



**HAL**  
open science

# Le cancer colorectal : physiopathologie, traitements actuels et perspectives, conseils associés à l'officine

Mathilde Chevalier

► **To cite this version:**

Mathilde Chevalier. Le cancer colorectal : physiopathologie, traitements actuels et perspectives, conseils associés à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03463690

**HAL Id: dumas-03463690**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463690>**

Submitted on 2 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 mai 2021

Par

Mathilde CHEVALIER

**LE CANCER COLORECTAL : PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ACTUELS ET PERSPECTIVES, CONSEILS  
ASSOCIÉS À L'OFFICINE**

Directeur de thèse : Mme Laurence TERRAIL

**Jury :**

Président : **Mme Laurence TERRAIL**                      Professeur,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme. Brigitte VENNAT**                      Doyen et Professeur,  
UFR Pharmacie Clermont-Ferrand

**M. Adrien ROSSARY**                                      Maître de conférences,  
UFR. Pharmacie Clermont-Ferrand

**Mme. Charlotte ROUCHON**                              Pharmacien D'officine,  
28 av des États-Unis 63000 Clermont-Fd



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 mai 2021

Par

Mathilde CHEVALIER

**LE CANCER COLORECTAL : PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ACTUELS ET PERSPECTIVES, CONSEILS  
ASSOCIÉS À L'OFFICINE**

Directeur de thèse : Mme Laurence TERRAIL

**Jury :**

Président : **Mme Laurence TERRAIL**                      Professeur,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme. Brigitte VENNAT**                      Doyen et Professeur,  
UFR Pharmacie Clermont-Ferrand

**M. Adrien ROSSARY**                                      Maître de conférences,  
UFR. Pharmacie Clermont-Ferrand

**Mme. Charlotte ROUCHON**                              Pharmacien D'officine,  
28 av des États-Unis 63000 Clermont-Fd

# Remerciements

---

## **AUX MEMBRES DU JURY**

**À mon président et directeur de thèse,**

Madame Laurence TERRAIL,

Pour l'honneur que vous me faites de diriger cette thèse et de la juger.

Pour vos conseils, votre disponibilité et vos nombreuses relectures.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

**À mes juges,**

Madame Brigitte VENNAT et Monsieur Adrien ROSARY, Madame Charlotte ROUCHON,

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury.

## **AUX EQUIPES OFFICINALES**

La pharmacie des 4 routes, et la pharmacie du 11 novembre pour m'avoir accueilli lors de mes premiers pas en officine. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour vos encouragements.

## **À MA FAMILLE**

À mes parents,

Pour votre soutien, votre écoute et pour avoir toujours cru en moi.

Un immense merci pour votre amour.

À mes sœurs, Pascaline et Anne-Solène,

Légèrement exploitées par leur grande sœur (mais je resterais toujours la plus grande !!!!!), je vous remercie pour m'avoir supportée et toujours encouragée.

À mes grands-parents, pour votre soutien à toute épreuve.

## **À MES AMIES**

Lysa et Mathilde de véritables amies merci pour votre soutien durant toutes ces années et surtout pour mes plus beaux gâteaux d'anniversaire.

Mes pestes préférées, Agnès et Anne-Claire, pour nos soirées, nos découvertes, nos vacances, nos espoirs de reprendre le sport et pour toutes nos aventures à venir. Agnès pour ton organisation presque infaillible et pour la devise qui mène ta vie « vin, chocolat, fromage et rando ».

Marine, pour nos moments à la BU, pour notre motivation mutuelle pour la procrastination et surtout pour tout le soutien que tu m'as apporté au cours de nos 5 années ensemble.

Amandine, mon super binôme de TP, pour tous nos fou rire.

À mes amies d'enfance, Marie, Cloë et Coralie merci pour nos folles soirées.

J'adresse aussi mes remerciements à Claire, Élise, Nat, Audrey, Aline, Éléonore, Fantine merci pour tous ces moments partagés.

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION: .....</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE I : LE CANCER COLORECTAL .....</b>	<b>13</b>
1. ÉPIDEMIOLOGIE .....	14
2. FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION .....	14
2.1. <i>Facteurs de risque exogène</i> .....	15
2.1.1. L'alimentation .....	15
2.1.2. La consommation de tabac .....	15
2.1.3. La consommation d'alcool .....	16
2.1.4. Le surpoids et l'obésité.....	16
2.2. <i>Les facteurs de risque endogène</i> .....	17
2.2.1. L'Âge.....	17
2.2.2. Les polypes .....	17
2.2.3. Les antécédents personnels ou familiaux et les facteurs génétiques .....	19
2.2.4. Les maladies inflammatoires .....	20
3. PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER COLORECTAL .....	21
3.1. <i>Histologie/Morphologie</i> .....	21
3.2. <i>Physiologie</i> .....	23
3.3. <i>De la cellule saine à la cellule cancéreuse colorectale</i> .....	24
3.3.1. Définition.....	24
3.3.1.1. La cellule saine .....	24
3.3.1.2. La cellule cancéreuse.....	26
3.4. <i>Carcinogénèse colorectale</i> .....	27
3.4.1. Généralité .....	27
3.4.2. De l'adénome au cancer .....	27
3.4.3. Mécanismes moléculaires de l'initiation des cellules cancéreuses .....	29
3.4.3.1. Instabilité chromosomique ou voie suppressible.....	29
3.4.3.2. Instabilité micro satellitaire .....	31
3.4.3.3. Instabilité épigénétique.....	32
4. LE DEPISTAGE.....	33
4.1. <i>Niveau de risque</i> .....	33
4.2. <i>Les différents programmes de dépistage</i> .....	33
4.2.1. Patients à risque très élevé.....	33
4.2.2. Patients à risque élevé .....	33
4.2.3. Patients à risque modéré.....	34
5. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE ET DIAGNOSTIC .....	37
5.1. <i>Circonstances de découverte</i> .....	37
5.2. <i>Bilan diagnostique du cancer du côlon</i> .....	38
5.2.1. La coloscopie totale.....	38
5.2.1.1. Préparation colique .....	38
5.2.1.2. Déroulement de la coloscopie .....	44
5.2.1.3. Causes et conséquences d'une mauvaise préparation .....	45
5.2.1.4. Les complications de la coloscopie .....	46
5.2.2. Le toucher rectal et rectoscopie .....	47
5.2.3. Coloscopie virtuelle ou Coloscanner .....	48
5.2.4. Lavement baryté .....	49
5.2.5. Les biopsies-exérèses et confirmation du diagnostic .....	50
6. BILAN D'EXTENSION ET FACTEURS PRONOSTIQUES .....	53
7. CLASSIFICATION DU CANCER COLORECTAL .....	54

8. SURVIE A 5 ANS EN FRANCE .....	56
<b>PARTIE II : THERAPEUTIQUES ET TRAITEMENTS.....</b>	<b>58</b>
8.1. Chirurgie .....	60
8.1.1. Déroulement de l'intervention.....	61
8.1.2. Stomie.....	63
8.1.2.1. Colostomie.....	63
8.1.2.2. Effets secondaires et risque de la colostomie et de l'iléostomie .....	64
8.2. Chimiothérapie.....	65
8.2.1. Les molécules à la base du traitement du cancer colorectal.....	65
8.2.1.1. Le 5-fluoro-uracile et la capécitabine.....	65
8.2.1.2. L'oxaliplatine (ELOXATINE®).....	69
8.2.1.3. Raltitrexed TOMUDEX® .....	70
8.2.1.4. L'irinotécan CAMPTO®.....	72
8.2.2. Dispositifs médicaux utilisés.....	74
8.2.2.1. Cathéter central à insertion périphérique (PICC line).....	75
8.2.2.2. Cathéter veineux central tunnalisé ou voie centrale tunnalisée .....	76
8.2.2.3. Chambre implantable .....	77
8.3. Radiothérapie .....	79
8.3.1. Radiothérapie externe et curiethérapie .....	80
8.3.2. Effets secondaires .....	80
8.4. Thérapie ciblée.....	81
8.4.1. Le Cetuximab (Erbix®).....	83
8.4.1.1. Mécanisme d'action .....	83
8.4.1.2. Posologie et mode d'administration .....	83
8.4.2. Le Panitumumab (VECTIBIX ®) .....	84
8.4.2.1. Mécanisme d'action .....	84
8.4.2.2. Posologie et mode d'administration .....	85
8.4.3. Le Bévacicumab .....	85
8.4.3.1. Mécanisme d'action .....	85
8.4.3.2. Posologie et mode d'administration .....	86
8.4.4. L'Aflibercept Zaltrap® .....	86
8.4.4.1. Mécanisme d'action .....	86
8.4.4.2. Posologie et mode d'administration .....	87
8.4.5. Le Regorafenib (STIVARGA®) .....	88
8.4.5.1. Mécanisme d'action .....	88
8.4.5.2. Posologie mode d'administration .....	89
<b>PARTIE III : PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE.....</b>	<b>90</b>
1. PREVENTION POUR LE DEPISTAGE COLORECTAL .....	91
2. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS STOMISES.....	91
2.1. Différents types d'appareillage .....	91
2.1.1. Les appareillages en une seule pièce .....	91
2.1.2. Les appareillages en deux pièces.....	92
2.2. Les différents types de poches .....	93
2.3. Les tampons obturateurs .....	93
2.4. L'irrigation colique .....	94
2.5. Conseils pratiques aux patients stomisés .....	95
2.5.1. Nettoyage.....	96
2.5.2. Soins .....	96
2.5.3. Conseils alimentaires.....	97
2.5.4. Activités sportives .....	98
2.5.5. Stomies et voyage.....	98

3.	PRISE EN CHARGE PENDANT LA CHIMIOThERAPIE .....	99
3.1.	<i>Les effets indésirables des traitements</i> .....	99
3.1.1.	Troubles généraux .....	99
3.1.2.	Affection hématologique .....	99
3.1.3.	Troubles digestifs .....	99
3.1.4.	Affections buccales .....	100
3.1.5.	Troubles cutanés .....	100
3.1.6.	Troubles cardiaques .....	100
3.1.7.	Troubles neurologiques .....	101
3.1.8.	Autres .....	101
3.2.	<i>Précautions d'emploi</i> .....	101
3.3.	<i>Prise en charge des effets indésirables</i> .....	104
3.3.1.	Prise en charge des troubles digestifs .....	104
3.3.1.1.	Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI).....	104
3.3.1.2.	Prise en charge des diarrhées.....	108
3.3.2.	Prise en charge des affections buccales.....	109
3.3.2.1.	Mucite ou stomatite .....	109
3.3.3.	Toxicité cutanée.....	111
	Principalement induite par les anti-EGFR.....	111
3.3.3.1.	Éruption acnéiforme .....	111
3.3.3.2.	Xérose et prurit .....	112
3.3.3.3.	Fissures .....	113
3.3.3.4.	Atteinte unguéale.....	114
3.3.3.5.	Alopécie/Hypertrichose du visage et des cils .....	115
3.3.3.6.	Syndrome main-pied .....	117
3.4.	<i>Chimiothérapie orale à l'officine</i> .....	118
3.4.1.	Prise en charge des patients sous Xéloda® .....	118
3.4.1.1.	Conseils généraux.....	118
3.4.1.2.	Interactions médicamenteuses .....	118
3.4.1.3.	Gestion des effets indésirables et conseils à délivrer .....	118
3.4.2.	Prise en charge des patients sous Stivarga® .....	119
3.4.2.1.	Conseils généraux.....	119
3.4.2.2.	Interactions médicamenteuses .....	119
3.4.2.3.	Gestion des effets indésirables et conseils à délivrer .....	120
3.5.	<i>Recommandations générales</i> .....	120
3.5.1.	Chimiothérapie et automédication.....	120
3.5.2.	Homéopathie .....	120
3.5.3.	Phytothérapie et aromathérapie .....	122
3.5.3.1.	Nausées et vomissements .....	122
3.5.3.2.	Toxicité hépatique .....	123
3.5.3.3.	Troubles du sommeil : .....	123
3.5.3.4.	Toxicité hépatique .....	123
3.5.3.5.	Troubles du sommeil : .....	123
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>124</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>125</b>
	<b>ANNEXE I : SUIVI SPECIALISE CHEZ LE SUJET A RISQUE TRES ELEVE DE CCR .....</b>	<b>137</b>
	<b>ANNEXE II : SUIVI SPECIALISE CHEZ LE SUJET A RISQUE ELEVE DE CCR .....</b>	<b>138</b>
	<b>ANNEXE III : MODE D'EMPLOI DU TEST DE DEPISTAGE DU CANCERCOLORECTAL ....</b>	<b>139</b>
	<b>ANNEXE IV : FICHE PROFESSIONNELS DE SANTE XELODA® .....</b>	<b>141</b>
	<b>ANNEXE V : FICHE PROFESSIONNELS DE SANTE STIVARGA®.....</b>	<b>143</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Taux d'incidence et de mortalité du cancer colorectal en France métropolitaine selon l'année (1) .....	14
Figure 2 Taux d'incidence et de mortalité du cancer côlon et du rectum selon la classe d'âge en France en 2018 (1) .....	17
Figure 3: Anatomie macroscopique du côlon (19) .....	21
Figure 4: histologie de la paroi colique (18) .....	23
Figure 5: Le cycle cellulaire (22) .....	25
Figure 6 Modification histologique du côlon, de la cellule saine à la cellule cancéreuse (27) .....	28
Figure 7: La protéine P53 (28) .....	29
Figure 8: Voie Wnt/APC/ $\beta$ -caténine(33) .....	30
Figure 9:Rôle de ras dans la transmission des signaux mitogènes (34) .....	31
Figure 10: les différents volets du test immunologique de dépistage (45).....	35
Figure 11: test immunologique (45) .....	36
Figure 13: schéma d'une coloscopie (63) .....	45
Figure 14: présentation générale de la coloscopie virtuelle (68).....	49
Figure 15: schéma d'une polypectomie (70).....	51
Figure 16: Les différentes étapes de la mucosectomie (72) .....	52
Figure 17: Différentes étapes de la dissection sous-muqueuse (71).....	52
Figure 18: Les stades du CCR (78) .....	56
Figure 19: Hémi-colectomie droite (83) .....	61
Figure 20: Hémi-colectomie gauche (83) .....	61
Figure 21: Sigmoïdectomie (83).....	62
Figure 22: colectomie totale (83) .....	62
Figure 23: différents sites possibles pour colostomie (83).....	64
Figure 24 : Différentes voies anaboliques impliquées dans le métabolisme du 5-Fluorouracile (87) .....	67
Figure 25: Biotransformation de la capécitabine et de l'UFT en 5-FU(87).....	68
Figure 26: Structure de l'oxaliplatine(92).....	69
Figure 27: Mécanisme de formation des adduits entre le dérivé de platine et l'ADN (95) .....	70
Figure 28: mécanisme d'action de l'Irinotécan (101).....	72
Figure 29:Schéma d'un cathéter veineux central (104) .....	75
Figure 30: Cathéter à insertion périphérique (107) .....	76
Figure 31: cathéter veineux central tunnellisé (107) .....	76
Figure 32: schéma d'une chambre implantable (96).....	78
Figure 33 Implantation d'une chambre sous cutanée (109).....	79
Figure 34: mécanisme d'action du Cetuximab (114).....	83
Figure 35: Mécanisme d'action du Panitumumab (117).....	85
Figure 36: mécanisme d'action du Bevacizumab (119).....	86
Figure 37: Mécanisme d'action de l'Aflibercept (123) .....	87
Figure 38: Mécanisme d'action du Regorafenib (127) .....	89
Figure 39: Différentes poches une pièce (132).....	92
Figure 40 Différentes poches deux pièces (132) .....	92
Figure 41 Exemple d'obturateur (Iryfix de chez FSK) (133) .....	93
Figure 42: Exemple de trousse d'irrigation (iryflex de chez B Braun) (135).....	95
Figure 43: classification OMS et CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) des mucites(150).....	100

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Taux d'incidence et de mortalité par classe d'âge en France en 2018 – Côlon et rectum (1)...	17
Tableau II Schéma de prise du RECHOLAN® en fonction de l'heure de rendez-vous (52).....	41
Tableau III: Les sites et fréquences des métastases pour le cancer colorectal (75) .....	53
Tableau IV: Classification TNM du cancer colorectal (77) .....	54
Tableau V : classification du CCR (78) .....	56
Tableau VI: Survie relative selon le stade du CCR (79) .....	57
Tableau VII : Résumé des principaux traitements de première ligne pour du CCR en fonction du stade de la maladie (77) .....	59
Tableau VIII: Adaptation de posologie et des intervalles d'administration du Tomudex® en fonction de la clairance de la créatinine (98).....	71
Tableau IX : Adaptation posologique en cas d'effet indésirable cutané(152) .....	103
Tableau X: Modification de la posologie et mesures recommandées en cas d'anomalies du bilan hépatique liées au Regorafenib(147) .....	104
Tableau XI: prise en charge des prothèses et accessoires capillaire (163).....	117

## Liste des abréviations

5FdUMP: 5fluorodesoxyridine monophosphate

5FdUR: 5fluorodesoxyruridine

5FU : 5 fluorouracile

5FUDP: 5 fluorouridine diphosphate

5FUMP: 5 fluorouridine monophosphate

5FUR: 5 fluorouridine

5FUTP: 5 fluorouridine triphosphate

ACE: Antigène Carcino-embryonnaire

ADN Acide Désoxyribonucléique

AEG : Altération de l'État Général

ALAT : Alanine transaminase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APC: Adenomatous Polyposis Coli

ASAT : aspartate aminotransferase

BZD : Benzodiazépine

CCIP : Cathéter Central à Insertion périphérique

CCR : Cancer Colorectal

CE : Carboxylestérase

CIRC : Centre international de recherche dur le cancer

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events (Critères de terminologies communs pour les événements indésirables )

DPD : dihydropyrimidine deshydrogénase

EGF: Epidermal Growth Factor (Facteur de croissance épidermique)

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor (Récepteur du facteur de croissance épidermique)

FBAL : alpha Fluro- $\beta$  Alanine

FGFR1 : Récepteurs des différents facteurs de croissance des fibroblastes

FUDA : acide alpha Fluro-Uréido-Propionique

FUH2 : Fluorodihydro-Uracile

GDP : Guanosine Diphosphate

GI : Gastro Intestinal

GTP : Guanosine Triphosphate

HAP : Hydrocarbure aromatique polycyclique

HER: Human Epidermal growth factor Receptor (Récepteur pour les facteurs épidermiques humains)

HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (cancer colorectal héréditaire sans polypose)

IL-6: Interleukine 6

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

LSN : Limite Supérieure de la Normale

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinases

MICI: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MMR : Mis Match Repair

MSI Micosatellite Instability (Instabilité des microsatellites)

MYH: Mut Y homolog

NCI-CTC : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

NFS : Numération Formule Sanguine

NK1 : Neurokinines de type 1

NVCI: Nausée et Vomissements Chimio Induit

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONM: Ostéonécrose de la Mâchoire

OPRT : Orotate Phosphoribosyl Transférase

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PDGFR- $\beta$  : Récepteur bêta des Facteurs de Croissance Dérivées des Plaquettes

PICC: Cathéter Central à Insertion Périphérique

PRPP : Phosphoribosyl Pyrophosphate

RCH: Rectocolite hémorragique

RR: Ribonucleotide Reductase

TNF  $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

TNM : tumor, Nodes, Metastasis (tumeur, ganglions lymphatique, métastases)

TP: thymidine phosphorylase

TS : Thymidylate synthétase

UGT1A1 : UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1

UK: Uridino kinase

UP: Uridine kinase

VEGF : vascular endothelial grow factor (facteur de croissance endothélial vasculaire)

VEGFR: vascular endothelial grow factor receptor (récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire)

## INTRODUCTION:

Le cancer colorectal (CCR) est un enjeu important de santé publique en France de par sa fréquence et sa mortalité importantes. En effet, c'est environ 43 000 nouveaux cas chaque année qui sont comptabilisés.

Le CCR a un bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce. À ce stade, aucun symptôme n'est présent ; c'est pourquoi il est important de sensibiliser le patient au dépistage. Le taux de participation au programme de dépistage est de 31%, restant inférieur aux objectifs recommandés par la commission européenne qui est de 45 %. Le pharmacien a un rôle de facilitateur afin d'engager toute personne à partir de 50 ans, à se poser la question du dépistage du CCR. Les signes d'alerte, d'apparition récente ou s'aggravant doivent également conduire le pharmacien à conseiller la consultation d'un spécialiste.

Les stratégies thérapeutiques sont définies en fonction du stade de la maladie. En cas de cancer non métastatique, le traitement de référence est la chirurgie, elle repose sur l'exérèse de la tumeur ; une stomie transitoire ou définitive peut être alors mise en place. En cas de métastases, la mise en place de chimiothérapie néoadjuvante associée ou non à la thérapie ciblée (antiangiogène, anti-EGFR ou encore inhibiteur de multiple tyrosines kinases) est proposée.

Le rôle du pharmacien d'officine est l'accompagnement du patient qui vient chercher des médicaments adjuvants pour diminuer les effets indésirables de la maladie ou des traitements anticancéreux, mais également l'accompagnement du patient stomisé. Cela se traduit par une écoute attentive, une aide mais également par des réponses et des conseils simples dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients sur le plan physique, psychologique ou encore social.

La première partie de cette thèse sera consacrée à l'épidémiologie, les facteurs de risque, la physiopathologie du CCR et les moyens de dépistage et de diagnostic. La deuxième partie de ce travail sera axée sur la prise en charge médicale du CCR. Enfin, la troisième partie traitera de la prise en charge du patient à l'officine.

## **PARTIE I : LE CANCER COLORECTAL**

## 1. Épidémiologie

Le cancer colorectal (CCR) fait partie des cancers les plus fréquents en France (3<sup>ème</sup> rang chez l'homme et 2<sup>ème</sup> chez la femme). En France c'est 43336 nouveaux cas en 2018 répartis en 23 216 cas chez l'homme et 20 120 chez la femme. Le nombre de décès par CCR est de 17117 en 2018 (1).

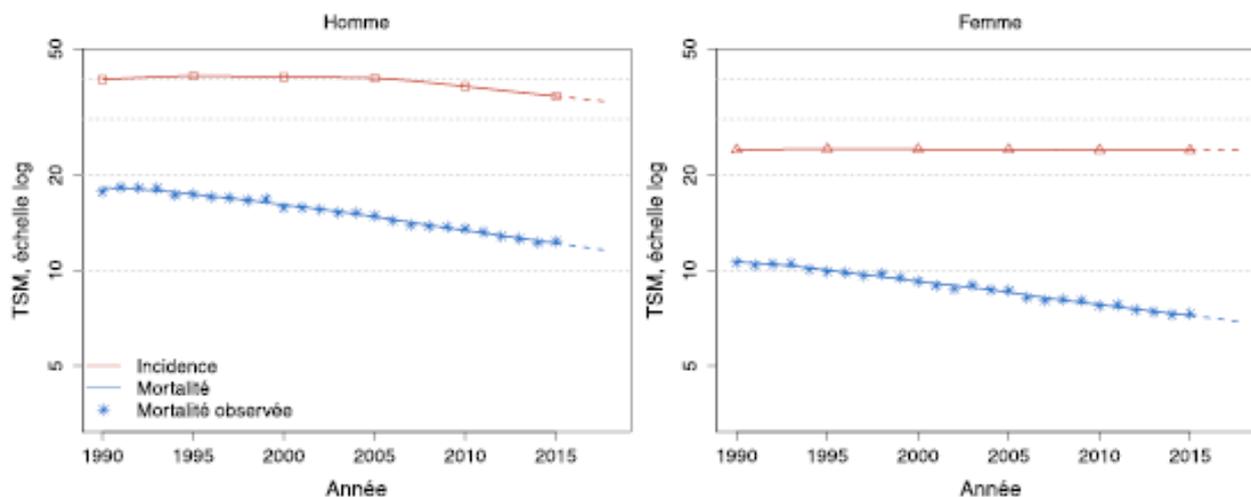


Figure 1: Taux d'incidence et de mortalité du cancer colorectal en France métropolitaine selon l'année (1)

Entre 1990 et 2015, l'incidence du CCR reste stable, même si l'on remarque une très légère augmentation de l'incidence du cancer colorectal chez la femme. La mortalité diminue chez l'homme et la femme depuis 2005, année correspondant au développement du programme de dépistage organisé, avec un taux de survie à 5 ans est de 63%, 62% chez l'homme et 64% chez la femme.

Une majorité des diagnostics du CCR a lieu à un stade avancé, d'où l'importance du dépistage permettant une détection précoce, améliorant ainsi le pronostic en instaurant un traitement dès le début de la maladie.

Dans 95% des cas, la maladie touche des personnes ayant plus de 50 ans. C'est la deuxième cause de décès par cancer en France avec un âge moyen au moment du diagnostic de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes (3).

## 2. Facteurs de risque et prévention

Les mécanismes de développement des cancers, ne sont pas encore parfaitement connus. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est le résultat d'un ensemble complexe de facteurs comme l'hérédité, les modes de vie ou l'exposition à des substances cancérigènes. Toute situation ou substance qui augmente le risque d'avoir un cancer est appelée facteur de risque. On

distingue deux types de facteurs de risque : les facteurs de risque dit exogènes et les facteurs de risque endogènes.

## **2.1. Facteurs de risque exogène**

Les facteurs de risque dits « exogènes » sont principalement dus à l'environnement et au mode de vie.

### **2.1.1. L'alimentation**

Plusieurs aliments sont aujourd'hui identifiés comme « facteur de risque » ou au contraire comme facteur « protecteurs » vis à vis du cancer colorectal (4).

#### ➤ **La consommation de viande rouge et de viande transformée**

L'appellation viande rouge correspond à tous types de viande issus des tissus musculaires de mammifères comme le bœuf, le veau, l'agneau, le porc, le mouton et le cheval. Les produits carnés transformés (ou viande transformée) font référence à la viande ayant subi un processus de salaison, fermentation, maturation, fumaison ou d'autres processus mise en œuvre pour rehausser sa saveur ou améliorer sa conservation. On retrouve ainsi sous le terme de viande transformée, la charcuterie, le bœuf séché ou encore les viandes en conserve (5).

La consommation de viande rouge est classée comme probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2A) d'après la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). La consommation de viande transformée a été classée quant à elle comme cancérigène pour l'homme (groupe 1). La cuisson de la viande est l'une des principales sources de cancérigènes tels que les hydrocarbures aromatique polycyclique, les amines hétérocycliques, les nitrates et les composés N-nitroso (6).

#### ➤ **La consommation de fibres alimentaires**

Une alimentation riche en fibres diminuerait le risque de CCR. Cet effet pourrait s'expliquer par la capacité de gonflement des fibres, qui permettent d'augmenter le volume du bol fécal et ainsi accélèrent le mouvement des aliments dans le côlon. Ceci aurait un effet de « dilution » des carcinogènes potentiellement présents, et réduirait leur temps de contact avec la muqueuse intestinale (7)(8).

### **2.1.2. La consommation de tabac**

Le tabac est classé cancérigène pour l'homme (groupe 1 du CIRC). Les produits de dégradation du tabac constituent aussi un facteur de risque dans la survenue de CCR.

Un usage important et à long terme de la cigarette (20 paquets-années<sup>1</sup>) augmente de 2 à 3 fois le risque d'apparition d'adénomes de taille importante dans le côlon et le rectum (9).

### 2.1.3. La consommation d'alcool

L'alcool est classé cancérigène pour l'homme (groupe 1 d'après le CIRC). L'alcool est le second facteur de risque évitable de cancer après le tabac. Une consommation de deux verres d'alcool par jour expose à une augmentation de 20% de développer un CCR, tandis que pour une consommation de trois verres ou plus expose à une augmentation de 40% de développer un CCR (9).

### 2.1.4. Le surpoids et l'obésité

En France, chez les adultes, 18.600 nouveaux cas de cancers seraient attribuables à la surcharge pondérale (surpoids et obésité)<sup>2</sup> pour l'année 2015, soit 5,4 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers (tous types de cancers confondus).

Une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 5kg/m<sup>2</sup> augmente le risque de développer un CCR de 15% en comparaison à une personne ayant un IMC compris entre 18 et 25kg/m<sup>2</sup>. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le lien entre surpoids/obésité et augmentation du risque de cancers. En effet, chez les sujets présentant un IMC élevé, une augmentation des taux endogènes de plusieurs hormones, facteurs de croissance et cytokines peut être observée, comme l'insuline, l'Insuline- Growth Factor-1 (IGF-1), ou encore la leptine par exemple. Ces facteurs sont impliqués dans des fonctions biologiques qui participent à la cancérogenèse, telles que la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules. L'obésité induit également un état inflammatoire chronique, entraînant une augmentation des taux sanguins de certains facteurs pro-inflammatoires, comme l'interleukine 6 (IL-6), le Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), la Protéine C Réactive et la leptine, constituant autant de conditions favorables à la prolifération cellulaire (10)(11).

---

<sup>1</sup> Paquets/année = Nombre de cigarettes/Jours x Nombre d'années/20 (Cette cotation permet de mieux évaluer la quantité de tabac fumé par une personne au cours d'une longue période)

<sup>2</sup> Le surpoids et l'obésité peuvent être estimés à partir de l'indice de masse corporelle (IMC). Celui-ci se calcule en divisant son poids par sa taille au carré. Un poids dit normal se situe entre 18,5 et 25.

## 2.2. Les facteurs de risque endogène

Les facteurs de risque endogène sont propres à l'individu comme par exemple son âge, son sexe, son hérédité, il s'agit de facteurs non modifiable.

### 2.2.1. L'Âge

Comme dans tous les cancers le risque de développer un cancer colorectal (CCR) augmente avec l'âge. Ainsi le CCR est très rares avant 40 ans. Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans. La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge met en évidence une progression marquée des taux à partir de 50 ans. En effet 95 % des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans. L'âge moyen des personnes au moment du diagnostic est de 70 ans (1).

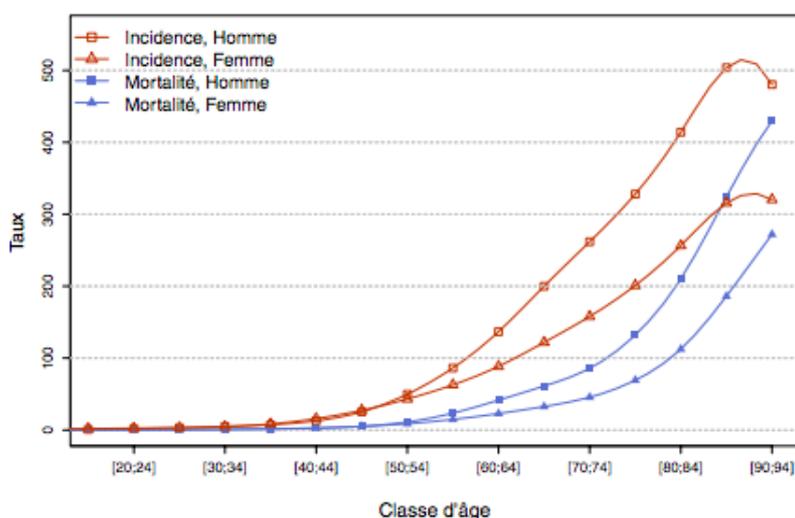


Figure 2 Taux d'incidence<sup>3</sup> et de mortalité du cancer côlon et du rectum selon la classe d'âge en France en 2018 (1)

Tableau I: Taux d'incidence et de mortalité par classe d'âge en France en 2018 – Côlon et rectum (1)

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
<b>INCIDENCE</b>																		
Homme	0,3	0,9	1,7	3,1	4,9	7,3	12,7	25,3	49,8	86,2	136,6	199,9	261,8	327,9	414,1	503,8	480,3	335,0
Femme	0,4	1,7	2,5	3,2	4,5	8,3	15,8	27,3	43,1	62,8	88,5	121,8	157,8	200,9	256,4	315,5	320,3	257,5
<b>MORTALITÉ</b>																		
Homme	0,0	0,0	0,1	0,4	0,9	1,5	2,6	5,1	11,1	23,5	41,5	61,1	85,7	132,1	210,0	324,0	429,7	475,2
Femme	0,0	0,1	0,1	0,3	0,7	1,5	2,8	5,0	8,8	14,8	22,9	32,6	45,5	69,2	112,4	186,0	272,0	336,1

### 2.2.2. Les polypes

<sup>3</sup> Le taux d'incidence est exprimé en fonction du nombre de nouveaux cas pour 100 000 personnes-années.

La présence de polypes adénomateux sur la paroi du côlon et du rectum accroît sensiblement le risque de CCR. Un polype est une excroissance retrouvée dans la lumière colique qui peut être de nature bénigne ou maligne.

Deux catégories de polypes du côlon ou du rectum sont retrouvés :

- les polypes qui demeureront bénins comme les polypes hyperplasiques, muqueux, les pseudo-polypes inflammatoires, les polypes hamartomateux, rencontrés chez les sujets jeunes.
- les polypes adénomateux, appelés aussi adénomes, qui représentent environ 70 % des polypes. Ils se développent à partir des glandes situées dans la muqueuse du côlon ou du rectum.

Environ 80 % des CCR se développent à partir d'un adénome bénin. Le dépistage des adénomes du rectum et du côlon et l'ablation complète de ces adénomes permettent de diminuer significativement l'incidence du CCR chez ces patients (12).

Le risque qu'un adénome se transforme en cancer dépend de plusieurs facteurs :

- la taille de l'adénome : plus un adénome est important, plus la probabilité que celui-ci se développe en cancer augmente ;
- le type d'adénome (cf classification ci-dessous) et de leur degré de dysplasie. On distingue les adénomes en dysplasie de bas ou de haut grade. Tout adénome bénin est catégorisé comme dysplasie de bas grade. La dysplasie de haut grade correspond au premier stade du cancer;
- et le nombre d'adénomes : plus le nombre d'adénomes est élevé, plus le risque que l'un d'entre eux se transforme en cancer augmente (13).

**La taille** est donc un facteur important dans la transformation d'un adénome bénin en forme maligne. Lorsque la taille est inférieure à 1 cm, le risque de transformation maligne d'un adénome est pratiquement inexistant alors qu'il est d'environ 10% pour un adénome ayant une taille comprise entre 1 à 2 cm et est proche des 30% si l'adénome a une taille supérieure à 2 cm. Cette transformation d'adénome bénin au cancer prend entre 10 et 15 ans en moyenne.

Il existe **quatre types d'adénomes** :

- **l'adénome vilieux représente environ 5 %** des polypes adénomateux. Il présente un aspect velu et il est habituellement plat avec une base large. Il peut devenir assez gros, ce qui constituera une difficulté en cas d'ablation. Cet adénome présente plus de risque de se transformer en cancer, notamment s'il est gros ;

- **l'adénome tubuleux** est le plus fréquent (il représente 75 % des polypes adénomateux) mais il s'agit du plus petit des adénomes. Il a un aspect en forme de champignon avec un chapeau et une tige. Sa surface ressemble à une série de tubes. Il se retire facilement lors d'une coloscopie. Il se transforme rarement en cancer lorsqu'il est de petite taille ;
- **l'adénome tubulovilleux** représente environ 20 % des polypes adénomateux. Il présente à la fois des caractéristiques de l'adénome villositéux et de l'adénome tubuleux, avec un risque de cancérisation intermédiaire entre les deux types d'adénomes
- **l'adénome plan** est une lésion très localisée , de taille inférieure à un centimètre de diamètre. Il peut prendre plusieurs aspects : légèrement surélevé, strictement plan ou légèrement déprimé, mais il fait moins de 1,3 mm d'épaisseur. Les adénomes plans présentent un risque plus important que les autres adénomes de se transformer en cancer (14).

### 2.2.3. Les antécédents personnels ou familiaux et les facteurs génétiques

Les personnes ayant des antécédents personnels de cancer du côlon ou du rectum risquent davantage d'être atteintes d'un autre CCR. Il peut s'agir d'un cancer qui s'est développé au même endroit que le premier, appelé alors récurrence locale ou d'un deuxième cancer totalement différent du cancer d'origine. Une femme ayant déjà été atteinte d'un cancer de l'endomètre, de l'ovaire ou du sein présente également un risque accru de CCR. Ainsi la plupart des cancers sont sporadiques, ils ne sont pas génétiquement déterminés. Cependant certains caractères transmis de manière héréditaire, comme dans la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Lynch, sont responsables d'un risque accru de CCR. Ainsi 5% des cancers colorectaux sont génétiquement déterminés (15).

#### La **polypose adénomateuse familiale**

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est la principale polypose héréditaire. C'est une maladie causée par des mutations, notamment au niveau des gènes APC (adenomatous polyposis coli) et MYH (MutY homolog) . La PAF est à l'origine de 1% des cancers du côlon et se caractérise par le développement de centaines ou de milliers de polypes dans la paroi interne du côlon et du rectum dès l'adolescence. Chaque polype pris individuellement n'est pas plus susceptible de devenir cancéreux que les polypes observés chez une personne non atteinte de PAF, mais c'est leur nombre qui accroît le risque que l'un d'entre eux devienne cancéreux (14).

Le gène APC est un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras long du chromosome 5. La protéine APC possède de multiples domaines qui permettent la liaison à de nombreuses protéines intracellulaires, qui jouent un rôle important dans l'adhésion cellulaire, la transduction du signal et

l'activation transcriptionnelle. Le gène MYH code une enzyme, une Adénine-ADN-Glycosylase, qui est impliquée dans la réparation des dommages oxydatifs de l'ADN (15)(16).

**Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC** (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer ou Cancer colorectal héréditaire sans polypose)

Le syndrome de Lynch est à l'origine de 3 à 5 % des cancers du côlon et du rectum. C'est la prédisposition héréditaire au CCR la plus fréquente. Ce syndrome est lié à la présence d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR (MisMatch Repair) qui se trouve principalement au niveau des gènes MLH1, MSH2 et MSH6 ou PMS2 ; ou du gène EPCAM (promoteur du gène MSH2), impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN lors de la réplication. Une telle mutation est retrouvée chez environ 80% des sujets porteurs d'un syndrome de Lynch. La survenue d'une mutation d'un gène MMR engendre une déficience du système MMR, ayant pour conséquence, à chaque réplication cellulaire, une accumulation de mutations non réparées. Cette instabilité génétique génère l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Ainsi ce syndrome engendre la formation de polypes dans la paroi du côlon (mais pas en aussi grands nombres que dans la PAF). Ces polypes sont plus à risque de subir une transformation maligne (17).

#### **2.2.4. Les maladies inflammatoires**

On retrouve d'autres facteurs de risque comme la présence de certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, comme la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn, notamment en cas de pancolite<sup>4</sup> d'évolution prolongée.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comme la maladie de Crohn et la RCH, augmentent le risque de cancer, notamment lorsqu'elles évoluent depuis plus de 10 ans.

La RCH est une inflammation chronique de la muqueuse intestinale. Elle est présente au niveau du rectum mais peut s'étendre sur une partie ou la totalité du colon. La RCH est une affection qui se caractérise par une alternance de phases d'activité (« poussées »), d'intensité et de durée variables, et de phases sans symptôme dites de rémission.

La maladie de Crohn se caractérise également par une inflammation chronique mais elle peut toucher les parois de tout le tube digestif. Cette maladie se caractérise également par une alternance de phases d'activité (« poussées »), d'intensité et de durée variables, et de phases sans symptôme dites de rémission (15).

