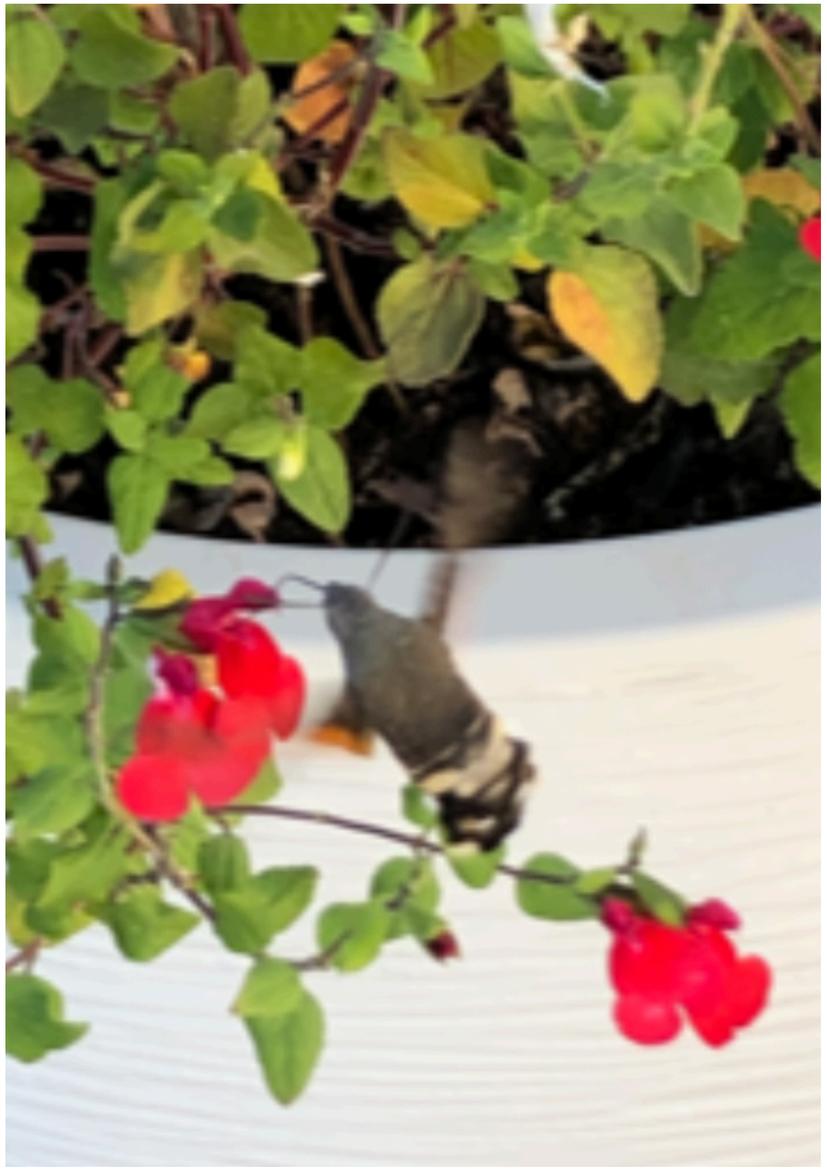
La corrélation, dans certaines tumeurs, entre l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire (immunitaire) péritumoral [TIL] et le bon pronostic.



Interactions

Cellules immunitaires - cellules cancéreuses

- Élimination
- Équilibre
- échappement



Élimination

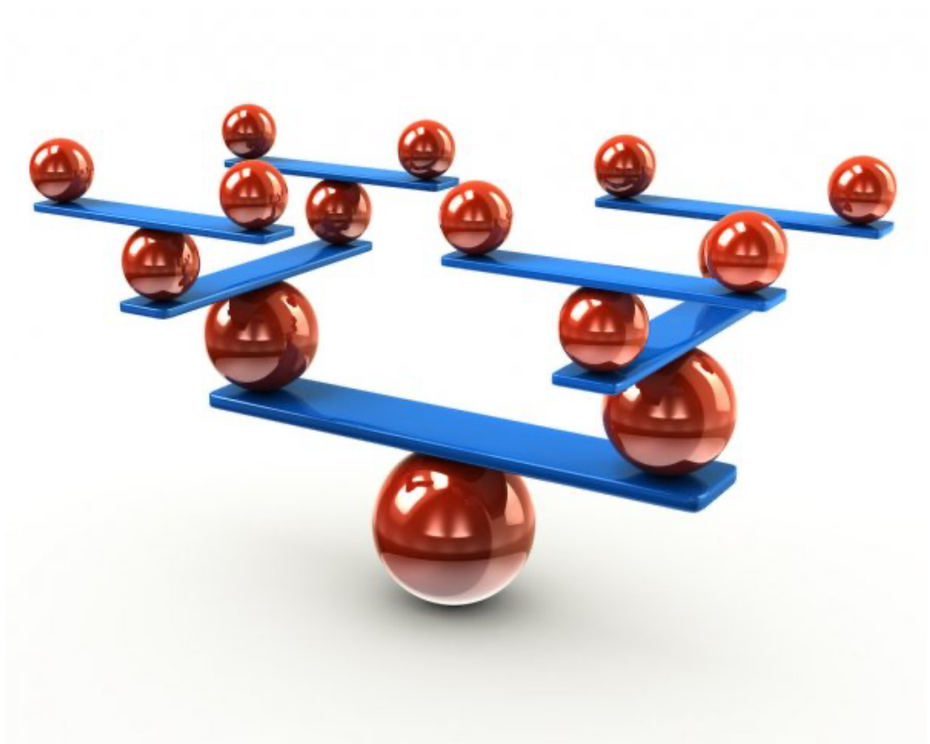
- Phase cellulaire infra-clinique : le SI détecte la présence de cellules tumorales et les élimine précocement, avant qu'elles ne deviennent cliniquement apparentes



- Si elles ne sont pas éliminées, on rentre dans la phase suivante dite d'équilibre

Équilibre

- Le SI maîtrise la prolifération des cellules tumorales, sans pour autant pouvoir les éliminer
- Le SI en exerçant, sur ces cellules, une pression sélective favorise l'émergence de clones faiblement immunogéniques (« cellules rebelles, roublardes, qui avancent masquées »)
- Cet état de latence peut durer des années avant qu'une tumeur devienne détectable.
    - Ne l'oublions jamais.



Échappement

- Les cellules tumorales acquièrent de nouvelles propriétés. Elles paralysent le SI empêchant leur reconnaissance, leur destruction

- Avec, à terme, l’émergence d’une tumeur cliniquement détectable.



Stratégies développées par la cellule tumorale pour échapper au contrôle immunitaire ?