---

<sup>4</sup> Pancolite : Inflammation de la totalité du côlon

### 3. Physiopathologie du cancer colorectal

#### 3.1. Histologie/Morphologie

Le côlon et le rectum forment le gros intestin, partie terminale du tube digestif. Le côlon fait suite à l'iléon au niveau de la valvule iléo-cæcale, et mesure environ 1,5 m.

On retrouve ainsi le côlon proximal qui débute au cæcum composé du côlon droit et de la moitié du côlon transverse. La vascularisation se fait par l'artère mésentérique supérieure. Le rôle du côlon proximal est l'absorption d'eau et d'électrolytes. Le côlon distal fait suite au côlon proximal, et est composé de la seconde partie du côlon transverse, du côlon gauche (ou côlon descendant) et du côlon sigmoïde qui représente la dernière portion du côlon, reliant le côlon gauche au rectum. La vascularisation se fait par l'artère mésentérique inférieure. Le côlon proximal a pour rôle le stockage et l'évacuation des déchets de l'alimentation. Enfin, faisant suite au colon sigmoïde, le rectum est situé dans le bassin à l'arrière des organes génitaux ou de la vessie, et à l'avant du sacrum ; il se termine par le canal anal. Le rectum fait environ 15 cm de long et présente trois courbures latérales qui forment intérieurement trois replis appelés « plis transverses du rectum ». Le diamètre du rectum est variable, étroit au niveau de sa jonction avec le sigmoïde, plus large ensuite pour former en partie basse l'ampoule rectale, zone de stockage des selles (18).

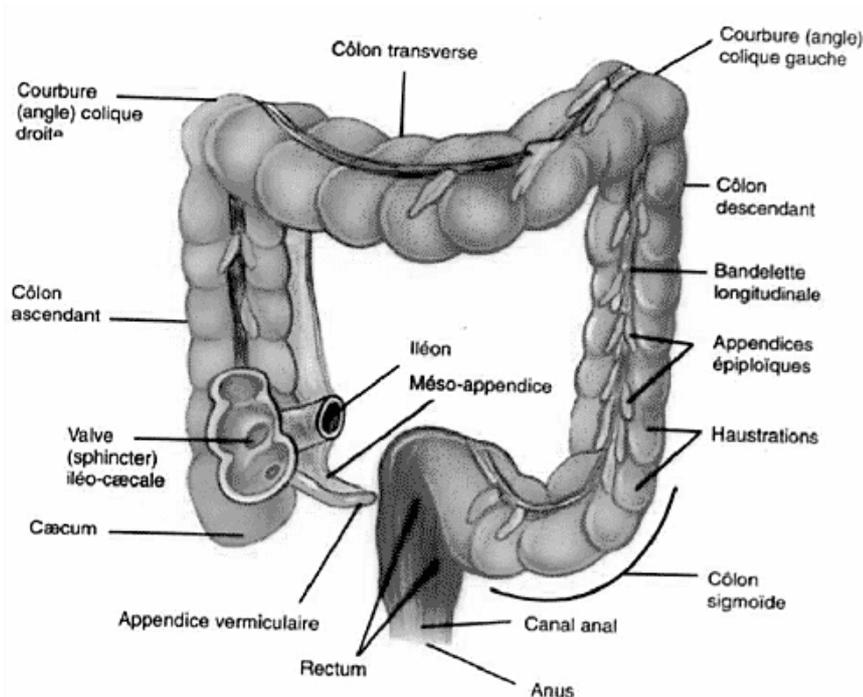
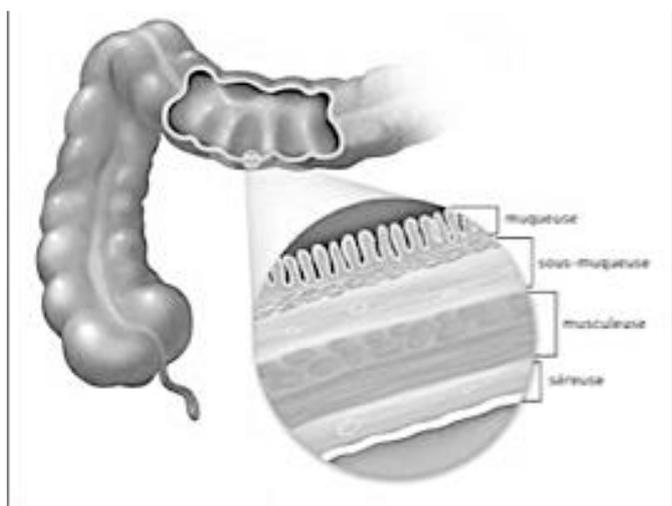


Figure 3: Anatomie macroscopique du côlon (19)

Le côlon est relié à la paroi de l'abdomen par le mésentère et le mésocolon. Le mésentère est composé de tissus conjonctifs graisseux qui contient des vaisseaux sanguins, des nerfs, des ganglions lymphatiques et des vaisseaux lymphatiques. Le rectum est également entouré d'un mésentère, le mésorectum.

Les parois colique et rectale sont constituées de quatre couches :

- **la couche muqueuse**, comportant un épithélium de revêtement (rentrant dans la muqueuse en forme des cryptes dites « de Lieberkühn »), le chorion et une couche dite musculaire-muqueuse (fine couche de tissus musculaires lisses). La muqueuse a pour rôle l'absorption des nutriments ou de l'eau présents dans la matière en digestion ;
- **la couche sous-muqueuse**, constituée d'un tissu conjonctif vascularisé et d'un réseau de nerfs sympathiques, le plexus nerveux de Meissner (ou « plexus sous-muqueux de Meissner ») ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse ;
- **la couche musculieuse** , qui comprend une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, constituées de cellules musculaires lisses. Entre ces deux couches, sont retrouvés des plexus nerveux, les plexus d'Auerbach, responsables de l'innervation végétative du tube digestif ;
- la couche **sous-séreuse ou mésorectum** :
  - o Au niveau du côlon, la couche sous-séreuse correspond à un tissu adipeux et vascularisé, bordé de la séreuse (péritoine) en périphérie,
  - o Au niveau du moyen et du bas rectum, il n'existe pas à proprement parler de couche séreuse (pas de péritoine). Le tissu adipeux péri-rectal au-delà de la musculieuse est nommé mésorectum.



### 3.2. Physiologie

La dégradation des aliments ne se poursuit pas dans le gros intestin, il reste néanmoins une digestion limitée de résidus par les bactéries intestinales (exemple de la cellulose). Les matières qui parviennent au côlon contiennent peu de nutriments, mais elles y séjournent 12 à 24h.

Les trois fonctions du côlon sont :

- une activité de mélange du contenu iléal afin de favoriser la réabsorption d'eau et d'électrolytes ;
- une activité propulsive permettant le transit du contenu colique ;
- et la formation des fèces et leur stockage entre les défécations.

Le côlon reçoit chaque jour de l'iléon environ 1000 à 1500 ml de liquide, et réabsorbe entre 900 et 1400 ml par 24h, principalement au niveau du cæcum sous forme d'eau et de NaCl.

Diverses hormones influent sur les mouvements des électrolytes dans le côlon : l'aldostérone, l'angiotensine (à faible concentration) et les corticoïdes stimulent l'absorption du sodium et de l'eau, alors que l'hormone antidiurétique hypophysaire (encore appelée vasopressine ou ADH), les prostaglandines, le polypeptide vasoactif intestinal (VIP) et les sels biliaires (ainsi que certains acides gras) diminuent l'absorption du sodium et de l'eau et augmente les sécrétions coliques.

La motricité colique est caractérisée par 3 types de mouvements :

- des contractions haustrales, présentes essentiellement dans la partie proximale du côlon. Elles sont responsables du brassage du contenu du colon ;
- des mouvements de rétropulsion, présentes essentiellement au niveau du caecum et du côlon ascendant, mais la valvule iléo-caecale (ou valvule de Bauhin) s'oppose aux reflux du contenu colique ;
- des mouvements de masse, ces mouvements ont pour origine une onde péristaltique qui prend naissance au niveau du côlon transverse et se propage dans tout le côlon descendant. Ces mouvements sont souvent observés au réveil ou durant la période postprandiale. Ces mouvements de masse vont induire la défécation (20).

### **3.3. De la cellule saine à la cellule cancéreuse colorectale**

#### **3.3.1. Définition**

Le cancer est un terme utilisé afin de désigner de nombreuses maladies provoquées par la transformation de cellules qui deviennent anormales et qui prolifèrent de façon excessive. Cette prolifération cellulaire anormales conduit à la formation d'une masse que l'on appelle tumeur maligne.

Les cancers ont pour origine des cellules au départ fonctionnelles et saines qui sont devenues anormales en raison de l'accumulation d'altérations dans leur patrimoine génétique (ADN) ayant pour conséquence un dérèglement du fonctionnement cellulaire (20).

##### **3.3.1.1. La cellule saine**

Les cellules saines de l'organisme reçoivent différents signaux, il peut s'agir de facteurs présents dans leur environnement mais également des signaux provenant de cellules voisines. Leur fonctionnement est contrôlé par ces interactions.

##### Caractéristiques de ces cellules :

- Elles sont capables de différenciation ;
- Leur prolifération est contrôlée. Elles se divisent lorsque cela est nécessaire et sont programmées pour ne se multiplier qu'un nombre fini de fois avant d'entrer en sénescence (vieillesse cellulaire) ;
- Lorsqu'elles présentent des altérations qui ne sont pas réparables ou lorsqu'elles se sont divisées un trop grand nombre de fois, elle entre en apoptose (c'est la mort de la cellule);
- En cas de lésions, elles sont capables de réparation de l'ADN et peuvent également stopper leur division.

Le cycle cellulaire : Il permet le contrôle de la prolifération d'une cellule. Il représente l'ensemble des étapes que doit effectuer une cellule pour générer deux cellules filles. Il se divise en plusieurs phases :

- La phase G<sub>0</sub>, est la phase de quiescence, il n'y a pas de division cellulaire. La sortie de G<sub>0</sub>, se fait lorsque la cellule, sous l'influence de facteurs de croissance, reçoit le signal de se diviser, il y a transmission de ce signal vers le noyau permettant à la cellule de sortir de la phase G<sub>0</sub> et de progresser au-delà d'un point de restriction si elles reçoivent un stimulus constant.

- la phase G1 est une phase de croissance et de préparation à la synthèse de l'ADN;
- la cellule entre ensuite en phase S (phase dite de synthèse) où la duplication de l'ADN se met en place. Un point de contrôle existe à cet endroit ne laissant se diviser que l'ADN sans anomalie;
- la phase G2 est une phase de croissance et de préparation à la mitose (finalisation de la duplication de l'ADN). En cas d'anomalie non réparable de l'ADN, il y a blocage du cycle cellulaire évoluant vers l'apoptose ;
- la phase finale est la phase M (la mitose) qui correspond à la division cellulaire qui génère deux cellules filles. Un point de contrôle est également présent au cours de la mitose, entre la métaphase et l'anaphase permettant de vérifier que les chromosomes sont bien alignés avant de pouvoir séparer les chromatides sœur ;
- le contrôle de la prolifération s'effectue lors des différentes étapes du cycle cellulaire

Ces cellules peuvent chacune recommencer un cycle cellulaire si elles reçoivent de nouveau des signaux de prolifération. Le déroulement du cycle cellulaire est vérifié lors des points de contrôle placé pendant les phases du cycle cellulaire. Ils déterminent si le cycle cellulaire peut progresser au sein d'une phase ou s'il peut passer à la phase suivante (21).

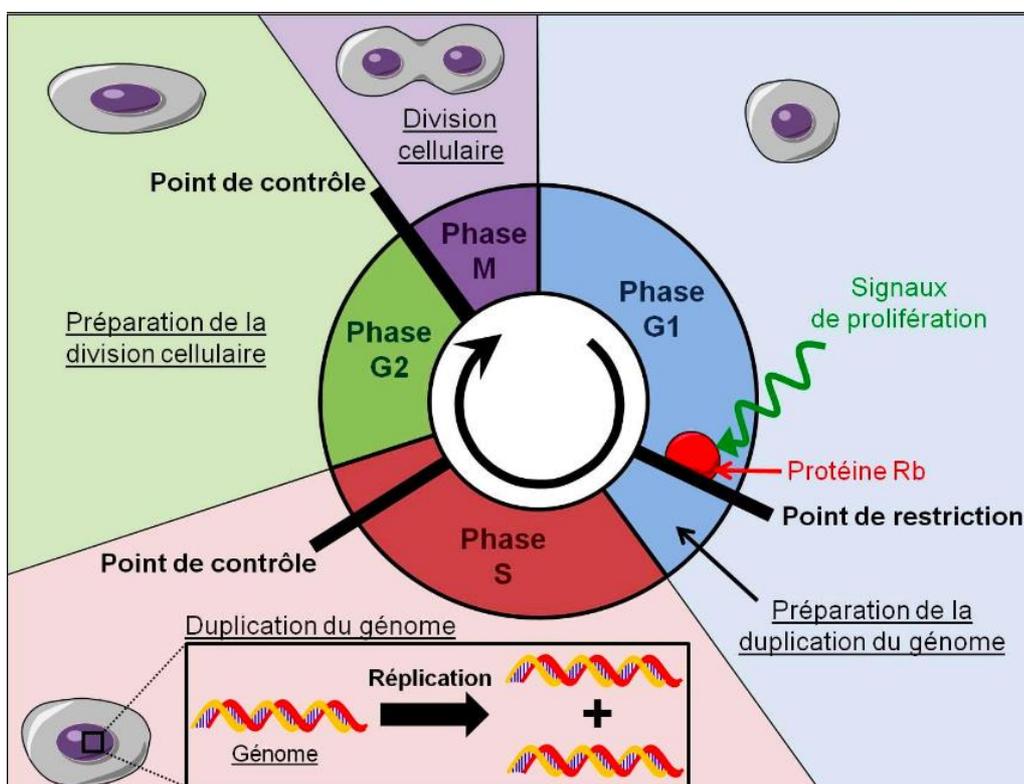


Figure 5: Le cycle cellulaire (22)

### 3.3.1.2. La cellule cancéreuse

Une cellule dite « cancéreuse » est une cellule qui devient anormale et qui prolifère de façon excessive. Ces cellules sont issues de mutations dans leur patrimoine génétique, il s'agit des formes sporadiques de cancer (90% des cancers). Ces altérations peuvent toucher directement la séquence de l'ADN (mutation, délétions, etc.) ou marquer la séquence de l'ADN (méthylation par exemple). Ces cellules peuvent également être issues d'anomalies cytogénétiques il s'agit des formes héréditaires de cancer.

Les cellules tumorales sont caractérisées par les propriétés suivantes :

- immortalité : résistance à l'apoptose ;
- indépendance vis à vis des signaux provenant de l'environnement cellulaire ;
- indépendance vis à vis des signaux de prolifération et pouvoir de prolifération fortement augmenté (perte de sénescence) ;
- dé-différenciation (perte des fonctions différenciées) ;
- capacité de néo angiogénèse ;
- capacité d'invasion et de diffusion métastatique (23).

Une seule cellule anormale est à l'initiative d'une tumeur primitive et est caractérisée par sa prolifération augmentée et un cycle cellulaire altéré. L'origine des cellules d'une tumeur primitive est une même cellule mère : on dit qu'elles forment un clone. Par la suite, l'instabilité génétique conduit à l'accumulation de plusieurs mutations formant les tumeurs poly clonales. Dans la phase plus avancée de la maladie cancéreuse (les métastases), on ne peut plus dire que toutes les tumeurs dérivent d'une même cellule initialement mutée.

Les cellules tumorales sont indépendantes des signaux de l'environnement qui habituellement favorisent ou freinent sa croissance et sa division, elle ne sont plus capables d'apoptose et prolifèrent très rapidement. Ces cellules échappent aux processus de réparation et se multiplient avec leur anomalie.

Ces cellules acquièrent la capacité de néo-vascularisation (angiogénèse). Elles sont ainsi capables d'induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui vont leur fournir les nutriments et l'oxygène nécessaires à leur multiplication. Les cellules deviennent donc indépendantes à toutes régulations et autonomes dans leur développement. Elles acquièrent également une capacité à

s'insinuer dans les tissus adjacents leur permettant ainsi de se disséminer dans la circulation sanguine et lymphatique, et ainsi de coloniser d'autres tissus situés à distance dans l'organisme (24)(25).

### **3.4. Carcinogénèse colorectale**

#### **3.4.1. Généralité**

La carcinogénèse colorectale est un processus conduisant une cellule intestinale normale à devenir cancéreuse. Elle comprend l'initiation, la promotion et enfin la progression tumorale.

L'initiation correspond à l'acquisition de plusieurs mutations au sein d'oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeurs ou encore de gènes impliqués dans la stabilité du génome. Les cellules initiées échappent au contrôle normal de division cellulaire. Cette initiation peut être déclenchée par des agents environnementaux (cancérogènes chimiques, virus, radiations) ou encore des facteurs génétiques.

La promotion tumorale est un processus épigénétique (non génotoxique) qui favorise la sélection des cellules initiées. Deux mécanismes sont observés : une sélection positive, correspondant à une stimulation directe des cellules initiées (promoteurs mitogènes) et une sélection négative qui entraîne une destruction des cellules « normales » (promoteurs cytotoxiques) au profit d'une meilleure croissance des cellules initiées.

La progression tumorale, est la dernière étape de ce processus de carcinogénèse. Elle correspond à l'apparition de néoplasie cliniquement détectable.

La carcinogénèse colorectale est un processus complexe et multifactoriel mettant en jeu des altérations génétiques, une inflammation, des facteurs impliqués dans l'invasion tumorale et la diffusion métastatique, des facteurs alimentaires, etc.

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, au terme duquel la cellule aura acquis de nouvelles caractéristiques, comme :

- l'indépendance vis-à-vis des signaux qui régulent normalement la croissance et la division cellulaire ;
- la capacité à échapper au processus de mort cellulaire programmée ;
- et la capacité à se diviser indéfiniment.

#### **3.4.2. De l'adénome au cancer**

Le cancer colorectal est dans 95% des cas un adénocarcinome ou cancer glandulaire qui s'est développé aux dépens de l'épithélium de la muqueuse colorectale. Cet épithélium s'invagine pour former les glandes (ou cryptes) de Lieberkühn. Presque toutes ces tumeurs trouveraient leur origine dans un adénome bénin ou un polype, même si d'autres tumeurs cancéreuses (tumeurs carcinoïdes, sarcomes, lymphomes...), beaucoup plus rares, peuvent survenir.

Le cancer commence par l'apparition de cellules cancéreuses peu nombreuses et localisées (cancer « in situ ») seulement sur la première couche de la paroi du côlon. Si aucun traitement n'est effectué, la tumeur grossit, s'étend dans la lumière colique mais également à l'intérieur de la paroi du côlon ou du rectum. Enfin, des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et envahir d'autres parties du corps, comme des ganglions lymphatiques proches de la tumeur, le foie ou les poumons ; de nouvelles tumeurs se développent ainsi à distance, ce sont les métastases (26).

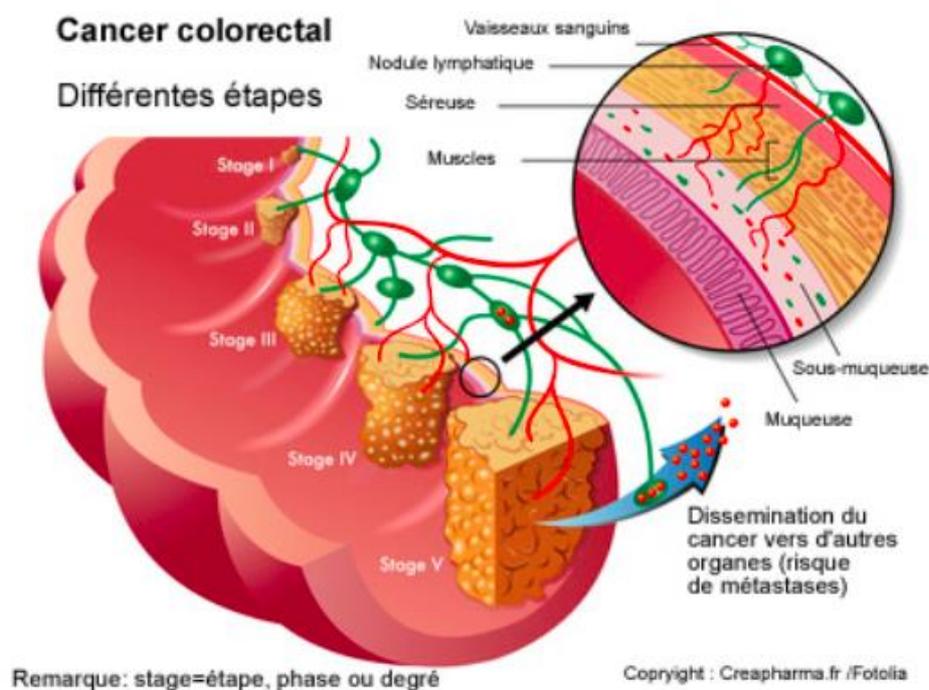


Figure 6 Modification histologique du côlon, de la cellule saine à la cellule cancéreuse (27)

La cancérogenèse colorectale suit une série de différentes étapes :

- la 1<sup>ère</sup> étape est la prolifération cellulaire clonale du tiers moyen et supérieur des cryptes, avec anomalie de différenciation, aboutissant à la formation d'adénomes ;
- la 2<sup>ème</sup> étape se caractérise par la croissance et la modification architecturale de certains adénomes aboutissant à la formation d'adénomes tubuleux, tubulo-villeux ou vilieux, avec à ce stade apparition de la dysplasie. La dysplasie comprend des anomalies cellulaires au niveau nucléaire et cytoplasmique ;

- la 3<sup>ème</sup> étape est la dégénérescence caractérisée par l'émergence d'un clone cellulaire pouvant franchir la membrane basale ;
- enfin la 4<sup>ème</sup> étape correspond à un envahissement de la paroi digestive avec apparition de métastases ganglionnaires et viscérales. Les localisations préférentielles des métastases sont hépatiques dans 75% des cas et pulmonaires dans 15% des cas.

### 3.4.3. Mécanismes moléculaires de l'initiation des cellules cancéreuses

Il existe principalement deux types de CCR en fonction de leurs anomalies génétiques :

- les cancers avec instabilité chromosomique (environ 85% des cancers) ;
- les cancers avec instabilité des microsatellites (environ 15% des cancers, appelés aussi cancers MSI +)

#### 3.4.3.1. Instabilité chromosomique ou voie suppressible

- Mutation in activatrice du gène suppresseur de tumeurs TP53

Le gène TP53, est un gène codant pour la protéine p53. Il s'agit d'un des plus importants gènes suppresseurs de tumeurs. Il est localisé sur le bras court du chromosome 17.

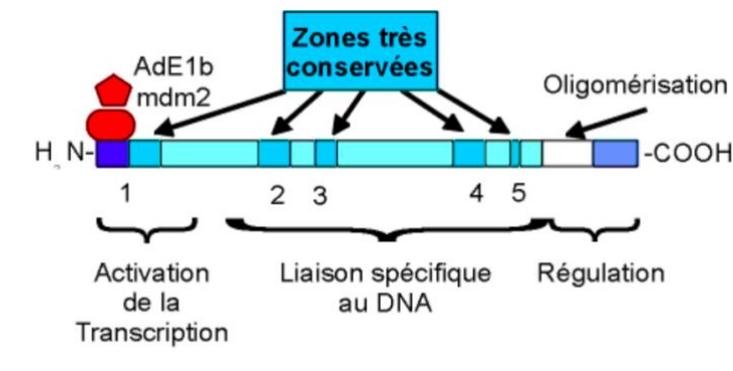


Figure 7: La protéine P53 (28)

Les segments indiqués par des flèches sont très conservés tout au long de l'évolution. Dans la région amino-terminale, se trouve le site de l'activation de la transcription. Il est inhibé soit par la protéine MDM2 ou par la protéine AdE1b. Au centre de la molécule on retrouve le site de liaison spécifique à l'ADN. Dans la région carboxy-terminale, se trouve le site favorisant la polymérisation qui est nécessaire à l'activité de reconnaissance de l'ADN (28),(29),(30).

La protéine p53 est impliquée dans de nombreux processus cellulaires et permet le maintien de l'intégrité du génome. Elle facilite la réparation de l'ADN avant qu'une cellule ne s'engage dans le processus de réplication de l'ADN. Si la réparation de l'ADN échoue, p53 induit l'apoptose cellulaire.

Lorsque la cellule se trouve en situation de stress, l'association entre p53 et MDM2 est abolie ce qui conduit à une augmentation de la quantité de protéine p53 dans la cellule. De nombreux type de stress sont capables d'activer la synthèse de p53 comme des lésions de l'ADN, les défauts de division ou de métabolisme cellulaire. Dans des cellules tumorales, la p53 est totalement inactive et ne serait plus capable d'induire la synthèse de protéine MDM2 pour assurer sa dégradation (29).

La séquence de la protéine p53 est retrouvée mutée dans plus de 50% des cas de cancer. Parmi ces mutations, les plus fréquemment retrouvées concerne le domaine de liaison à l'ADN.

- Mutation du gène suppresseur de tumeur APC,

Les mutations du gène suppresseur de tumeurs APC (Adenomatous Polyposis Coli), sont associées aux formes familiales de polyposes adénomateuses mais sont également retrouvées dans 80% des cancers colorectaux sporadiques.

Le gène APC a de multiples fonctions au sein de la cellule. Il intervient dans la migration cellulaire (régulation du cytosquelette), dans la mitose (rôle dans l'organisation du fuseau mitotique), dans l'adhésion cellulaire (progression de la tumeur). Mais son rôle le plus important au niveau du processus cancéreux se traduit par une activation de la voie Wnt/APC/ $\beta$ -caténine impliquée dans la prolifération cellulaire. Lorsqu'une mutation génétique touche le gène APC, elle entraîne des erreurs dans la fabrication de la protéine correspondante qui ne fonctionne plus normalement. Elle ne contrôle alors plus la prolifération cellulaire, ce qui a pour conséquence un développement anarchique des cellules, avec apparition et développement des polypes (31)(32).

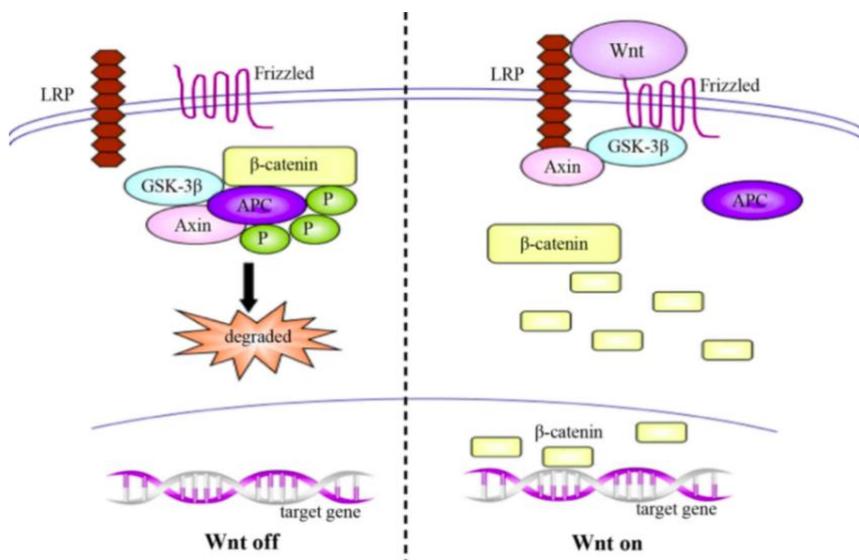


Figure 8: Voie Wnt/APC/ $\beta$ -caténine(33)

### - Mutation de l'oncogène K-ras

Le gène K-RAS est un proto-oncogène situé sur le bras court du chromosome 12.

Une mutation de l'oncogène K-Ras entraîne l'expression d'une protéine K-RAS activée de manière constitutive. Les protéines Ras sont des protéines G de 21 kDa capables de lier le GTP (guanosine triphosphate)/GDP (guanosine diphosphate). Les protéines Ras sont activées en réponse à des signaux environnementaux via des récepteurs de facteurs de croissance comme l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Elles sont responsables de l'activation de nombreuses voies de transduction du signal, dont la voie des MAPK (« Mitogen Activated Protein Kinases »), largement connue pour être impliquée dans de nombreux processus cellulaires tels que la prolifération, l'angiogenèse et l'invasion tumorale.

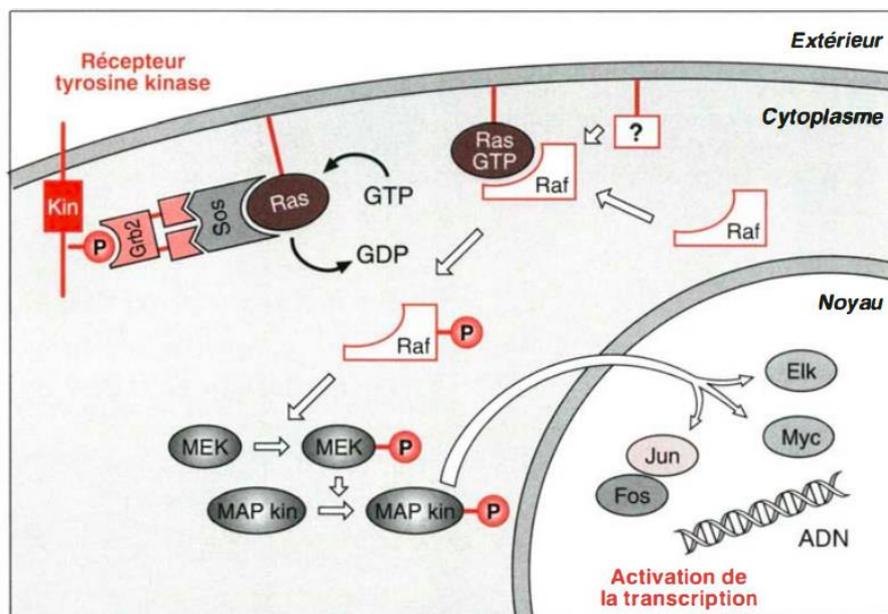


Figure 9: Rôle de ras dans la transmission des signaux mitogènes (34)

Une mutation de K-Ras est retrouvée dans 35 à 42% des CCR, assez précocement au cours du développement tumoral. La mutation de l'oncogène K-Ras constitue (avec les mutations de NRAS), un marqueur prédictif de résistance aux anticorps anti-EGFR (35).

La plupart des mutations dans le gène RAS affectent les exons 2 et 3. Ces mutations altèrent l'activité de la GTPase favorisant l'état actif lié à la GTP (36).

#### 3.4.3.2. Instabilité micro satellitaire

Cette voie, également appelée voie MSI (Microsatellite Instability), concernerait quant à elle 15 à 20% des tumeurs colorectales et la quasi-totalité des CCR survenant dans le contexte du syndrome de Lynch.

Les microsatellites sont de courtes séquences répétées en tandem, retrouvées dans l'ensemble du génome au niveau de promoteurs ou de zone régulatrices. Certains CCR sont ainsi liés à une instabilité

des gènes MMR (MisMatch Repair), ou gènes de réparation des mésappariements de l'ADN. Les gènes MMR codent des protéines chargées de corriger les erreurs faites par l'ADN polymérase au cours de la réplication, particulièrement fréquentes au niveau des séquences répétées. Des altérations de ces gènes entraînent donc un défaut de réparation des mutations sur les séquences microsatellites conduisant à une expression anormale des gènes qu'elles régulent. C'est l'exemple du gène pro apoptotique *BAX* (Bcl-2-like protein 4) codant pour une protéine Apoptosis regulator Bax qui joue un rôle dans le processus apoptotique. Le gène *BAX* possède dans sa partie codante des microsatellites, contenant huit répétitions de guanine (G8) ; dans environ 30 % des cas, la perte d'une ou deux guanine est retrouvée en cas d'anomalie de réparation de l'ADN, ce qui aboutit à un décalage de lecture, l'inactivation du gène et une protéine absente, favorisant ainsi la résistance à l'apoptose et participant ainsi à la carcinogenèse (37).

### 3.4.3.3. Instabilité épigénétique

Les modifications épigénétiques ne modifient pas directement la séquence d'ADN mais la régulation de son expression et elles sont réversibles. Elles peuvent survenir à différents niveaux : au niveau de l'ADN (méthylation de certaines bases), des nucléosomes (variants d'histones par méthylation ou acétylation) de la chromatine (configuration ouverte/fermée) ou encore de l'expression anormale de petits ARN non codants (les micro-ARN). Dans le cas du CCR, l'instabilité épigénétique passe majoritairement par des modifications de la méthylation du génome.

- Voie de la méthylation

Les modifications de la méthylation de l'ADN se produisent sur les cytosines appartenant aux groupements CG (Cytosine-Guanine) ou dinucléotides CpG (Déoxycytidine phosphate déoxyguanosine). Ces séquences sont retrouvées en grand nombre au niveau des îlots CpG qui sont très souvent situés au niveau des promoteurs de gènes.

Dans le CCR, une **hypométhylation** génomique globale est retrouvée, particulièrement dans les cas d'instabilités chromosomiques (CIN) associées au CCR. Cela se traduit par une activation de gènes (majoritairement des oncogènes), des anomalies de ségrégation des chromosomes (hypométhylation des centromères), une perte des empreintes parentales ou encore une mobilité accrue des éléments transposables.

Cependant, une **hyperméthylation** localisée des îlots CpG situés au niveau de promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs peut également être retrouvée, avec pour conséquence l'inhibition de la transcription des gènes suppresseurs de tumeurs favorisant la prolifération cellulaire (38)(39).

- Micro-ARN

Les micro-ARN sont des petits ARN non-codants, régulant négativement l'expression de près de 50% des gènes. Des anomalies d'expression des micro-ARN sont identifiées dans de nombreux cancers, notamment le CCR. En effet, en modifiant l'expression d'oncogènes ou de suppresseurs de tumeurs, ils pourraient être impliqués directement dans la dérégulation du cycle cellulaire.

L'expression de certains micro-ARN, tel le miR-21 (oncogène) dans le cadre du CCR, apparaît directement corrélée avec le pronostic thérapeutique (38).

## **4. Le dépistage**

### **4.1. Niveau de risque**

Il existe différents types de CCR, sporadiques ou héréditaires, ainsi que différents facteurs de risque. Ces données permettent de définir différents niveaux de risque de survenue d'un CCR.

En parallèle de ces programmes de dépistage, les patients sont invités à signaler à leur médecin traitant tout symptôme pouvant évoquer un CCR (rectorragies, méléna, modification du transit intestinal, syndrome rectal, douleurs abdominales inexplicables, coliques violentes, amaigrissement inexplicable) (40).

### **4.2. Les différents programmes de dépistage**

#### **4.2.1. Patients à risque très élevé**

Les patients à risque très élevé représente 1 à 3 % des cas de CCR, leur dépistage relève d'une prise en charge spécialisée associant une consultation d'oncogénétique à une endoscopie (voir annexe I).

Dans le cadre d'antécédents familiaux de polypose adénomateuse familiale (PAF), la consultation d'oncogénétique recherchera les principales mutations en cause (au sein des gènes APC et MYH). Si une mutation est identifiée, le programme de dépistage consiste en la réalisation d'une coloscopie tous les ans à partir de la puberté. Dans le cas contraire le programme est le même que pour les patients à risque modéré.

Dans le cadre d'antécédents familiaux de syndrome de Lynch on recommande une consultation d'oncogénétique (recherche de mutations sur les gènes MSH2, MLH1, MSH6), une coloscopie totale (par chromo endoscopie, permettant d'augmenter la sensibilité de l'examen) tous les 2 ans à partir de 25 ans (ou 5 ans avant l'âge du cas index familial le plus précoce), ainsi qu'un examen recherchant d'autres localisations possibles de cancers (41)(42) .

#### **4.2.2. Patients à risque élevé**

La population de patients à risque élevé représente 15 à 20% des cas, avec un risque de CCR plus élevé que la moyenne en raison d'antécédents personnels ou familiaux particuliers :

- patients ayant un antécédent personnel de CCR ou d'un (ou plusieurs) adénome(s) ;
- patients dont un parent au premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) a été atteint d'un CCR ou d'un adénome de plus de 1 cm de diamètre avant 65 ans ;
- patients dont les deux parents au premier degré ont été atteints de ce type de cancer, quel que soit leur âge au moment du diagnostic ;
- patients atteints d'une MICI étendue au moment du diagnostic et évoluant depuis plus de 20 ans.

La méthode de dépistage préconisée pour les patients à risque élevé est la coloscopie, dont la fréquence sera déterminée par le gastroentérologue en fonction des lésions découvertes, du profil et des antécédents de chaque patient (voir annexe II). Si un patient à risque élevé présente des signes évocateurs d'un CCR entre deux rendez-vous de coloscopie, il sera directement adressé à son gastroentérologue (41)(42).

#### **4.2.3. Patients à risque modéré**

Le CCR est un enjeu majeur de Santé Publique en France de par l'incidence, la mortalité et le pronostic au stade métastasé du CCR. La population de patients à risque modéré représente 80% cas de CCR.

Les autorités françaises ont mis en place un programme de dépistage systématique depuis 2006 par l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif au programme de dépistage des cancers, publié au Journal Officiel le 21 décembre 2006. Le dépistage du CCR fait partie des deux programmes nationaux de dépistage du cancer avec le dépistage du cancer du sein. Ce programme s'adresse aux femmes et aux hommes de 50 à 74 ans inclus. Il repose sur la réalisation d'un test tous les deux ans. Sont exclus les patients symptomatiques ou ceux ayant un risque élevé ou très élevé qui relèvent d'une coloscopie ou ceux ayant une coloscopie de moins de 5 ans. Les patients présentant une pathologie grave extra-intestinale et ceux chez qui le dépistage revêt un caractère momentanément inopportun par exemple chez un patient souffrant de dépression sont également exclus de ce programme de dépistage.

Depuis 2015, il est réalisé par un test immunologique, le test OC-Sensor. Il s'agit d'un test quantitatif qui détecte l'hémoglobine grâce à des anticorps spécifiques de la globine humaine (avant 2015, il était utilisé un test qualitatif au gaïac, Hémocult). Le test OC-Sensor est performant avec une bonne spécificité de 96-97% et une sensibilité de 60 à 65%, contre 35% pour l'Hémocult), fiable (sensibilité de 60 à 65% contre 35% pour l'Hémocult) et simple. Ce test est mieux accepté que le test Hemocult par le patient. Un seul prélèvement suffit au lieu des six nécessaires avec le test Hemocult.

L'intérêt de ce test est la détection de sang occulte dans les selles. Un échantillon de selles est prélevé à l'aide d'un bâtonnet que l'on introduit dans un flacon contenant un liquide.

En pratique, une invitation est envoyée par les structures départementales de gestion des dépistages aux personnes éligibles. Le patient consulte ensuite son médecin traitant qui évalue le niveau de risque et remet le test au patient. Le patient effectue le test à domicile et l'envoie par la poste au laboratoire chargé de l'analyse. Le résultat est envoyé au patient et au médecin traitant et au centre de gestion, sous 15 jours. Si le test est négatif, le patient est invité à le renouveler 2 ans plus tard. Un résultat positif conduit à la réalisation d'une coloscopie. Si celle-ci est normale, le patient n'est plus éligible au dépistage durant les 5 ans qui suivent (41)(43)(44).