- Non présentation de l'AG tumoral (interné dans la cellule)
- Production de protéines immuno-suppressives : TGFß, IL10, BCL2
- Expression d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI), protéines situées à la surface du lymphocyte T et qui régulent son activité en intensité et durée.
  - 2 sont particulièrement visés : CTLA-4 et PD-1



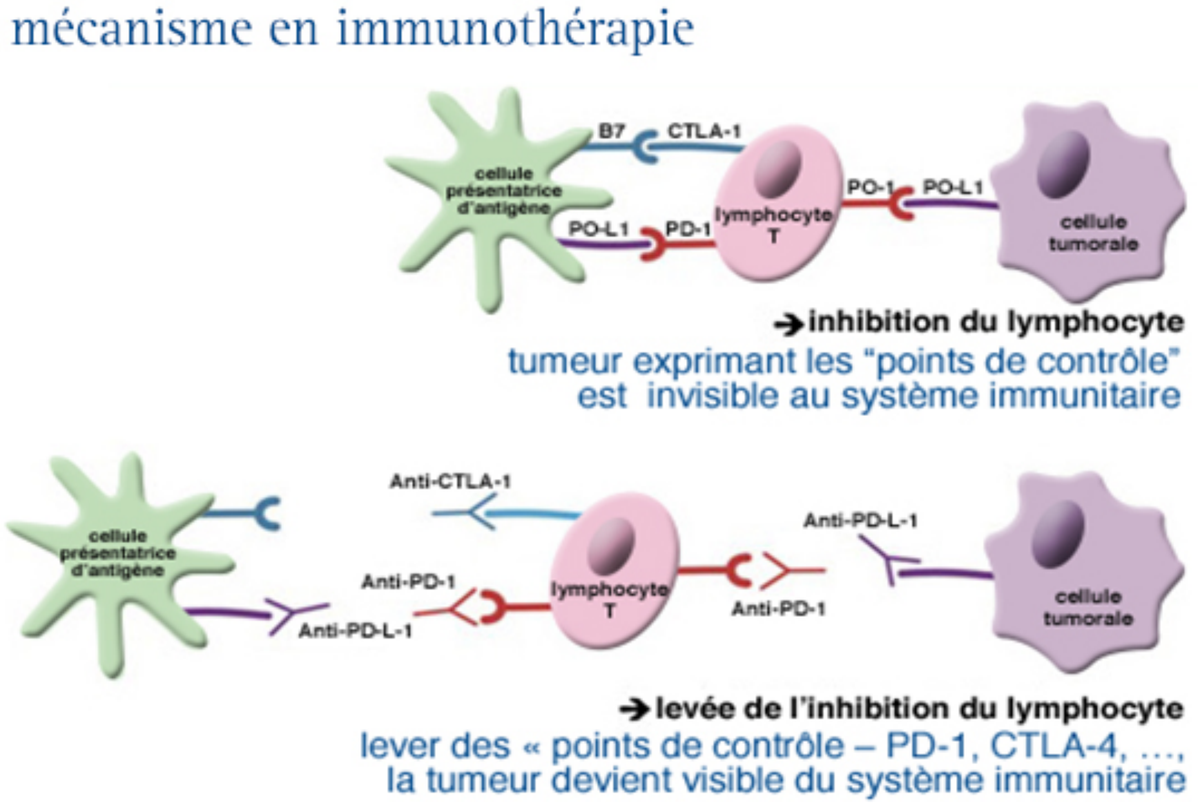
Stratégies d’activation des défenses de l’organisme

Ou comment « reprendre la main »

- L’immunothérapie non spécifique stimule, via des cytokines, l’activité du système immunitaire (sans cibler spécifiquement la tumeur) :
  - IL2 et cancer du rein avancé
  - Interféron alpha 2b et certaines formes de leucémies, lymphomes, mélanomes
  - Administration locale du BCG dans les cancers de vessie.
- La thérapie cellulaire ou injecter au Malade certaines de ses cellules immunitaires préalablement prélevées et manipulées en laboratoire pour agir contre les cellules cancéreuses. Ces cellules modifiées ou CAR-T sont utilisées :
  - Dans certains types de leucémies et lymphomes
  - D’autres indications sont en cours d’étude
- Les immunomodulateurs

Les immunomodulateurs

Ou comment lever l'inhibition exercée par les cellules cancéreuses sur le lymphocyte T par le développement d'anticorps monoclonaux particuliers



Les immunomodulateurs

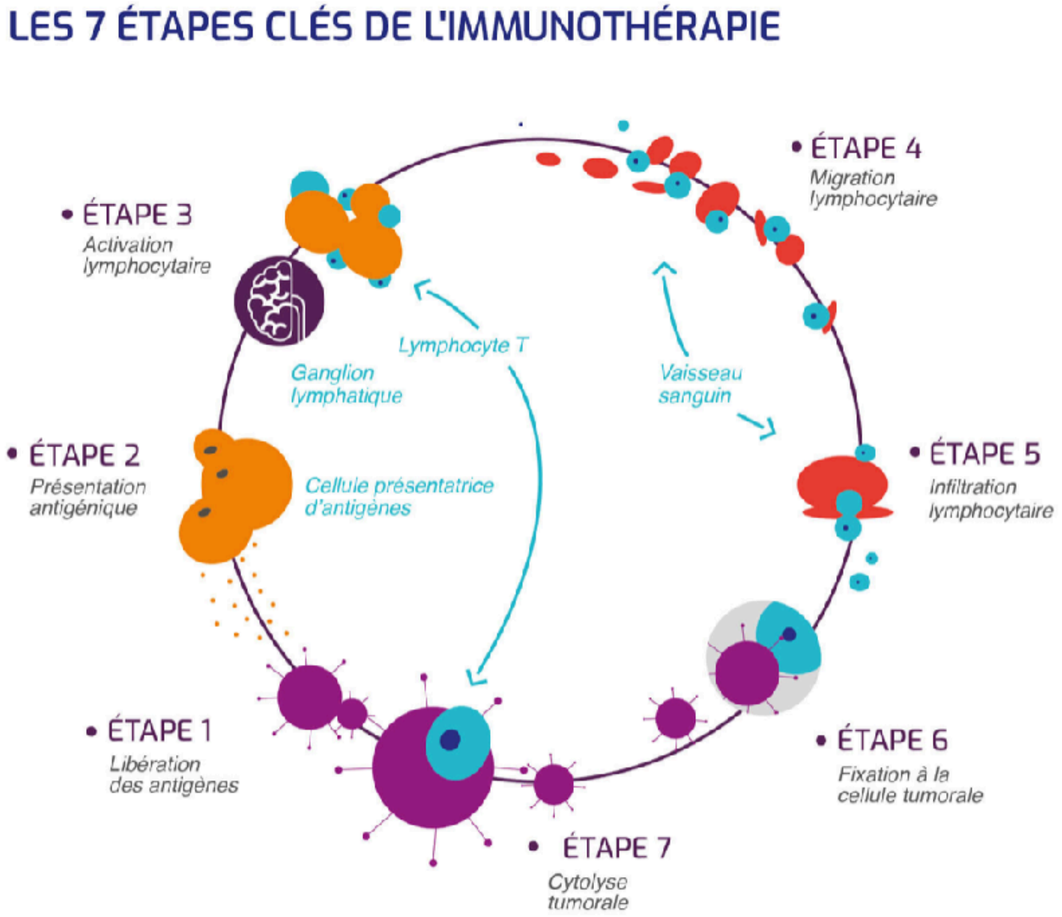
Le rétablissement des capacités fonctionnelles des lymphocytes T se traduit par une amélioration très importante de la maladie chez 20-30% des Malades souffrant de mélanomes avancés, certains cancers pulmonaires, de cancers du rein, de cancers colo-rectaux et des voies urinaires, de cancers ORL ou de cancers du sein « triple négatif »



Les immunomodulateurs

Pour en citer quelques-uns…

- Ipilimumab : inhibiteur de CTLA-4
- Nivolumab et Pembrolizumab : anti—PD-1
- Azetolizumab et Avelumab : anti-PDL1



Tolérance globale

Toxicité de grades 3-4 : 10%
Arrêts de traitement pour effets indésirables (EI) : 5%
EI volontiers imprévisibles, à tout moment pendant le traitement, voire après.
Réversibles par corticothérapie.



Les manifestations indésirables

De nature immunologique (IRAE)

- Touchent 30 à 90% des Patients traités ; potentiellement graves et imprévisibles
- Surviennent dès l'instauration du traitement jusqu'à plusieurs mois après sa fin
- L'activité immunitaire associée à ces traitements entraîne une perte de tolérance immunitaire qui ne se limite pas à la tumeur ; avec apparition de manifestations inflammatoires, pouvant toucher tous les organes
  - Le plus souvent : peau (rash, prurit, vitiligo), glandes endocrines (thyroïdite et hypophysite), côlon et foie, poumon (pneumopathie), appareil locomoteur (polyarthrite, myosite)
  - Plus rarement : système nerveux (encéphalite, méningite, neuropathie), reins, coeur (myocardite), yeux (uvéite)

Immunothérapie et manifestations indésirables

CAT et cas particulier des myocardites

- Grade 1 : surveillance +/- traitement symptomatique
- Grade 2 : corticothérapie à fortes doses
- Gardes 3-4 : arrêt temporaire ou définitif du traitement
- Cas particulier des myocardites : incidence 1% mais mortalité 40-50%
  - Généralement précoces par rapport à la mise en route du traitement
  - Y penser devant des signes cardio-vasculaires (dyspnée, douleur thoracique, syncope, lipothymie) ou musculaires (ptosis, myosite, myasthénie)
    - Hospitalisation urgente.

Immunothérapie

Aujourd’hui

- Dans les cancers avancés
- À des stades plus précoces :
  - En association à un autre traitement, comme une chimiothérapie
- Et demain : dans tous les cancers et à tous les stades (même les plus précoces) ?



7.6 Soins de Support

Définitions

- Ou le soutien apporté au Malade, dans son parcours personnel
  - Différents des Soins palliatifs
- Les soins de support reposent sur des expertises paramédicales coordonnées par le Cancérologue
- Les soins palliatifs supposent d'intégrer une seconde expertise médicale, complémentaire de celle de l'Oncologue



Soins de support

Définitions

- Ou une prise en charge optimisée, gage d'une meilleure observance aux traitements spécifiques :
  - Correction des effets indésirables (ex. Cs d'algologie…..)
  - Amélioration de l'hygiène de vie, de la santé physique et mentale
  - Réduction des inégalités psycho-sociales

- Ou l'ouverture d'une nouvelle voie thérapeutique en s'intéressant davantage au Patient (« la Proie ») et pas seulement à la tumeur (« le Prédateur »)

- Mais encore…

Soins de support

Définitions

- Sont aussi un traitement spécifique du cancer comme en témoignent les bénéfices validés en termes de Survie de l'activité physique adaptée ou de l'adaptation nutritionnelle

- Sortons du « tout médicament »

- Mieux traiter le cancer (Prévention secondaire) et la Personne malade (prévention tertiaire) tout en respectant ses valeurs et préférences.



Soins de support

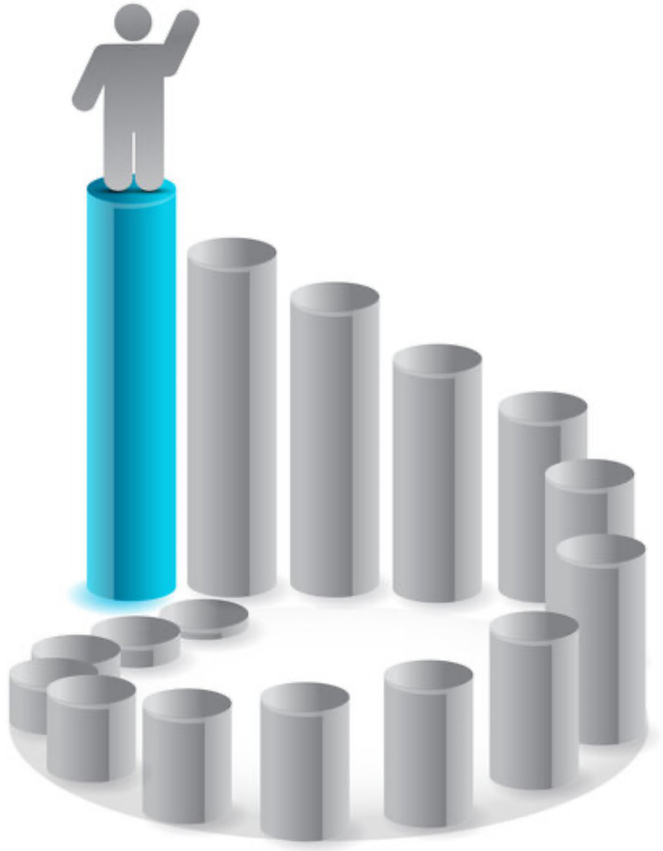
Qu’y-a-t-il dans ce panier ?

- Prise en charge de la douleur
- Prise en charge diététique et nutritionnelle
- Prise en charge psychologique
- Prise en charge sociale, familiale et professionnelle
- Activité physique adaptée
- Onco-fertilité
- Onco-sexualité



Socle des soins de support défini par la DGOS en 2017

- Prise en charge de la douleur, nutritionnelle, sociale et psychologique
- Activité physique adaptée, le soutien psychologique des Proches, l'oncosexologie et les techniques antalgiques de recours
- Socle ainsi déployé dans les établissements traitant les cancers.



Les progrès en soins de support ont suivi ceux de l'oncologie

7.6.1 La douleur « n’est jamais loin »

Ses causes

- La tumeur : par contact, compression ou envahissement d’une zone anatomique sensible
- Les examens médicaux et soins nécessaires au diagnostic et au suivi de la maladie : prélèvements, injections, pansements…
- Les traitements spécifiques eux-mêmes, locaux ou généraux.