Ce programme de dépistage est inscrit dans le Plan Cancer 2009-2013 ayant pour objectif une augmentation du taux de participation (le but étant d'atteindre 60 % de la population cible) ainsi que la réduction des inégalités sociales d'accès et de recours au dépistage. En effet, une participation de l'ordre de 60% à un programme associant recherche de sang occulte dans les selles et coloscopie permettrait de diminuer de 15 à 20% la mortalité liée au CCR.

Le kit de dépistage est composé de 3 volets contenant les éléments nécessaires à la réalisation du test

- un mode d'emploi ;
- le support de recueil des selles et une fiche d'identification pour la restitution du résultat ;
- un tube de prélèvement, un sachet de protection, et une enveloppe de retour du test.



Figure 10: les différents volets du test immunologique de dépistage (45)

Les modalités pour recueillir les selles sont les suivantes :

- installer le dispositif de recueil des selles sur la lunette des toilettes (en ayant retiré préalablement les adhésifs) ;
- le dispositif de recueil ne doit être en contact avec aucun liquide ; il est donc conseillé d'aller uriner avant de réaliser le recueil ;
- la tige de prélèvement qui se trouve à l'intérieur du tube permet de recueillir les selles ;
- il s'agit de gratter les selles à leur surface à plusieurs reprises et sur une zone assez large des selles afin de recouvrir la partie striée du bâtonnet ;
- une fois les selles prélevées, le bâtonnet est introduit dans le tube, qui doit être refermé ;
- le reste des selles ainsi que le support nécessaire au prélèvement doivent être mis dans un sac plastique afin d'être jeté à la poubelle ;
- le tube doit être ensuite secoué énergiquement.

Une fois le prélèvement réalisé, il est important de noter la date à laquelle le test a été réalisé sur l'étiquette prévue à cet effet qui sera accolée au tube. Il faut également remplir la fiche d'identification. Il est important d'envoyer le prélèvement sous 24h et d'éviter de le poster le samedi ou la veille d'un jour férié (voir annexe III).

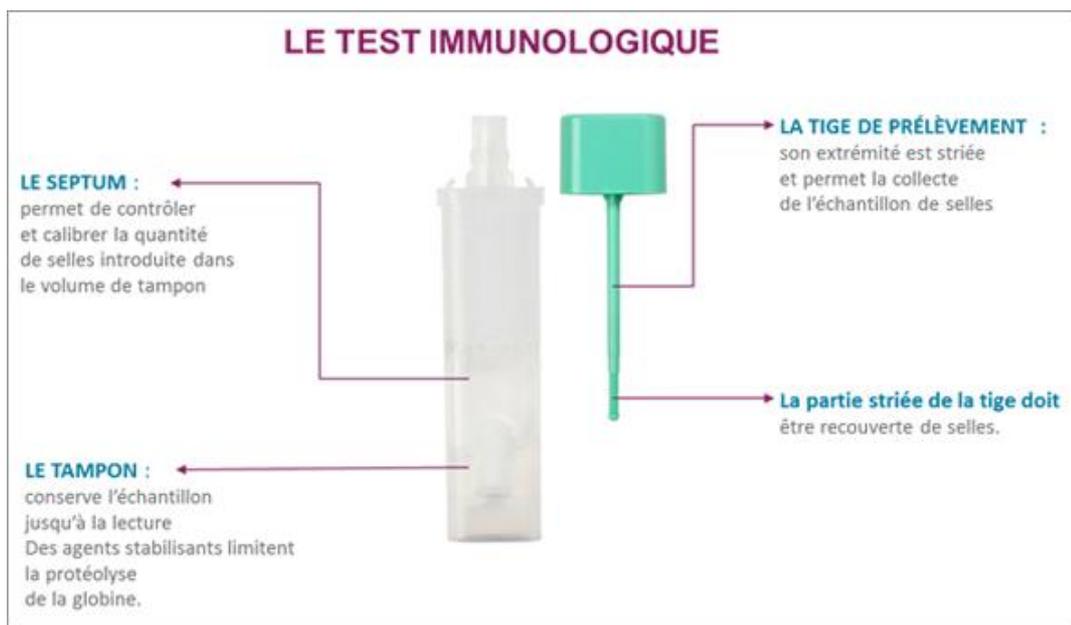


Figure 11: test immunologique (45)

## 5. Circonstances de découverte et diagnostic

### 5.1. Circonstances de découverte

Il n'y a pas de signe clinique spécifique du CCR. Cependant, certains signes cliniques doivent alerter sur la possibilité d'un CCR, comme :

- des symptômes digestifs
  - o constipation ou alternance constipation-diarrhée d'apparition récente ou qui s'aggrave ;
  - o nausées et vomissements ;
  - o faux besoins, ténésmes<sup>5</sup>, épreintes<sup>6</sup> ;
  - o sensation d'évacuation incomplète du rectum ;
  - o impression que le rectum est plein ;
  - o efforts d'expulsion des selles douloureux et inefficaces.
- la présence de sang dans les selles : rectorragie (présence de sang rouge, sang « non digéré »), mélénas (présence de sang « digéré » colorant alors les selles en noires)
- des douleurs abdominales ou rectales ;
- des symptômes généraux : perte de poids inexplicquée, anémie sans cause évidente, asthénie, etc. ;
- une masse à la palpation abdominale ou au toucher rectal (ce qui peut être expliqué par un envahissement locorégional) ;
- des extensions métastatiques : ganglionnaire, hépatique, pulmonaire, ovarienne, péritonéale, etc (46) .

Ces symptômes n'étant pas spécifiques du CCR, seule une consultation médicale et des examens spécifiques permettront d'affirmer le diagnostic.

---

<sup>5</sup> Ténésme : sensation douloureuse de tension et de constriction au niveau du rectum s'accompagnant de besoin pressant d'aller à la selle.

<sup>6</sup> Épreintes : Contraction abdominale ou intestinale violente et douloureuse.

## 5.2. Bilan diagnostique du cancer du côlon

Le diagnostic du CCR se déroule en deux étapes. Tout d'abord, le bilan diagnostique consiste à repérer la lésion et à définir les critères histologiques, après examen des biopsies obtenues par coloscopie. Une fois le diagnostic posé, un bilan sanguin évalue l'état général du patient et un bilan complémentaire (ou bilan d'extension) permet d'établir le stade du CCR et son éventuelle extension à d'autres organes.

### 5.2.1. La coloscopie totale

La coloscopie totale (CT) est l'examen de référence en cas de suspicion de CCR.

La CT permet l'obtention de renseignements importants concernant :

- l'aspect macroscopique de la lésion ;
- sa topographie ;
- son aspect histologique, par le biais des biopsies ;
- l'existence de lésions associées (cancer synchrone ou polypes bénins).

Une consultation avec un médecin anesthésiste est obligatoire au minimum 3 jours avant l'intervention. Lors de cette consultation, il est important de signaler au médecin la prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires qui peuvent nécessiter des précautions particulières. Pour cet examen, il est utilisé un coloscope qui permet au médecin d'observer la totalité du côlon et de réaliser des prélèvements (47).

#### 5.2.1.1. Préparation colique

Cette exploration nécessite avant tout une préparation du côlon afin d'éliminer toutes les matières fécales. La qualité de la préparation colique impacte directement les performances de la CT. Une mauvaise préparation colique est responsable de 33 à 42% des échecs des CT.

- **Le régime sans résidu**

Trois jours avant l'examen, un régime sans résidu est préconisé au patient. Il s'agit d'un régime sans fibre, sans laitage et pauvre en matières grasses cuites. Le régime sans résidu permet avec le lavage colique de vider le côlon et ainsi de ne pas avoir de gêne lors de l'examen.

#### Les aliments interdits pendant le régime :

- les laitages : lait, yaourts, fromages blancs, fromages à pâte molle (camembert, etc.) et toute préparation contenant du lait (béchamel, crèmes...)
- les viandes et poissons gras ou en sauce, la charcuterie (sauf le jambon blanc maigre) ;
- les œufs au plat et omelettes ;
- les céréales complètes, tous les pains, les légumes secs (lentilles, haricots rouge et blancs) ;
- tous les légumes verts (crus ou cuits) et les pommes de terre (sautées ou frites) ;
- tous les fruits (cuits ou crus), les confitures (sauf les gelées), fruit à coque ;
- les pâtisseries grasses, à la crème, les glaces et sorbets ;
- toutes les boissons gazeuses ou alcoolisées ;
- les assaisonnements : épices, fines herbes, oignons, ail, vinaigre, moutarde, olives, cornichons.

#### Les aliments autorisés pendant le régime sont :

- les fromages à pâte cuite : gruyère, cantal, Comté, etc. ;
  - le beurre cru ;
  - les viandes maigres (grillées ou rôties), le jambon blanc maigre, le blanc de volaille ;
  - les poissons maigres cuits au four ou au court-bouillon ;
  - les œufs à la coque, durs, mollets ;
  - les biscottes ordinaires, pain blanc grillé, céréales type corn flakes ;
  - les pâtes, riz blanc, semoule ;
  - les pommes de terre cuites à l'eau ;
  - la gelée de fruits, le miel, le sucre, les pâtes de fruits, génoise, boudoirs, meringues, chocolat à croquer ;
  - l'eau non gazeuse, les tisanes, cafés ou thés très légers.
  - en assaisonnement : jus de citron filtré et huile de table.
- **La veille de l'examen :**

La veille de l'examen, le dîner sera léger et sera suivi par l'absorption d'une préparation qui vise à préparer le côlon. Quelques exemples de possibilités pour un repas léger : un bouillon clair, pain blanc avec du fromage blanc nature, des biscottes, de la confiture en gelée, du miel, du riz blanc, des nouilles, du yaourt nature. Le patient pourra boire uniquement du café, du thé et de l'eau non gazeuse, les jus de fruits avec de la pulpe sont à éviter. Si le patient prend des médicaments, il devra les prendre soit 2 heures avant le début de la préparation ou 2 heures après avoir terminé la préparation. En effet, le lavage intestinal peut modifier les effets des médicaments.

- **Les différentes préparations pour les investigations coliques**

Différents types de préparations peuvent être distinguées selon leur composition :

○ **Les préparations à base de polyéthylène glycol (PEG)**

Les spécialités sont : COLOPEG®, FORTRANS®, KLEAN PREP® et MOVIPREP®.

Les trois spécialités **COLOPEG®**, **FORTRANS®** et **KLEAN PREP®** sont composées de 4 sachets, chaque sachet permet, une fois reconstitué avec de l'eau, d'obtenir un litre de préparation. Les 4 litres une fois reconstitués peuvent être pris soit en 1 fois dans la soirée précédant l'examen, soit en 2 fois, à raison de 2 litres la veille au soir et 2 litres le matin avant l'examen. Dans ce cas, la dernière prise devra avoir lieu au moins 3 heures avant l'examen. Le volume de 2 litres doit être pris en moins de 2 heures pour avoir l'efficacité escomptée (48)(49)(50).

Pour la spécialité MOVIPREP®, la préparation consiste à boire deux litres de solution et deux litres de liquide clair (eau, bouillon, jus de fruits sans pulpe, thé ou café sans lait). Afin d'obtenir un litre de MOVIPREP®, il faut dissoudre ensemble un sachet A et un sachet B dans un litre d'eau. Cette préparation une fois reconstituée devra être bue sur une période de deux heures afin que cela soit efficace. Les deux litres de préparation peuvent être pris en une fois la veille de l'examen ou en deux fois, avec un litre de préparation la veille de l'examen et un litre tôt dans la matinée le jour de l'examen (51).

○ **Préparations phosphatées**

Les spécialités sont **FLEET PHOSPHO-SODA®**, **RECHOLAN®**, **COLOKIT®**, **NORMACOL LAVEMENT®** et, **PREPACOL®**.

○ **FLEET PHOSPHO-SODA ou RECHOLAN**

Pour ces spécialités, il s'agit d'une solution à boire. Deux flacons de 45 ml sont présents, et contiennent chacun une dose qui doit être diluée dans un verre d'eau. Avant de prendre la première dose de **RECHOLAN®** et jusqu'au moment de l'examen, il est important de ne boire que du liquide clair et ne plus manger de nourriture solide. Le produit commence souvent à agir dans la demi-heure après la prise et peut continuer à agir pendant 6 heures ; il est donc conseillé au patient de rester à proximité des toilettes jusqu'à ce que les mouvements de l'intestin s'arrêtent (52).

*Tableau II Schéma de prise du RECHOLAN® en fonction de l'heure de rendez-vous (52)*

<b>POUR UN RENDEZ-VOUS LE MATIN (8 H -12 H)</b>	<b>POUR UN RENDEZ-VOUS L'APRES-MIDI (12H – 17H)</b>
<p><b>LA VEILLE DU RENDEZ-VOUS :</b></p> <p><b>A 7 heures</b>, boire au minimum un verre plein (240 mL) de liquide clair en guise de petit déjeuner. Vous pouvez en boire plus si vous le souhaitez.</p> <p>Immédiatement après, prendre la <b>première</b> dose (voir ci-dessus).</p> <p><b>A 13 heures</b>, boire au moins trois verres pleins (720 mL) ou plus de liquide clair en guise de déjeuner. Vous pouvez continuer à boire des liquides clairs pendant l'après-midi pour éteindre votre soif.</p> <p><b>A 19 heures</b>, boire au moins un verre plein (240 mL) de liquide clair en guise de dîner. Vous pouvez en boire plus si vous le souhaitez.</p> <p>Immédiatement après, prendre la <b>seconde</b> dose (voir ci-dessus).</p> <p>Vous pouvez continuer à boire des liquides clairs jusqu'à minuit pour éteindre votre soif. La consommation de liquides clairs après minuit pourrait entraîner des levées nocturnes pour aller aux toilettes, avec pour résultat un manque de sommeil.</p>	<p><b>LA VEILLE DU RENDEZ-VOUS :</b></p> <p><b>A 13 heures</b>, prendre une collation légère, par exemple une soupe et un sandwich en guise de déjeuner.</p> <p>Après le déjeuner, ne pas consommer d'autres aliments solides avant la fin de l'examen ou de l'intervention. Pendant l'après-midi, vous pouvez boire des liquides clairs pour éteindre votre soif.</p> <p><b>A 19 heures</b>, boire au minimum un verre plein (240 mL) de liquide clair en guise de dîner. Vous pouvez en boire plus si vous le souhaitez.</p> <p>Immédiatement après, prendre la <b>première dose</b> (voir ci-dessus).</p> <p>Pendant la soirée, boire au minimum 3 verres pleins (720 mL) d'eau ou de liquide clair avant le coucher.</p> <p><b>LE JOUR DU RENDEZ-VOUS:</b></p> <p><b>A 7 heures</b>, boire au minimum un verre plein de liquide clair en guise de petit déjeuner. Vous pouvez en boire plus si vous le souhaitez.</p> <p>Immédiatement après, prendre la <b>seconde</b> dose (voir ci-dessus).</p> <p>Vous pouvez continuer à boire des liquides clairs jusqu'à 8 heures si vous avez soif. La consommation de liquides clairs après 8 heures pourrait entraîner des besoins d'aller aux toilettes, et vous pourriez éprouver des difficultés pour vous rendre à l'hôpital pour votre rendez-vous.</p>

- **COLOKIT®**

La veille de l'examen, le patient devra prendre 4 comprimés de COLOKIT® avec 250 ml d'eau (ou un autre liquide clair), et recommence cette opération 4 fois de suite dans les mêmes conditions en espaçant les prises de 15 minutes, soit au total 20 comprimés à avaler. Quatre à cinq heures avant l'examen, le patient devra prendre de nouveau 4 comprimés avec 250 ml d'eau (ou un autre liquide clair), mais cette fois-ci il devra répéter cette opération 2 fois de suite en espaçant toujours les prises de 15 minutes soit au total 12 comprimés à avaler. Si l'examen a lieu le matin, les 20 comprimés seront pris à 18h et les 12 comprimés à 22h (53).

- **NORMACOL LAVEMENT ADULTES®**

Le Normacol lavement® est un laxatif administré par voie rectale. Le patient devra réaliser un lavement la veille au soir et un second lavement le jour de l'examen. Cette spécialité se présente sous forme de récipient unidose muni d'une canule rectale lubrifiée. Le patient devra introduire doucement la canule dans l'orifice anal et injecter le liquide dans l'ampoule rectale en comprimant progressivement le corps du récipient. S'il y a apparition de résistance, le patient devra alors cesser immédiatement l'administration ; en effet, forcer l'introduction peut entraîner des lésions locales. Le retrait de la canule devra être fait en maintenant la pression sur le tube, pour éviter une aspiration du produit qui a été introduit. L'apparition d'un besoin d'évacuer se manifeste dans les 2 à 5 minutes après introduction du Normacol lavement® (54).

- **PREPACOL®**

La veille de l'examen (vers 18h30) le patient devra absorber la solution laxative buvable, mélangé préalablement dans un demi-verre d'eau. Avant le coucher, le patient devra prendre 4 comprimés de bisacodyl. Enfin le jour de l'examen, le patient devra effectuer un ou plusieurs lavements d'eau tiède (55).

- Les préparations sulfatées

Les spécialités sont **PICOPREP®**, **CITRAFLEET®** et **IZINOVA®**

Elles sont constituées par l'association de picosulfate de sodium (laxatif stimulant) et de citrate de magnésium (laxatif osmotique) pour **PICOPREP®** et **CITRAFLEET®**.

Ces spécialités sont à reconstituer dans un verre d'eau d'environ 150 ml. Il faut remuer la solution 2-3 minutes afin d'obtenir un liquide opaque blanc cassé avec une légère odeur d'orange (pour le PICOPREP®) ou un aspect trouble (pour le CITRAFLEET®). Parfois, la préparation peut devenir chaude ; si tel est le cas, il faut attendre que celle-ci refroidisse suffisamment avant de la boire.

Le patient devra prendre un sachet reconstitué 10 à 18 heures avant l'examen et un sachet pris 4 à 6 heures plus tard. Le premier sachet pris devra être suivi par au moins 1,25 L de liquides clairs, étalés sur plusieurs heures et le second sachet pris doit être suivi par au moins 750 mL de liquides clairs, réparties sur plusieurs heures. Les liquides clairs peuvent être pris jusqu'à 2 heures avant l'examen (56)(57).

○ **IZINOVA®** :

La veille de l'intervention, le patient commence la première partie du protocole. Ainsi, le contenu du premier flacon doit être dilué dans de l'eau à l'aide du godet fourni ; pour cela, le patient verse la totalité du flacon dans le godet prévu à cet effet et ajoute de l'eau jusqu'à ce que le niveau de liquide atteigne la ligne figurant sur le godet afin d'obtenir un volume total d'environ 500 mL. Le patient devra compléter la prise de cette préparation, par l'absorption de deux godets d'eau ou de liquide clair (soit 1L de boisson environ). La prise de la préparation et des deux godets de liquide clair doit être réalisé en 2 heures. La seconde partie du protocole sera à effectuer soit tôt le matin 10 à 12h après le début de la première partie (s'il s'agit d'un protocole d'administration « en deux jours », protocole à privilégier), soit 2h après le début de la première partie (s'il s'agit d'un protocole d'administration « en un jour »). La seconde partie consiste à répéter les opérations effectuées durant la première partie du protocole (58).

- Quelle préparation colique choisir ?

Le choix de la préparation colique dépend des préférences du gastro-entérologue qui va pratiquer la coloscopie, mais également de l'état et des possibilités du patient. Chaque préparation ayant ses particularités (volume à ingérer, heure de prise, goût, etc.). Il est important de bien respecter les conseils d'hydratation et le délai entre la dernière ingestion de liquide et le début de l'examen. Des troubles hydro-électrolytiques survenant parfois dans un contexte de mésusage peuvent être à l'origine de décompensation cardiaque, de troubles du rythme ou de troubles neurologiques. Des manifestations allergiques ont également été mises en évidence, ainsi qu'un risque d'atteinte rénale, notamment avec les laxatifs phosphatés et sulfatés. C'est pourquoi toutes les préparations coliques sont contre-indiquées

en cas de déshydratation et d'insuffisance cardiaque sévère. Les préparations coliques phosphatées ou encore sulfatées sont contre indiquées en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (59).

#### **5.2.1.2. Déroulement de la coloscopie**

La coloscopie est un examen pratiqué en hôpital ou en clinique. C'est un examen rapide durant 30 minutes environ et habituellement indolore, mais inconfortable. Pour ces raisons, il est réalisé dans la plupart des cas sous anesthésie générale (environ 95% des cas). Il est possible de pratiquer cet examen sous sédation simple si le patient le souhaite ou s'il présente des contre-indications médicales.

L'examen utilise un endoscope qui est un tube souple muni d'une petite caméra, que le médecin introduit par l'anus afin de visualiser d'éventuelles lésions. De l'air est insufflé à travers le tube pour déplier les parois de l'intestin afin de bien les observer. Ainsi, au fur et à mesure de la progression de l'endoscope, des images sont directement transmises et analysées par le gastroentérologue. Si des anomalies sont détectées, un échantillon de tissu (biopsie) est prélevé pour analyse ultérieure. Il est également possible que l'intégralité du tissu anormal soit enlevée (ablation). Pour cela, des instruments chirurgicaux peuvent être introduits par le canal de l'endoscope, et ainsi être utilisés afin d'effectuer des prélèvements et des soins.

Une fois que l'intérieur du côlon et une partie de l'intestin grêle ont été examinés, l'endoscope est retiré, et l'air préalablement insufflé est aspiré. Le patient est conduit en salle de réveil, où il est gardé quelques heures sous surveillance. Parfois, une courte période d'hospitalisation est nécessaire afin que le patient puisse être surveillé, notamment lorsqu'un polype de taille importante a été enlevé ou encore s'il y a eu des difficultés particulières pendant l'examen.

Lors de la sortie, il est impératif que le patient soit accompagné de préférence par un proche, la conduite étant proscrite le jour de l'intervention. Après chaque examen, le matériel utilisé est désinfecté et stérilisé (l'endoscope et les accessoires comme les pinces à biopsie, etc.) ou le matériel est jeté lorsqu'il s'agit de matériel à usage unique, afin de prévenir d'éventuelles transmissions d'infections (58)

(62).

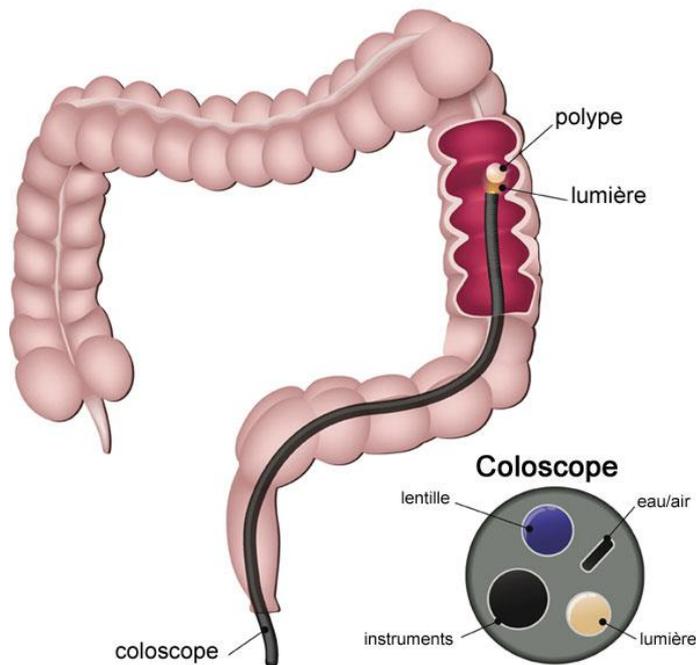


Figure 12: schéma d'une coloscopie (63)

### 5.2.1.3. Causes et conséquences d'une mauvaise préparation

Différentes causes sont responsables de l'échec de la préparation colique :

- à la mauvaise observance du patient quant à la prise de la solution colique, liée à la quantité importante de liquide à ingérer, au mauvais goût ou à une mauvaise information concernant le bon déroulement des prises ;
- aux effets secondaires des préparations pour lavage colique qui peuvent être responsables de nausées/vomissements (intérêt de la prise fractionnée et si nécessaire la prescription d'anti-nauséeux), de malaises, de douleurs abdominales, d'oppression thoracique, etc. ;
- aux horaires de la coloscopie, qui par conséquent compliquent es horaires de prise des préparations coliques.

Conséquences d'une mauvaise préparation :

Lorsqu'une préparation du côlon n'a pas été réalisée rigoureusement, des matières fécales peuvent persister dans le côlon et peuvent ainsi diminuer la visibilité des parois de l'intestin. Le temps d'examen et le temps de retrait (lavage) sont alors augmentés et l'examen est alors moins précis. En effet il y a une diminution de la détection de certaines lésions notamment celles inférieures à 1 cm.

Une mauvaise préparation expose également le patient à une anesthésie générale inutile et à un potentiel retard dans le diagnostic d'un éventuel problème digestif. Une mauvaise préparation colique serait à l'origine de plus de 20.000 explorations coliques renouvelées ; les impacts sont alors humains mais aussi économiques par le surcoût du renouvellement de procédures (59) (64) (65).

#### **5.2.1.4. Les complications de la coloscopie**

Les complications nécessitant une prolongation de l'hospitalisation sont rares dans le cadre de la réalisation de coloscopie. Il existe cependant un risque faible (moins de 1%) de perforation ou d'hémorragie, notamment lorsqu'un polype est enlevé.

Les facteurs de risque majorant le risque de complications d'une coloscopie sont :

- les facteurs liés aux patients : Un âge supérieur à 60 ans, une pathologie cardiaque justifiant la prise d'anticoagulants, la prise d'anti-inflammatoires, une insuffisance rénale ou encore une hypertension artérielle majore le risque de complication suite à la pratique d'une coloscopie ;
- les facteurs liés au polype : le risque de saignement augmente avec la taille du polype ;
- Les facteurs liés au praticien : en effet, l'inexpérience du médecin pratiquant la coloscopie peut être également un facteur de risque.

Les complications liées à la coloscopie, sont peu fréquentes mais potentiellement graves, en particulier avec le risque de perforation colique. Celle-ci correspond à une rupture de la barrière musculaire et mise en communication de la lumière digestive avec le tissu péri- digestif(66). Elle peut avoir différentes causes, comme par exemple une fragilité digestive préexistante comme une colite ulcérée ; l'insufflation d'air peut alors entraîner la perforation de cette muqueuse fragilisée. Mais la perforation peut également avoir lieu sans qu'il y ait d'état antérieur de fragilité de la paroi colique. Le traitement principal de la perforation colique est la chirurgie, le but étant de réparer la paroi colique. Il existe également un risque hémorragique, qui survient le plus souvent après polypectomie, l'hémorragie pouvant être immédiate ou retardée. Enfin, il existe également un risque infectieux, même si la transmission de l'infection par le matériel endoscopique reste exceptionnelle de par les procédures importantes de désinfection et de stérilisation du matériel utilisé. Le risque infectieux non lié au matériel est prévenu par une antibiothérapie prophylactique chez les sujets à risque (patient ayant un antécédent d'endocardite par exemple). D'autres complications dues à l'anesthésie peuvent également survenir

(trouble cardiovasculaire avec un trouble du rythme cardiaque, baisse de la concentration d'oxygène dans le sang).

Il existe quelques contre-indications listées ci-dessous à la réalisation d'une coloscopie :

- lorsque l'état de santé du patient ne permet pas de réaliser une anesthésie générale, ou encore ne permet pas d'insérer un tube d'endoscopie dans le côlon (colite aiguë, sigmoïdite, suspicion de perforation ou d'occlusion intestinale, etc. ;
- lorsqu'un polype de grande taille a été récemment retiré et que la paroi du colon est en phase de cicatrisation ;
- lorsque le patient refuse l'anesthésie ou la coloscopie classique.

Dans ce cas, il est possible de pratiquer une forme particulière de coloscopie, sans anesthésie et sans insertion d'un tube dans le côlon qui est la coloscopie virtuelle, encore appelé coloscanner (65).

### 5.2.2. Le toucher rectal et rectoscopie

Le toucher rectal consiste à examiner la paroi interne du rectum. Cet examen permet au médecin de détecter la présence de tumeurs sur la paroi du rectum. Le toucher rectal permet ainsi de préciser la localisation, la taille et le volume de la tumeur. Le médecin vérifie également si la tumeur bouge ou si elle est fixée à la paroi du rectum.

Cet examen ne nécessite pas de préparation particulière de la part du patient, mais il est conseillé d'être allé à la selle avant l'examen afin d'avoir le rectum vide. Si une anomalie est décelée lors du toucher rectal, l'examen sera complété par une rectoscopie et/ou une coloscopie, qui permettra l'examen de l'intérieur du rectum et du côlon, et la réalisation d'un prélèvement de l'anomalie par biopsie, afin d'établir le diagnostic.

Une rectoscopie est réalisée systématiquement lorsqu'il a été décelé une anomalie lors d'un toucher rectal. C'est un examen de référence pour le diagnostic des cancers du rectum. La rectoscopie permet d'examiner la tumeur (taille, aspect, localisation) mais également de faire des prélèvements si nécessaires (biopsie). De petits échantillons de tissu sont prélevés, puis examinés au microscope (examen anatomopathologique), ce qui permet de repérer d'éventuelles cellules cancéreuses. Enfin, la rectoscopie permet de vérifier la suture entre les deux parties de l'intestin (l'anastomose) après une chirurgie. Lors de la rectoscopie, le patient est allongé sur une table

d'examen et le rectoscope est inséré délicatement dans le rectum. Le passage du rectoscope est inconfortable mais non douloureux (67).

### 5.2.3. Coloscopie virtuelle ou Coloscanner

Le coloscanner, aussi appelé coloscopie virtuelle, est une technique d'imagerie qui peut être proposée lorsqu'il est impossible de pratiquer une coloscopie. Il s'agit d'un scanner du côlon, qui permet de mettre en évidence des lésions au niveau du côlon.

Comme pour la coloscopie, le côlon doit être propre, après administration d'un régime sans résidu associé à un médicament permettant l'évacuation du contenu colique, auquel peut être ajoutée une technique de marquage des selles et des liquides. La sensibilité et la spécificité de cet examen dépendent de la qualité de la préparation colique et de la technique d'examen.

L'analyse du côlon est optimisée par sa distension, ce qui facilite alors son analyse et la recherche d'anomalies de la muqueuse. Cette distension est obtenue par insufflation de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) permettant de « déplisser » la paroi intestinale. Le coloscanner permet de visualiser la totalité du côlon mais également d'autres organes, comme le foie par exemple, ce qui permet de rechercher des signes d'éventuels métastases.

Les images obtenues sont transmises à un ordinateur et sont alors reconstituées, ce qui permet de visualiser virtuellement le côlon en trois dimensions et ainsi repérer les zones d'anomalie. À la différence de la coloscopie, le coloscanner ne permet pas de réaliser de biopsie et donc de faire le diagnostic de cancer.

Les contre-indications à la pratique de la coloscopie virtuelle sont :

- la grossesse qui est une contre-indication absolue, comme pour toute procédure tomodensitométrique ;
- les situations de suspicion de perforation colique, de syndrome occlusif complet, de sigmoïdite diverticulaire, de colite aiguë, de phase de cicatrisation après polypectomie supra-centimétrique ou mucosectomie endoscopique ;
- des contre-indications relatives nécessitant une appréciation du *ratio* bénéfice/risque avant la réalisation de la coloscopie virtuelle, comme :
  - o des antécédents récents (< 3 mois) de chirurgie abdominale, herniaire ou de résection colorectale partielles ;
  - o les maladies inflammatoires chroniques intestinales ;

- les lésions proctologiques susceptibles de compromettre la tolérance d'introduction d'une sonde rectale ;
- une incontinence anale compliquant la phase d'insufflation colique ;
- des troubles mentaux ou une insuffisance respiratoire sévère compromettant la coopération du patient (68).

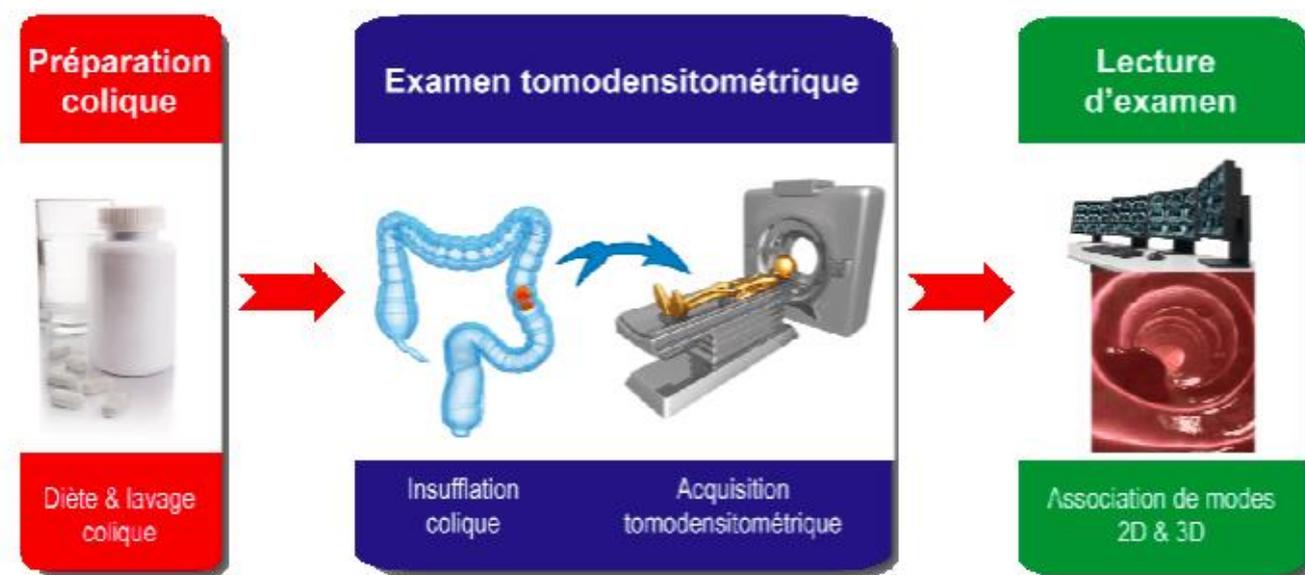


Figure 13: présentation générale de la coloscopie virtuelle (68)

#### 5.2.4. Lavement baryté

Le lavement baryté est un examen d'imagerie permettant d'explorer le côlon et le rectum. Pour réaliser cet examen, un produit de contraste radio-opaque (le barym) et les rayons X sont utilisés dans le but de détecter des lésions du côlon. Cet examen permet de visualiser les parois du gros intestin (cæcum, côlon, rectum et anus) afin de déceler des anomalies ou pathologies (polypes, diverticules, etc.).

Une préparation du côlon est nécessaire avant l'examen (régime sans résidu associé à un lavement du côlon). Cette préparation est complétée par l'introduction d'un produit de contraste, le baryum, au niveau de l'anus du patient. Il s'agit d'un liquide blanc et crayeux qui permet de recouvrir l'intérieur de l'intestin et ainsi de préciser son contour sur l'image radiologique. Lors de l'introduction du produit de contraste, il sera demandé au patient de se mettre successivement sur le dos, sur le ventre, sur le côté gauche puis droit afin que l'intégralité du côlon soit opacifiée.

Cet examen dure environ 20 à 30 min. Il tend cependant à être de moins en moins utilisé, à la faveur du coloscanner. Il est réalisé lorsqu'une coloscopie a été incomplète ou impossible (côlon obstrué

par exemple). L'utilisation de la baryte est contre indiquée en cas de suspicion de perforation de la paroi du côlon (69).

### 5.2.5. Les biopsies-exérèses et confirmation du diagnostic

La biopsie consiste à prélever des échantillons de tissus afin de les analyser. Elle est nécessaire quel que soit l'aspect macroscopique de la lésion. La biopsies-exérèse est réalisée lors d'une coloscopie ou d'une rectoscopie, à l'aide de petites pinces introduites dans l'endoscope.

Ainsi, tout polype découvert doit être enlevé en totalité, car les polypes sont à risque de transformation cancéreuse. La polypectomie endoscopique diminue la mortalité et l'incidence du CCR. L'exérèse endoscopique s'adresse aux adénomes pédiculés ou sessiles dont l'ablation est possible en un temps. Les polypes sont enlevés soit à la pince pour les petits polypes (<9 mm), soit à l'anse diathermique (polypes volumineux, pédiculés ou pédiculisables). Les gestes de résection endoscopique se font sous insufflateur à CO<sub>2</sub>, et non pas à l'air ce qui majorerait le risque d'infection en cas de perforation de la paroi du côlon.

Les lésions non résécables sont les lésions invasives (le carcinome envahit la sous-muqueuse), les lésions ayant une localisation difficile (sur la valvule de Bauhin, l'orifice appendiculaire et lors de l'envahissement de l'intestin grêle) et les lésions de grande taille.

La polypectomie est pratiquée pour les polypes pédiculés et les polypes sessiles (< 10 mm). Il s'agit d'une technique qui permet d'enlever les polypes à l'aide d'une pince, d'une anse froide ou à l'anse diathermique. Elle consiste à enserrer le polype et à le sectionner en capturant 1-2 mm de muqueuse normale autour du polype. Le polype est récupéré par aspiration.

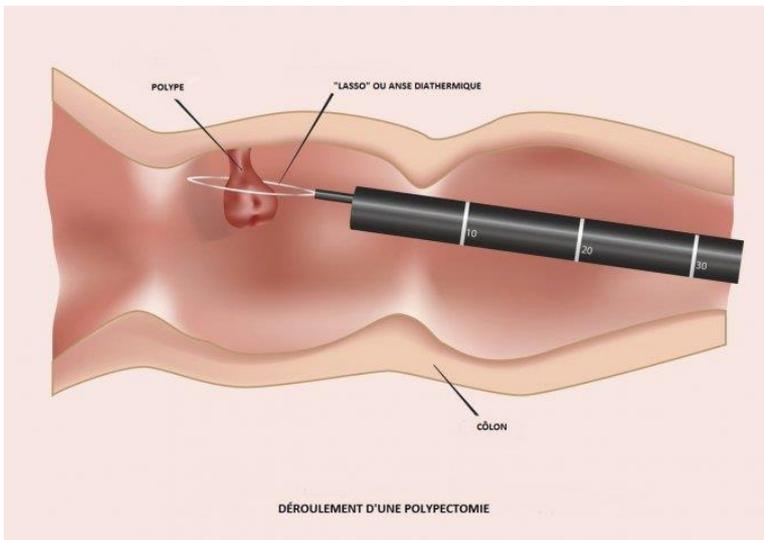


Figure 14: schéma d'une polypectomie (70)

La mucosectomie concerne les lésions planes et les lésions sessiles (> 10 mm). Elle permet la résection de la muqueuse avec une partie, voire la totalité de la sous muqueuse.