Prise en charge de la douleur : CONSTANTE

Mécanismes

- Douleurs nociceptives, déclenchées par une agression de l'organisme (traumatisme, infection, inflammation, maladie…). Les nocicepteurs sont présents dans tout l'organisme. Sollicités par une action nocive pour l'organisme, ils transmettent le message au système nerveux central.
    - Traitement antalgique classique avec ses 3 paliers (1= paracétamol, 2= codéine, 2.5= tramadol, 3= morphine)
- Douleurs neuropathiques, consécutives à des lésions du système nerveux périphérique (par exemple : section d'un nerf, neuropathie diabétique) ou central (traumatisme de la moelle épinière, hernie discale) ; parfois séquellaires d'un traitement du cancer
    - Brûlures, décharges électriques, picotements, fourmillements
    - Sensibles aux anti-dépresseurs, anti-convulsivants ; aux antalgiques de palier 3 (Oxycontin)
- Douleurs psychogènes : douleurs non classables dans les deux premières catégories, non expliquées par des investigations médicales poussées.

Prise en charge de la douleur

Évolution dans le temps

- Aigüe : courte durée (quelques heures à quelques semaines).
  - Disparition à l'élimination de la cause
- Chronique :
  - Durée ≥ 3 mois, même sous traitement antalgique
  - Persistance possible malgré la disparition de la cause
- Les douleurs nociceptives peuvent être aigües ou chroniques. Les douleurs neuropathiques sont souvent chroniques.
- Le recours à un Algologue est généralement nécessaire
- La lutte contre la douleur doit rester une priorité à toutes les phases de la maladie, y compris les phases de surveillance et « d'après cancer ».

Les douleurs au-delà du cancer

Des mois voire des années après la guérison : à forte composante neurogène.

- Le système nerveux central amplifie la douleur en réponse à des stimuli normalement non douloureux
- Rançon de traitements spécifiques de + en + actifs, avec une prévalence de 30% chez les Patients guéris de leur cancer ; douleurs modérées à fortes dans 25% des cas
- À ne pas banaliser car sources de détresse psychologique, de diminution des activités et relations sociales, de perte de motivation.

7.6.2 Nutrition et cancer

La dénutrition est un problème :

- Fréquent : ≥ 40% des Patients atteints de cancer sont dénutris, avant même le début des soins
- Grave : cause majeure de morbidité et mortalité
- 20% = le % de Patients dénutris dont la dénutrition est la seule cause de décès
- Jusqu'à 80% des Personnes atteintes des formes de cancers les plus avancées et de certains cancers (comme les cancers ORL) peuvent être dénutries



Sa prise en compte est capitale devant :

- L'augmentation de la population âgée
- L'intensité des soins
- La durée croissante de la prise en charge

Facteurs de dénutrition

Multiples, +/- associés

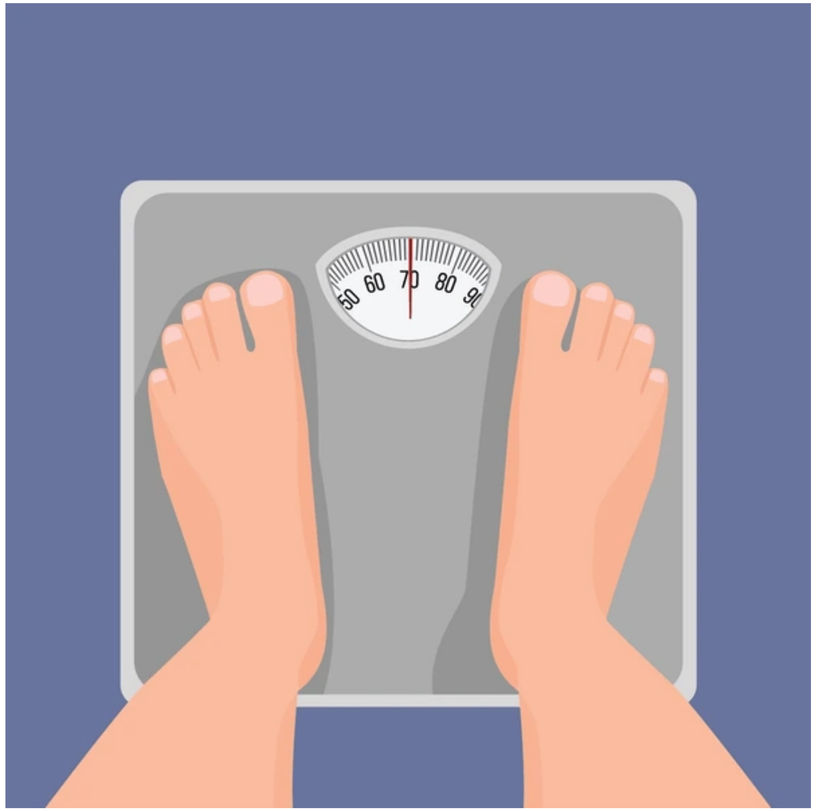
- Réduction des apports alimentaires : perte d'appétit, du goût en lien avec la maladie (atteinte hépatique), le traitement
- Augmentation des dépenses énergétiques liée à l'inflammation qui accompagne la croissance tumorale
- Problèmes bucco-dentaires (ORL)
- État dépressif réactionnel et « décrochage » familial, social.



Risques

Liés à la dénutrition

- Gêner le bon déroulement du traitement spécifique
- Augmenter la toxicité des traitements et le risque de complications post-opératoires
- Syndrome dépressif
- Augmenter la morbidité (infections) et la mortalité

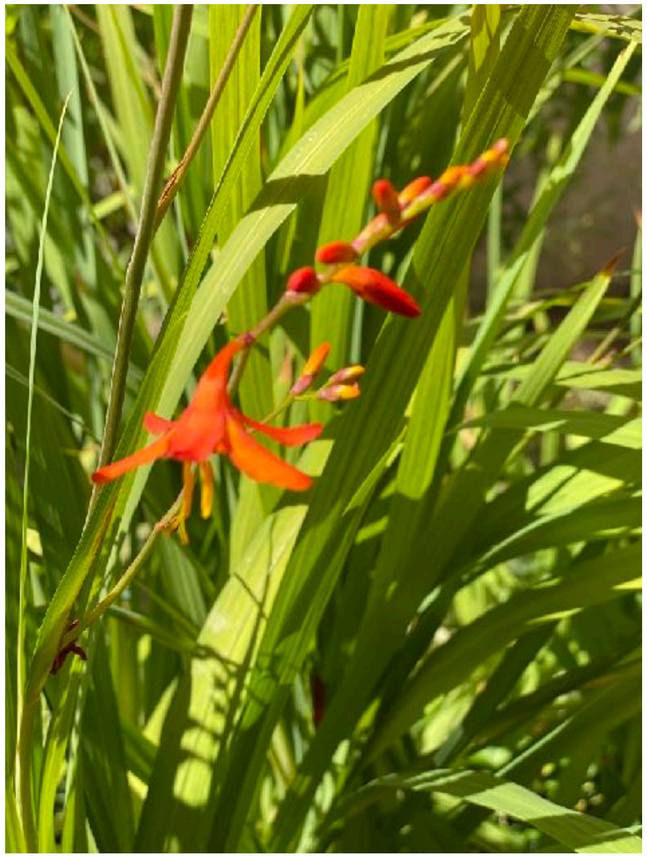


Le maintien d’un équilibre protidique,
dont l’albuminémie est un excellent reflet,
est essentiel à une bonne distribution pharmacologique des médicaments