Les différentes étapes de la réalisation d'une mucosectomie sont résumées ci-dessous :

- (A) lors de la première étape, l'endoscope est positionné afin de délimiter la lésion (à l'aide d'une coloration ou délimitation virtuelle type NBI) ;
- (B) la deuxième étape consiste à injecter du sérum physiologique dans la sous-muqueuse, l'intérêt de cette injection est de séparer la muqueuse de la musculature et ainsi de limiter le risque de perforation. L'absence de soulèvement de la muqueuse lors de cette injection fait suspecter un envahissement de la musculature, ce qui est contre-indiqué à la réalisation de la mucosectomie ;
- (C,D et E) la troisième étape consiste à l'exérèse de la lésion à l'aide d'une anse (en « piece-meal ou monobloc) ; le polype est récupéré à l'aide d'une aspiration et d'un piège à polype (si polype de petite taille), d'une anse à filet ou encore en le bloquant avec l'anse de résection si le polype est de plus grande taille (71).

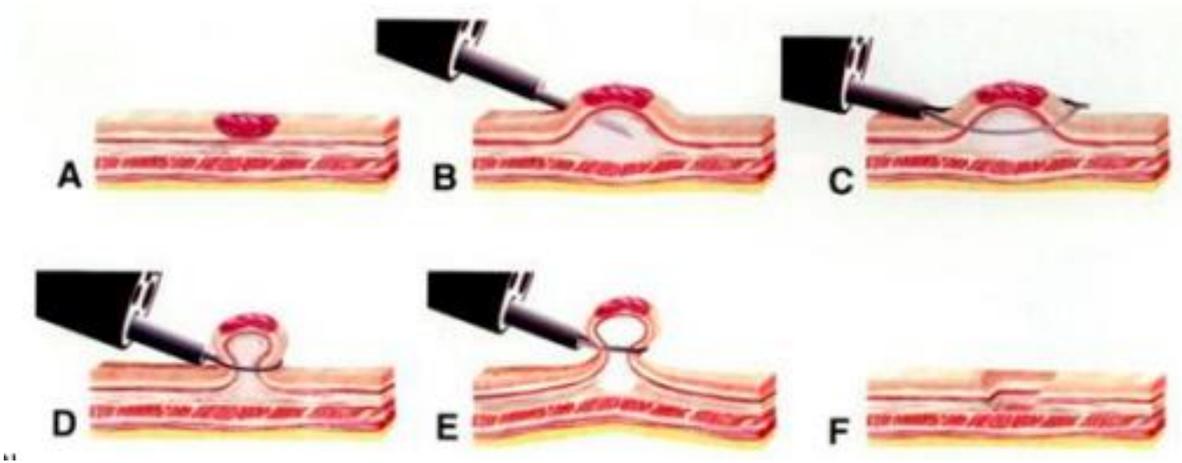


Figure 15: Les différentes étapes de la mucosectomie (72)

La dissection sous-muqueuse est quant à elle pratiquée pour les lésions plus volumineuses de plus de 20 mm ou les lésions avec carcinome envahissant la sous-muqueuse.

Le déroulement de la dissection sous-muqueuse comprend plusieurs étapes décrites ci-après :

- (1) un bistouri à électrocoagulation est amené jusqu'à la lésion à l'aide d'un endoscope (le bistouri est introduit dans le canal de l'endoscope). Ce bistouri permet le marquage des pourtours de la lésion par électrocoagulation en marge saine ;
- (2) une injection de sérum physiologique isotonique, dans la sous-muqueuse est réalisée pour décoller la lésion ;
- (3) la sous muqueuse est ensuite incisée de manière circonférentielle autour de la lésion à l'aide d'un bistouri spécifique ;
- (4 et 5) enfin, la lésion est progressivement disséquée dans les plans profonds de la paroi digestive ;
- la pièce est ensuite retirée pour analyse (73).

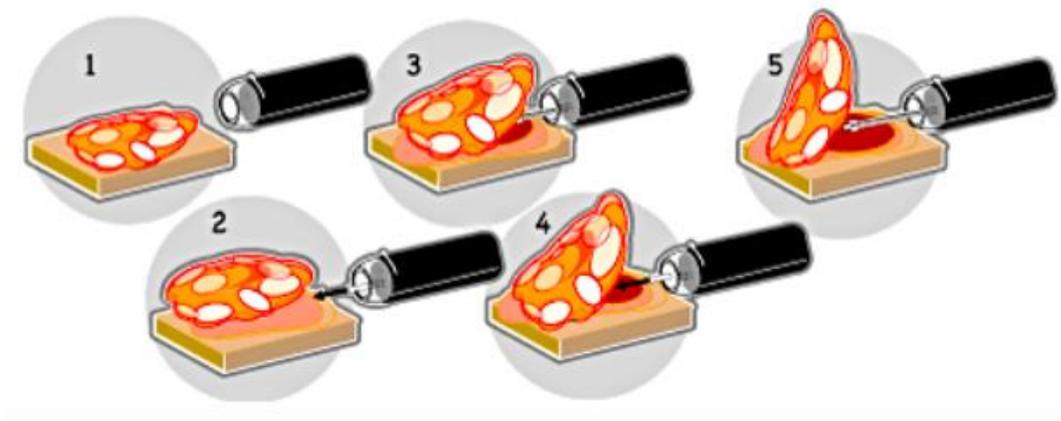


Figure 16: Différentes étapes de la dissection sous-muqueuse (71)

## 6. Bilan d'extension et facteurs pronostiques

Le **bilan d'extension** est indispensable afin de compléter le diagnostic ; il permet d'évaluer la propagation du cancer aux autres organes, afin de déterminer les possibilités chirurgicales et les traitements médicaux les plus adaptés. Lors de ce bilan, un examen clinique complet est réalisé tout comme une recherche des antécédents familiaux. Des analyses biologiques sont également réalisées. Ainsi il est réalisé un hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS) et un bilan hépatique et rénal. Ce bilan sanguin est complété par le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). L'ACE est une protéine qui est naturellement présente dans l'organisme, mais elle peut être produite en excès par certaines cellules cancéreuses. Un taux anormalement élevé d'ACE dans le sang peut signifier la présence d'une tumeur cancéreuse. Un examen anatomopathologique est réalisé, afin de déterminer si les ganglions lymphatiques sont touchés et si le cancer a commencé à se propager. Un bilan d'imagerie est également réalisé lors de ce bilan d'extension. Il repose sur la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste. D'autres examens peuvent être réalisés en complément comme une échographie hépatique, une IRM hépatique (notamment en cas de présence de métastases), ou encore une scintigraphie osseuse ou tomodensitométrie cérébrale en fonction des symptômes. Lors du bilan d'extension, la présence ou non de métastases est recherchée (74).

Tableau III: Les sites et fréquences des métastases pour le cancer colorectal (75)

Sites	Fréquences des métastases
Foie	35%
Poumons	19%
Retropéritoine	13%
Os	4%
Ovaires	1-2%
Surrénales	1-2%

Les facteurs pronostiques sont :

- biologique, comme :
  - o la présence d'un taux élevé d'ACE
- histologique, comme :
  - o le degré d'envahissement transpariétal du CCR ;
  - o l'envahissement des organes du voisinage ;

- l'envahissement ganglionnaire et le nombre de ganglions envahis ;
- la présence de métastases ;
- cliniques, comme :
  - Des facteurs liés au patient tels que l'âge, le sexe, la race, le mode de vie, les antécédents médicaux ;
  - l'histoire de la maladie, comme la durée des symptômes avant traitement, les caractéristiques anatomo-cliniques du cancer primitif (site de la tumeur, révélation par syndrome occlusif aigu, révélation par perforation, aspects macroscopiques).

## 7. Classification du cancer colorectal

Les facteurs de pronostic comme le degré d'envahissement tumoral transpariétal et ganglionnaire, et la présence ou non de métastases sont intégrés dans une classification qui facilite la décision thérapeutique. La classification utilisée est la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) qui s'applique uniquement aux carcinomes. Il s'agit d'une classification internationale qui permet de définir le stade du cancer. Elle se base sur trois critères que sont la taille et profondeur de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et la présence ou non de métastases. L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé pour établir le statut N (Nodes pour adénopathies) de la classification TNM (76)(77).

Tableau IV: Classification TNM du cancer colorectal (77)

CLASSIFICATION TNM/AJCC DU CANCER COLORECTAL, 2017 (8E ÉDITION)	
<b>T : Tumeur primitive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ T0 : pas de tumeur primitive</li> <li>■ Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse</li> <li>■ T1 : sous-muqueuse</li> <li>■ T2 : musculéuse</li> <li>■ T3 : sous-séreuse ou les tissus péricoliques ou péirectaux non péritonisés</li> <li>■ T4a : pénétration du péritoine viscéral</li> <li>■ T4b : envahissement d'un organe de voisinage</li> </ul>
<b>N : Adénopathies régionales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ N0 : pas de métastase ganglionnaire</li> <li>■ N1a : 1 ganglion envahi</li> <li>■ N1b : 2-3 ganglions envahis</li> <li>■ N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péricolique ou péirectal non péritonisé, sans tissu ganglionnaire identifié</li> <li>■ N2a : 4-6 ganglions envahis</li> <li>■ N2b : ≥ 7 ganglions envahis</li> </ul>
<b>M : Métastases à distance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ M0 : pas de métastase</li> <li>■ M1a : métastases à distance confinées à un organe</li> <li>■ M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique</li> <li>■ M1c : métastase atteignant le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe</li> </ul>

Ainsi, en fonction du score obtenu pour chacun des critères, il est établi le stade du CCR :

- **Stade 0** : il correspond à une tumeur *in situ*, les cellules cancéreuses ne se sont pas développées au-delà de la couche musculaire de la muqueuse. Ainsi, il n’y a pas d’atteinte des ganglions lymphatique ni de métastases ;
- **Stade I** : la tumeur a envahi la sous-muqueuse ou la couche musculaire de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pas toujours atteints et il n’y a pas de métastase ;
- **Stade II** : il peut être divisé en stades 2A, 2B, 2C pour lesquels il n’y a pas d’atteinte ganglionnaire ni de métastase :
  - Dans le cas du stade 2A, la tumeur a envahi la couche de tissu située au-delà de la musculature (ce qui correspond à la classification de la tumeur T3) ;
  - Dans le cas du stade 2B, la tumeur a traversé la membrane qui recouvre et soutient le côlon et le rectum, ce qui correspond à une tumeur qui a pénétré le péritoine viscéral (ce qui correspond à la classification de la tumeur T4a) ;
  - Dans le cas du stade 2C, la tumeur a traversé la paroi du côlon et a envahi d’autres organes de voisinage (vessie, prostate ou l’utérus) ;
- **Stade III** : les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur, mais il n’y a pas de métastases. Le stade III peut être divisé en stades 3A, 3B et 3C en fonction de l’étendue de la tumeur et le nombre de ganglions lymphatiques touchés (ou envahis).
- **Stade IV** : le cancer s’est propagé au-delà du côlon ou du rectum (métastases), vers des emplacements ou des organes éloignés, généralement le foie ou les poumons. Le stade IV peut

être également divisé en stades 4A, 4B et 4C en fonction du nombre d'organes atteints et de la localisation ou non des métastases au péritoine.

Tableau V : classification du CCR (78)

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
Stade IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	
	T3, T4a	N1	
Stade IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	
	T4b	N1, N2	
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b
Stade IVC	Quel que soit T	Quel que soit N	M1c

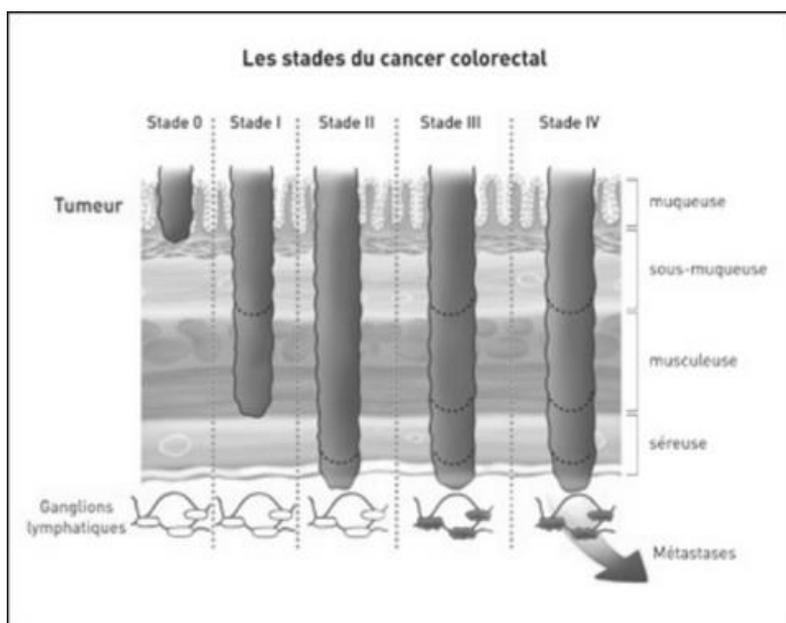


Figure 17: Les stades du CCR (78)

## 8. Survie à 5 ans en France

Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de CCR est de 63% (sur la période 2005-2010) mais ce taux de survie varie en fonction du stade de la maladie (79).

Tableau VI: Survie relative selon le stade du CCR (79)

<b>Stade du CCR</b>	<b>Survie à 5 ans</b>
Polype avancé	Proche de 100 %
Stade I	94 %
Stade II	80 %
Stade III	47 %
Stade IV	5 %

## **PARTIE II : Thérapeutiques et Traitements**

Différents types de traitements sont utilisés dans la prise en charge du CCR, on retrouve ainsi la chirurgie, la radiothérapie (réservée à certains cas de cancer du rectum) mais également la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

Chaque traitement du CCR dépend du stade et de la localisation du cancer mais également du patient (état physique, psychique, âge...).

Chaque traitement ayant différents objectifs en fonction du stade du cancer. Leur but pouvant être : de guérison du cancer en supprimant la totalité des cellules cancéreuses, d'empêcher le développement et la propagation du cancer, de réduire le risque de récives ou encore être utilisé afin d'améliorer le confort et la qualité de vie de la personne malade (80).

Tableau VII : Résumé des principaux traitements de première ligne pour du CCR en fonction du stade de la maladie (77)

<b>RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE POUR UN CANCER DU CÔLON ET DU 1/3 SUPÉRIEUR DU RECTUM (HAUT RECTUM), SELON SON STADE (CF. LA CLASSIFICATION TNM EN ANNEXE)</b>	
<b>Stades</b>	<b>Principaux traitements</b>
<b>Stade 0</b> (Tis, N0, M0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ La résection endoscopique est la référence</li> <li>■ Une chirurgie complémentaire après exérèse endoscopique doit être discutée en RCP, en fonction des caractéristiques anatomopathologiques</li> </ul>
<b>Stade I</b> (T1-T2, N0, M0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Exérèse endoscopique seule pour certaines tumeurs T1 après discussion en RCP, chirurgie seule recommandée pour les tumeurs T2</li> </ul>
<b>Stade II</b> (T3-T4, N0, M0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chirurgie</li> <li>■ En présence de facteurs de risque de récive (par ex. tumeur peu différenciée, stade T4, perforation, occlusion, embolies veineux extramuraux, engainements périnerveux), discussion en RCP du rapport bénéfices/risques d'une chimiothérapie adjuvante</li> </ul>
<b>Stade III</b> (tous T, N1-N2, M0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chirurgie et chimiothérapie adjuvante dans un délai de 8 semaines après la chirurgie et durant 3 à 6 mois (selon les caractéristiques tumorales et l'avis de la RCP)</li> </ul>
<b>Stade IV</b> (métastatique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lors de la RCP, les éléments suivants doivent être particulièrement pris en compte : <ul style="list-style-type: none"> <li>● pour la tumeur primitive : son caractère symptomatique ou non, son volume/extension</li> <li>● pour les métastases : leur caractère résécable ou non, leur nombre et localisation(s) et leur caractère « menaçant » ou non</li> <li>● l'état général du patient et ses comorbidités</li> </ul> </li> <li>■ <b>Résection chirurgicale de la tumeur colique</b></li> <li>■ En l'absence de contre-indication : <b>chimiothérapie +/- traitement par thérapie ciblée</b> Évaluation clinique et par imagerie de l'efficacité de la chimiothérapie tous les 2 à 3 mois. En cas de réponse majeure : nouvelle discussion en RCP de l'intérêt d'une chirurgie des métastases hépatiques, pulmonaires ou péritonéales. En complément/en alternative à la chimiothérapie, discussion avec le patient des bénéfices des traitements symptomatiques, notamment en termes de qualité de vie.</li> <li>■ Les formes métastatiques compliquées d'occlusion, d'hémorragie ou de perforation sont traitées en urgence par chirurgie selon les situations discutées en RCP</li> <li>■ <b>À noter :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dans certaines situations et certains centres, des techniques spécialisées (de type radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique, chimiothérapie intra-artérielle hépatique, chirurgie de cytoréduction, chimiohyperthermie intrapéritonéale, etc.) peuvent être proposées aux patients</li> <li>■ Concernant les traitements d'immunothérapie, des essais spécifiques uniquement pour les tumeurs métastatiques MSI sont en cours</li> </ul> </li> </ul>

## 8.1. Chirurgie

La chirurgie, représente le principal traitement du CCR. Elle est pratiquée soit à titre curatif (la tumeur est enlevée dans son intégralité), soit à titre palliatif (afin d'éviter que le cancer ne cause une obstruction intestinale). Elle est indiquée en première intention en l'absence d'envahissement locorégional, lorsqu'il y a présence de métastases elle est réalisée après une chimiothérapie néo adjuvante (81).

La **chirurgie du cancer du côlon** consiste à l'exérèse de la tumeur avec des marges de côlon sain. Lors de cette intervention, il est également retiré le réseau de ganglions correspondant à la portion de côlon retiré. Deux voies d'abord <sup>7</sup> peuvent être utilisées pour opérer un cancer du côlon (82) :

- **la laparotomie** qui est une opération qui consiste à faire une incision dans la paroi abdominale afin de réaliser l'ablation de la tumeur ainsi que la portion de côlon et de ganglions lymphatiques correspondants ;
- **la coelioscopie (ou laparoscopie)** qui est une technique chirurgicale plus récente, qui consiste à réaliser l'ablation de la tumeur sans ouvrir la paroi abdominale. Pour cela, trois ou quatre petites incisions sont réalisées au niveau de l'abdomen afin de passer un système optique ainsi que des instruments chirurgicaux. Le système optique est relié à un écran permettant ainsi d'avoir des images en temps réel de l'abdomen. Les intérêts de cette technique sont les suivants :
  - o une diminution des douleurs et des complications suite à l'intervention ;
  - o une reprise plus précoce du transit ;
  - o une diminution de la durée d'hospitalisation ;
  - o un bénéfice esthétique (pas de grande cicatrice comme pour la laparotomie) ;
  - o et à long terme, un risque moindre d'occlusion intestinale et d'éventration de la paroi abdominale.
- Le choix de la voie d'abord dépend des caractéristiques du cancer mais également de la volonté du chirurgien.

**La chirurgie du cancer du rectum** consiste à l'exérèse rectale (ou proctectomie) associée à l'exérèse du mésorectum. Le mésorectum est un tissu graisseux qui entoure le rectum et contient les vaisseaux sanguins et les ganglions lymphatiques. Il peut être également envahi par la tumeur. Retirer le mésorectum permet de réduire le risque de récurrence locale.

---

<sup>7</sup> Une voie d'abord désigne le chemin utilisé pour accéder à l'organe ou la zone à opérer.

Trois voies d'abord peuvent être utilisées pour opérer un cancer du rectum : la laparotomie, la coelioscopie et l'abord transanal. L'abord transanal consiste à accéder à la tumeur directement par l'anus, sans aucune incision

### 8.1.1. Déroulement de l'intervention

Elle commence par une phase d'observation pendant laquelle le chirurgien examine le côlon et la cavité abdominale afin de confirmer l'absence d'extension locorégionale de la tumeur et l'absence de métastase au niveau du foie. Après cette phase d'observation, le chirurgien retire le segment du côlon où se situe la tumeur, ainsi que la partie du méso côlon, reliée à ce segment.

Si la tumeur est située dans la moitié droite du côlon, le chirurgien retire le côlon droit et la moitié droite du côlon transverse. C'est ce qu'on appelle une hémicolectomie droite

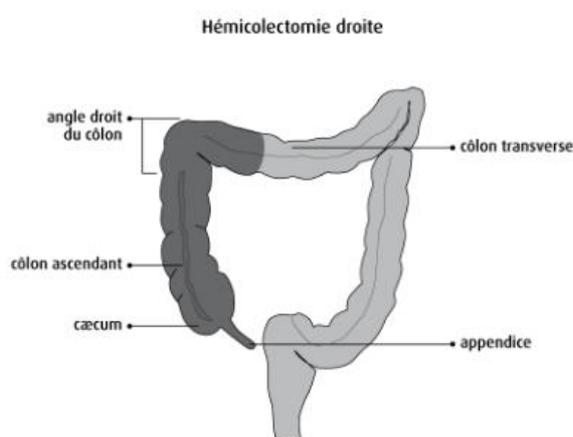


Figure 18: Hémicolectomie droite (83)

Si la tumeur est située dans la moitié gauche du côlon le chirurgien enlève le côlon gauche et la moitié gauche du côlon transverse. On parle d'hémicolectomie gauche.

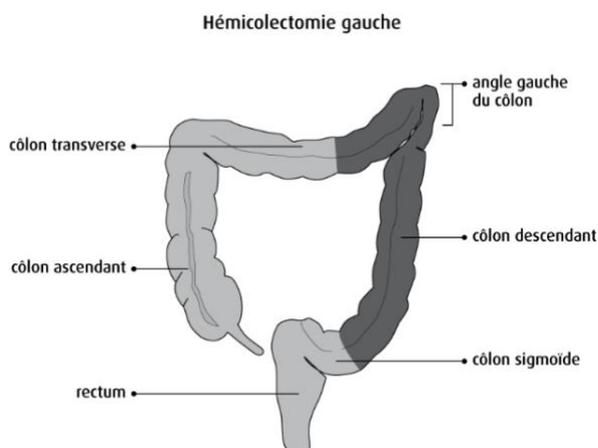
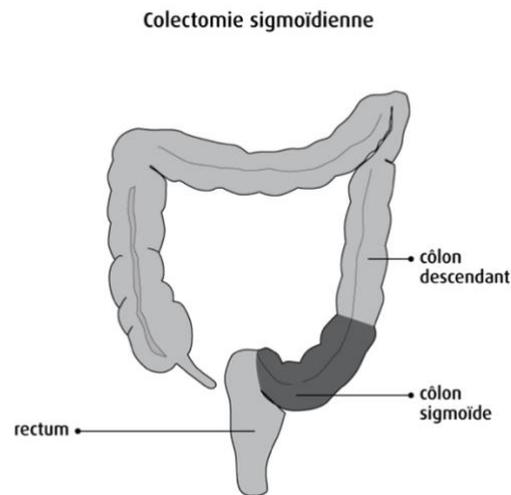


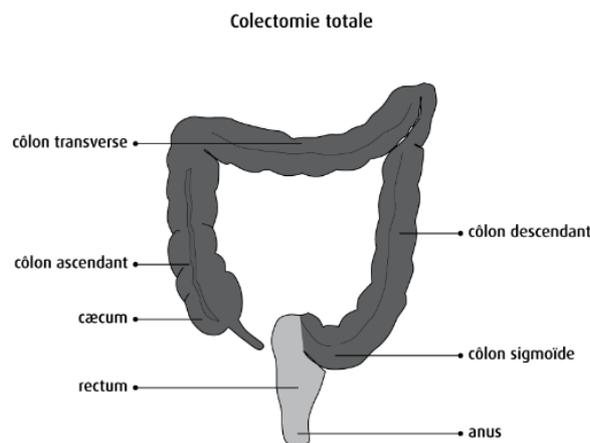
Figure 19: Hémicolectomie gauche (83)

Si la tumeur est située dans la dernière portion du côlon, juste avant le rectum, le chirurgien retire le côlon sigmoïde. On parle de sigmoïdectomie.



*Figure 20: Sigmoïdectomie (83)*

Dans des cas plus rares, la totalité du côlon est enlevée (colectomie totale)



*Figure 21: colectomie totale (83)*

L'objectif de la chirurgie est de réaliser l'ablation de la tumeur. Lors de l'intervention une portion saine du côlon (au moins 5 centimètres) doit être retirée de part et d'autre de la tumeur pour assurer une marge de sécurité et réduire le risque de récurrence. Une fois la portion du côlon atteinte enlevée, le chirurgien rétablit le circuit intestinal en reliant les deux extrémités du côlon restant. Il s'agit d'une anastomose, elle peut être réalisée à l'aide de fils (anastomose manuelle) ou de pinces mécaniques (anastomose mécanique).

En cas de métastases, certaines peuvent être retirées par chirurgie, elles sont dites résectables. Les possibilités de pratiquer une chirurgie dépendent de la localisation et du nombre de métastases :

- si les métastases sont situées au niveau du péritoine et qu'elles sont peu nombreuses et très localisées, elles peuvent être retirées en même temps que la tumeur primitive ;
- si les métastases sont situées au niveau hépatique, elles peuvent être retirées en même temps que la tumeur primitive, mais le plus souvent lors d'une deuxième intervention qui est alors programmée deux ou trois mois plus tard pour les retirer. Dans ce cas une chimiothérapie est proposée entre les deux opérations pour réduire la taille des métastases et faciliter leur excision ;
- en cas de métastases résectables au niveau du poumons, l'intervention chirurgicale est réalisée en deux temps avec une chimiothérapie avant la deuxième opération .

Si les métastases ne sont pas opérables en raison de leur nombre ou de leur inaccessibilité, des traitements médicaux sont proposés (chimiothérapie et thérapies ciblées) (81) (84).

### 8.1.2. Stomie

Une stomie correspond au raccordement du tube digestif (intestin grêle ou côlon) à la peau. Il existe deux types de stomies digestives en fonction de la partie de l'intestin extériorisé : la colostomie, une partie du côlon aboutit à la surface de l'abdomen pour former la stomie et l'iléostomie, impliquant une partie de l'intestin grêle, l'iléon. Les selles sont alors recueillies dans une poche spéciale collée sur le ventre autour de la stomie. Le plus souvent temporaire, la stomie est indiquée dans 2 cas :

- La colostomie de protection, lorsque le risque de non cicatrisation de la suture est trop important. Il est réalisé le plus souvent une colostomie temporaire. Elle dure en moyenne entre trois et six mois. Une fois le côlon cicatrisé, une nouvelle intervention est programmée pour refermer la stomie et rétablir la continuité intestinale.
- Une colostomie définitive peut être nécessaire suite à la chirurgie d'un cancer du rectum en particulier s'il faut enlever le sphincter anal. Dans ce cas, il n'est plus possible d'expulser les selles par l'anus. Les selles et les gaz sont donc définitivement recueillis au niveau de l'abdomen, à travers la stomie (83) (85).

#### 8.1.2.1. Colostomie

Lors de la réalisation d'une colostomie, un segment de tube digestif sain est amené à la surface de l'abdomen pour former une stomie. La colostomie est généralement créée sur la partie gauche de l'abdomen.

Le rôle du côlon consiste surtout à réabsorber l'eau des selles et à digérer quelques aliments fibreux. Après leur passage dans l'intestin grêle, les selles arrivant dans le côlon sont liquides. Au fur et à mesure de leur progression dans le côlon, elles s'épaississent. Les selles seront donc différentes en fonction de la localisation de la stomie :

- Colostomie droite : les selles sont semi-liquides ou pâteuses.
- Colostomie gauche : les selles sont moulées.

La réalisation d'une stomie a pour conséquence la perte de la capacité à retenir les selles, le port de poches collectrices dites poches de stomie est alors nécessaire. Il existe plusieurs sites possibles pour réaliser une colostomie (83).

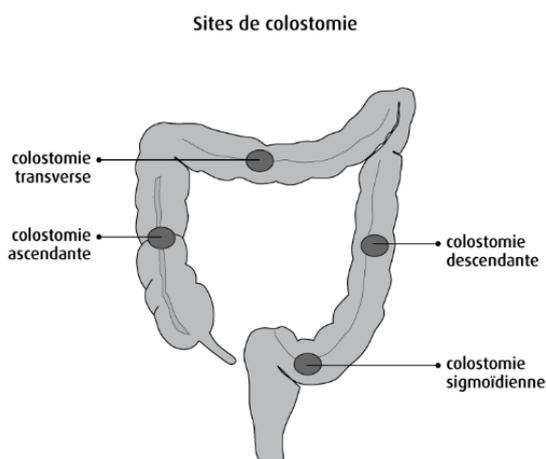


Figure 22: différents sites possibles pour colostomie (83)

#### 8.1.2.2. Effets secondaires et risque de la colostomie et de l'iléostomie

Les complications suite à la réalisation d'une stomie peuvent être classées comme précoces ou tardives.

Les principales complications précoces sont (85):

- l'occlusion, la nécrose ;
- la suppuration peristomiale ;
- l'irritation cutanée ;
- hémorragie / hématome.

Les principales complications tardives sont :

- prolapsus de stomie ;
- sténose de stomie ;

- hernie parastomale ;
- irritation cutanée ;
- rétraction de stomie ;
- obstruction ou iléus ;
- ischémie ou nécrose de stomie ;
- déséquilibre des fluides et des électrolytes ;
- fistule.

## 8.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration d'une ou plusieurs molécules destinées à détruire ou empêcher la multiplication des cellules cancéreuses. La chimiothérapie est un traitement systémique, cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation (86).

Les médicaments de chimiothérapie peuvent être administrés par différentes voies ; la voie intraveineuse est la voie la plus fréquemment utilisée, souvent par l'intermédiaire d'un cathéter ou d'une chambre implantable (afin d'éviter les ponctions répétées), mais la voie orale peut être également utilisée, ce qui facilite les traitements à domicile. Les médicaments sont administrés sous forme de cures de plusieurs jours, espacées chacune de plusieurs jours ou semaines. Les cures en ambulatoire sont privilégiées lorsque l'état du patient le permet. Dans certains cas, il est possible de recevoir l'ensemble du traitement à domicile.

### 8.2.1. Les molécules à la base du traitement du cancer colorectal

#### 8.2.1.1. Le 5-fluoro-uracile et la capécitabine

Flacons de solution pour injection	Comprimés à avaler	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorouracile 50mg/ml</li> </ul>	XELODA 150 et 500mg	Capecitabine 150 et 500mg

La capécitabine est un précurseur du 5-Fluoro-uracile (5-FU). Le 5-FU est le plus ancien médicament prescrit dans le traitement des cancers digestifs, et reste l'un des plus prescrits. Il est utilisé dans le cancer du côlon de stade III en traitement adjuvant mais également dans le CCR métastatique.

#### **Mécanisme d'action :**

Le 5-FU appartient à la classe des anti-métabolites de type anti-pyrimidique dont le mécanisme d'action principal est de bloquer la méthylation de l'uracile en thymine aboutissant à une inhibition de la synthèse de l'ADN (87) .

Le fluorouracile est un anti métabolite (antipyrimidine), antinéoplasique cytostatique. Le fluorouracile possède deux modes d'action dans les tissus à croissance rapide dont les effets sont cytotoxiques. D'une part, le 5-FU se substitue à l'uracile, constituant essentiel de l'ARN, bloquant ainsi sa synthèse. D'autre part il exerce une inhibition compétitive de la thymidylate synthétase, qui est l'enzyme qui catalyse la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique. La thymine étant une base nécessaire à la synthèse d'ADN (acide désoxyribonucléique), ainsi l'arrêt de la synthèse d'ADN provoque la mort de la cellule.

Le 5-FU doit subir un métabolisme d'activation afin d'être toxique vis à vis des cellules tumorales, c'est la voie anabolique. La voie catabolique permet quant à elle l'élimination du 5-FU.

#### La voie anabolique :

La transformation du 5-FU en métabolites actifs peut se faire, selon les cellules et les tissus, selon 3 voies métaboliques (88):

- en présence d'**Uridine Phosphorylase (UP)** et de **ribose 1 phosphate** : le 5-FU est transformé en 5 fluorouridine (5FUR). Puis sous l'action d'une **Uridino-kinase (UK)** en présence d'ATP, le 5FUR donne la 5 fluorouridine monophosphate (5FUMP) puis la 5 fluorouridine diphosphate (5FUDP) et enfin la 4 fluorouridine triphosphate (5FUTP), qui peut alors s'incorporer à l'ARN.  
Les métabolites obtenus à partir du 5FUR (5FUMP,5FUDP et 5FUTP) peuvent subir l'action d'une **ribonucléotide réductase (RR)**, qui transforme ses métabolites en dérivés « désoxy » qui s'intégreront dans l'ADN, induisant ainsi la mort cellulaire ;
- en présence de **thymidine phosphorylase (TP)** et de **déoxyribose 1 phosphate** : la 5 fluoro-désoxyuridine (5FdUR) est obtenue et conduit sous l'action d'une **thymidine kinase (TK) en présence d'ATP**, au métabolite actif, la 5 fluoro-désoxyuridine monophosphate (5FdUMP) va inhiber la thymidylate synthase (TS). Cette enzyme permet normalement la synthèse de la thymidine triphosphate impliquée dans la synthèse de l'ADN. L'inhibition de la TS entraînera donc des dommages dans la synthèse de l'ADN et induira l'apoptose cellulaire.
- en présence d'**Orotate phosphoribosyl transférase (OPRT)** et du **Phosphoribosyl Pyrophosphate (PRPP)**, la 5-fluorodesoxyuridine-monophosphate (5 FUMP) est obtenue directement ; celle-ci

est réduite par une ribonucléotide réductase en 5FdUMP puis en 5FdUDP et enfin en 5FdUTP, qui peut alors s'incorporer à l'ARN.

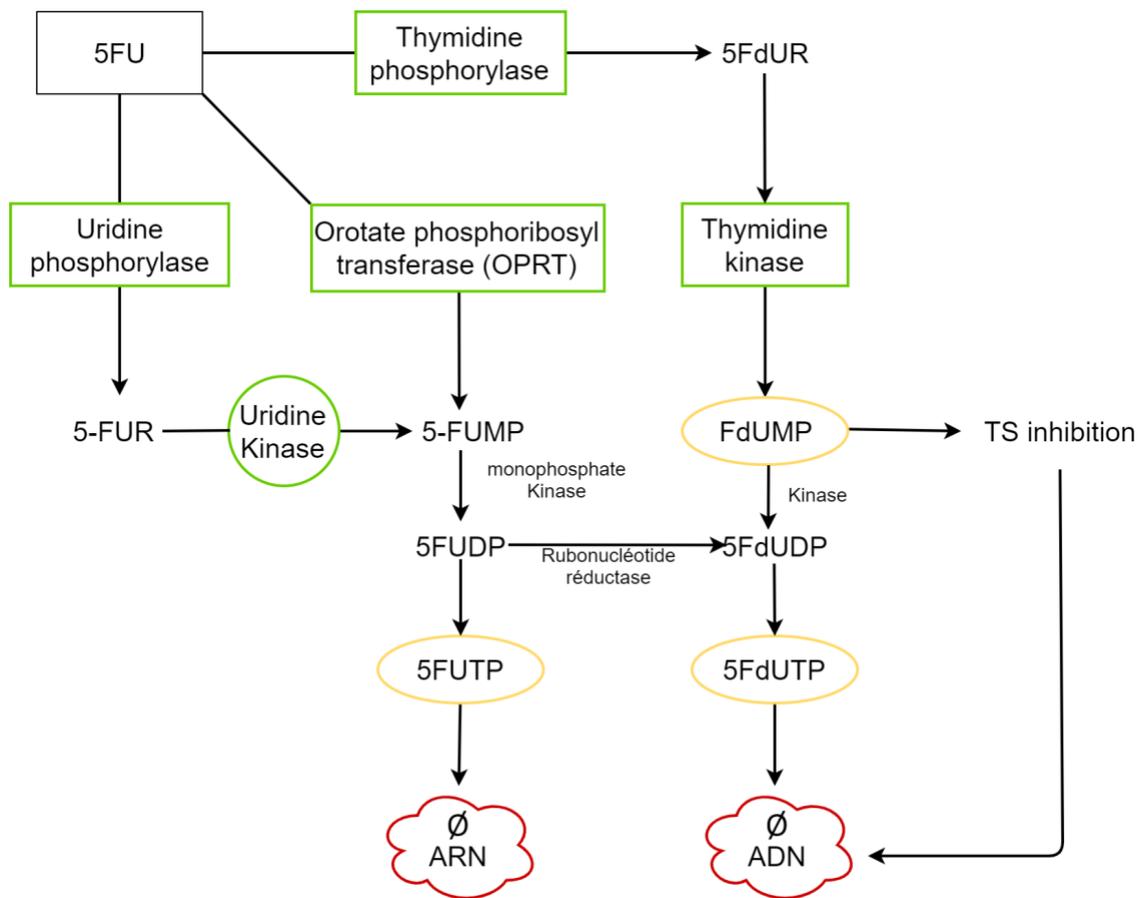


Figure 23 : Différentes voies anaboliques impliquées dans le métabolisme du 5-Fluorouracile (87)

#### La voie catabolique :

La dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) transforme par réduction le 5-FU en Fluorodihydro-uracile (FUH2) qui ne possède pas d'activité antitumorale. Le FUH2 est ensuite transformé en acide alpha fluoro-uréido-Propionique (FUPA) et alpha Fluro-β Alanine (FBAL) qui s'éliminent dans les urines. La DPD est une enzyme qui permet la dégradation et l'élimination du 5-FU et qui est responsable de 85% du catabolisme du 5-FU.

Un déficit génétique de DPD se traduit par une élimination insuffisante du médicament de l'organisme et conduit à une accumulation du médicament dans l'organisme, conduisant à une toxicité potentiellement très sévère du 5-FU. Le niveau de déficit peut être très variable d'un individu à l'autre, et plus ce déficit est important, plus le risque de toxicité augmente.

Un dépistage du déficit en DPD est réalisé avant la première cure de chimiothérapie. En fonction des résultats obtenus et de l'état du patient, une adaptation de posologie et/ou une contre-indication de la molécule pourront être envisagées. Ainsi, en cas de détection d'un déficit partiel (3 et 8% de la

population), le traitement par 5-FU peut être envisagée, mais une adaptation de posologie et une surveillance accrue des effets indésirables sont nécessaires tout au long du traitement. En cas de détection d'un déficit total, (0,01 et 0,5% de la population), le 5-FU ou la capécitabine sont contre-indiqués (88) (89).

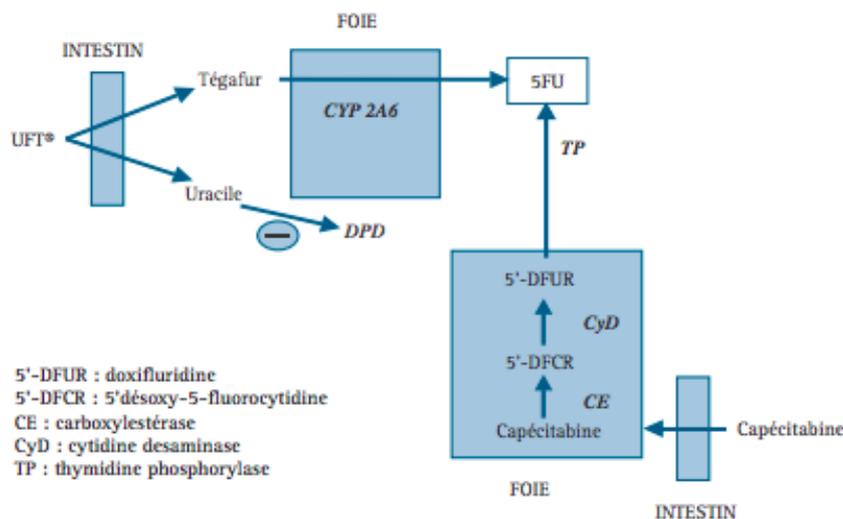


Figure 24: Biotransformation de la capécitabine et de l'UFT en 5-FU(87)

### **Condition de prescription et délivrance**

Ces deux médicaments sont soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Leur prescription est réservée aux spécialistes en cancérologie, hématologie et en oncologie médicale. Ils sont disponibles dans les pharmacies de ville. Leur administration nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (90).

### **Indication :**

Il est utilisé dans de nombreuses indications notamment dans le traitement du cancer colorectal métastatique, comme traitement adjuvant dans le cancer du côlon et le cancer rectal. Il est également indiqué dans les cancers gastriques, pancréatiques, du sein et de l'œsophage.

Les schémas thérapeutiques fréquemment utilisés associent de préférence le 5-FU et l'acide folinique ainsi que d'autres produits de chimiothérapie tels que l'irinotécan (FOLFIRI), l'oxaliplatine (FOLFOX) ou l'irinotécan et l'oxaliplatine (FOLFIRINOX).

### **Posologie**

Administré en monothérapie, la posologie du 5-FU en IV est de 600 mg/m<sup>2</sup>/jour, répartie en cure mensuelles de 3 à 6 jours.

Lorsque le 5-FU est administré en association à d'autres cytotoxiques : 300 à 600 mg/m<sup>2</sup>/jour, 2 à 5 jours par cycles espacés de 3 à 4 semaines.

Plus exceptionnellement le 5-FU peut être administré en perfusion intra-artérielle hépatique lente (4 à 6 heures) à la posologie de 600 mg/m<sup>2</sup> de façon hebdomadaire (90).

En monothérapie la posologie recommandée de la capécitabine est de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour ( une dose quotidienne totale est de 2500 mg/m<sup>2</sup>) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours.

En association de traitement, la dose recommandée de capécitabine doit être réduite à 800 - 1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, ou à 625 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour en administration continue.

En cas de sonde naso-gastrique, les comprimés peuvent être dissous dans de l'eau et injectés dans la sonde (91).

### 8.2.1.2. L'oxaliplatine (ELOXATINE®)

#### Mécanisme d'action :

L'oxaliplatine est un agent antinéoplasique, appartenant à la classe des sels de platine, dans laquelle l'atome de platine est complexé avec un 1,2-diaminocyclohexane (« DACH ») et un groupe oxalate

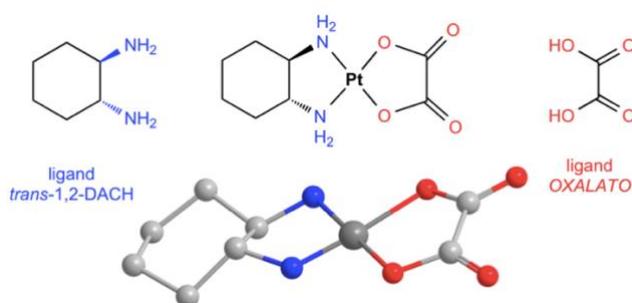


Figure 25: Structure de l'oxaliplatine(92)

La biotransformation de l'oxaliplatine en dérivés actifs s'effectue par voie non enzymatique dans les compartiments sanguins par le déplacement du ligand labile d'oxalate, formant des métabolites actifs cytotoxiques (PtCl<sub>2</sub>(DACH)). Le complexe subit ensuite des transformations dans le compartiment plasmatique. L'eau étant abondante et le chlore peu présent, le complexe va être hydrolysé en un dérivé électrophile (adduit monofonctionnel PtCl(OH)(DACH)) puis adduit bifonctionnel Pt(OH)<sub>2</sub>(DACH)) . Ce dérivé actif interagit avec l'ADN pour former des ponts inter- et intra-brins entraînant une interruption de la synthèse de l'ADN responsable de l'activité cytotoxique et antitumorale. Cette liaison s'établit entre 2 guanines adjacentes (GG) ou encore entre une adénine et une guanine (AG), empêchant ainsi la

réplication et la transcription de l'ADN, expliquant les effets cytotoxiques et antinéoplasiques (93) (94) (95).

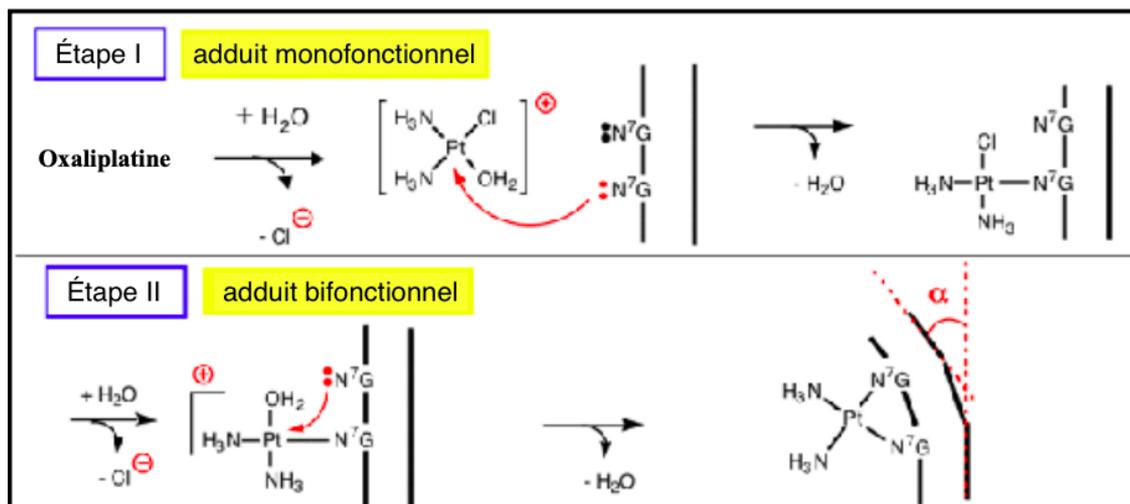


Figure 26: Mécanisme de formation des adduits entre le dérivé de platine et l'ADN (95)

**Indication :**

L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans :

- Le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III après résection complète de la tumeur initiale
- Le traitement des cancers colorectaux métastasiques.

**Condition de prescription et délivrance :**

Ce médicament est soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Sa prescription est réservée aux spécialistes en cancérologie, hématologie et en oncologie médicale.

**Posologie et mode d'administration :**

La dose recommandée d'oxaliplatine en traitement adjuvant est de 85 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion IV de 2 à 6 heures, répétée toutes les deux semaines 12 cycles (6 mois). La dose sera ajustée en fonction de la tolérance. L'administration de l'oxaliplatine doit toujours précéder celle des 5-FU (96).

**8.2.1.3. Raltitrexed TOMUDEX®**

**Mécanisme d'action :**

Le raltitrexed est un analogue de l'acide folique et appartient à la famille des anti-métaboliques. Il s'agit d'un inhibiteur direct de la thymidylate synthétase (TS), enzyme qui permet la biosynthèse de la

thymidine-monophosphate. L'inhibition de la formation de ce nucléotide provoque une altération de l'ADN et la mort cellulaire (97).

**Indication :**

Le raltitrexed est utilisé dans le traitement des cancers colorectaux métastasés chez les malades ayant une contre-indication ou une intolérance au 5-FU.

**Condition de prescription et délivrance :**

Ce médicament est soumis à prescription hospitalière (LISTE I). La prescription est réservée aux spécialistes en cancérologie, hématologie et en oncologie médicale. Ce médicament réservé à l'usage hospitalier

**Posologie :**

La posologie recommandée de Tomudex® est de 3 mg/m<sup>2</sup> administrée en une seule fois, par voie intraveineuse, ou en perfusion lente de 15 minutes dans 50 à 250 ml de soluté de chlorure de sodium à 0,9 % ou glucosé à 5 %.

Préalablement à l'instauration du traitement et avant chaque cure ultérieure, des examens biologiques devront être effectués : numération formule sanguine (formule leucocytaire et numération plaquettaire incluses), transaminases hépatiques, bilirubinémie et créatininémie (98).

Le traitement pourra être débuté si les conditions suivantes sont satisfaites :

- nombre de leucocytes supérieur à 4 000/mm<sup>3</sup>,
- nombre de polynucléaires neutrophiles supérieur à 2 000/mm<sup>3</sup>,
- nombre de plaquettes supérieur à 100 000/mm<sup>3</sup>.

En cas d'insuffisance rénale des adaptations de posologie pourront être nécessaire :

*Tableau VIII: Adaptation de posologie et des intervalles d'administration du Tomudex® en fonction de la clairance de la créatinine (98)*

Clairance de la créatinine	Posologie exprimée en % de 3,0 mg/m <sup>2</sup>	Intervalle d'administration
> 65 ml/min	Dose complète (3 mg/m <sup>2</sup> )	3 semaines
55 à 65 ml/min	75% de la dose (2,25 mg/m <sup>2</sup> )	4 semaines
25 à 54 ml/min	50% de la dose (1,5 mg/m <sup>2</sup> )	4 semaines

< 25 ml/min	Pas de traitement	Non applicable
-------------	-------------------	----------------

### 8.2.1.4. L'irinotécan CAMPTO®

#### Mécanisme d'action :

L'irinotécan est un inhibiteur sélectif de la topo isomérase I, enzyme intervenant dans la modification de la topologie de l'ADN au cours des processus de réplication et de transcription.

L'irinotécan est une prodrogue, il subit une bioactivation dans le foie en SN38 responsable de son activité anticancéreuse. Son élimination se fait sous forme glucuroconjuguée par l'enzyme hépatique Uridine Diphosphate Glucuronosyl-Transférase 1A1 (UGT1A1) (99).

L'irinotécan agit ainsi par l'intermédiaire de son métabolite actif le SN38, en bloquant la topoisomérase I, ce qui induit des lésions simple brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique (100) (101).

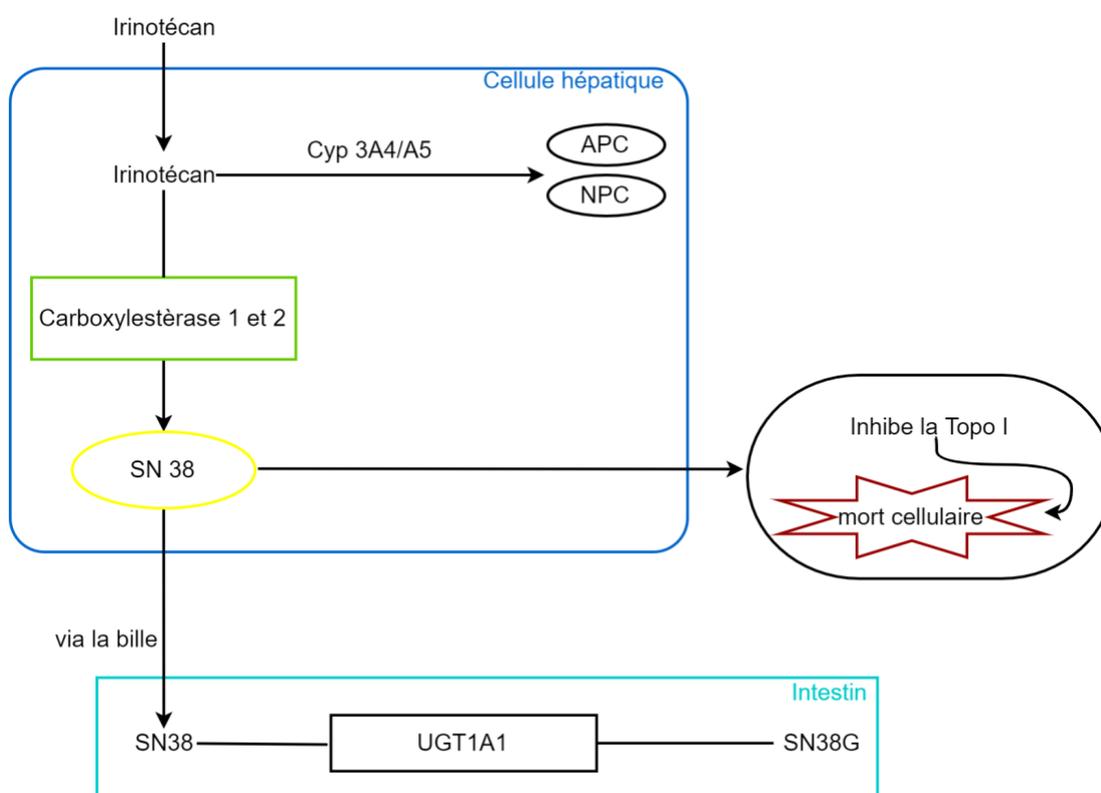


Figure 27: mécanisme d'action de l'Irinotécan (101)

#### Condition de prescription et de délivrance :

L'irinotécan est un médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Sa prescription est réservée aux spécialistes en cancérologie, hématologie et en oncologie médicale (102).

**Les contre-indications sont une** bilirubinémie >3N, la présence d'une occlusion intestinale, les MICI, une intolérance héréditaire au fructose et la grossesses et l'allaitement.

### **Posologie :**

- **En monothérapie :** La posologie recommandée est de 350 mg/m<sup>2</sup> de CAMPTO administrés en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes toutes les 3 semaines
- **En association :**
  - CAMPTO® et 5-FU/acide folinique: schéma toutes les 2 semaines : la dose recommandée est de 180 mg/m<sup>2</sup> de CAMPTO en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes toutes les 2 semaines, suivie d'une perfusion d'acide folinique et de 5-FU.
  - CAMPTO® et Cétuximab : schéma toutes les 2 semaines : la dose d'irinotécan utilisée suit le même schéma que pour l'association CAMPTO/5FU mais l'administration d'irinotécan doit être administré au moins une heure après la fin de la perfusion de cetuximab. L'irinotécan CAMPTO® doit être administré au moins une heure après la fin de la perfusion de cetuximab.

Des ajustements de posologie peuvent être effectués en tenant compte des effets indésirables de plus haut grade observés et liés à l'administration précédente. Le traitement ne doit pas être administré avant une récupération convenable de tous les effets indésirables, c'est à dire grade 0 ou 1 selon les critères NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) et après disparition complète d'une diarrhée liée au traitement.

### **Les critères NCI-CTC (103):**

- grade 1 : léger, asymptomatique ou symptômes légers, diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessitant pas de traitement ;
- grade 2 : modéré, nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif, interférant avec les activités de la vie quotidienne ;
- grade 3 : sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital, indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation, invalidant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;
- grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence ;
- grade 5 : décès lié à l'effet indésirable.

La posologie de CAMPTO et/ou de 5-FU si nécessaire, devra être réduite de 15 à 20% en cas de survenue des effets indésirables suivants :

- Toxicité hématologique : neutropénie grade 4, neutropénie fébrile (neutropénie grade 3-4 et fièvre grade 2- 4), thrombopénie et leucopénie (grade 4),
- Toxicité non hématologique (grade 3-4).

### **Surveillance :**

Une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine doit être réalisée :

- pour les patients ayant une bilirubinémie  $\leq 1,5$  fois la limite supérieure haute (LSH), la dose recommandée de campto est de 350 mg/m<sup>2</sup>.
- pour les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la LSH, la dose recommandée de campto est de 200 mg/m<sup>2</sup>.
- pour les patients ayant une bilirubinémie  $> 3$  fois la LSH, campto est contre-indiqué.

### **8.2.2. Dispositifs médicaux utilisés**

Lors des traitements par chimiothérapie, l'utilisation des voies intraveineuses est souvent nécessaire. Pour cela, il est utilisé différents dispositifs médicaux comme une voie veineuse centrale ou encore une chambre implantable, cette dernière constituant un confort pour le patient..

La voie veineuse centrale peut être proposée pour plusieurs raisons :

- l'administration de chimiothérapie, de nutrition parentérale, de solution hypertonique ;
- lors d'une impossibilité d'obtenir un accès veineux périphérique ;
- la transfusion sanguine ;
- le prélèvement de sang.

Les types de cathéters veineux centraux varient en fonction de leur emplacement et de leur utilisation.

Plusieurs facteurs déterminent le type de cathéter le mieux adapté à chaque patient :

- le type et le nombre de médicaments et autres traitements à administrer ;
- la durée du traitement ;
- la fréquence d'utilisation ;
- l'intensité de la thérapie ;
- les précautions nécessaires pour maintenir le cathéter ;
- le risque d'infections et d'autres complications.

### 8.2.2.1. Cathéter central à insertion périphérique (PICC line)

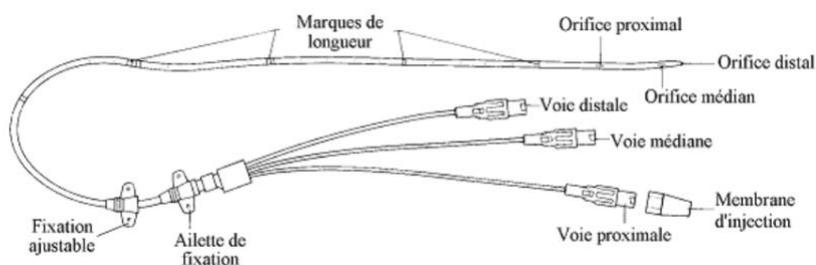


Figure 28:Schéma d'un cathéter veineux central (104)

Le PICC line est un cathéter veineux central inséré au-dessus du pli du coude dans une veine périphérique. Ce cathéter peut être simple ou double voie en fonction des besoins, notamment dans le cas de l'administration de différentes thérapeutiques. L'extrémité de ce cathéter est située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite.

Les avantages de l'utilisation du PICC line sont de faciliter l'administration des chimiothérapies à domicile par un(e) infirmier(ère). Le PICC est la voie veineuse centrale de première intention dans l'anticipation des traitements veineux de plus de 7 jours. Ce dispositif peut rester en place jusqu'à 6 mois et permet ainsi de prévenir la sensation de brûlure parfois ressentie lors de l'administration de médicaments par d'autres méthodes intraveineuses mais également de prévenir l'inflammation et la formation de tissu cicatriciel dans une veine après de nombreuses piqûres d'aiguilles (105).

#### Les contre indications de l'utilisation du PICC sont les suivantes (106):

Les contre indications peuvent être absolues ou relatives :

##### Absolues :

- certains états septiques ;
- troubles de l'hémostase.

##### Relatives :

- les thromboses veineuses ;
- un lymphœdème ou une phlébite du membre supérieur ;
- une infection locale ;
- une ou des lésions cutanées au point de ponction ;
- l'état psychique du patient, un patient trop agité peut entraîner un arrachage du dispositif.

En cas d'urgence ou si les troubles de la coagulation peuvent être corrigés, les contre indications absolues peuvent être retirées. Concernant les contre-indications relatives, un site plus approprié devra être recherché.

**Les inconvénients à l'utilisation du PICC sont (106):**

- pendant la période estivale, un inconvénient du PICC est son manque de discrétion car il s'agit d'un dispositif extériorisé ;
- l'absence de possibilité d'immersion, la douche doit être faite avec une protection du dispositif ;
- un retrait accidentel ;
- le pansement est à refaire un fois semaine par un personnel expérimenté.

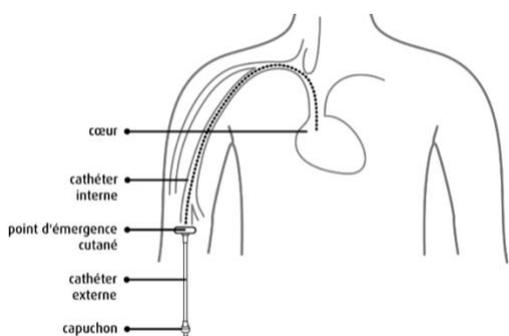


Figure 29: Cathéter à insertion périphérique (107)

**8.2.2.2. Cathéter veineux central tunnalisé ou voie centrale tunnalisée**

Le CVC tunnalisé (cathéter veineux central tunnalisé) est un tube qu'on glisse en formant une sorte de tunnel sous la peau du thorax, puis qu'on insère dans une grosse veine située près de la clavicule jusqu'à la partie supérieure de la cavité (oreillette) droite du cœur. L'autre extrémité du cathéter reste à l'extérieur du corps.

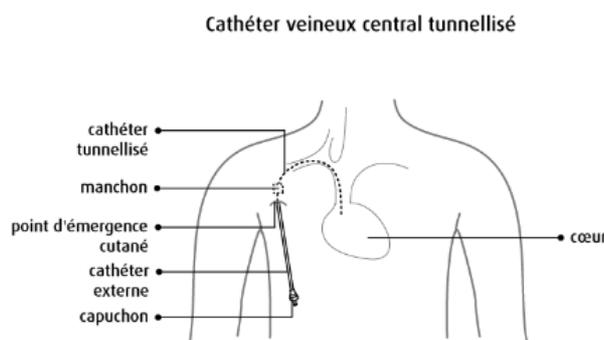


Figure 30: cathéter veineux central tunnalisé (107)

- **Conseil lors de l'utilisation des cathéters**
- avant toute manipulation et avant le port de gants stériles, un lavage des mains avec une solution ou gel hydro alcoolique ou un savon antiseptique doit être réalisé.
- contrôler régulièrement l'aspect du site de ponction (absence de rougeur, d'induration, suppuration, ou douleur).
- la manipulation des tubulures, robinets et bouchons se fait à travers une compresse imbibée d'un antiseptique efficace et rapidement actif (chlorhexidine , polyvidone iodé).
- vérifier quotidiennement la perméabilité du cathéter et la présence de retour veineux
- un rinçage doit être effectué avant et après chaque administration ou à rythme hebdomadaire pour chaque lumière non utilisée

- **Entretien des cathéters**

**La réfection du pansement :**

- doit être réalisé tous les 7 jours au maximum,
- avant toute manipulation, réaliser un lavage des mains avec une solution ou gel hydro alcoolique ou un savon antiseptique puis port de gants stériles,
- le pansement doit être refait systématiquement s'il est souillé, s'il n'est plus occlusif ou s'il n'y a plus de reflux sanguin,
- lors du changement du pansement le lit du malade devra être protégé.

**Changement du dispositif de perfusion (tubulures et annexes) :**

- changement toutes les 48 à 72h,
- remplacement des tubulures et annexes après chaque administration de produits sanguins labiles, d'émulsions lipidiques ou transfusions sanguines,
- le prolongateur relié directement au cathéter n'est pas changé pendant toute la durée d'insertion de cathéter. Il est considéré comme intégré au cathéter.

**8.2.2.3. Chambre implantable**

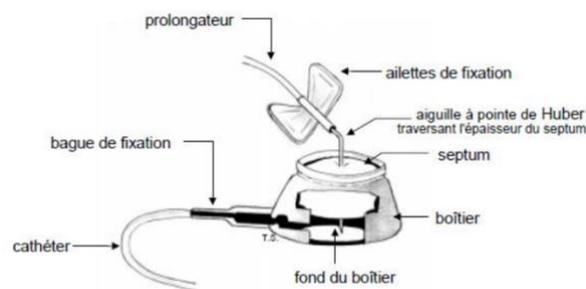


Figure 31: schéma d'une chambre implantable (96)

La chambre sous-cutanée est composée le plus souvent d'un socle, d'un petit boîtier (la chambre implantable), d'une membrane auto-obstruante en silicone (septum) permettant les injections à travers la peau grâce à une aiguille de Huber ; elle est reliée à un cathéter.

La chambre implantable permet d'éviter les effets indésirables liés à une administration répétée de médicaments de chimiothérapie. L'administration des chimiothérapies peuvent à long terme abîmer le capital veineux périphérique, la chambre implantable permet ainsi d'améliorer le confort du patient. Le dispositif reste ainsi en place pendant toute la durée du traitement. Lorsqu'il n'est plus utile, le dispositif est enlevé lors d'une courte intervention chirurgicale.

Le boîtier est inséré sous la peau dans la partie haute du thorax (le plus souvent à droite) ou au niveau de l'avant-bras (le dispositif veineux est alors plus petit) ; le cathéter est alors placé dans une veine située près de la clavicule, puis dans la partie supérieure de l'oreillette droite du cœur. L'installation du dispositif se fait sous anesthésie locale ou générale au bloc opératoire. Après l'intervention, un examen d'imagerie est réalisé pour vérifier que le dispositif est bien placé. Le système une fois installé en totalité sous la peau se perçoit par une petite bosse. Il n'est pas nécessaire de faire un pansement (sauf juste après l'intervention) et le patient pourra faire du sport, se baigner sans précaution particulière contrairement au PICC line.

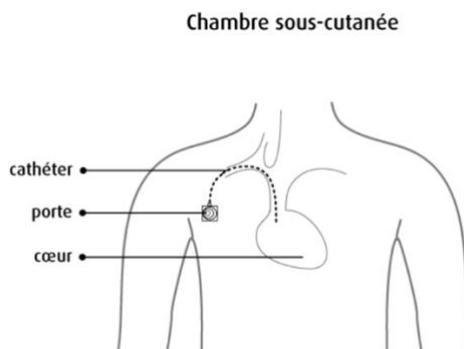
Lors de chaque chimiothérapie, il suffit de piquer le réservoir de la chambre implantable pour accéder à la veine. Afin de préserver la membrane de la chambre, l'infirmier(ère) utilise des aiguilles de Hubert<sup>8</sup>.

Les complications qui peuvent survenir liées à l'utilisation d'une chambre implantable sont des complications de type infectieux ou un caillot (thrombose). Ainsi en cas de toux, fièvre, douleur au niveau du thorax, de gêne respiratoire, d'hématome important ou de saignement dans les jours qui suivent la

---

<sup>8</sup> L'aiguille à biseau de Huber a un biseau spécifique tangentiel (dit de « Huber ») permettent de nombreuses perforations du septum sans le détériorer, sans arracher de silicone de la membrane du septum.

pose du dispositif, il faut que le patient contacte en urgence le spécialiste qui lui a posé la chambre implantable (108) (109).



*Figure 32 Implantation d'une chambre sous cutanée (109)*

### 8.3. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local, elle consiste à détruire la tumeur ou les cellules cancéreuses à l'aide de rayons ou de particules de haute énergie. Ces rayonnements empêchent la multiplication des cellules cancéreuses et entraînent leur destruction.

L'intérêt principal de la radiothérapie est de réduire le risque de récurrence locale, or dans le cancer du côlon il y a peu de récurrence locale. Le cancer du côlon a davantage tendance à se propager à d'autres organes comme le foie ou les poumons plutôt que de réapparaître au même endroit.

Ainsi, la radiothérapie est utilisée chez les patients ayant un cancer du rectum. Le cancer du rectum a tendance à réapparaître localement dans le bassin contrairement au cancer du côlon. La radiothérapie vise à réduire le risque de récurrence locale (100) (102).

#### Les objectifs de la radiothérapie dans le cancer du rectum sont :

- **Réduire la taille de la tumeur** avant d'autres traitements comme la chirurgie ou la chimiothérapie, on parle alors de radiothérapie néoadjuvante. La réduction de la taille de la tumeur permet de faciliter le retrait de la tumeur dans sa totalité et aussi parfois d'éviter une colostomie.
- **Détruire les cellules cancéreuses** qui pourraient rester après l'intervention chirurgicale, afin de réduire le risque de récurrence du cancer. On parle alors de radiothérapie adjuvante.
- **Maîtriser des symptômes**, la radiothérapie peut être administrée pour soulager la douleur et contrôler les symptômes comme les saignements (radiothérapie palliative).

L'oncologue radiothérapeute prend en considération deux paramètres qui déterminent sa décision et sa technique d'irradiation :

- L'existence d'une ou plusieurs cibles tumorales à irradier, volume traité et des organes à risque à protéger,
- Le but, si la radiothérapie est à visée curative ou palliative.

En fonction de ces paramètres, il déterminera la dose, la durée du traitement, le nombre de séances et la technique utilisée.

### 8.3.1. Radiothérapie externe et curiethérapie

Le cancer du rectum est traité par radiothérapie externe ou, beaucoup plus rarement par curiethérapie.

#### - Radiothérapie externe

Lors de la radiothérapie externe on utilise un appareil appelé « accélérateur linéaire de particules » ou « accélérateur ». Il émet des radiations qui sont dirigées à travers la peau jusqu'à la tumeur et une partie du tissu qui l'entoure.

Le nombre de séances est variable. La radiothérapie est le plus souvent administrée pendant 4 à 5 jours consécutifs (à raison d'une séance par jour), pendant 4 à 5 semaines. Le plus souvent, le traitement par radiothérapie externe est réalisé « en ambulatoire » c'est à dire qu'il n'est pas nécessaire pour le patient d'être hospitalisé pour réaliser les séances de radiothérapie (111).

#### - Curieithérapie

La curiethérapie est un type de radiothérapie interne. Lors de cette procédure, on utilise des radio-isotopes, qui sont alors placés directement dans la tumeur ou à proximité. On peut aussi mettre les substances radioactives dans la région où se trouvait la tumeur avant qu'on l'enlève. La radiation détruit les cellules cancéreuses au fil du temps.

### 8.3.2. Effets secondaires

Lors des séances de radiothérapie, des cellules saines qui se trouvent dans la zone de traitement peuvent être affectées, ce qui provoque ainsi des effets indésirables. Si de tels effets se manifestent, ils peuvent avoir lieu à différents moments suivant la séance de radiothérapie. Ainsi, ils peuvent survenir tout de suite après la séance de radiothérapie ou quelques jours voire quelques semaines après. Il arrive que des effets indésirables apparaissent des mois ou des années à la suite de la radiothérapie (effets

tardifs). La plupart disparaissent d'eux-mêmes ou peuvent être traités, mais certains risquent de durer longtemps ou d'être permanents. Leur gravité dépend surtout de la taille de la région traitée, de la région ou des organes spécifiques traités, de la dose totale, du type de radiation, de l'administration d'une chimiothérapie en même temps et du mode d'administration.

Les effets indésirables les plus souvent retrouvés sont:

- de la rougeur, douleur et irritation de la peau dans la région traitée ;
- des nausées et des vomissements ;
- des diarrhées ;
- des saignements du rectum ;
- des troubles de la fertilité ;
- des troubles au niveau de la vessie ;
- une occlusion intestinale ;
- des troubles sexuels chez l'homme et la femme.

#### 8.4. Thérapie ciblée

L'étude des facteurs de croissance et de leurs récepteurs a conduit au développement des thérapies ciblées ou « biothérapies ». Il s'agit de médicaments dirigés contre des cibles moléculaires. Elles agissent sur :

- les facteurs de croissance ou leurs récepteurs qui inhibent ainsi la division des cellules et donc le développement de la tumeur ;
- l'angiogenèse, en bloquant les éléments nécessaires à la croissance des vaisseaux sanguins et donc au développement de la tumeur.

On parle de thérapie ciblée car leur action est concentrée sur les cellules cancéreuses. Il s'agit de composés actifs sur des cibles ayant une prévalence dans les cellules tumorales, inhibant soit des récepteurs membranaires, soit des kinases intra cytoplasmiques. Leur action étant plus spécifique des cellules tumorales, cela permet de diminuer les dommages causés aux cellules saines et donc de réduire les effets secondaires(112).

Aujourd'hui, cinq thérapies ciblées sont disponibles dans le traitement du CCR :

- Le **Cétuximab** et le **Panitumumab** se fixent spécifiquement au récepteur du facteur de croissance EGF (Epidermal Growth Factor). Ils inhibent ainsi une cascade de signalisation responsable notamment de la prolifération cellulaire et de la résistance à l'apoptose. Ces

deux molécules sont réservées aux patients dont la tumeur ne présente pas de mutation KRAS.

- le **Bévacizumab**, l'**Aflibercept** et le **Régorafénib** interagissent avec l'angiogenèse par une action sur le VEGF ou son récepteur.

### 8.4.1. Le Cetuximab (Erbitux®)

#### 8.4.1.1. Mécanisme d'action

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique (IgG1) qui se lie au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Cet anticorps est spécifiquement dirigé contre EGFR il ne se lie pas aux autres récepteurs de la famille HER (facteur de croissance épidermique humain). L'affinité du Cétuximab pour l'EGFR est 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes (113). Les voies de signalisation de l'EGFR sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de l'angiogenèse, de la migration et de l'invasion cellulaire, et du potentiel métastatique des cellules. EGFR est surexprimé par les tumeurs colorectales dans 60 à 80% des cas (114).

Le cetuzimab possède deux voies d'action dans le traitement du cancer (115) :

- La première voie est celle induite par la fixation à l'EGFR, il bloque la signalisation des récepteurs induite par le ligand endogène et module la croissance tumorale.
- La seconde voie est le recrutement par le cetuzimab des cellules immunes effectrices qui vont avoir une cytotoxicité envers les cellules tumorales exprimant l'EGFR, Cytotoxicité médiée par les Cellules Dépendantes des Anticorps (ADCC).

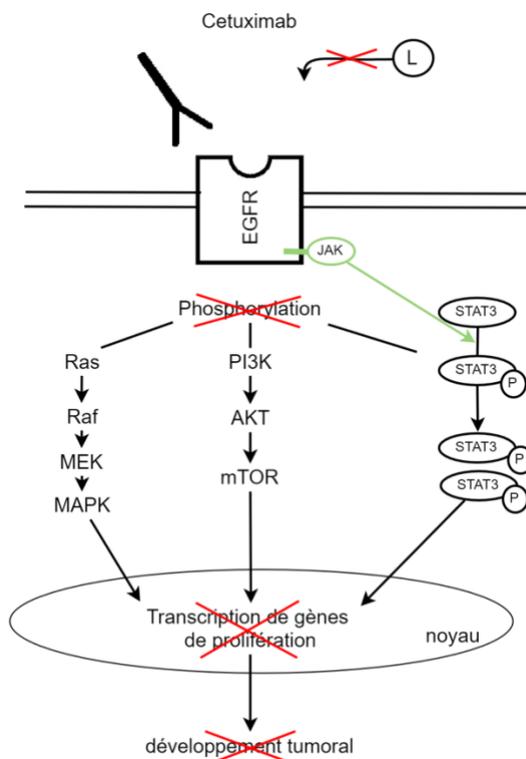


Figure 33: mécanisme d'action du Cetuximab (114)

#### 8.4.1.2. Posologie et mode d'administration

La dose initiale d'Erbitux® est de 400mg/m<sup>2</sup>, puis les doses hebdomadaires sont de 250mg/m<sup>2</sup>. Avant la première administration de Cétuximab, le patient reçoit une prémédication par antihistaminique et corticostéroïdes (cette prémédication est conseillée avant chaque perfusion de Cétuximab) (116). L'administration est réalisée sous la surveillance d'un médecin, la durée de perfusion est de 1 heure environ.

Le Cétuximab est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec un gène KRAS non muté (gène KRAS de type sauvage) exprimant le récepteur de l'EGFR. Il s'utilise en association avec une chimiothérapie ou en monothérapie. La recherche d'une mutation du gène RAS (rat sarcoma) est également réalisée préalablement à l'administration de cétuximab, en effet les mutations des gènes RAS provoquent une activation constitutive des voies de signalisation en aval, et indépendamment des signaux de l'EGFR (115).

#### **8.4.2. Le Panitumumab (VECTIBIX®)**

##### **8.4.2.1. Mécanisme d'action**

Le panitumumab est un anticorps monoclonal de la sous classe de l'immunoglobuline G humaine (IgG2) se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. Il se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et entraîne l'internalisation de récepteur bloquant la cascade intracellulaire qui dépend de ce récepteur provoquant ainsi : l'inhibition du développement cellulaire, l'induction de l'apoptose, et la diminution d'interleukine-8 et du facteur de croissance endothélial vasculaire (diminution de l'angiogenèse) (113) (117).

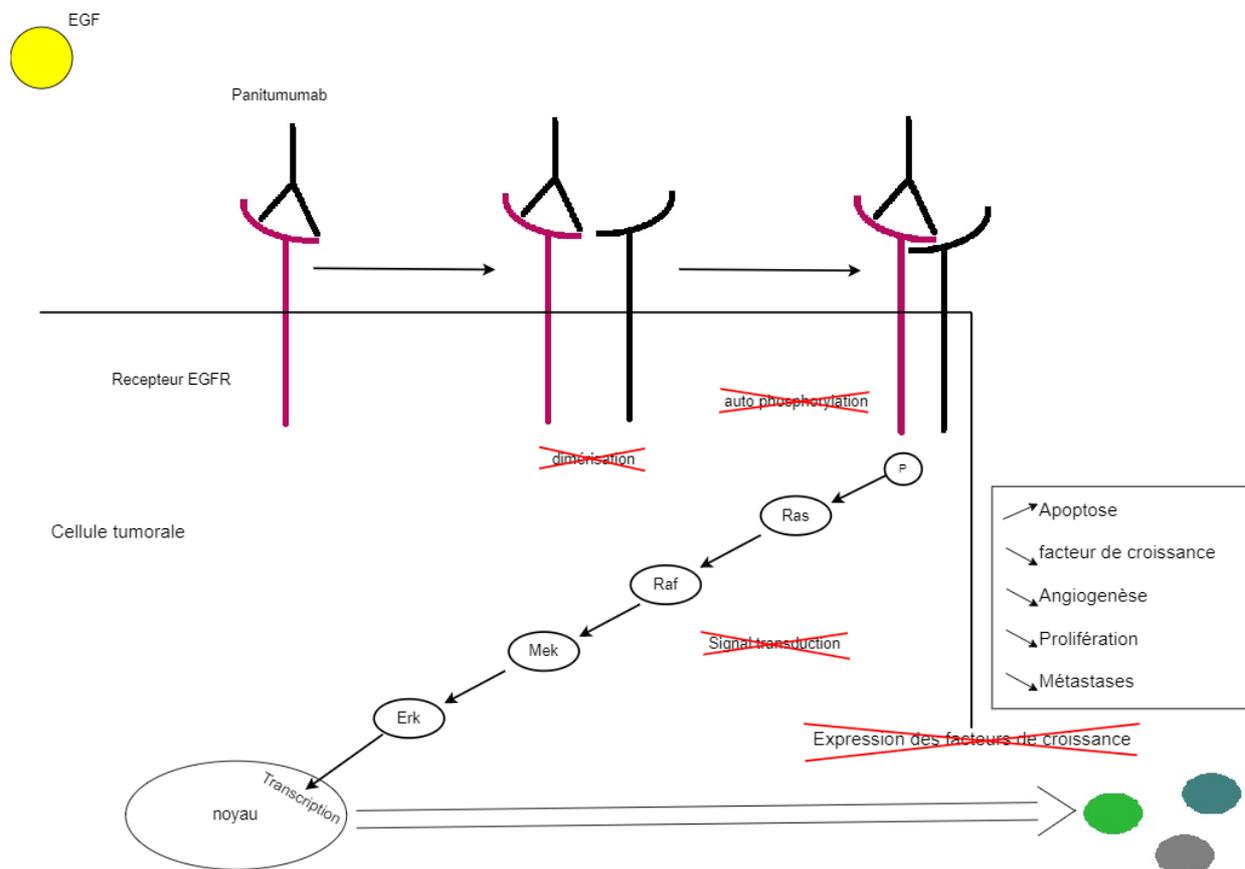


Figure 34: Mécanisme d'action du Panitumumab (117)

#### 8.4.2.2. Posologie et mode d'administration

La dose de Vectibix® recommandée est de 6mg/kg de poids corporel (la concentration finale ne devant pas dépasser 10mg/mL), au rythme d'une fois toutes les deux semaines. Le Vectibix® est à diluer dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 9mg/ml (0.9%). L'administration est réalisée sous la surveillance d'un médecin, la durée de perfusion est de 1 heure environ.