Diagnostic de dénutrition

Paramètres d'évaluation

- Perte pondérale (PP) : poids habituel (kg) - poids actuel (kg)/pois habituel (kg)
  - Indice de masse corporelle (IMC) = poids (kg)/taille (m^2)
- Dénutrition modérée (≥ 1 des paramètres suivants) :
  - PP ≥ 5% et ≤ 10% en 1 mois ou ≥ 10% et ≤ 15% en 6 mois par rapport au poids habituel avant la maladie
    - 17 < IMC < 18,5
- Dénutrition sévère :
  - PP > 10% en 1 mois ou > 15% en 6 mois par rapport au poids habituel avant la maladie
    - IMC ≤ 17



Prise en charge spécifique par Diététicien(ne) +/- Médecin nutritionniste

7.6.3 Prise en charge psychologique

Objectifs

Accompagner le(a) Malade face à la maladie

Le(a) soutenir dans les difficultés individuelles et familiales qu'il traverse

Elle fait partie intégrante de l'offre de soins

Assurée par des Spécialistes : Psychiatres, Psychologues

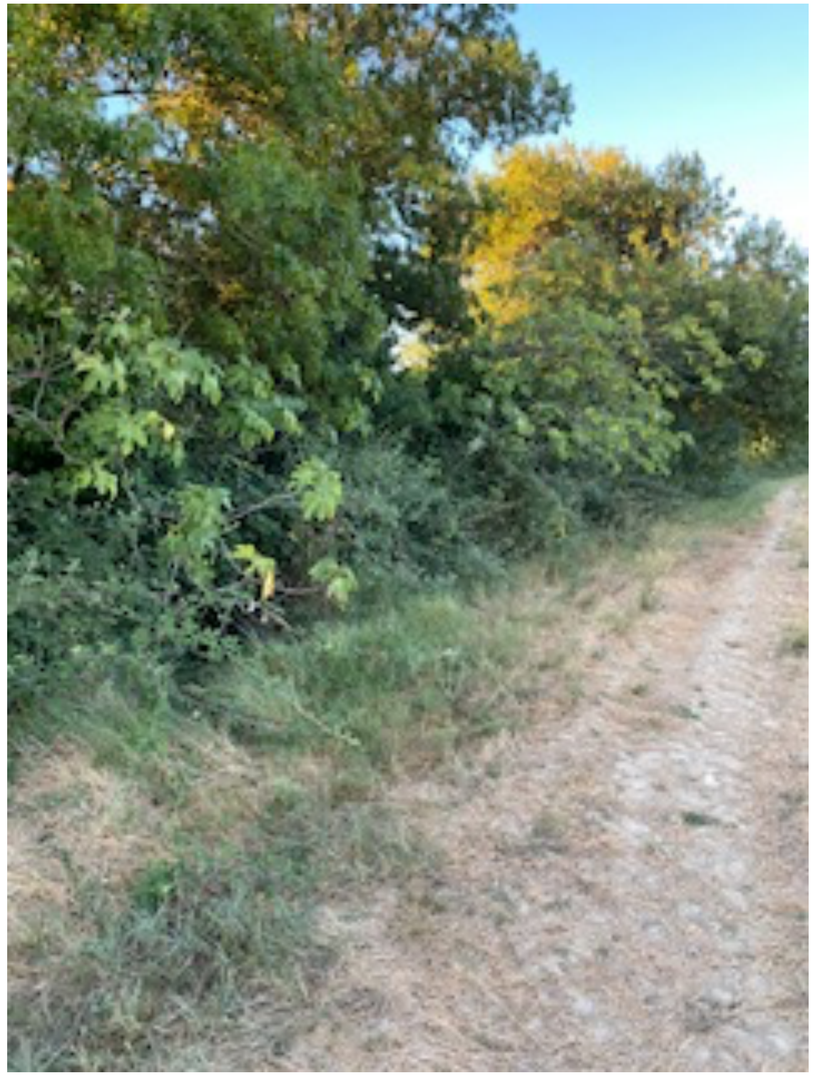


Portée par Chaque Soignant(e)

Prise en charge psychologique

Soulager les souffrances psychiques
- angoisses
- dépression
- détresse
- désarroi
- peurs

Le soutien psychologique s’adresse aussi aux Proches (Enfants en particulier), aux Aidants et aux Soignants.



Prise en charge psychologique

Vision prospective + large

- Face au cancer, il n’y a pas de bonnes ou de mauvaises façons de réagir, de penser, d’être
  - En tant que Soignants
    - gardons- nous de savoir, d’interpréter, de juger
    - sachons Écouter, Entendre



7.6.4 Prise en charge familiale, sociale et professionnelle

Nécessaire

Incontournable

Présentée dans le cadre du PPS

Le Malade, « isolé », ne peut faire face à la maladie (Il doit bénéficier de Soutiens).



Prise en charge sociale

Plan Cancer 2009-13 mesure 26

- Le service social de l’établissement vient en appui de l’équipe soignante

- Les Assistant(e)s social(e)s interviennent sur différentes problématiques :
  - Problèmes administratifs
  - Reconnaissance potentielle du cancer comme maladie professionnelle
  - Aspects financiers
  - Maintien ou préparation du retour à domicile
  - Orientation en soins de suite après hospitalisation
  - Démarches concernant la situation professionnelle



Prise en charge socio-familiale

Et professionnelle

- La maladie peut modifier les liens familiaux et sociaux, poser des problèmes financiers, remettre en cause des projets de vie en cours ou à venir
- Les Malades et leurs Proches peuvent se faire accompagner dans leurs démarches par le Service social de l'établissement, en ville via les CCAS (CCAS = Centre Communal d'Action Sociale)
- Des informations sont disponibles dans les Espace de Rencontres et d'Informations (ERI) ou auprès des Espaces Ligue qui sont en capacité d'aider les Malades et leurs Familles
- Le maintien dans l'emploi ou l'accès aux revenus de remplacement en cas d'arrêt maladie sont inscrits dans les Plans Cancer.

7.6.5 Activité physique (AP)

AP réduit les risques de cancer : avant, pendant et après la maladie

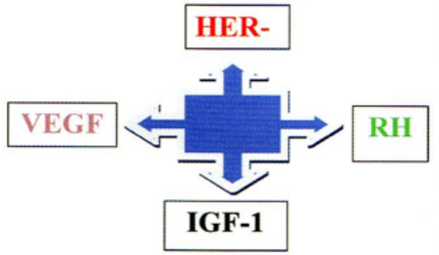
AP est présente à tous les échelons de la prévention (primaire, secondaire ou tertiaire)

AP est bonne pour le moral



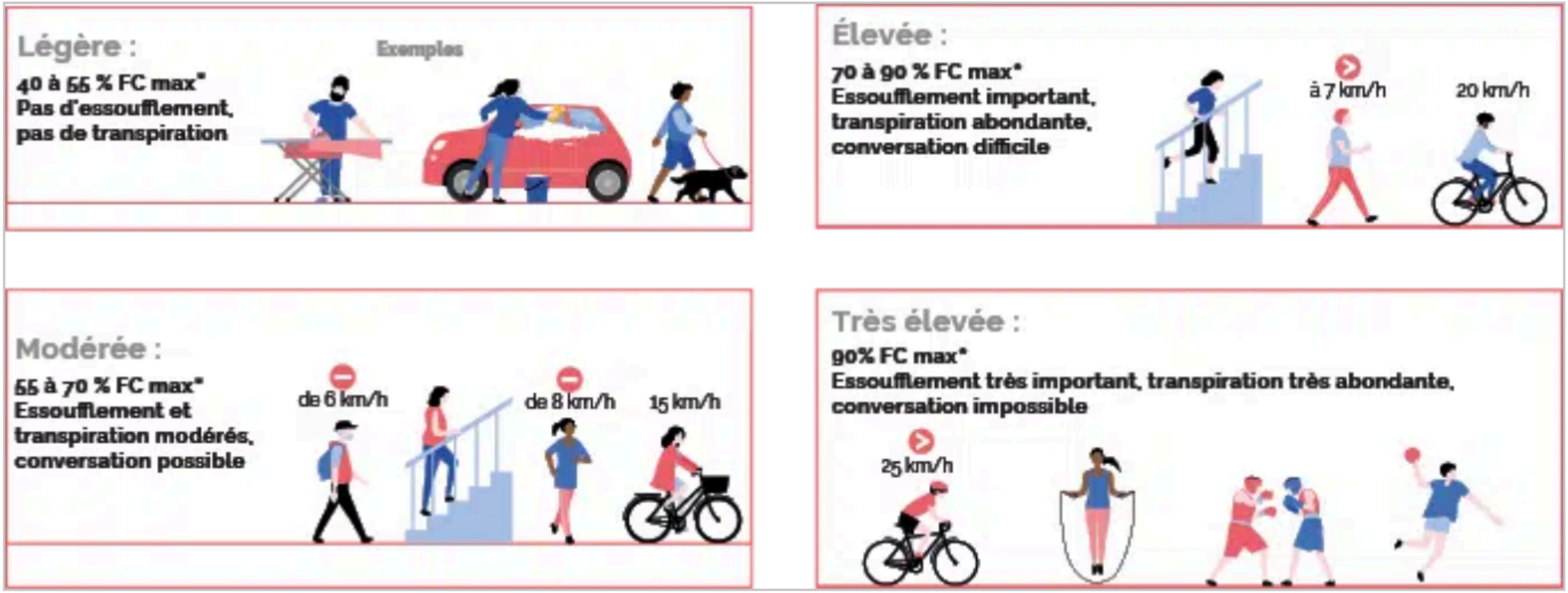
Activité physique (AP)

Définition et modes d'action



- Inclut tous les mouvements qui produisent une augmentation de la dépense énergétique par rapport à celle du repos. Ne se réduit pas à la seule pratique sportive.
- Prévient surpoids et obésité qui favorisent cancer et récidive
  - Module la production de certaines hormones ou facteurs de croissance, comme l'insuline (IGF-1) ; de la leptine et l'adiponectine, secrétées par les cellules graisseuses
    - Qui interviennent dans la croissance tumorale
- Stimule notre système immunitaire, nos défenses naturelles contre le cancer
- Accélère le transit intestinal, réduisant l'exposition de la muqueuse digestive aux agents cancérigènes issus de notre alimentation.

Les degrés d'intensité de l'activité physique. HAS 2022.



* ***Fréquence cardiaque (FC) maximale en battements par minute = 220 – âge (en années)***

Prévention primaire

On parle d'activité physique (AP)

- Recommandations OMS 2020 chez l'Adulte âgé de 18 à 64 ans
  - Au moins 150 à 300 mn d'AP d'intensité modérée ou au moins 75 à 150 mn d'AP élevée, ou une combinaison équivalente des deux, chaque semaine, pour en retirer des bénéfices substantiels sur le plan de la santé.
    - Et plus, c'est mieux !
  - Limiter le temps de sédentarité et réduire le temps total quotidien passé en position allongée ou assise (en dehors du temps sommeil et de repas)
  - ≥ 2 heures d'affilée en position assise ou allongée : marcher, s'étirer, mobiliser ses articulations

Prévention primaire

Chez les Séniors

- Chaque jour : AP d'intensité modérée d'une durée de 30 mn ou d'intensité élevée d'une durée de 15 mn
- Les exercices de souplesse (yoga, étirements, ménage…) ≥ 10 mn et ≥ 2x par semaine
- Travailler son équilibre ≥ 2X/semaine pour être actif et prévenir les chutes
- ≥ 2 heures consécutives en position assise ou couchée : faire une activité physique d'au moins 5 mn ; meilleur moyen de lutter contre la sédentarité.
- Bien s'hydrater, même en l'absence de sensation de soif.

Prévention primaire

Adultes et Séniors



- Il n'y a pas d'âge pour commencer ou reprendre une AP régulière
- Les bénéfices d'une AP régulière, tout au long de la vie, ont été largement démontrés quels que soient l'âge et l'état de santé des Personnes
  - l'AP est associée à une réduction de la mortalité précoce, toutes causes comprises, de 30 à 40%
  - l'AP diminue le risque de cancer de 17%, tous cancers confondus.
  - Le manque d'activité physique est pointé dans 12 à 25% des CCR, endomètre, sein, oesophage, poumon, rein et vessie
  - L'inactivité physique favorise surpoids et obésité, facteurs de risque de cancer du sein et CCR
  - 57% des 50 ans et 50% des plus de 70 ans ont pratiqué une AP au cours des 12 derniers mois
    - Restons sereins : ne mettons pas la barre trop haut ; mais cherchons à mieux faire !

Les recommandations et bénéfices

De l’activité physique pendant et après le cancer

- Freiner l’évolution de la maladie
- Réduire les séquelles des traitements
- et les risques de rechute



On parle Activité Physique Adaptée (APA)

La fatigue

Je suis fatigué(e) de la fatigue qui me fatigue.
C'est fatigant !