Le panitumumab (Vectibix®) est indiqué en monothérapie pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez un patient qui exprime EGFR et un KRAS non muté après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (5-FU), oxaliplatine et irinotécan.

#### 8.4.3. Le Bévacicumab

Spécialités disponibles		
Avastin® 25mg/mL solution à diluer pour perfusion	Mvasi® 25mg/mL solution à diluer pour perfusion	Zirabev® 25mg/mL solution à diluer pour perfusion

#### 8.4.3.1. Mécanisme d'action

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il s'agit d'un inhibiteur du VEGF, il neutralise le VEGF secrété par les cellules tumorales, bloquant ainsi le développement des cellules endothéliales, cellules constituant la paroi interne des vaisseaux sanguins. Ceci a pour conséquence de bloquer l'angiogenèse et ainsi la croissance tumorale (118).

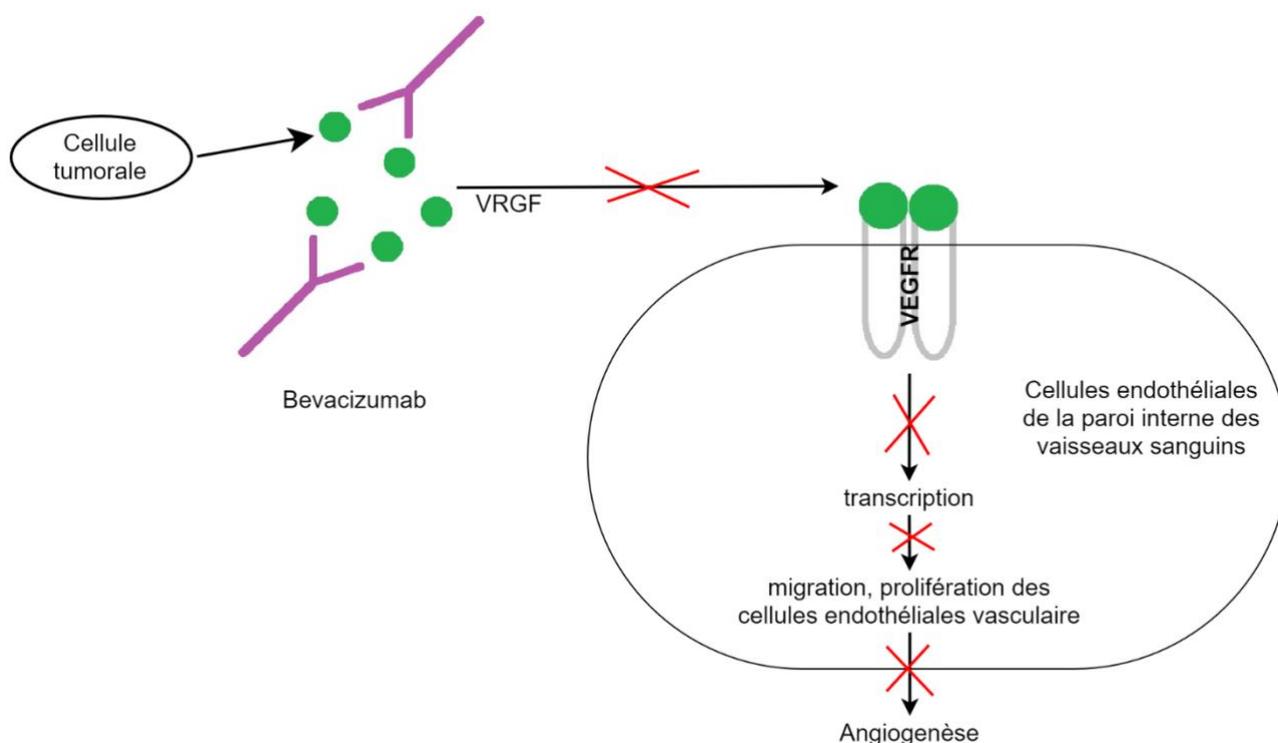


Figure 35: mécanisme d'action du Bevacizumab (119)

#### 8.4.3.2. Posologie et mode d'administration

Deux schémas d'administration du bévacizumab peuvent être utilisés dans le traitement du cancer colorectal métastatique :

- soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines ;
- soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines.

Le Bevacizumab est à diluer dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 9mg/ml (0.9%). Il est ensuite administré en perfusion. La dose initiale est administrée en 90 minutes, si la perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si cette dernière est bien tolérée,, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes (120).

#### 8.4.4. L'Aflibercept Zaltrap®

##### 8.4.4.1. Mécanisme d'action

L'Aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée des domaines extracellulaires des récepteurs VEGFR-A et B (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor A et B). Cette protéine est capable de se lier au VEGF-A, B et PlGF A et B (placental growth factor), ligand angiogénique, avec une plus grande affinité que leur ligand naturel.

Ainsi l'aflibercept bloque l'activation des récepteurs du VEGF et la prolifération des cellules endothéliales en inhibant la croissance des nouveaux vaisseaux qui alimentent les tumeurs en oxygène et nutriments, et favorise le ralentissement de la croissance des tumeurs (121) (122).

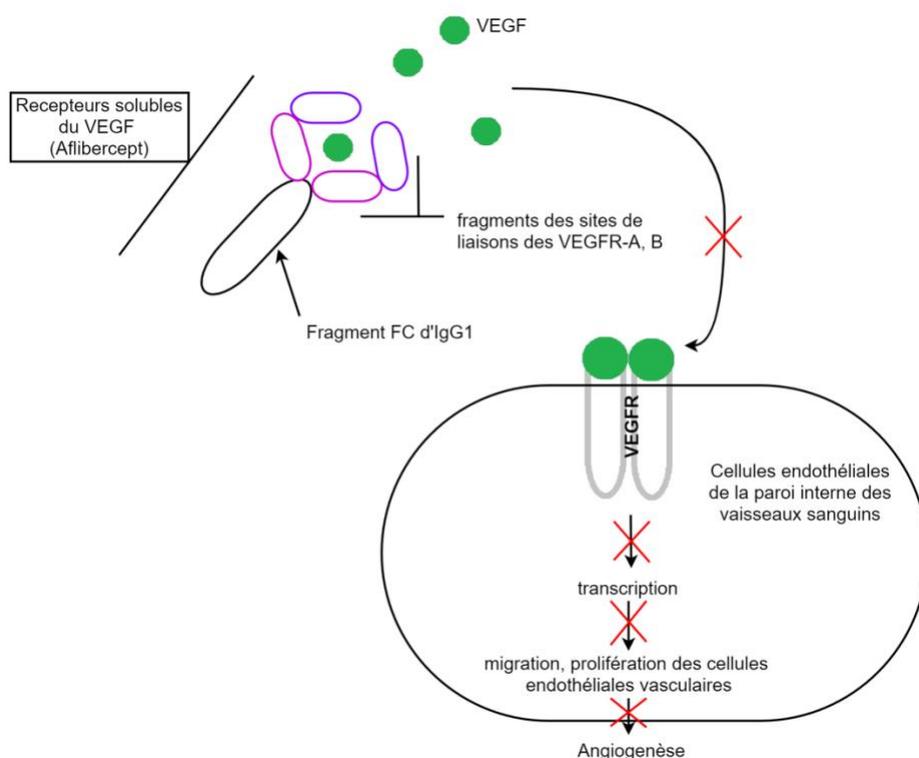


Figure 36: Mécanisme d'action de l'Aflibercept (123)

#### 8.4.4.2. Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de ZALTRAP est de 4 mg/kg de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse pendant 1 heure. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou bolus en raison de son hyper osmolarité. Le Zaltrap est utilisé en association avec irinotécan avec une posologie de 180mg/m<sup>2</sup> administré par perfusion intraveineuse pendant 90 min et acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup>, administrée par perfusion intraveineuse pendant 2 heures simultanément à l'administration de l'irinotécan (à l'aide d'une tubulure avec branchement en Y) (124). Le cycle de traitement est répété toutes les 2 semaines.

Zaltrap® est indiqué dans le CCR métastatique résistant ou ayant progressé suite à un traitement à base d'oxaliplatine en association avec un protocole de chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan/5 fluoro-uracile/acide folinique) (125).

#### **8.4.5. Le Regorafenib (STIVARGA®)**

##### **8.4.5.1. Mécanisme d'action**

Le Régorafenib Stivarga® inhibe de multiples tyrosines kinases impliquées dans :

- (3-5) l'angiogenèse tumorale: ciblage de VEGFR 1-3 et TIE2 (Tyrosine kinase with Immunoglobulin and EGF homology domains);
- (1-2, 8) l'oncogenèse : ciblage des oncogènes tyrosine protéine kinase (c-KIT), RET, RAF1, BRAF. Le régorafenib inhibe en particulier la protéine KIT mutée, un facteur oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales ;
- (6-7) le microenvironnement péri-tumoral : le récepteur bêta des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGFR-β) et les récepteurs des différents facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR1). L'activation des FGFR entraîne la promotion de mécanismes protumoraux (prolifération, transition épithélio-mésenchymateuse, migration, modification du cytosquelette et angiogenèse) (126) (127).

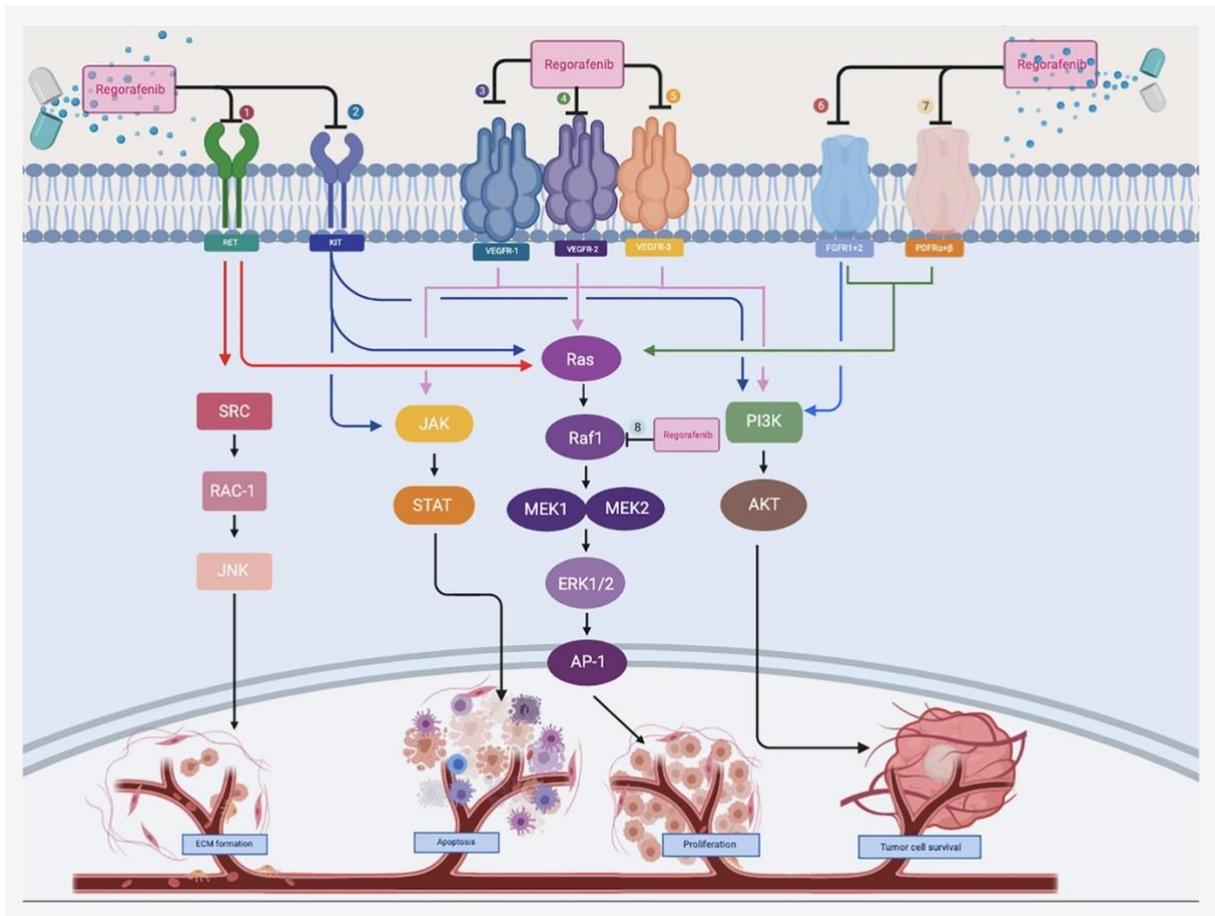


Figure 37: Mécanisme d'action du Regorafenib (127)

#### 8.4.5.2. Posologie mode d'administration

La dose recommandée de Regorafenib est de 160 mg une fois par jour, soit 4 comprimés de 40 mg pris par voie orale lors d'un repas léger, tous les jours pendant 21 jours suivies d'une pause de 7 jours. Si une dose est oubliée, elle doit être prise le jour même. On ne doit pas prendre 2 doses le même jour. En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires.

Stivarga® est indiqué dans le CCR métastatique qui ne serait pas éligible ou après échec aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de 5-FU, aux traitements par anti-VEGF ou encore par anti-EGFR.

Ce médicament est soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Leur prescription est réservée aux spécialistes en cancérologie et en oncologie médicale.

## **PARTIE III : PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE**

## 1. Prévention pour le dépistage colorectal

La ligue contre le cancer est l'acteur principal de la prévention et du dépistage du CCR. Différentes actions sont mises en place afin de porter le message. Notamment le « Mars Bleu », opération annuelle organisée afin d'encourager au dépistage du CCR. Cette campagne promue par différents acteurs : l'Institut National du Cancer (L'INCA), l'Assurance Maladie, les différentes agences régionales de santé (ARS), l'institut de veille sanitaire, mais également par des acteurs associatifs (128). Elle a été mise en place afin de sensibiliser et d'informer la population, afin d'avoir une meilleure connaissance des facteurs de risque et de découvrir l'intérêt et la simplicité du test de dépistage.

Depuis 2010 à l'occasion du « Mars bleu » la ligue contre le cancer organise le « Côlon Tour », une approche ludique pour dédramatiser et faire connaître le CCR. Ainsi un tour de France est organisé regroupant plus de 60 villes, à cette occasion une structure gonflable représentant l'intérieur du côlon est déployée. Cette structure permet de visualiser l'intérieur de l'intestin et ainsi permettre aux visiteurs de comprendre l'intérêt du repérage des lésions par la coloscopie. En 2021 a été mis en place un « Côlon Tour Virtuel » outil co-construit avec la Société Française d'Endoscopie (SFED) (129)(130).

A l'occasion du « Mars Bleu » le Centre Régional de Coordination du Dépistage des Cancers Auvergne-Rhône-Alpes (CRCDC AuRA) a lancé un challenge « Mars Bleu Aura » du 15 mars au 4 avril 2021, l'objectif étant de faire un peu ou beaucoup d'exercice physique, seul ou en équipe et réaliser le plus grand nombre de pas ensemble. Le but de cette initiative est de sensibiliser à l'intérêt de l'activité sportive dans la prévention du CCR.

Le pharmacien est également mobilisé à l'occasion du « Mars Bleu », notamment en sensibilisant les personnes de 50 à 74 ans au dépistage du CCR.

## 2. Prise en charge des patients stomisés

### 2.1. Différents types d'appareillage

#### 2.1.1. Les appareillages en une seule pièce

Le système une pièce ou également appelé « système monobloc » est composé d'une poche de recueil et d'un système de protection qui sont solidaires l'une de l'autre. L'ensemble est donc décollé à chaque changement de poche et jeté après une utilisation.

Ces changements fréquents peuvent avoir comme conséquence une irritation au niveau cutané (notamment pour les peaux fragiles ou déjà lésées).

Mais ce système a l'avantage d'être souple, discret et son changement est facile (131).



Figure 38: Différentes poches une pièce (132)

### 2.1.2. Les appareillages en deux pièces

Le système deux pièces est composé d'une poche d'une part, et d'un support protecteur d'autre part, sur lequel la poche se colle ou s'emboîte. Le support de protection adhésif peut être plat ou convexe. La poche se change toutes les 24 heures (iléostomies) ou plusieurs fois par jour (colostomies). Le support peut rester en place deux à quatre jours en fonction de la nature des selles.

Les systèmes en deux parties agressent moins la peau qui entoure la stomie puisqu'ils sont retirés moins souvent que les systèmes en une pièce. Mais le changement de ces poches peut s'avérer, pour certains patients, plus complexe que le système une pièce.

Chaque patient a une stomie de diamètre différent. Ainsi quel que soit le type d'appareillage choisi (en une ou deux pièces), plusieurs diamètres prédécoupés prêts à l'emploi existent pour s'adapter à la taille de la stomie. Il est parfois nécessaire d'utiliser des systèmes à découper que le patient pourra ajuster au mieux au support protecteur à la forme de la stomie (131).

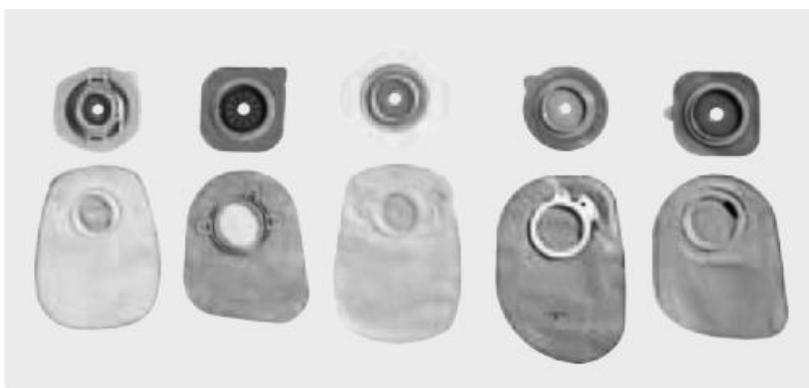


Figure 39 Différentes poches deux pièces (132)

## 2.2. Les différents types de poches

Il existe des poches transparentes ou opaques. Les poches transparentes sont utilisées à l'hôpital dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient. Les poches opaques sont utilisées quant à elles au quotidien et sont recouvertes d'un voile en textile non tissé ; ceci atténue les bruits liés au froissement de la matière plastique mais permet également d'absorber la transpiration, prévenant ainsi tout risque de macération et d'irritation cutanée.

Certaines sont fermées et d'autres sont vidangeables. Les poches vidangeables sont munies d'une fermeture par bande auto-agrippant (Velcro) située dans le bas de la poche et peuvent être vidées et nettoyées au lieu d'être changées à chaque fois.

Le choix du type de poche dépend de la localisation de la stomie et de la consistance des selles :

- Pour les selles solides (colostomie du côté gauche) les poches fermées sont généralement préconisées. Elles sont dotées d'un filtre charbon qui élimine les odeurs des gaz et des selles.
- Pour les selles liquides ou semi-liquides (colostomie du côté droit), les poches vidangeables sont plus efficaces car elles peuvent être vidées régulièrement et permettent d'espacer les changements de poche (131).

## 2.3. Les tampons obturateurs

Les tampons obturateurs sont des dispositifs absorbants avec un filtre intégré absorbant gaz et odeur. Ils sont à introduire dans l'orifice stomial et comportent un protecteur cutané.

Ce type de tampon peut être utilisé après une irrigation colique, ce qui permet de gagner en confort. Il est possible aussi d'en utiliser pour certaines activités, avant de se baigner par exemple, pour faire du sport. Dans ce cas, il faut choisir des moments où le transit intestinal est faible car le tampon n'absorbera pas de grandes quantités de selles (131).

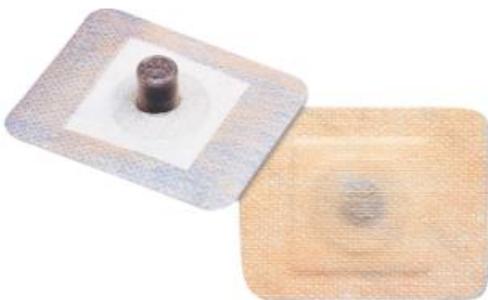


Figure 40 Exemple d'obturateur (Iryfix de chez FSK) (133)

## 2.4. L'irrigation colique

L'irrigation colique est une alternative aux poches de recueil. L'irrigation colique ne peut être utilisée que pour les colostomies descendantes (sur le côlon gauche), car les selles à ce niveau sont plutôt solides. En effet, la technique d'irrigation colique consiste à vidanger tout le côlon pour éviter l'émission de selles pendant 2 à 3 jours. On parle aussi de lavement. Cette technique permet d'espacer les selles, de réguler le transit intestinal et de porter une poche plus petite, un tampon obstructeur ou une simple compresse. Elle offre un plus grand confort aux personnes qui ont une colostomie notamment pendant les voyages, les activités sportives ou professionnelles.

La technique de l'irrigation colique nécessite un temps d'apprentissage plus ou moins long. C'est une infirmière ou un médecin qui apprend au patient comment la faire lui-même.

Les étapes de l'irrigation colique :

- étape 1 : Commencer par remplir un réservoir (bac ou poche à eau) muni d'un régulateur de débit (celui-ci doit être fermé pendant la phase de remplissage du réservoir) et d'une tubulure terminée par un cône avec environ 700ml d'eau tiède (36-38°C) et le suspendre à hauteur d'épaule (la base de la poche doit être à hauteur d'épaule). Certaines poches sont munies d'un indicateur de température permettant de vérifier approximativement la température de l'eau.
- étape 2 : Mettre en place le manchon (longue poche tubulaire ouverte aux extrémités) autour de la stomie. Prendre une position confortable (assis sur une chaise à proximité de la cuvette des toilettes) et laisser pendre l'extrémité inférieure du manchon dans la cuvette.
- étape 3 : Introduire le cône d'irrigation par l'ouverture supérieure du manchon et le glisser dans l'orifice stomial (maintenir le cône sur la stomie sans l'enfoncer). Ouvrir le régulateur de débit et laisser pénétrer l'eau dans le côlon. Attendre que le réservoir se vide et retirer le cône. Patienter jusqu'à l'évacuation des selles dans la cuvette via le manchon. Une fois l'eau injectée, le côlon se vide en 30 min environ.
- étape 4 : Replier le bas du manchon et le fixer avec des pinces. Le garder en place (ou porter une poche classique) le temps que le reste de la matière s'évacue pendant une demi-heure

environ. Puis enlever le manchon, faire une toilette de la stomie et s'appareiller avec un tampon obturateur ou une mini-poche (134).



Figure 41: Exemple de trousse d'irrigation (iryflex de chez B Braun) (135)

En cas de crampes durant la procédure :

- fermer le régulateur ;
- respirer calmement et profondément ;
- vérifier que l'eau n'est pas trop froide ;
- vérifier que le réservoir se trouve bien à hauteur d'épaule. Une pression trop élevée peut entraîner des crampes.

Après disparition des crampes, reprendre l'irrigation en ouvrant progressivement le régulateur (134).

En cas de diarrhée, cette technique ne doit pas être utilisée. Il faut attendre un retour à un transit intestinal normal avant de reprendre les irrigations coliques. Il est également déconseillé de procéder à cette technique durant les cures de chimiothérapie qui entraînent parfois des diarrhées.

## 2.5. Conseils pratiques aux patients stomisés

La stomie n'est pas une plaie mais elle correspond à la muqueuse intestinale abouchée à la peau. Elle n'est pas stérile, elle se nettoie à l'eau du robinet et éventuellement à l'aide d'un savon doux. Il ne faut pas désinfecter.

Il est recommandé de choisir un moment adapté pour changer l'appareillage : le matin à jeûn ou à distance des repas car la stomie a un débit minimal à ce moment-là.

Le patient apprend à l'hôpital à changer ou à vider sa poche et à nettoyer sa stomie ; pour les personnes qui n'ont pas la possibilité un proche peut être formé pour le faire (136).

### 2.5.1. Nettoyage

La toilette de la stomie est un soin d'hygiène simple mais il est important de suivre quelques règles afin de prendre soin de la stomie :

- réunir tout le matériel nécessaire : poche, mouchoirs en papier ou compresse non stériles, gants, sac en plastique ou poubelle. L'utilisation d'un savon neutre est possible uniquement si le rinçage est adéquat ;
- se laver les mains ;
- retirer délicatement la poche usagée de haut en bas et la jeter la poche dans un sac poubelle,
- laver la stomie et la peau à proximité de celle-ci à l'eau du robinet et éventuellement au savon en rinçant bien ;
- ne pas frotter, la tamponner avec précaution ;
- bien sécher la peau à proximité de la stomie en tamponnant avec des compresses, mouchoirs en papier ou gants spécifiquement utilisés pour la stomie ;
- ne jamais utiliser de produits agressifs pour la peau (antiseptiques, éther, alcool, parfum...) qui assèchent la peau et qui risquent d'entraîner une irritation ou une allergie ;
- si nécessaire couper les poils autour de la stomie, ne surtout pas raser ;
- appliquer le nouveau dispositif du bas vers le haut et vérifier sa tenue ;
- après le soin, se laver les mains.

Les patients peuvent prendre un bain ou une douche avec ou sans poche de recueil (l'appareillage est étanche). Il faut éviter d'utiliser des sels de bain ou des crèmes qui risqueraient d'empêcher que la poche adhère à la peau.

En cas de saignement de la stomie, ce qui peut arriver notamment lorsque les mouvements de la toilette sont un peu trop vifs, il est recommandé de poser sur la stomie une compresse imprégnée d'eau froide jusqu'à ce que cela cesse. Ces saignements sont le plus souvent bénins. Toutefois, s'il persiste, il faut en avertir le médecin (136) (137) (138).

### 2.5.2. Soins

Il existe des pâtes qui assure la protection de la peau autour de la stomie par exemple Brava de Coloplast. Elle joue un rôle de joint étanche entre l'appareillage et la stomie. Elle est à employer à chaque fois que les selles sont irritantes : en cas de diarrhées, de plis cutanés importants. Afin d'utiliser au mieux la pâte quelques règles sont à respecter lors de l'application :

- se mouiller le doigt ,
- prendre une noisette de pâte sur le bout du doigt ,
- l'étaler en dessinant une virgule juste au bord de la stomie,
- se remouiller le doigt et recommencer jusqu'à ce que vous ayez fait le tour de la stomie,
- reboucher soigneusement le tube après usage,
- ne pas s'étonner de la sensation de picotement à l'application de la pâte (pendant 30 secondes), liée à l'excipient alcoolique qu'elle contient ,
- utiliser la pâte sans alcool si irritations cutanées (136).

### 2.5.3. Conseils alimentaires

À la sortie de l'hôpital, un régime pauvre en fibres est conseillé pendant environ un mois. Les aliments riches en fibres seront à réintroduire progressivement.

Le patient avec une stomie ne doit pas observer de régime particulier. Mais quelques règles d'hygiène alimentaire peuvent être suivies (125) :

- bien mastiquer les aliments ;
- prendre les repas à des heures régulières ;
- boire au moins 1.5l à 2l de liquide par jour notamment pour les patients ayant une iléostomie pour compenser les pertes en eau ;
- éviter les aliments qui peuvent à l'origine d'émission de gaz : gomme à mâcher, boisson gazeuse, les haricots secs, les lentilles, les choux, les champignons, les oignons, les échalotes, les brocolis, les flageolets, etc ;
- consommer avec modération les fritures, les graisses, les mets en sauce et les plats trop épicés,
- consommer avec modération les glaces, bière, et cidres.

Le patient ne doit pas prendre de médicaments influant sur le transit intestinal (laxatifs, constipants) sans prescription médicale (139).

En cas de diarrhée, il est préconisé de boire des boissons pour compenser les pertes de liquide et de supprimer pendant 48 heures les produits laitiers et les légumes verts. Il faut privilégier une alimentation à base de féculant (pâtes, riz et semoule). En attendant que la diarrhée cesse, l'utilisation d'une poche vidangeable est conseillée pour plus de confort. Il existe des gélifiants à mettre dans les poches des patients dont les selles sont liquides.

En cas de constipation, il est conseillé d'augmenter la ration de légumes verts et de fruits, de boire beaucoup (eau, tisanes, bouillons) pour hydrater les selles (136).

#### **2.5.4. Activités sportives**

Les patients stomisés peuvent pratiquer une activité sportive. Tous les sports peuvent être pratiqués hormis le sport qui nécessitent des contacts physiques brutaux (sport de combat, voltige ou encore rugby). Il est également recommandé d'éviter de porter des charges trop lourdes. Il est conseillé au patient d'avoir à porter de main une poche de rechange, un support (en cas d'appareillage deux pièces), un petit sac poubelle et des mouchoirs en papier.

En cas d'efforts prolongés, il est conseillé de boire régulièrement pour éviter la déshydratation, notamment chez les patients iléostomisés.

Les bains en piscine ou de mer sont possibles car les appareillages résistent à l'eau même chlorée ou salée. On peut utiliser un tampon obturateur ou une mini-poches. Il existe des gammes de maillot de bain et de sous vêtement adaptées aux patients stomisés pour permettre plus de discrétion.

#### **2.5.5. Stomies et voyage**

Les voyages sont tout à fait possibles, même si quelques précautions sont nécessaires :

- avant le départ, se renseigner sur les coordonnées d'un(e) stomathérapeute sur le lieu de destination ;
- porter son ordonnance, ainsi que les références précises de l'appareillage ;
- conserver les poches dans un endroit sec, à l'abri de la chaleur. En cas de voyage en avion, privilégier le stockage des poches dans le bagage cabine plutôt que dans une valise qui risque d'être égarée (ou au moins répartir le nécessaire entre bagage cabine et bagage en soute) ;
- prévoir suffisamment de matériel pour couvrir la période de séjour et plus (en cas d'imprévu) ;
- en cas de voyage en avion, découper à l'avance les supports (les ciseaux devant être gardés en soute) ;

- en cas de séjour dans un pays chaud, il est conseillé de boire plus d'eau que d'habitude (136) (140).

### **3. Prise en charge pendant la chimiothérapie**

#### **3.1. Les effets indésirables des traitements**

Les effets indésirables sont répertoriés parmi les plus fréquents : très fréquent > 1/10 et fréquent > 1/100. D'après les RCP (98)(116)(124)(141)(142)(143)(144)(145)(146)(147).

##### **3.1.1. Troubles généraux**

L'affaiblissement général de l'état de santé des patients est le principal effet indésirable retrouvé lors d'un traitement par chimiothérapie. Il se caractérise par de la fatigue, de la fièvre, des vertiges, des céphalées ou encore par des frissons. En fonction de l'état du patient une réévaluation des dosages et du protocole peut alors avoir lieu.

Le risque infectieux est important, la mauvaise cicatrisation des plaies est un effet indésirable majeur du 5-FU et bévacizumab. Une surveillance particulière est donc nécessaire lors de ces traitements.

##### **3.1.2. Affection hématologique**

Les affections hématologiques, sont des effets indésirables présents dans toutes les chimiothérapies mais plus particulièrement lors d'un traitement par 5-FU, itinotécan, et oxaliplatine. L'anémie, les leucopénies, les neutropénie et thrombocytopénie sont les principaux.

Lors d'un traitement par 5-FU, une myélodépression est un effet indésirable très fréquent. Elle peut être observée entre le 7<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour et retourne à la normale au 28<sup>ème</sup> jour. Une numération plaquettaire et de la formule thrombocytaire sont recommandés avant chaque dose, et une surveillance hématologique doit être effectuée au cours du traitement(148).

##### **3.1.3. Troubles digestifs**

Les nausées, diarrhées et vomissements et douleurs abdominales sont des effets indésirables très fréquents dans toutes les chimiothérapies.

Des reflux gastro-oesophagiens peuvent être retrouvés chez les patients recevant du panitumumab ou encore du régorafenib.

De la constipation peut survenir notamment chez les patients recevant de la capécitabine, de l'oxaliplatine, du raltitrexed, de l'irinotécan, du panitumumab ou encore du bévacizumab.

Le bévacizumab peut causer des occlusions intestinales ou encore une perforation gastro intestinale(149).

### 3.1.4. Affections buccales

Des mucites ou stomatites peuvent survenir en particulier avec le 5-FU, l'oxaliplatine, le panitumumab, le bévacizumab et le régorafénid. Une stomatite est une inflammation de la muqueuse de la bouche ou du système digestif, qui se manifeste par une rougeur, une douleur et des aphtes plus ou moins importants.

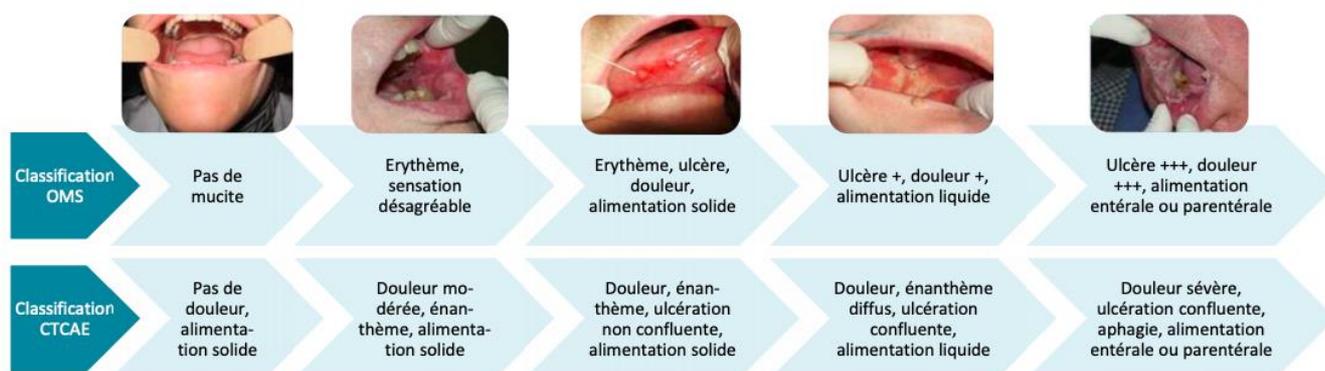


Figure 42: classification OMS et CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) des mucites(150)

Une sécheresse buccale peut apparaître notamment chez les patients recevant du panitumumab, du régorafénib et de 5-FU.

### 3.1.5. Troubles cutanés

Le syndrome main-pied est un effet qui apparaît lors de l'administration de 5-FU et de thérapies ciblées. Le syndrome main-pied débute avec une dysesthésie des paumes des mains et des plantes des pieds dont la progression se manifeste par des douleurs et une sensibilité. Ces symptômes s'accompagnent d'un gonflement symétrique et d'érythème de la main et du pied.

Des affections cutanées importantes apparaissent lors de l'administration de thérapies ciblées tels que des éruptions acnéiformes, des rashes, érythèmes, prurits, sécheresses, paronychie, xérose et fissure. Une décoloration de la peau peut être observée lors de traitement par 5-FU ou bévacizumab. Une hyperpigmentation cutanée peut être observée chez les patients recevant de l'aflibercept.

Une alopécie est un effet qui peut apparaître chez les patients recevant du 5-FU, de l'irinotécan, du raltrexed, du panitumumab ou encore du bévacizumab.

### 3.1.6. Troubles cardiaques

Une anomalie de l'électrocardiogramme est retrouvée avec le 5-FU, une hypertension artérielle est retrouvée avec le bévacizumab, l'aflibercept, le panitumumab et l'oxaliplatine. L'intervalle QT doit être régulièrement surveillé avant et après administration d'oxaliplatine(151).

### 3.1.7. Troubles neurologiques

Les paresthésies sont des neuropathies sensorielles aiguës ou chroniques. C'est une sensation de fourmillement des extrémités, qui est accentuée lors de basses températures ou lors d'un contact avec un objet froid. Ce symptôme apparaît souvent lors d'un traitement par oxaliplatine et par bévacizumab. Des confusions peuvent apparaître avec un traitement par bévacizumab.

### 3.1.8. Autres

Une protéinurie est un effet indésirable qui arrive avec le bévacizumab et l'aflibercept. Une bandelette urinaire sera réalisée avant chaque cure.

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été observés chez des patients traités par aflibercept. Un examen dentaire et d'éventuels soins préventifs sont donc recommandés avant le début du traitement par aflibercept.

## 3.2. Précautions d'emploi

### Communes :

- les vaccins sont à éviter ;
- une prudence particulière sera à prendre en compte pour les insuffisants rénaux, hépatiques et cardiaques.

5 FU et capecitabine : en cas de diarrhée sévère (plus de 4 selles par jour), de vomissements (avec une fréquence supérieure à une fois par 24H), altération de l'état général (AEG) ou déshydratation, il est important de stopper la prise et de contacter son médecin car une hospitalisation en urgence pourra être nécessaire. En effet il peut s'agir d'un déficit de l'activité de la DPD. En cas de signes infectieux (fièvre > 38°C, frissons, toux, brûlure urinaire) un bilan sanguin devra être réalisé par le médecin. Une numération formule sanguine (NFS) est réalisée avant et après chaque cycle de traitement. En cas de signes d'ulcération buccale, un dosage devra être réalisé. Ces effets sont à surveiller d'autant plus qu'il existe une co-administration avec l'acide folinique qui accentue les effets indésirables du 5-FU. Une surveillance hépatique est réalisée après chaque cycle. En cas de métastases la surveillance est accrue,

et une interruption du traitement devra être réalisée si le patient présente une élévation de la bilirubine (3 LSN) et des transaminases (2,5 LSN).

Oxaliplatine : en cas d'apparition de symptômes neurologiques (paresthésies, dysesthésies), une adaptation de la dose d'oxaliplatine en fonction de la sévérité des symptômes est recommandée. Une interruption du traitement pourra être nécessaire si les paresthésies présentent une gêne fonctionnelle et qu'elles persistent jusqu'au cycle suivant. Une NFS est réalisée avant chaque nouveau cycle, en cas d'atteinte hématologique (neutrophiles < 1,5G/L ou plaquettes < 50 G/L) le traitement devra être retardé jusqu'au retour des valeurs acceptables.

Irinotécan : les doses d'irinotécan pourront être réduites, en tenant compte des effets indésirables de plus haut grade observés et liés à l'administration précédente. L'administration pourra être retardée afin de permettre au patient une récupération de tous les effets indésirables liés au traitement. La posologie de l'irinotécan devra ainsi être diminuée de 15 à 20% en cas de survenue de toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie et leucopénie de grade 4) et de toxicité non hématologique (grade 3-4). Des événements d'ischémie myocardique ont été observés après un traitement par irinotécan chez les patients ayant des facteurs de risques de troubles cardiaques ou ayant une maladie cardiaque sous-jacente. Les patients présentant des facteurs de risque devront être étroitement surveillés et il sera nécessaire d'évincer les facteurs de risque modifiables (hypertension, tabac, hyperlipidémie).