- Invitée d'office, qu'on retrouvera à des degrés divers (en fréquence et intensité) selon le type de cancer, le stade, le traitement spécifique en cours
- Cancer et fatigue : une constance, un duo infernal ; même si on a pris soin de rechercher (et corriger) une anémie, une hypothyroïdie…
- fatigue et mal-être psychologique : l'envie, le désir ; des abonnés de plus en plus absents !
- Difficile à amadouer avec des mesures hygiéno-diététiques (activité physique, hydratation…)



La fatigue….

APA et qualité de vie

- Vécu pénible, subjectif, physique, émotionnel et/ou cognitif, lié au cancer ou à son traitement
- Vécu non proportionnel à l'activité récente
  - Je fais rien et je suis fatigué(e)
- Elle touche entre 60 et 100% des Patients atteints de cancer
  - Symptôme le plus fréquent, le plus redouté et le plus sévère
- Effet statistiquement significatif de l'APA sur la fatigue :
  - Réduction de 25% reconnue en cours et après traitement du cancer.

Activité physique adaptée

À chaque Patient selon ses souhaits et ses capacités

- L'HAS a reconnu, en 2011, l'APA comme une option thérapeutique non médicamenteuse
  - justifiant son intégration dans le parcours de soins
  - prise en charge par l'Assurance maladie
- L'article 144 de la loi 2016-41 du 26/01/2016 autorise la prescription d'une AP adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du Patient dans le cadre du Parcours de soins de Patients atteints d'une affection longue durée (ALD)
  - Le décret d'application a été publié le 31/12/2016
  - L'instruction interministérielle du 3/3/2017 porte guide sur les conditions de dispensation de l'APA prescrite par le Médecin traitant.

APA. Rapport INCa 2017

Bénéfices à plusieurs niveaux

- Pendant le traitement : meilleure qualité de vie, réduction de la fatigue et des épisodes dépressifs, protection des fonctions cognitives, amélioration du sommeil et de l'image corporelle.
- Pendant et après le traitement (dans le long terme) :
  - Meilleure tolérance aux traitements (moindre toxicité)
  - Moindre déconditionnement physique (musculaire en particulier)
  - Renforcement des liens sociaux
    - C'est bon pour le moral +++

Une APA, régulière

Réduit la mortalité liée au cancer, le risque de récidive

Organes concernés : sein, côlon, rectum, prostate.

Idéalement 150 mn hebdomadaires (30 mnX5/sem.)

Renforcement musculaire ; entretien mobilité/équilibre

Réduction du temps de sédentarité « activité écran »



7.6.6 Onco-fertilité
Préservation de la fertilité

- S’adresse à une population précise :
  - Enfants, Adolescents, Femmes < 45 ans et Hommes < 60 ans
  - Atteints de cancers pelviens traités par chirurgie et/ou radiothérapie
  - Ou quelque soit le site du cancer, par traitement médical :
    - chimiothérapie
    - hormonothérapie, immunothérapie, thérapies ciblées
- Le parcours « onco-fertile » se fait vers les centres régionaux de procréation médicalement assistée, déjà identifiés et accrédités.

Préservation de la fertilité

Des solutions sont possibles avant d'initier les traitements anticancéreux

- Le recueil et la conservation par congélation de cellules reproductrices (gamètes ou tissus germinaux, cad tissu testiculaire ou ovarien) dans des établissements spécialisés appelés Cecos

- Si un Enfant est traité pour cancer, la conservation du tissu germinal est envisageable quel que soit l'âge ; la conservation d'ovocytes et de sperme quand la puberté est installée.

Préservation de la fertilité

Onco-fertilité

- Informer tout Enfant, Adolescent (et leurs Représentants légaux), Adulte du parcours « onco-fertile » dès la Cs d'annonce du diagnostic et/ou de la proposition thérapeutique

- La conservation des gamètes ou du tissu germinal nécessitent le consentement de l'Intéressé ou, à défaut, du Titulaire de l'autorité parentale.



Préservation de la fertilité (PF)

- 10 à 15% des cancers du sein (cancer féminin le plus fréquent) sont diagnostiqués avant la ménopause
- Avec le recul de l'âge à la 1ère grossesse, de nombreuses patientes n'auront pas achevé leur projet parental à l'annonce du diagnostic
- Aussi est-il recommandé de proposer de façon systématique une consultation de préservation de la fertilité pour toute Patiente (< 38-40 ans) devant recevoir une chimiothérapie gonado-toxique (endoxan, busulfan, thiotepa sont des agents alkylants à haute toxicité ovarienne)

Toxicité des Protocoles

- Le cyclophosphamide, agent alkylant, a un très fort potentiel gonadotoxique
- Etudes récentes (incluant l'usage des Taxanes) : le taux d'insuffisance ovarienne prématurée après chimiothérapie est de 60 à 80%

- Le tamoxifène, prescrit 10 ans (au moins 5 ans) en situation adjuvante, dans les cancers du sein hormono-dépendants, améliore la survie globale. Mais il pourrait entraîner des mutations dans l'ADN des gamètes.
  - Il faut ainsi attendre non plus 3 mais 9 mois après son arrêt avant d'envisager une grossesse (ANSM 04/2021), le temps que les ovocytes potentiellement endommagés soient éliminés au cours du processus naturel de folliculogénèse.
  - Alternative à cette attente : une combinaison d'anti-aromatase et d'agoniste de la GnRH. Il n'y a pas de délai avec ces traitements avant d'envisager une grossesse ; il faut juste attendre que les cycles reprennent après leur arrêt !

7.6.7 Onco-sexualité

Les mots/les maux

- Le cancer, ses traitements peuvent avoir des conséquences physiques, psychologiques, temporaires mais parfois durables sur la vie intime et la sexualité.
    - La sexualité, au-delà des rapports sexuels, englobe l'intimité, la tendresse, la parole…
- Ces conséquences sur la sexualité vont moduler la prise en charge
    - Qui fait partie intégrante des soins oncologiques de support
        - Instruction DGOS du 23 février 2017.

Onco-sexualité

- Divers symptômes physiques peuvent être induits par la maladie cancéreuse et interférer dans la vie intime et sexuelle :
  - Fatigue, douleurs, troubles du sommeil…
- Certains symptômes psychiques ou émotionnels peuvent s'associer :
  - Détresse, peur de la mort ou de la récidive, culpabilité, perte de l'estime et de la confiance en soi. Ces symptômes n'épargnent pas le (la) partenaire…
- Enquête VICAN 2 (la vie 2 ans après le diagnostic de cancer) révèle que plus d'un Patient sur deux souffrent de perturbations physiques de l'envie sexuelle (libido), indépendantes du sentiment amoureux, quelle que soit la localisation du cancer (poumon, prostate, sein, utérus, thyroïde…)

Être en couple

- Être en couple a un effet protecteur avec un bénéfice en termes de survie
- Le cancer renforce les Couples plus qu'il ne les sépare
- Le Partenaire ne doit jamais être négligé : en difficulté ou ressource de grande aide
- Il nous faut entendre, aborder les difficultés sexuelles (sans exclure « les Vieux »)



Troubles de l’image corporelle, de l’estime de soi

Difficultés relationnelles et conjugales

- Le cancer, les traitements anti-cancéreux (souvent invasifs) peuvent :
  - avoir des conséquences physiques, psychologiques, souvent temporaires, parfois définitives
  - altérer l’image corporelle, l’estime de soi, la sexualité (qui ne se limite pas aux seuls rapports)
  - Provoquer perte de la pilosité, alopécie, ménopause induite ; nécessiter ablations d’organe, stomies, cicatrices
- La survenue d’un cancer peut induire une détresse émotionnelle chez le Malade mais aussi chez son/sa Partenaire
- 3 niveaux d’intervention en lien avec les besoins du Malade :
  - Information
  - Conseil
  - Thérapie



Aborder la sexualité lors de la survenue d'un cancer

Une nécessité

- 2 ans après le diagnostic, plus de la moitié des Patient(e)s rapportent des séquelles dans leur vie sexuelle
- Ces séquelles ne sont plus considérées comme un dommage collatéral du cancer et/ou des traitements
- Des facteurs altèrent la qualité de vie, l'envie de s'engager dans un rapport sexuel : la fatigue, les douleurs, les symptômes dépressifs associés au diagnostic
    - la sécheresse vaginale et le dysfonctionnement érectile : des traitements existent.

Oncosexualité

Information : 1er niveau d'intervention

- AFSOS : « 1/3 des Patient(e)s disent que la sexualité n'est pas ou plus leur préoccupation » ; pour autant…
- Informer les Patient(e)s afin qu'ils sachent que le cancer, ses traitements peuvent avoir des conséquences sur leur vie sexuelle
- Ce premier niveau concerne tous les Professionnels de santé :
  - Faire de la santé sexuelle un aspect de la qualité de vie comme les autres.



Oncosexualité

Conseil : 2ème niveau d'intervention

- 1/3 des Patient(e)s présente des troubles dont le traitement est relativement facile, surtout s'ils sont abordés précocement ; en respectant le cadre de la relation Soignant-Soigné
- Entendre la plainte, les craintes
  - Et évoquer d'autres sujets : la contraception, les prothèses, les soins corporels, l'hygiène de vie, la relation du couple
- Beaucoup de craintes - relativement simples - peuvent facilement être désamorcées
  - Utiliser les supports d'information : brochures des sociétés savantes, des associations…

Oncosexualité

Thérapie : 3ème niveau d'intervention

- 1/3 des Patient(e)s souffre de troubles plus complexes, mais qui peuvent, pour tout ou partie, être solutionnés
- C'est le niveau de la thérapie :
  - Psychothérapie ou sexothérapie (appel à un Conseiller conjugal ayant un DIU)
  - Traitement médicamenteux
  - Traitement chirurgical

Cancer et sexualité

Quels que soient l'âge et l'idée que le Soignant peut se faire de la sexualité d'Autrui

- Référentiels dédiés « Cancer et sexualité » de l'AFSOS (afsos.org)
- Médecin généraliste, Oncologue, Psychologue, Psychiatre, Soignants, réseaux territoriaux, associations de Patients
- Supports passifs : brochures Ligue ou autres…

7.7 Médecines alternatives et complémentaires (MAC).

Non conventionnelles ; comme soins efficaces (hors soins de support)

- Réparties en 3 grandes catégories
  - Biologiques
  - Pratiques corps et esprit
  - MAC avec fondements théoriques propres (comme acupuncture, homéopathie)
    - Non reconnues par la médecine conventionnelle par manque de preuves scientifiques de leur efficacité et/ou de leur innocuité.

Médecines alternatives et complémentaires (MAC)

Plus de 30% des Patients atteints de cancer y ont recours

- Certaines MAC sont déjà accessibles dans les établissements de santé en France : acupuncture, homéopathie, phytothérapie, médecine traditionnelle chinoise, les techniques corps-esprit (art-thérapie, hypnose, APA, yoga, psychologie…)
- La HAS reconnaît certaines MAC selon leur niveau de preuve scientifique :
  - Élevé : hypnose, EMDR (rappel mental du souvenir traumatique et stimulation sensorielle bi-alternée)
  - Intermédiaire : acupuncture, yoga
- Traitement anti-cancéreux supplémentaire pour de nombreux Malades, qui y voient une aide à devenir Acteurs pendant et après la prise en charge spécifique.

7.8 Les soins palliatifs

Le vrai défi de la fin de vie (ou l'alternative à légaliser une aide active à mourir)

« Une main tendue, une caresse sur le front, quelques paroles consolatrices, une présence peuvent parfois suffire à rompre l'effrayante solitude de la nuit ».



La vie malgré la mort

Les Soins Palliatifs

Je partage

- La sédation profonde et continue jusqu'au décès est très différente de la sédation **proportionnée**, réversible et graduée utilisée en Soins palliatifs
  - pour que la Personne se repose
  - pour maintenir le lien le plus longtemps possible
- Si le médecin qui me soigne peut « m'euthanasier », cette approche susciterait, pour le moins, une ambiguïté qui fragilise notre relation.
- Il ne s'agit pas d'un acte médical
- Je suis attaché à ce que soient préservées **les valeurs inconditionnelles de l'engagement soignant**
- On a plus que jamais besoin d'humanité et d'une responsabilité partagée qui s'élabore dans le temps.

La fin de vie

En Cancérologie

- L’équipe mobile de Soins palliatifs est la Référence
- Directives anticipées
- Propos empruntés au Professeur Didier SICARD :
  - Fin de vie et acharnement thérapeutique



Directives anticipées

Document écrit, daté et signé, par lequel une Personne rédige ses volontés quant au parcours de soins qu'elle veut ou ne veut pas, dans le cas où elle serait dans l'incapacité d'exprimer sa volonté.



La fin de vie en Cancérologie

- De ce que la Médecine ne peut corriger, particulièrement aux stades ultimes de la vie, naît un sentiment d'échec
- Ce sentiment d'échec conduit fréquemment à adopter des attitudes aussi désespérantes qu'inhumaines.
- Attitudes « inadaptées » :
  - L'acharnement thérapeutique ou l'obstination déraisonnable est la + fréquente
  - La fuite
  - Le transfert, dans les derniers jours, en soins palliatifs
  - L'envie d'une coupure radicale

Acharnement thérapeutique

- Ou l’angoisse de ne pas répondre par une nouvelle proposition thérapeutique

- Qui fait l’économie de la rencontre des Personnes en fin de vie

- Pour répondre à une demande familiale, voire à un conflit, où celui qui réclame une attitude proactive semble toujours l’emporter

- De la perfusion comme une évidence visible du soin.