Cétuximab : peut entraîner des problèmes respiratoires qui se manifestent par une dyspnée, une toux, elles peuvent apparaître pendant la perfusion mais peut également se manifester plus tard, elles imposent un arrêt du médicament. En cas d'antécédents pulmonaires ou cardiaques, une surveillance accrue sera nécessaire. Si un patient présente une réaction cutanée sévère, le traitement par cetuximab doit être interrompu. Le traitement peut être réinstauré uniquement si la réaction a régressé au grade 2. Les patients présentant des signes et symptômes évocateurs de kératites tels que la survenue ou l'aggravation d'une inflammation de l'œil, d'une sensibilité à la lumière, de larmoiements, d'une vision trouble, d'une douleur oculaire et/ou d'une rougeur oculaire, doivent être rapidement orientés vers un ophtalmologue. Le cetuximab doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de troubles oculaires (kératite, de kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère). Le port de lentilles de contact est déconseillé le temps du traitement, il s'agit d'un facteur de risque pour les kératites et les ulcérations cornéennes.

Panitumumab : les recommandations sont identiques à celles préconisées pour le cétuximab. L'adaptation posologique est développée dans le tableau ci-dessous, en cas d'apparition de réactions cutanées.

Tableau IX : Adaptation posologique en cas d'effet indésirable cutané(152)

Développement de symptômes cutanés : grade $\geq 3$ <sup>1</sup>	Administration de Vectibix	Évolution	Adaptation posologique
Première apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 100 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
À la deuxième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 80 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
À la troisième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 60 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
À la quatrième apparition	Arrêter le traitement	-	-

<sup>1</sup> Les réactions de grade  $\geq 3$  sont définies comme les réactions sévères ou engageant le pronostic vital.

Bévacizumab : une réaction inflammatoire intra-abdominale peut être un facteur de risque de perforation gastro-intestinale (GI) ; des précautions seront prises lors du traitement de ces patients notamment chez les patients ayant reçu une radiothérapie préalable (facteur de risque de perforation GI). Le traitement ne doit pas être initié avant la cicatrisation totale de la plaie chirurgicale, le bevacizumab peut altérer le processus de cicatrisation des plaies. La surveillance de la pression artérielle est conseillée durant toute la durée du traitement. La surveillance de la protéinurie par analyse d'urine à la bandelette est recommandée avant le début du traitement et au cours de celui-ci.

Aflibercept : les recommandations sont identiques à celles préconisées pour le Bevacizumab.

Regorafenib : les recommandations sont identiques à celles préconisées pour le Bevacizumab. Une surveillance hépatique est réalisée avant l'instauration du traitement et au moins une fois par mois pendant toute la durée du traitement. L'adaptation posologique est développée dans le tableau ci-dessous, en cas d'élévation des taux ALAT et/ou ASAT.

Tableau X: Modification de la posologie et mesures recommandées en cas d'anomalies du bilan hépatique liées au Regorafenib(147)

Élévations observées du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'aspartate aminotransférase (ASAT)	Survenue	Modifications posologiques et mesures recommandées
≤ 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (Grade 2 maximum)	Tous les cas	Poursuivre le traitement par Stivarga. Contrôler la fonction hépatique chaque semaine jusqu'à ce que les transaminases reviennent à un taux < 3 fois la LSN (grade 1) ou à leur taux initial.
> 5 fois la LSN, ≤ 20 fois la LSN (Grade 3)	1re survenue	Interrompre le traitement par Stivarga. Contrôler les transaminases chaque semaine jusqu'à ce qu'elles reviennent à un taux < 3 fois la LSN ou à leur taux initial. Reprise du traitement : si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque d'hépatotoxicité, réinstaurer le traitement par Stivarga, réduire la dose de 40 mg (un comprimé) et contrôler la fonction hépatique chaque semaine pendant au moins 4 semaines
	Nouvelle survenue	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
> 20 fois la LSN (Grade 4)	Tous les cas	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga.
> 3 fois la LSN (Grade 2 ou plus) avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 fois la LSN	Tous les cas	Arrêter définitivement le traitement par Stivarga. Contrôler la fonction hépatique chaque semaine jusqu'à résorption ou retour au taux initial.

### 3.3. Prise en charge des effets indésirables

#### 3.3.1. Prise en charge des troubles digestifs

##### 3.3.1.1. Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI)

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) font partie des effets indésirables redoutés par les patients qui débutent un traitement par chimiothérapie. Le mauvais contrôle des NVCI a un impact majeur sur :

- la qualité de vie ;
- les activités quotidiennes ;
- les activités professionnelles ;
- la vie sociale et relationnelle.

Les NVCI peuvent être responsables de complications métaboliques graves (153), comme :

- insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ;
- insuffisance rénale chronique séquellaire ;
- troubles ioniques ;
- perte de poids ;

- dénutrition.

### Il existe différents types de NVCI

Les NVCI sont classés selon leur survenue :

- NVCI anticipés : ce sont les nausées et vomissements survenant avant la chimiothérapie ;
- NVCI aigus : ils surviennent au cours des 24 premières heures de la chimiothérapie ;
- NVCI retardés : surviennent après la 24<sup>ième</sup> heure de la chimiothérapie sans limite de fin ;
- NVCI réfractaires : ils surviennent malgré un traitement a priori bien mené.

### Les facteurs de risque de NVCI sont de deux ordres (153):

#### • Individuels :

- sexe féminin ;
- sujet de moins de 55 ans ;
- sujet anxieux ou qui pense être à risque de NVCI ;
- patients avec des antécédents de mal des transports ou de nausées gravidiques ;
- nausées anticipées ;
- sommeil de moins de 7h la veille de la chimiothérapie ;
- antécédent de NVCI lors de précédents cycles de chimiothérapie ;

Au contraire, intoxication alcoolique est un facteur protecteur.

#### • Liés au traitement :

- potentiel émétogène des anti-tumoraux ;
- dose de chimiothérapie administrée.

### Les médicaments utilisés en prophylaxie des NVCI appartiennent à différentes classes thérapeutiques :

- **Antagonistes des récepteurs à la neurokinines de type 1 (anti NK1) : Aprepitant (Emend®)**

Il est indiqué dans la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK1) humaine. Il est utilisé en prophylaxie des nausées et vomissements anticipés et aigus.

Ce médicament peut être prescrit uniquement sur une ordonnance d'exception.

- **Antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT<sub>3</sub>), les sétrons : Ondansétron (Zophren®), Granisétron (Kytril®), Palonosétron (Aloxi®)**

Chez l'adulte, les sétrons sont indiqués dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie, et dans le traitement des nausées et vomissements post-opératoires.

Ils entraînent un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT pouvant être à l'origine de torsades de pointe, arythmie cardiaque pouvant menacer le pronostic vital. Une hypokaliémie et hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration de sétron.

Ces médicaments peuvent être prescrits uniquement sur une ordonnance d'exception.

- **Les corticoïdes : dexaméthasone (Dectancyl®), la méthylprednisolone (Medrol®), et la prednisone (Cortancyl®)**

La prednisone est un corticoïde. Il est utilisé, ici, dans la prophylaxie des nausées et vomissements anticipés et aigus. Elle potentialise l'effet des antiémétiques.

- **Les antagonistes des récepteurs à la dopamine (Anti-récepteurs D<sub>2</sub>) :**

- **Métoclopramide (Primpéran®)**

Le Métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques. Il est utilisé dans la prophylaxie des nausées et vomissements retardés. Il a la propriété de passer la barrière hématoencéphalique.

- **Dompéridone (Motilium®)**

La dompéridone possède une activité antidopaminergique périphérique en bloquant les récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub> car elle ne traverse pas facilement la barrière hématoencéphalique. Ce médicament est utilisé dans la prophylaxie des nausées et vomissements retardés.

- **Les psychotropes**

- **Benzodiazépines (BZD) : alprazolam et lorazépam**

Les BZD agissent au niveau du cortex cérébral. Bien qu'elles possèdent une faible activité antiémétique, elles sont utilisées chez les patients présentant des NVCI anticipés ou chez le patient anxieux. La prise de benzodiazépine est préconisée 2 jours avant la chimiothérapie (154).

- **Neuroleptiques : olanzapine et halopéridol**

L'action de l'olanzapine sur les nausées et vomissements est mal connue mais elle vient probablement du blocage des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>2A</sub> et dopaminergiques de type

D2. L'olanzapine présente une efficacité sur les nausées retardées notamment, à la posologie de 5mg les 2 jours précédant la chimiothérapie puis 10mg par jour pendant 4 à 7 jours dès le premier jour de chimiothérapie.

L'halopéridol est un neuroleptique appartenant à la famille des butyrophénones. Il agit par blocage des récepteurs dopaminergiques de type D2.

Ces médicaments étant prescrits hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le médecin doit le préciser sur l'ordonnance et ces médicaments ne peuvent faire l'objet d'un remboursement (155).

### **Choix du protocole anti émétisant**

- **Chimiothérapie très faiblement émétisante** : pas de prophylaxie des NVCI
- **Chimiothérapie faiblement émétisante** : anti-récepteur D2, corticoïdes et/ou sétron
- **Chimiothérapie modérément à hautement émétisante**

#### **Jour 1 (jour de la chimiothérapie) :**

- Aprepitant (Emend®) : 1 gélule de 125 mg le matin avant la chimiothérapie
- Ondansétron (Zophren®) : 1 comprimé de 8 mg une heure avant la chimiothérapie et 12h plus tard
- Prednisone (Cortancyl®) : 3 comprimés de 20 mg 1 heure avant la chimiothérapie

#### **Jour 2 et 3 :**

- Aprepitant (Emend®) : 1 gélule de 80mg ;
- Prednisone (Cortancyl®) si chimiothérapie hautement émétisante

**Durant tout le cycle** : il est conseillé de prendre de la dompéridone orodispersible 1 à 2 comprimés (au maximum 8 par jour), si nausées. Du métoclopramide en forme suppositoire sera prescrit et à prendre si des vomissements surviennent (1 à 3 par jour).

**Cas particulier** : en cas de chimiothérapie en continu, comme par exemple les chimiothérapies à base de capécitabine, la prophylaxie n'est pas la même :

- pas de corticoïdes au long cours ;
- métoclopramide 10 mg une heure avant la prise de chimiothérapie ;
- Si échec : ondansétron quotidiennement.

### **Conseil aux patients : règles hygiéno-diététiques**

- favoriser l'hydratation : prévention de l'insuffisance rénale ;
- fractionner les repas : 6 à 8 petits repas et/ou collations par jour ;
- les repas doivent être plutôt tièdes voire froids pour éviter les fortes odeurs ;
- éviter les aliments trop gras, frits et trop épicés ;
- privilégier les aliments faciles à digérer (ex : les yaourts, les pommes, le riz et la viande maigre) ;
- proposer de manger lentement ;
- proposer des boissons au goût des patients entre les repas : eau, infusions, jus de pomme, etc. utiliser si nécessaire une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs ;
- proposer de déléguer les repas à une tierce personne quand cela est possible ;
- préférer une position assise durant les 30 min qui suivent le repas ; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique.

### **3.3.1.2. Prise en charge des diarrhées**

Les diarrhées sont des effets secondaires très fréquents lors de chimiothérapie, elles apparaissent dans les 24 à 96 heures suivant la fin du traitement. Les cellules de la muqueuse intestinale se divisent rapidement, elles seront donc très touchées par les anticancéreux. Les diarrhées peuvent être dues :

- aux agents cytotoxiques par stimulation du péristaltisme ou par atteinte de la muqueuse intestinale,
- à une colite infectieuse à bactérie ou champignons, conséquence de l'immunodépression favorisée par la chimiothérapie.

Les diarrhées si elles ne sont pas bien prises en charge, peuvent produire chez le patient un inconfort et une limitation dans ses activités pouvant conduire à une volonté d'arrêter le traitement. Si elles persistent, les diarrhées peuvent entraîner douleur, fatigue, déshydratation, perte de poids, déséquilibre électrolytique et insuffisance rénale. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital, une hospitalisation d'urgence peut être nécessaire. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si leur fréquence est supérieure ou égale à 3 selles liquides par jour, un arrêt immédiat du traitement et la mise en place de thérapeutiques adaptées devront être réalisés (155).

### **La prise en charge thérapeutique de la diarrhée**

- Les ralentisseurs du transit sont des opiacés agonistes des enképhalines, permettant de ralentir le flux intestinal : lopéramide IMODIUM®. Il s'agit du traitement de premier choix en cas de diarrhée
- Les anti-sécrétoires intestinaux : racécadotril TIORFAN®, il s'agit d'un inhibiteur de l'enképhalinase, enzyme de la membrane cellulaire, présente notamment dans l'épithélium intestinale. Le racécadotril protège ainsi les enképhalines endogènes prolongeant ainsi leur action antisécrétoire.
- Les topiques intestinaux sont des silicates (Diosmectite SMECTA®, ACTAPULGITE®)

Le lopéramide est le traitement de choix en l'absence de signes de gravité, en raison de 4mg d'emblée, puis 2 mg après chaque selle liquide pendant une durée initiale de 12h. Si persistance de la diarrhée au-delà de 24 heures de traitement, sera administré 2 mg de lopéramide toutes les 2h pendant 12 heures minimum soit 12 à 16mg/j. En cas d'échec, le racécadotril peut être utilisé en raison de 300mg par jour, seul ou en association au lopéramide.

La prise en charge hospitalière est nécessaire en cas d'apparition de signes de gravité ( déshydratation, fièvre, rectorragies, douleurs abdominales) ou en l'absence d'amélioration après 48 heures de traitement en ambulatoire (155).

### **Conseil aux patients : règles hygiéno-diététiques**

- La principale conséquence de la diarrhée est la déshydratation. C'est pourquoi il est recommandé au patient de boire au moins 2 litres d'eau par jour sous toutes ses formes (eau plate, thé, tisane, boissons aromatisées).
- Privilégier la consommation de certains aliments comme : pâtes, riz, pommes de terre, banane, carotte cuite, compote de pomme ou de coings et des fromages à pâte cuite.
- Certains aliments sont à éviter pendant la période de diarrhée : le lait et les produits laitiers, les aliments riches en matière grasse, les plats en sauce ou épicés, les fruits et légumes crus, les aliments riches en fibres (céréales complètes, pain complets, légumineuses), le café et les boissons glacées accélérant le transit, ainsi que l'alcool qui est irritant.

### **3.3.2. Prise en charge des affections buccales**

#### **3.3.2.1. Mucite ou stomatite**

La prévention et la prise en charge des mucites sont fondamentales, en effet les mucites peuvent avoir un impact négatif sur la mise en œuvre du traitement anticancéreux (diminution, et/ou espacement des doses, mauvaise observance) et donc sur le pronostic du patient.

Les conséquences cliniques et complications des mucites : douleur, dégradation de l'état nutritionnel du patient, surinfection, diminution voire arrêt du traitement, hospitalisation.

### **La prise en charge thérapeutique**

Prise en charge en fonction du grade :

- grade 0 : règles hygiéno-diététique
- grade 1 : antalgique palier i et ii, bain de bouche au sucralfate, glaçons.
- grade 2 : antalgique palier ii , bain de bouche au bicarbonate 1,4% + methylprednisolone + lidocaïne, compresse d'anesthésiques locaux (xylocaïne visqueuse) 2 h avant de manger.
- grade 3 : antalgique palier iii, de bouche au bicarbonate 1,4% + methylprednisolone + lidocaïne, traitement parentéral : corticoïdes, antibiotiques ou antifongique en cas d'infection.
- grade 4 : alimentation entérale ou parentérale, traitement des complications, pca (patient controlled analgesia) morphine,

### **Conseil aux patients : règles hygiéno-diététiques**

- Réaliser un bilan bucco-dentaire avant de débiter un traitement pouvant induire des mucites. L'objectif étant notamment de rechercher des facteurs de risques liés à une mauvaise hygiène buccale (caries, périodontopathie) ou xérostomie (bouche sèche),
- Utiliser une brosse à dents souple après chaque repas,
- Éviter les traumatismes : pas d'utilisation de brosse à dents électrique, ni de cure-dents,
- Bains de bouche systématiques au bicarbonate de sodium 1,4% 4 à 6 fois par jour,
- Utiliser un dentifrice non mentholé, non abrasif et sans additif,
- Hydrater les lèvres
- Sucrer des glaçons de la glace pilée, glaces à l'eau et des sorbets ou encore des bonbons à la menthe,
- Prendre en charge la sécheresse buccale : augmenter l'hydratation (au moins 2 litres d'eau par jour) et l'utilisation de chewing-gums ou bonbons sans sucre, de substituts salivaire (ARTISIAL®),
- La consommation d'alcool et le tabagisme augmentent le risque de survenue d'une mucite et peuvent en aggraver l'intensité.

En cas d'appareils dentaires :

- l'appareil doit être retiré et nettoyé après chaque repas,
- le nettoyage doit être réalisé dans une solution effervescente antiseptique, renouvelée chaque jour,
- les appareils mal ajustés pouvant irriter la bouche et les gencives ne doivent pas être utilisés.

Adapter son alimentation :

- les aliments doivent être légèrement chauds ou à température ambiante, les plats et boissons brûlants doivent être évités,
- privilégier les liquides, les aliments moelleux ou mixés
- quelques aliments sont à éviter (150) :
  - aliments durs ou croquants (noisettes, chips,...),
  - les aliments acides tels que les agrumes, les tomates, les pommes, les fraises, le raisin, la moutarde, le vinaigre,
  - les épices, le poivre, le piment,
  - les aliments frits et/ou salés (biscuits apéritifs, cacahuètes...),
  - les aliments irritants (gruyère, noix, ananas,...).

### **3.3.3. Toxicité cutanée**

#### **Principalement induite par les anti-EGFR**

##### **3.3.3.1. Éruption acnéiforme**

Cette éruption papulo-pustuleuse folliculaire est un effet attendu dépendant de la dose qui survient dans les trois premières semaines de traitement et disparaît à l'arrêt du traitement. C'est l'un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (70% des cas) lors des traitements par thérapie ciblée. Elle est localisée au niveau des zones séborrhéiques du visage et du tronc. Cette éruption serait un critère de réponse au traitement (156)(157).

#### **Conseil aux patients : règles hygiéno-diététiques**

Tout d'abord, il est important d'écouter le patient et de mesurer l'impact de cette toxicité dans sa vie quotidienne afin d'adapter au mieux sa prise en charge. En effet, le retentissement de cette toxicité n'est pas forcément proportionnel à l'importance des lésions observées.

Des conseils pratiques peuvent être proposés afin de prévenir l'apparition de folliculite :

- pour le nettoyage, utiliser des produits d'hygiène doux, sans savon, sans parfum (syndet ou pain dermatologique). Éviter les produits avec de l'alcool, des extraits de fruits ou de plantes, ;
- appliquer quotidiennement une crème émolliente après la douche, à renouveler au besoin dans la journée ;
- sur les lésions inflammatoires, appliquer une à deux fois par jour une crème à base de cuivre pour éviter la prolifération bactérienne et améliorer la cicatrisation ;
- utiliser un maquillage médical et rassurer sur le fait que l'utilisation d'un maquillage adapté n'aggrave pas les lésions ;
- ne pas manipuler les lésions ou « percer » les boutons ;
- ne pas faire de gommage pour ne pas irriter la peau ;
- éviter l'exposition au soleil, utiliser un écran total adapté (SFP 50+, anti UVA et UVB) à renouveler toutes les 2 heures lors des sorties extérieures, porter un chapeau, des vêtements couvrants et des lunettes de soleil.

### **La prise en charge thérapeutique**

Tous ces traitements peuvent être commencés dès le début du traitement anticancéreux ou seulement à l'apparition des premiers symptômes :

- les antibiotiques locaux (érythromycine, clindamycine, et métronidazole), efficaces probablement par leur effet anti-inflammatoire plutôt qu'antibactérien, peuvent être utilisés pour les stades précoces ;
- pour les stades plus évolués, les tétracyclines par voie orale peuvent être prescrites (doxycycline 100mg/jour ou lyméciline 300mg/jour) ;
- pour soulager les patients, les dermocorticoïdes d'activité faible à modérée et dont la posologie sera adaptée par le praticien peuvent être très utiles. De l'Effizinc® 15mg peut être prescrit à raison de 2 gélules par jour en 1 seule prise à jeun ou à distance des repas (pour éviter la chélation) pendant 3 mois puis ensuite passer à 1 seule gélule par jour ;
- en cas de prurit associé, un antihistaminique de 2<sup>ème</sup> génération sera préconisé : desloratadine 5mg (Aerius®) ou levocétirizine (Xyzall®) à raison de 1 comprimé par jour. Une concession des doses du traitement anticancéreux peut être nécessaire face à l'importance des lésions et/ou de leur impact sur le patient.

#### **3.3.3.2. Xérose et prurit**

De nombreux agents anticancéreux provoquent une xérose (sécheresse) et un prurit de la peau. Jusqu'à 35% des patients sous anti-EGFR développent progressivement une peau devenant écaillée, une xérose et un prurit tout au long du traitement.

La xérose est le plus souvent une simple sécheresse de la peau accompagnée d'une fine desquamation. La peau peut être rugueuse et l'inconfort cutané important, avec douleurs et tiraillements. La xérose peut s'accompagner également d'une inflammation cutanée, eczématiforme, d'un prurit. Elle peut conduire à des fissures profondes sur les extrémités des doigts et des orteils, des mains et des pieds, mais également le tronc, et elles peuvent être à l'origine de saignement. Le prurit associé à la xérose conduit à l'augmentation du risque d'infections cutanées secondaires, en particulier à *staphylococcus aureus* (158) (159) (160).

### **Conseils aux patients et prise en charge thérapeutique :**

Pour une prophylaxie contre ces changements de peau, il est conseillé de prendre des douches courtes et seulement une fois par jour avec un nettoyant doux (syndet, pain dermatologique, huile de douche). Il faut éviter les pièces surchauffées en hiver et une climatisation forte en été. Privilégier le port de vêtements amples et légers, en coton. Une protection solaire est nécessaire avec un indice SPF 50+.

Le traitement a pour objectif de rétablir une fonction barrière épidermique efficace, tout en améliorant la plasticité et le confort cutané. Ainsi, la prise en charge repose sur les émoullients. Il est conseillé d'utiliser des émoullients avec le minimum d'ingrédients, sans alcool, sans parfum pour hydrater la peau et dont la très bonne tolérance locale a été démontrée dans différentes situations cliniques (Lipikar AP+® baume, Dexeryl®, Exomega® baume, Atoderm®, ...). La forme galénique à recommander est avant tout celle qui convient le mieux au patient, ce qui permettra d'améliorer la compliance : gels, crèmes, baumes, pommades. La marque Mème propose des gants et des chaussons imprégnés d'agents hydratants et apaisants. En ce qui concerne la gestion du prurit, les antihistaminiques oraux et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) tel que la gabapentine et la prégabaline sont utilisés pour calmer les prurits intenses. Pour les cas sévères, où la peau devient douloureuse et rouge (dermatite xérotique), il sera alors nécessaire d'utiliser des dermocorticoïdes d'activité moyenne à forte sur une période courte (valérate ou dipropionate de bétaméthasone par exemple) (159).

### **3.3.3.3. Fissures**

Les fissures cutanées sont assez courantes notamment sous anti-EGFR et surviennent tardivement, plusieurs semaines après l'initiation du traitement. Elles traduisent une sécheresse cutanée importante. Elles se localisent sur la pulpe des doigts et/ou en périunguéal, la face dorsale des

articulations inter phalangiennes ou sur les talons. Il s'agit de fissures plus ou moins profondes, à bords souvent nets. Une fois installées, elles peuvent persister tout au long du traitement.

### **Conseils aux patients et prise en charge thérapeutique :**

- **En prévention :**
  - dès l'introduction d'un traitement par anti-EGFR, des crèmes émollientes doivent être appliquées quotidiennement sur la peau, incluant doigts et talons. Ces émollients peuvent être appliqués en milieu occlusif, permettant d'assouplir la peau ;
  - les bains ou douches trop chauds et trop prolongés, ou l'application de produits agressifs ou astringents (antiseptiques, alcool) doivent être évités. La toilette doit se faire avec des produits doux sans parfum et sans savon (syndet ou pain dermatologique). On conseillera au patient des mesures de précaution telles que le port de gant lors des travaux ménagers ou en milieu humide et le port de chaussettes en coton.
  
- **Traitement proposé en cas d'apparition de fissures (160) :**
  - les pansements hydrocolloïdes, les produits à base de sulfate de cuivre, sulfate de zinc et sucralfate sont parfois utiles. Il existe aussi des pansements liquides protecteurs (par exemple Urgo repair®) ;
  - du cold-cream en utilisation pluriquotidienne est préconisé. Dans la fissure, la vaseline officinale ou une crème cicatrisante (Cicaplast®, Cicalfate, Cicabio®) est à appliquer le soir sous pansement ;
  - l'utilisation de dermocorticoïdes d'activité forte ou très forte (pommade de clobétasol par exemple) peut être préconisée en l'absence de surinfection bactérienne ;
  - Le cyanoacrylate liquide est probablement le traitement le plus efficace, notamment sur les douleurs (produits médicaux de sutures comme le Dermabond®, Liquiband® ou Leukosan®) ;
  - Les fissures talonnières peuvent nécessiter une prise en charge posologique, dans le but de traiter mécaniquement l'hyperkératose périfissuraire associée ;
  - Les pulpites (dermatite aux pulpes de doigts et orteils, il en résulte des fissures) doivent être traitées fréquemment avec l'application d'émollients, en combinaison avec des corticostéroïdes d'activité modérée si nécessaire.

#### **3.3.3.4. Atteinte unguéale**

Les chimiothérapies affectent le développement de l'ongle, et ce de différentes manières. Ils peuvent endommager le lit de l'ongle, causant une onycholyse ou une hémorragie sous unguéale, notamment chez les patients recevant un traitement par capécitabine et 5-FU. Le cétuzimab et le panitumumab peuvent induire des dommages de type inflammatoire au niveau du repli proximal de l'ongle, ce qui est considéré comme une paronychie (161).

### **Conseils et prise en charge :**

Une évaluation globale et une prise en charge de la douleur doit être réalisée, des antalgiques peuvent être recommandés.

Des conseils généraux doivent être prodigués aux patients avant l'introduction des thérapies concernées :

- se couper les ongles régulièrement, pas trop courts, droits, ne pas se ronger les ongles et ne pas couper les cuticules ou arracher les petites peaux ;
- faire des soins podologiques afin d'éviter l'incarnation de la tablette unguéale ;
- éviter les traumatismes unguéaux qui peuvent faciliter l'apparition de paronychies : porter des gants lors d'activités manuelles, porter des chaussures amples et confortables, préférer les chaussettes en coton ;
- limiter les immersions prolongées dans l'eau ;
- utiliser un vernis protecteur de la tablette unguéale à base de silicium qui contient des filtres UV durant toute la durée du traitement et 6 semaines après son arrêt ;
- éviter les durcisseurs d'ongles, les dissolvants, les faux ongles, les irritants ;
- hydrater régulièrement la tablette, la cuticule et les bords latéraux des ongles avec un émollient.

Afin de diminuer l'inflammation et la douleur, un traitement topique ou intra-lésionnelle par dermocorticoïdes d'activité forte peut être proposé (si la lésion n'est pas infectée). Un traitement antiseptique et/ou antibiotique peut être indiqué en cas de surinfection, guidé par un prélèvement bactériologique local.

### **3.3.3.5. Alopecie/Hypertrichose du visage et des cils**

L'alopécie, ou chute des cheveux, est l'effet indésirable le plus redouté des patients. L'impact psychologique est important, l'alopécie étant un signe important de maladie. La perte de cheveux

début généralement 10 à 20 jours après la première séance de chimiothérapie (3 à 4 mois après le début d'un traitement avec les thérapies ciblées) avec un effet maximal environ 2 mois après. Des démangeaisons et des picotements peuvent être ressentis avant et durant la chute. La repousse débute généralement 4 à 6 semaines après la dernière séance avec parfois une modification de la texture (cheveux ondulés, bouclés, plus souple, etc.) et de la couleur des cheveux (notamment un blanchiment accéléré).

### **Conseils et prise en charge :**

#### **Anticiper la chute :**

- le patient peut opter pour le port d'une prothèse capillaire ou d'un accessoire (chapeau, foulard, turban, etc.). Hormis l'intérêt esthétique, il s'agit également de protéger le cuir chevelu du soleil et du froid ;
- anticiper le retentissement psychologique avec la possibilité d'un accompagnement adapté ;
- en cas de cheveux longs et lorsque le risque alopeciant est important, il peut être proposé d'opter pour une coupe plus courte afin de diminuer l'impact de la chute lorsque celle-ci se produira.

#### **Des conseils préventifs peuvent être apporté au patient :**

- utiliser un shampoing doux et ne pas se laver les cheveux trop fréquemment ;
- utiliser une brosse douce ou un peigne à dents espacées ;
- éviter l'utilisation de laque, gel, mousse coiffante et l'utilisation d'accessoires chauffants (sèche-cheveux, lisseurs, etc.) ;
- en cas de chute de cils, porter des lunettes de soleil pour protéger les yeux du soleil et de la poussière et utiliser des larmes artificielles pour soulager la sécheresse oculaire.

L'alopecie chimio-induite est difficile à prévenir, en effet il faudrait en principe éviter le contact des agents cytotoxique avec les follicules du cuir chevelu, ce qui peut être réaliser par l'utilisation de casques réfrigérants. Le principe du casque réfrigérant est de réduire l'afflux sanguin dans le cuir chevelu par une action de vasoconstriction par le froid et ainsi de limiter la quantité de cytotoxiques présent au niveau cuir chevelu et des follicules pileux. Des effets indésirables sont néanmoins courants ( maux de tête,

douleurs cervicales, parfois nausées ou vertiges). Il est recommandé au patient de porter une écharpe autour du cou ainsi qu'un vêtement chaud pour réduire la sensation de « froid général » ressentie.

Le seul traitement qui ait démontré un intérêt est le Minoxidil à 2%, il est utilisé pour accélérer la phase de repousse, en association avec un shampoing fortifiant. Des compléments alimentaires oraux pour fortifier les cheveux peuvent être conseillés, comme le zinc qui favorise la synthèse de la kératine, la vitamine B6 qui intervient dans la synthèse de la kératine, renforce les phanères et potentialise le zinc, etc.

En cas de non-repousse après 6 à 12 mois, un bilan complémentaire spécialisé est indispensable avant d'évoquer une alopécie permanente : biologique (thyroïde, fer, vitamine D, zinc), trichogramme (recherche entre autres d'une alopécie androgéno-dépendante) (162).

*Tableau XI: prise en charge des prothèses et accessoires capillaire (163)*

Libellé	Tarif en € TTC	Prix limite de vente (PLV) en € TTC
Prothèse capillaire totale, classe I	350,00	350,00
Prothèse capillaire totale, classe II	250,00	700,00
Prothèse capillaire partielle	125,00	125,00
Accessoires capillaires, 3 accessoires	20,00	40,00

Le renouvellement de la prothèse capillaire ou des accessoires peut se faire après une période minimale de 12 mois.

### **3.3.3.6. Syndrome main-pied**

Appelé aussi érythrodysesthésie palmoplantaire ou érythème des extrémités chimio-induit, le syndrome main-pied se caractérise par un érythème inflammatoire douloureux strictement bilatéral (c'est-à-dire concernant les deux mains et/ou les deux pieds mais pas forcément les mains et les pieds à la fois) et n'est pas toujours symétrique. Il peut évoluer vers la formation de crevasses et une desquamation. Il est fréquemment retrouvé sous capécitabine (50% des patients) et chez les patients sous anti-VEGF.

La réaction cutanée est caractérisée initialement par des paresthésies, suivies d'érythèmes diffus et d'œdèmes palmaires et plantaires. Le syndrome main-pied peut évoluer vers une desquamation humide, ulcérations, vésications, douleurs sévères empêchant d'effectuer les activités quotidiennes.

Un syndrome main pied important peut justifier un arrêt du traitement jusqu'à régression des symptômes et une revue des posologies à la baisse (164).

Le traitement fait appel à l'utilisation d'émollients, de patchs de lidocaïnes, voire à l'utilisation d'anti-inflammatoires.

### **3.4. Chimiothérapie orale à l'officine**

#### **3.4.1. Prise en charge des patients sous Xéroda®**

##### **3.4.1.1. Conseils généraux**

Lors d'une délivrance de XELODA®, il est nécessaire de rappeler les modalités de prise aux patients. Ainsi les prises se feront 30 minutes après le petit-déjeuner et le dîner. Le traitement se prend sur une période continue de 14 jours suivi d'une période d'arrêt de 7 jours. La première dose de XELODA® est à débiter le soir du premier jour ( J1) et s'arrête le matin du quinzième jour ( J15). En cas d'oubli de dose, le patient ne doit pas doubler la dose mais poursuivre le traitement les jours suivants comme prescrit. La dose oubliée devra être notée dans le carnet de suivi.

Les comprimés de XELODA® ne doivent pas être déconditionnés en avance ou encore mélangés avec les autres médicaments dans un pilulier par exemple. Les emballages entamés et les comprimés ne doivent pas être jetés avec les ordures ménagères, il est important de les confier à la pharmacie afin qu'ils soient recyclés dans de bonnes conditions (processus cyclamed).

##### **3.4.1.2. Interactions médicamenteuses**

La prise d'anticoagulants coumariniques (Coumadine®, Sintron®) concomitante à la prise de Xéroda entraîne des troubles des paramètres de la coagulation, ainsi l'INR (International Normalized Ratio) devra être suivi régulièrement et la dose d'anticoagulants devra être adaptée en conséquence. Pour les patients sous allopurinol, la molécule devra être changée. L'allopurinol diminuerait l'efficacité du 5-FU et de ses dérivés. Il y a également une augmentation de la toxicité du Xéroda avec Sorivudine et analogue, l'acide folique et la radiothérapie.

Les patients qui sont en âge de procréer devront utiliser une contraception efficace pendant le traitement et ce, durant les 6 mois suivant l'arrêt de celui-ci.

##### **3.4.1.3. Gestion des effets indésirables et conseils à délivrer**

- Conseils alimentaires :

Afin d'éviter les Nausées, vomissement et les diarrhées, il est préférable de prendre plusieurs repas légers, de favoriser les boissons entre les repas, d'éviter les aliments frits, gras, épicés, cru mais également d'éviter le café, le lait et l'alcool. La réhydratation est très importante, au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisane, boissons gazeuses, bouillons. En cas de diarrhée les féculents (pâtes, riz,ect.) ainsi que les carottes cuites et les bananes devront être privilégiés.

En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si les diarrhées ont une fréquence supérieure à trois selles liquides par jour le patient ou le pharmacien devra en informer le médecin de même si un inconfort trop prononcé dû aux effets indésirables du traitement est ressenti par le patient.

- Conseils complémentaires :

Afin d'éviter le syndrome main pied le pharmacien pourra conseiller l'utilisation d'un savon doux sans parfum tels que LIPIKAR AP+ syndet, XeraCalm AD pain surgras, Xerodiane syndet. L'exposition au soleil et à la chaleur est à éviter. En phase d'état quelques conseils pourront être prodigués au patient comme tremper mains et pieds dans l'eau fraîche, utiliser des crèmes émollientes (Dexéryl®, Lipikar AP+ baume, ect), si nécessaire une prise de paracétamol est possible. Il est conseillé de contacter le spécialiste en cas d'apparition d'un érythème palmo-plantaire pour une adaptation de posologie voire un arrêt du traitement si les symptômes sont importants.

L'hygiène de vie est importante afin de réduire la fatigue qu'engendre une chimiothérapie, cela se traduit par une adaptation de son alimentation et de son environnement.

Le risque infectieux étant important, le contact avec les personnes malade est à éviter. Une surveillance des signes évocateurs d'une infection est importante. Une NFS est réalisée en début et en fin de chaque cycle de traitement (voir annexe IV).

### **3.4.2. Prise en charge des patients sous Stivarga®**

#### **3.4.2.1. Conseils généraux**

Lors d'une prise de Stivarga, il est conseillé de rappeler au patient la posologie, quatre comprimés à prendre une fois par jour à heure fixe, pendant trois semaines suivies d'une semaine de pause. La prise se fait idéalement après un repas léger.

En cas d'oubli de dose, le patient doit prendre la dose le jour même, mais ne doit pas doubler la dose et poursuivre le traitement les jours suivants comme prescrit. En cas de vomissement la dose ne doit pas être reprise ni doublée lors de la prochaine prise.

#### **3.4.2.2. Interactions médicamenteuses**

Le Régorafénib (Stivarga®) est contre indiqué avec les inhibiteurs du CYP3A4 (Kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, jus de pamplemousse, rifampicine) modifiant l'exposition au régorafénib et à ses métabolites.

L'utilisation des séquestrants d'acides biliaires (cholestyramine Questran®) est proscrit avec l'administration de Stivarga®, car cela peut diminuer son efficacité.

Les patients qui sont en âge de procréer devront utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 8 semaines suivant l'arrêt du Stivarga®.

### **3.4.2.3. Gestion des effets indésirables et conseils à délivrer**

Les conseils alimentaires afin d'éviter les diarrhées, les nausées, les vomissements sont les mêmes que ceux apporté pour le XELODA®. Pour la prise en charge cutané, le pharmacien pourra apporter les mêmes conseils que lors de la délivrance de XELODA® (voir annexe V).

## **3.5. Recommandations générales**

### **3.5.1. Chimiothérapie et automédication**

Dans le cadre d'une chimiothérapie peu d'automédication est autorisée, les spécialistes doivent savoir ce que prend le patient afin d'évaluer son état de santé ainsi que de réévaluer le traitement si cela est nécessaire.

La prise en charge de la douleur est très importante dans le cadre d'un traitement anti-cancéreux. Mais les antalgiques notamment antipyrétiques sont à prendre avec modération car ils peuvent masquer une fièvre, qui est un symptôme d'alerte, elle peut être évocatrice d'une neutropénie nécessitant une prise en charge médicale.

Les prises de vitamines en automédication n'ont pas d'intérêt confirmé pour être utilisées dans la prise en charge de la fatigue. On conseillera de pratiquer une activité physique adaptée (marche, natation, ect.), favoriser une bonne hydratation et alimentation et améliorer la qualité de son sommeil (faire des siestes courtes en journée, et la nuit dormir dans une chambre à une température d'environ 20°C).

Le millepertuis sous toutes ses formes même en traitement homéopathique est à éviter en raison de l'induction enzymatique qui modifierait l'efficacité des traitements anticancéreux.

### **3.5.2. Homéopathie**

La prise en charge du choc de l'annonce associé à une crise d'angoisse se fera par Aconitum Napellus 30 CH ( 1 dose à renouveler ½ heure après si besoin) et Ignatia amara 15 CH (5 granules matin

et soir à renouveler en cas de besoin). Pour la gestion de l'anxiété, notamment avant un examen ou une opération on pourra conseiller Gelsemium sempervirens 15 CH (posologie : 5 granules matin et soir à renouveler en cas de besoin).

Pour la préparation d'actes chirurgicaux on pourra conseiller en pré opératoire Arnica montana 9CH pour son action anti-ecchymotique et anti-traumatique (posologie : 5 granules matin et soir à débiter 1 semaine avant l'intervention). On pourra associer les médicaments de l'anxiété Ignatia amara et Gelsemium à la même posologie si cela est nécessaire. Une dose de phosphorus 15 CH en prévention des hémorragies sera à prendre la veille de l'intervention. En post-opératoire pour limiter les effets indésirables de l'anesthésie et des antalgiques, on conseillera apis mellifica 15 CH 1 dose au réveil suivi d'une dose d'Opium 30 CH. Puis Arnica montana 9 CH et Hypericum perforatum 15 CH pour son action sur les douleurs intenses des terminaisons nerveuses (la posologie est de : 5 granules de chaque toutes les heures pendant 24 h puis 3 fois par jour pendant 1 semaine). On pourra ajouter Staphysagria 9 CH (5 granules matin et soir jusqu'à cicatrisation) en cas de douleurs des plaies.

L'accompagnement des nausées et des vomissements :

Symptômes	Souche	Posologie
Si nausées améliorées par le vomissement	Nux Vomica 9 CH	5 granules à la demande si nausées
Si nausées non améliorées par le vomissement	Ipeca 9 CH	
Si nausées avec intolérance aux odeurs	Colchicum Autumnale 9 CH	

On pourra associer COCCULINE® en raison d'une dose le matin de la chimiothérapie puis 1 dose matin et soir ou 2 comprimés 3 fois par jour pendant 3 jours.

L'accompagnement des mucites se fait par Kalium Bichromicum 9 CH et Mercurius Corrosivus 9 CH (5 granules de chaque 3 fois par jour) les granules peuvent être dissous dans un peu d'eau si difficulté pour le patient pour les prendre directement.

L'accompagnement des radiothérapies se fait dès le premier jour des rayons par Apis Mellifica 15 CH et Belladonna 9 CH en prévention des rougeurs, chaleurs, douleurs, œdèmes mais également sécheresse des muqueuses qui peuvent être entraînés par les radiothérapies (5 granules avant et après chaque séance, à répéter 6 fois par jour en cas de rougeur). En cas de radiodermite on pourra proposer Radium bromotum (5 granules par jour à poursuivre 1 mois après la fin de la radiothérapie) (165).

### 3.5.3. Phytothérapie et aromathérapie

La prise en charge des effets indésirables chimio-induit peut être réalisée avec certaines plantes, en concertation avec l'oncologue.

#### 3.5.3.1. Nausées et vomissements

Huile essentielle de citronnier (citrus limon zeste) possède entre autres des propriétés carminative, apéritive, dépurative et de tonique digestif, calmant ainsi les nausées.

L'utilisation est variable :

- par voie orale 2 gouttes 3 fois par jour sur support adapté (comprimé neutre, sucre par exemple),
- par voie cutané : 2 gouttes dans 2 gouttes d'huile végétal en application locale 2 fois par jour.

Huile essentielle de menthe poivrée (mentha x piperita) possède entre autres des propriétés stomatique, carminative, antispasmodique, cholagogue et cholérétique. Elle est conseillée notamment en cas de dyspepsie et dans le cadre de nausées. Elle peut être associée à l'huile essentiel (HE) de citronnier dans la prise en charge des nausées(166).

L'utilisation est variable :

- en inhalation : 1 à 2 gouttes dans un mouchoir que l'on respire fréquemment,
- par voie orale 2 gouttes 3 fois par jour sur support adapté.

L'HE de menthe poivrée présente des précautions d'emploi, notamment dû à la présence de menthone. Elle est ainsi contre indiquée chez la femme enceinte, allaitante, chez la personne âgée, les enfants de moins de 7 ans et les patients épileptiques. L'HE de menthe poivrée per os augmenterait les concentrations plasmatiques des principes actifs métabolisés par le CYP3A4.

Le gingembre (*Zingiber officinale*), permet de lutter contre les nausées vomissements, il stimule la production de bile par le foie et facilite la digestion. La posologie conseillée est une prise de 1,5 g par jour durant 3 jours précédents et les 3 jours suivant l'administration de la chimiothérapie.

Il pourra être pris en infusion, soit 1 tranche de rhizome frais, soit 0,5 à 1g de rhizome séché dans une tasse d'eau bouillante. Le gingembre présente des précautions d'emploi, en effet il accélère la vidange gastrique, pouvant ainsi modifier l'efficacité de certains médicaments pris per os en diminuant leur temps de séjour dans le tube digestif. La prise de gingembre devra être à distance des autres médicaments.

Le Curcuma agit en favorisant la production de la bile par le foie en stimulant sa sécrétion dans l'intestin, il s'agit d'un protecteur digestif. La posologie est d'une dose de 200 à 400 mg par jour.

### **3.5.3.2. Toxicité hépatique**

Le Desmodium possède une action de détoxifiante sur le foie et est également hépatoprotecteur. Il permet ainsi de diminuer les nausées et une récupération plus rapide. Pour prévenir les effets indésirables, le desmodium pourra être pris deux jours avant et les dix jours suivant l'administration de la chimiothérapie. Il pourra être administré sous forme de décoction 7 à 10g de plantes dans 1L d'eau ou sous forme extrait fluide de plantes standardisées (EPS) en raison de 5 mL 2 fois par jour à diluer dans un verre d'eau.

### **3.5.3.3. Troubles du sommeil :**

La Passiflore (*Passiflora incarnata L.*) permet de soulager les symptômes modérés de stress et les troubles du sommeil. Elle pourra être utilisée en infusion, une cuillère à café (soit environ 1 à 2 g de poudre de passiflore) pour 150 ml d'eau bouillante. Une à quatre prises par jour sont recommandées, entre les repas, dont une de préférence 30 minutes avant le coucher en cas de troubles du sommeil.

### **3.5.3.4. Toxicité hépatique**

Le Desmodium possède une action de détoxifiante sur le foie et est également hépatoprotecteur. Il permet ainsi de diminuer les nausées et une récupération plus rapide. Pour prévenir les effets indésirables, le desmodium pourra être pris deux jours avant et les dix jours suivant l'administration de la chimiothérapie. Il pourra être administré sous forme de décoction 7 à 10g de plante dans 1L d'eau ou sous forme extrait fluide de plantes standardisées (EPS) en raison de 5 mL 2 fois par jour à diluer dans un verre d'eau.

### **3.5.3.5. Troubles du sommeil :**

La Passiflore (*Passiflora incarnata L.*) permet de soulager les symptômes modérés de stress et les troubles du sommeil. Elle pourra être utilisé en infusion, une cuillère à café (soit environ 1 à 2 g de poudre de passiflore) pour 150 ml d'eau bouillante. Une à quatre prises par jour sont recommandées, entre les repas, dont une de préférence 30 minutes avant le coucher en cas de troubles du sommeil.

## CONCLUSION

Le pharmacien d'officine est amené à jouer un rôle important à différents niveaux de la prise en charge du CCR.

Le dépistage du CCR étant un enjeu de santé publique majeur, le pharmacien est amené à accompagner les patients dans la sensibilisation au dépistage. Aussi, lors de la délivrance de médicaments, notamment pour des symptômes courants (constipation, diarrhée, etc.), si leur prise est répétée ou que le patient se plaint que ces symptômes s'aggravent, le rôle du pharmacien est alors d'orienter au mieux le patient.

Lors de la délivrance de préparation à la coloscopie, le pharmacien apporte les instructions nécessaires à leur préparation mais peut être amené à discuter d'éventuelles pathologies, permettant ainsi de rassurer le patient au travers de conseils adaptés.

Le traitement chirurgical étant le traitement de référence du CCR, le pharmacien peut être amené à être sollicité à différents stades : avant l'opération, pour répondre aux questionnements des patients, voire même apporter une réponse pharmaceutique aux angoisses pouvant être présentes avant la chirurgie. Mais il peut également être sollicité après l'opération notamment dans la délivrance de l'appareillage nécessaire aux stomies. De nombreux conseils peuvent émaner du pharmacien concernant l'entretien de la stomie, la mise en place des poches, l'alimentation, mais également des réponses face aux différentes inquiétudes que peuvent avoir les patients stomisés.

Le pharmacien est également amené à rencontrer des patients au cours de leur traitement, notamment lors de la délivrance de chimiothérapie. De plus en plus de chimiothérapies sont disponibles en ville. Les spécialités XELODA® ou encore STIVARGA® pourront être délivrées par le pharmacien d'officine. Lors du renouvellement d'ordonnance, le pharmacien devra dialoguer et ainsi identifier des problèmes de tolérance, mais également apporter des conseils dans la prise en charge des effets indésirables les plus fréquents des médicaments prescrits.

Le doyen de l'UFR de pharmacie,  
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,  
Laurence TERRAIL

## BIBLIOGRAPHIE

1. Defossez G, Le Guyader-Peyriu S, Uhry Z, Grosclaude P. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Tumeurs Solides*. 2019;1:92-114.
2. Santé publique France. Cancer du colon rectum [Internet]. [consulté le 28 févr 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum
3. Launoy G. Épidémiologie du cancer colorectal. *EMC Gastro-Entérologie*. 2019;14(1):6.
4. Lafay L, Ancellin R. Alimentation et cancer colorectal. *Cah Nutr Diététique*. 2015;50(5):262-70.
5. OMS | Cancérogénicité de la consommation de viande rouge et de viande transformée [Internet]. WHO. World Health Organization; [consulté le 12 août 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/cancer-red-meat/fr/>
6. Zhao Z, Feng Q, Yin Z, Shuang J, Bai B, Yu P, et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(47):83306-14.
7. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *The BMJ*. 2011;343.
8. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas*. 2015;80(3):258-64.
9. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przeegląd Gastroenterol*. 2019;14(2):89-103.
10. Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *J Transl Med*. 2016;14:21.
11. Schlienger J-L, Luca F, Vinzio S, Pradignac A. Obésité et cancer. *Rev Médecine Interne*. 2009;30(9):776-82.
12. Ali EA, Chaussade S, Prat F. Diagnostic et traitement des polypes colorectaux. *Gastro-Entérologie*. 2017;13(4).
13. Souques M, Lassalle M, Guldner L, Asselain B, Barres D, Pavis C, et al. Colorectal polyps and cancers diagnosed by pathologists in Ile de France Region. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2006;30(4):587-93.
14. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22.
15. Inserm. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [consulté le 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>
16. Zhou X, Jiao D, Dou M, Zhang W, Hua H, Chen J, et al. Association of APC gene promoter methylation and the risk of gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16).
17. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent Progress in Lynch Syndrome and Other Familial

Colorectal Cancer Syndromes. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(3):217-31.

18. Anatomie du colon et du rectum [Internet]. Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine. [consulté le 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/pathologies/cancer-colorectal/anatomie-du-colon-du-rectum/>
19. Rappel de notre anatomie et physiologie [Internet]. [consulté le 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.anydros.com/anatomie-physiologie.php>
20. Ducrotté P, Gourcerol G. Motricité du côlon et du rectum. *EMC Gastro-Entérologie.* 2005;9:9.
21. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. *EMC Comptes Rendus Biol.* 2008;331(2):114-25.
22. Viallard JF, Lacombe F, Belloc F, Pellegrin JL, Reiffers J. Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *EMC CancerRadiothérapie.* 2001;5(2):109-29.
23. Ségala G. Cycle cellulaire : prolifération des cellules saines [Internet]. Futura. [consulté le 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/6/>
24. Krutovskikh V, Partensky C. Nouvelles perspectives en oncologie : épigénétique et cellules souches cancéreuses. *Cancer/radiothérapie.* 2011;15(8):716-22.
25. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells. *Med Sci.* 2018;6(2).
26. Collège Français des Pathologistes. Généralités sur les tumeurs [Internet]. [consulté le 8 nov 2020]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_7/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_7/site/html/cours.pdf)
27. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2020;158(2):291-302.
28. Cancer colorectal : causes, symptômes & traitements | Creapharma [Internet]. [consulté le 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/cancer-colorectal.htm>
29. Héron F. Mutation du gène p53 et cancer [Internet]. [consulté le 10 nov 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/gpe/dossiers/p53/html/pointp53.htm>
30. Oren M, Rotter V. Mutant p53 Gain-of-Function in Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(2):1-15.
31. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic Alterations in Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res GCR.* 2012;5(1):19-27.
32. Fredericks E, Dealtry G, Roux S.  $\beta$ -Catenin Regulation in Sporadic Colorectal Carcinogenesis: Not as Simple as APC. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:10.
33. Marchis MLD, Tonelli F, Quaresmini D, Lovero D, Della-Morte D, Silvestris F, et al. Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer Res.* 2017;37(7):3357-66.
34. Ding M, Wang X. Antagonism between Hedgehog and Wnt signaling pathways regulates

tumorigenicity (Review). *Oncol Lett.* 2017;14(6):6327-33.

35. Chardin P. Protéines Ras et transmission des signaux mitogènes. *médecine/sciences.* 1994;10(6-7):657.
36. Tougeron D. Carcinogénèse colorectale, données fondamentales. *Gastro-Entérologie.* 2014;9(3).
37. Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer* [Internet]. 2018 [consulté le 13 avr 2021];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817724/>
38. Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2006;21(4):211-22.
39. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1).
40. Jia Y, Guo M. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Chin J Cancer.* 2013;32(1):21-30.
41. Bejou B, Benamouzig R. Dépistage du cancer colorectal. *EMC Gastro-Entérologie.* 2009;1-13.
42. HAS. Fiche mémo CCR modalités de dépistage et prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé [Internet]. [consulté le 18 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir71/fiche\\_memo\\_ccr.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir71/fiche_memo_ccr.pdf)
43. Sportes A, Bejou B, Catajar N, Benamouzig R. Dépistage du cancer colorectal. *Gastro-Entérologie.* 2016;12(2).
44. Denis B. Test OC-Sensor - ADECA 68 [Internet]. [consulté le 13 août 2020]. Disponible sur: [http://www.adeca68.fr/en\\_alsace\\_immunologique\\_depuis\\_2015/test\\_oc\\_sensor.332.html](http://www.adeca68.fr/en_alsace_immunologique_depuis_2015/test_oc_sensor.332.html)
45. Institut national du cancer. Plan cancer2009-2013.pdf [Internet]. [consulté le 28 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.cnsa.fr/documentation/plancancer20092013\\_02112009.pdf](https://www.cnsa.fr/documentation/plancancer20092013_02112009.pdf)
46. Dr Bretagnol F. Dépistage et détection précoce - Professionnels de santé [Internet]. [consulté le 13 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce>
47. Rasmussen S, Haastrup PF, Balasubramaniam K, Elnegaard S, Christensen R dePont, Storsveen MM, et al. Predictive values of colorectal cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study. *Br J Cancer.* 2019;120(6):595-600.
48. Risques liés à l'utilisation des préparations coliques - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 11 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-lies-a-l-utilisation-des-preparations-coliques-Point-d-information>
49. Résumé des caractéristiques du produit - COLOPEG, poudre pour solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 6 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63486220&typedoc=R>
50. Vidal. FORTRANS pdre p sol buv en sachet [Internet]. [consulté le 6 janv 2021]. Disponible sur:

[https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/fortrans\\_pdre\\_p\\_sol\\_buv\\_en\\_sachet-7113-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/fortrans_pdre_p_sol_buv_en_sachet-7113-posologie_et_mode_d_administration.html)

51. Résumé des caractéristiques du produit - KLEAN-PREP, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 6 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69706253&typedoc=R>
52. Résumé des caractéristiques du produit - MOVIPREP, poudre pour solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 6 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61095956&typedoc=R>
53. Résumé des caractéristiques du produit - RECHOLAN 24,4 g/10,8 g, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 17 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69948420&typedoc=R>
54. Résumé des caractéristiques du produit - COLOKIT, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 17 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63813519&typedoc=R>
55. Résumé des caractéristiques du produit - NORMACOL LAVEMENT ADULTES, solution rectale, récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 17 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69437098&typedoc=R>
56. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Prepacol [Internet]. [consulté le 5 mars 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0273322.htm>
57. Notice patient - PICOPREP, poudre pour solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 24 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66769608&typedoc=N>
58. Résumé des caractéristiques du produit - CITRAFLEET, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 17 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68885675&typedoc=R>
59. ANSM. Notice patient - IZINOVA, solution à diluer pour solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 24 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65236258&typedoc=N>
60. Heresbach D, Boustière C, Coffin B, Choukroun G, Hagège H, Burtin P, et al. Consensus en endoscopie digestive: préparation colique pour la coloscopie totale en 2011. *Acta Endosc.* 2011;41(3):145-52.
61. Frossard J-L. Avant une coloscopie - Service de gastro-entérologie et hépatologie à Genève aux HUG [Internet]. [consulté le 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/gastro-enterologie-hepatologie/informations-medicales-avant-realisation-0>
62. De Nayer T. Coloscopie - Gastro-entérologie - Cliniques universitaires Saint-Luc [Internet].

- [consulté le 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.saintluc.be/services/medicaux/gastroenterologie/documentation/coloscopie.php>
63. Pariente A. Coloscopie. AKOS Encycl Prat Médecine. 1998;4(0346):2.
  64. L'endoscopie digestive basse ou coloscopie [Internet]. VIDAL. [consulté le 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  65. Lapuelle J, Abdini E, Canard JM, Coulom P, Croguennec B, Letard JC, et al. Évaluation prospective multicentrique de la qualité de la préparation colique en coloscopie chez 1 019 patients. Gastroentérologie Clin Biol. 2009;33(HS1):180.
  66. Heresbach D. Complication de la coloscopie. Gastro-Entérologie. 2016;11(4):1-4.
  67. Masson E. Large perforation colique au cours d'une coloscopie traitée par fermeture endoscopique : rapport de deux observations. Gastroentérologie Clin Biol. 2010;34(2):150-3.
  68. SNFCP, GRECCAR. Thésaurus National de Cancérologie Digestive: Cancer du Rectum [Internet]. [consulté le 17 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd\\_chap-05-cancer-rectum\\_2019-03-20\\_vf.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-05-cancer-rectum_2019-03-20_vf.pdf)
  69. HAS. COLOSCOPIE VIRTUELLE - TEXTE COURT. Coloscopie Virtuelle. 2010;22.
  70. Biscaldi E, Barra F, Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S. Other imaging techniques: Double-contrast barium enema, endoscopic ultrasonography, multidetector CT enema, and computed tomography colonoscopy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021;71:64-77.
  71. dr Della valle A-C. Polypes du côlon et rectum (intestinaux) : symptômes, traitements, biopsie [Internet]. Medisite. [consulté le 26 août 2020]. Disponible sur: <https://www.medisite.fr/maladies-du-colon-polype-colon-irritable-polypes-du-colon-et-rectum-intestinaux-symptomes-traitements-biopsie.5552886.524111.html>
  72. Grimbert S. Mucosectomie endoscopique et dissection 2016.pdf [Internet]. [consulté le 28 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.hopital-dcss.org/images/pdfcreator/Notices\\_dinfos\\_m%C3%A9dicales/Mucosectomie\\_endoscopique\\_et\\_dissection\\_2016.pdf](https://www.hopital-dcss.org/images/pdfcreator/Notices_dinfos_m%C3%A9dicales/Mucosectomie_endoscopique_et_dissection_2016.pdf)
  73. Pasquion A. Les différentes techniques de résection endoscopique. 2016;36.
  74. Inoue H, Kudo S. Résection muqueuse endoscopique (RME) versus dissection sous-muqueuse endoscopique (DSE) dans les néoplasies intra-épithéliales du tractus digestif. Acta Endosc. 2007;37(5):635.
  75. Manceau G, Wagner M, Doat S, Bardier A, Bachet J-B, Dubreuil O, et al. Cancer du côlon : épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi. AKOS Traité Médecine. 2014;11(4).
  76. Dr Chebib. Le Cancer Colorectal 2011.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/pathologie1->

77. Stades du cancer colorectal - Cancer du côlon [Internet]. [consulté le 12 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stades-du-cancer-colorectal>
78. Cancers\_colorectaux\_du\_diagnostic\_au\_suivi\_mel\_20181029.pdf [Internet]. [consulté le 12 août 2020]. Disponible sur: [https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2018/10/Cancers\\_colorectaux\\_du\\_diagnostic\\_au\\_suivi\\_mel\\_20181029.pdf](https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2018/10/Cancers_colorectaux_du_diagnostic_au_suivi_mel_20181029.pdf)
79. Physiopathologie [Internet]. [consulté le 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.roche.fr/therapeutic-areas/cancer-colorectal/pathologie/physiopathologie.html>
80. solidarites-sante.gouv. annexes l'essentiel sur le cancer colorectal [Internet]. [consulté le 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes-3.pdf>
81. Tournigand C, Carbonnel F. Cancer du côlon. AKOS Traité Médecine. 2003;4.
82. Cancers du côlon : la chirurgie - Cancer du côlon [Internet]. [consulté le 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/La-chirurgie>
83. Dr Bretagnol F. Traitements - Cancer du côlon [Internet]. [consulté le 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Traitements>
84. Résection de l'intestin - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [consulté le 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bowel-resection/?region=on>
85. Pointet A-L, Taieb J. Cancer du côlon. AKOS Traité Médecine. 2016;11(4).
86. Mulita F, Lotfollahzadeh S. Intestinal Stoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. p. 1-18.
87. Dr Bretagnol F. Chimiothérapie - Cancer du côlon [Internet]. [consulté le 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Chimiotherapie>
88. Lecomte T. Le 5-FU oral [Internet]. FMC-HGE. 2008 [consulté le 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/le-5-fu-oral/>
89. Blondy S, David V, Verdier M, Mathonnet M, Perraud A, Christou N. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes. Cancer Sci. 2020;111(9):3142-54.
90. ANSM, HAS. Chimiothérapies à base de 5-fluorouracile (5-FU) ou capécitabine et déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). 2019;2.
91. Vidal. FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/ml sol diluer p perf [Internet]. [consulté le 18 mars 2021]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/fluorouracile\\_ebewe\\_50\\_mg\\_ml\\_sol\\_diluer\\_p\\_perf-96236.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/fluorouracile_ebewe_50_mg_ml_sol_diluer_p_perf-96236.html)
92. xeloda-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [consulté le 9 déc 2020]. Disponible sur:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_fr.pdf)
93. Nuhrich A. Médicaments antitumoraux dérivés du Platine. 2015;51.
  94. Asevoaia A. Caractérisation pharmacogénétique des facteurs de résistance et de toxicité de l'Oxaliplatine et de l'Irinotécan dans les tumeurs colorectales. :292.
  95. ELOXATINE 5 mg/ml sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [consulté le 10 nov 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/eloxatine\\_5\\_mg\\_ml\\_sol\\_diluer\\_p\\_perf-67130-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/eloxatine_5_mg_ml_sol_diluer_p_perf-67130-posologie_et_mode_d_administration.html)
  96. Courcault E. Prévention des effets secondaires de l'oxaliplatine par une approche pharmacogénétique. 2012.
  97. Focan C, Demolin G, Kreutz F, Graas M-P, Longrée L, Matus G, et al. Chronochimiothérapie à base de 5-fluorouracil, acide folinique et oxaliplatine administrée en deux jours toutes les deux semaines pour le cancer colorectal. L'expérience du CHC-Liège (Belgique). *Pathol Biol.* 2013;61(5):71-4.
  98. ANTIMETABOLITES.pdf [Internet]. [consulté le 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://facscm.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2020/05/ANTIMETABOLITES.pdf>
  99. ANSM. RCP-Tomudex 2mg, poudre pour solution pour perfusion [Internet]. [consulté le 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0295349.htm>
  100. Boyer J-C, Etienne-Grimaldi M-C, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient M-A, et al. Interest of UGT1A1 genotyping within digestive cancers treatment by irinotecan. *Bull Cancer (Paris).* 2014;101(6):533-53.
  101. PFIZER. Campto résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [consulté le 6 oct 2020]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/7a/d327bd4c60404f7988799e9979e6c87a.pdf>
  102. Mathijssen RHJ, Marsh S, Karlsson MO, Xie R, Baker SD, Verweij J, et al. Irinotecan Pathway Genotype Analysis to Predict Pharmacokinetics. *Clin Cancer Res.* 2003;9(9):3246-53.
  103. HAS. CT-16596\_IRINOTECAN\_ACCORD\_QD\_INS\_Avis1\_CT16596.pdf [Internet]. [consulté le 6 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16596\\_IRINOTECAN\\_ACCORD\\_QD\\_INS\\_Avis1\\_CT16596.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16596_IRINOTECAN_ACCORD_QD_INS_Avis1_CT16596.pdf)
  104. FFCD. Critères de toxicité NCI-CTC [Internet]. [consulté le 27 janv 2021]. Disponible sur: [http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD\\_toxicite.pdf](http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf)
  105. Cathéters pour voies veineuses centrales [Internet]. [consulté le 28 mars 2021]. Disponible sur: [http://www.euro-pharmat.com/media/documents/atelier4\\_2catheterpourvoiesveineusescentrales.pdf](http://www.euro-pharmat.com/media/documents/atelier4_2catheterpourvoiesveineusescentrales.pdf)
  106. Thoumazet C. PICC LINE [Internet]. [consulté le 1 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2016/07/2016-PICC-LINE.pdf>
  107. Levigoureux E, Charbonnel J-F, Latour J-F, Rosay H. Le PICC line, une nouvelle stratégie dans l'accès veineux. *PICC Line Une Nouv Strat Dans Accès Veineux.* 2013;71(2):75-83.
  108. Dr Brenner D. Cathéter veineux central - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca).

- [consulté le 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/central-venous-catheter/?region=mb>
109. Erick Chirat, Thiellet A, Vitu-Loas L. Chimiothérapie : une chambre implantable [Internet]. CRTT Cancérologie. [consulté le 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://crtt.net/cancerologie/chimiotherapie/chimiotherapie-chambre-implantable/>
110. Dr Bretagnol F. Chambre implantable - Chimiothérapie [Internet]. [consulté le 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Chimiotherapie/Chambre-implantable>
111. Ducreux M. Cancer colorectal : les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [consulté le 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-colorectal/traitement-cancer>
112. Penna C. Cancers du rectum. AKOS Traité Médecine. 2002;4:1-5.
113. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. Rev Médecine Interne. 2009;30(5):416-24.
114. Parente S. Diagnostic moléculaire des cancers colorectaux métastatiques: facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR et organisation du génotypage KRAS en Lorraine [Internet]. [consulté le 4 nov 2020]. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_T\\_2010\\_PARENTE\\_SANDRA.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_PARENTE_SANDRA.pdf)
115. Zhao B, Wang L, Qiu H, Zhang M, Sun L, Peng P, et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Oncotarget. 2016;8(3):3980-4000.
116. eVidal. Substances Cétuximab [Internet]. [consulté le 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/substance/details/22623/cetuximab.html>
117. EMA. erbitux résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [consulté le 4 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_fr.pdf)
118. Gemmete JJ, Mukherji SK. Panitumumab (Vectibix). Am J Neuroradiol. 2011;32(6):1002-3.
119. Pr.Héron, JF. Inhibiteurs du VEGF [Internet]. [consulté le 4 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-de-l-angiogenese/les-inhibiteurs-du-vegf.html/>
120. Tournigand C, Bengrine-Lefevre L. Quelles nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec les biothérapies ? Rev Médecine Interne. 2009;30(5):411-5.
121. Vidal. AVASTIN 25 mg/ml sol diluer p perf [Internet]. [consulté le 18 févr 2021]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/avastin\\_25\\_mg\\_ml\\_sol\\_diluer\\_p\\_perf-67861-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/avastin_25_mg_ml_sol_diluer_p_perf-67861-posologie_et_mode_d_administration.html)
122. Vidal. ZALTRAP 25 mg/ml sol diluer p perf - [Internet]. [consulté le 5 nov 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/zaltrap\\_25\\_mg\\_ml\\_sol\\_diluer\\_p\\_perf-126878-](https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/zaltrap_25_mg_ml_sol_diluer_p_perf-126878-)

formes\_et\_presentations.html

123. André T, Chibaudel B. Afibercept (Zaltrap<sup>®</sup>) : une autorisation de mise sur le marché dans le cancer colorectal métastatique. Bull Cancer (Paris). 2015;100(10):1023-5.
124. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Afibercept in wet AMD: specific role and optimal use. Drug Des Devel Ther. 2013;7:711-22.
125. EMA. zaltrap résumé caractéristique du produit [Internet]. [consulté le 5 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_fr.pdf)
126. Dr Kaplon H. Afibercept (ZALTRAP<sup>®</sup>, EYLEA<sup>®</sup>) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020] [Internet]. [consulté le 19 févr 2021]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Afibercept\\_\\_ZALTRAPJ\\_\\_EYLEAJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Afibercept__ZALTRAPJ__EYLEAJ_.html)
127. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2013;381(9863):303-12.
128. Juengpanich S, Topatana W, Lu C, Staiculescu D, Li S, Cao J, et al. Role of cellular, molecular and tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: Possible targets and future directions in the regorafenib era. Int J Cancer. 2020;147(7):1778-92.
129. Maps S map: G. Mars Bleu [Internet]. Ligue contre le cancer. [consulté le 4 avr 2021]. Disponible sur: [/article/44966\\_mars-bleu](/article/44966_mars-bleu)
130. Noiret A, Papin G. Mois de sensibilisation « Mars Bleu ». La Ligue contre le cancer, acteur engagé sur tous les fronts contre le cancer colorectal. 2013;3.
131. Dr Bretagnol F. Appareillage - Stomie [Internet]. [consulté le 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stomie/Appareillage>
132. La colostomie - Conseils de la Ligue contre le cancer [Internet]. studylibfr.com. [consulté le 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/2396101/la-colostomie---conseils-de-la-ligue-contre-le-cancer>
133. Stomie Digestive: Obturateur Iryfix [Internet]. [consulté le 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fsk.fr/nos-produits/stomie-digestive/obturateur-iryfix.html>
134. Stomie & irrigation colique [Internet]. [consulté le 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.reference-sante.fr/fr/stomatherapie/stomie-digestive/colostomie/stomie---irrigation-colique.html>
135. Trousse Iryflex [Internet]. [consulté le 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.bbraun.fr/fr/products/b/trousse-iryflex.html>
136. Labes S, Bourget D. Conseils pratiques aux stomisés après une colostomie [Internet]. [consulté le 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.hopital-dcss.org/soins-services-hopital/informations-medicales/item/141-conseils-pratiques-stomises.html>

137. Dr Bretagnol F. Prendre soin de la stomie - Stomie [Internet]. [consulté le 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stomie/Prendre-soin-de-la-stomie>
138. Marin N. Fiche de « bonnes pratiques » patients porteurs de stomies digestives [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.fichier-pdf.fr/2019/04/04/fiche-de--bonnes-pratiques--stomies-digestives/>
139. Conseils alimentation [Internet]. FSK. [consulté le 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fsk.fr/stomies-2/conseils-stomies/alimentation-stomies.html>
140. Quéré L, Blanc A. Les stomies.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3337-cahier-2/les-stomies>
141. RCP - FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R>
142. ANSM, HAS. RCP- OXALIPLATINE HOSPIRA 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [consulté le 7 oct 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64101179&typedoc=R>
143. ANSM. RCP- Tegafur uracile (UFT) [Internet]. [consulté le 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194323.htm>
144. ANSM. RCP- Campto 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion [Internet]. [consulté le 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216363.htm>
145. EMA. Resume des caracteristiques du produit Vectibix [Internet]. [consulté le 6 mars 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007120333568/anx\\_33568\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007120333568/anx_33568_fr.pdf)
146. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Avastin [Internet]. [consulté le 6 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf)
147. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Stivarga [Internet]. [consulté le 6 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_fr.pdf)
148. Wigmore PM, Mustafa S, El-Beltagy M, Lyons L, Umka J, Bennett G. Effects of 5-FU. *Adv Exp Med Biol.* 2010;678:157-64.
149. Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Safety Profile and Management of Adverse Events. *Semin Oncol.* 1 oct 2006;33(10):S26-34.
150. Gales Y. Fiche d'aide a la prise en charge des mucites. *Omedit-Paysdelaloire.* 2018;2.
151. Peng J, Dong C, Wang C, Li W, Yu H, Zhang M, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. *Cancer Commun.* 2018;38(22):1-7.

152. Vectibix (Panitumumab) Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [consulté le 25 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_fr.pdf)
153. Jovenin N, Eche-Gass A, Chèze S, Launay-Vacher V, Mayeur D, Rey J-B, et al. Nausées-vomissements induits par les traitements anti-cancéreux (NVITAC) : quelle prise en charge en 2018 ? Mise à jour du référentiel AFSOS. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(5):497-509.
154. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, Loehrer PJ, Johnson C, Mayer ML, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer*. 2005;13(7):529-34.
155. Bredin C, Massoure M-P, Corberand D, Rey P. Complications digestives des chimiothérapies. *Gastro-Entérologie*. 2010;9(0524):1-15.
156. Roé E, Muret MPG, Marcuello E, Capdevila J, Pallarés C, Alomar A. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: A prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):429-37.
157. Hello M, Barbarot S, Connault J. Manifestations cutanées des thérapies ciblées. *Rev Médecine Interne*. 2012;33(5):273-8.
158. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(4):291-8.
159. Bensadoun R-J, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A, et al. Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Cancer Manag Res*. 2013;5:401-8.
160. Dreno B, Bensadoun R, Humbert P, Krutmann J, Luger T, Triller R, et al. Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1071-80.
161. Pilet E, Boivert-Hanoca M-L, Sibaud V. Toxicités podologiques des traitements anticancéreux. *Toxicités Podol Trait Anticancéreux*. 2017;13(2):1-11.
162. Palma MD. Peut-on prévenir l'alopecie due à la chimiothérapie ? Peut- Prévenir L'alopecie Due À Chimiothér. 2007;134(4):10-1.
163. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0067 du 20/03/2019 [Internet]. [consulté le 25 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=-BZo5hElVpAm\\_kPmBORBgupLQ\\_73v3YJIyGkPkXsgCg=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=-BZo5hElVpAm_kPmBORBgupLQ_73v3YJIyGkPkXsgCg=)
164. Rouxel A-M, Roguedas A-M, Descourt R, Misery L. Syndrome mains-pieds : nouvel effet secondaire de l'erlotinib. *EMC Syndr Mains-Pieds Nouv Eff Second L'erlotinib* [Internet]. 2008 [consulté le 6 avr 2021];135(11). Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/187184/resultatrecherche/8>
165. Michèle Boiron, Roux F. Homéopathie et Prescription Officinale. *Similia*. Vol. 2. 2008. 269 p.
166. Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh M. Antiemetic activity of

volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha × piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting.  
ecancermedicalsecience. 2013;7:290.

# Annexe I : Suivi spécialisé chez le sujet à risque très élevé de CCR

	Début surveillance	Suivi/rythme	Autres examens <sup>13</sup>
<b>Syndrome de Lynch (SL)</b>			
Mutation avérée	<ul style="list-style-type: none"> <li>À partir de 20-25 ans (5 ans avant le cas index).</li> </ul>	<b>Chromoendoscopie*</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tous les 1 à 2 ans (en fonction de l'acceptation du patient, de la qualité de l'examen précédent, du contexte familial, des comorbidités).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroscope de dépistage avec recherche d'<i>Helicobacter pylori</i> puis tous les 1 à 2 ans en cas d'antécédent familial de cancer gastrique.</li> <li>Recherche d'autres localisations de cancer (ovaire, endomètre, intestin grêle, uretère ou rein).</li> </ul>
Suspicion familiale sans mutation identifiée à l'issue de la consultation génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>À partir de 20-25 ans (5 ans avant le cas index).</li> </ul>		
Non porteur de la mutation identifiée dans la famille		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de suivi spécifique (risque moyen).</li> </ul>	
<b>Polyposes adénomateuses familiales (PAF)</b>			
Mutation APC identifiée	<ul style="list-style-type: none"> <li>À partir puberté (10-12 ans).</li> </ul>	<b>Chromoendoscopie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tous les 1 à 2 ans à adapter selon contexte (nombre de polypes, contexte familial) et jusqu'à la chirurgie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroscope souple tous les 3 ans (exérèse adénomes duodénaux).</li> </ul>
Mutation bi-allélique MYH identifiée	<ul style="list-style-type: none"> <li>À partir de 20-30 ans.</li> </ul>	<b>Chromoendoscopie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Une 1<sup>re</sup> coloscopie puis selon le contexte et la prise en charge.</li> </ul>	
Suspicion familiale sans mutation identifiée	<ul style="list-style-type: none"> <li>À partir puberté (10-12 ans) chez les enfants du cas index.</li> <li>Au moment du diagnostic du cas index chez les parents, frères et sœurs.</li> </ul>	<b>Chromoendoscopie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>à adapter selon le contexte (nombre de polypes, contexte familial).</li> </ul>	

\* La chromoendoscopie est un examen complémentaire à la coloscopie qui consiste à marquer certaines zones du tube digestif par différents colorants, à l'aide d'un spray cathéter passé au travers du canal opérateur de l'endoscope.

## Annexe II : suivi spécialisé chez le sujet à risque élevé de CCR

	Début surveillance	Population	Suivi et rythme
<b>Antécédent personnel d'adénome<sup>11</sup></b>	Après résection	<p><b>Les niveaux de risque après polypectomie<sup>12</sup></b> sont définis selon le nombre, la taille, le type : polype adénomateux (PA) et/ou polype festonné (PF), les antécédents familiaux.</p> <p><i>Cas particulier : pour les polypes hyperplasiques (PH), se référer à l'outil d'amélioration des pratiques professionnelles : « Quand faut-il faire une coloscopie de contrôle après une polypectomie » HAS, 2014.</i></p>	
		<p><b>Polype à haut risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nombre &gt; 3 ou taille &gt; 1 cm ou PA avec dysplasie haut grade ou PF avec dysplasie.</li> </ul>	<p><b>Coloscopie de contrôle<sup>**</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>À 3 ans, puis tous les 3 à 5 ans selon les résultats et le niveau de risque.</li> <li>Après 2 coloscopies normales : 5-10 ans ou arrêt à discuter.</li> </ul>
		<p><b>Polype bas risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nombre &lt; 3 et taille &lt; 1 cm et PA* de dysplasie bas grade ou PF** sans dysplasie.</li> </ul>	<p><b>Coloscopie de contrôle<sup>**</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>À 5 ans, puis tous les 3 à 5 ans selon les résultats et le niveau de risque.</li> <li>Après 2 coloscopies normales : 5-10 ans ou arrêt à discuter.</li> </ul>
<b>Antécédent personnel de CCR</b>	Après résection		<p><b>Coloscopie<sup>**</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>À 1 an de la résection (ou sous 3-6 mois si coloscopie incomplète).</li> <li>Puis tous les 5 ans (si résultats précédents normaux).</li> </ul>
<p><b>Antécédent familial de CCR au 1<sup>er</sup> degré</b></p> <p><b>Antécédent familial d'adénome avancé (&gt; 1 cm) au 1<sup>er</sup> degré</b></p>	À partir de 45 ans (ou 10 ans avant l'âge de diagnostic du cas index).		<p><b>Coloscopie<sup>**</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tous les 5 ans.</li> </ul>
<p><b>Maladie inflammatoire chronique (MICI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Maladie de Crohn colique (MC)</li> <li>Rectocolite hémorragique (RCH)</li> </ul>	6-8 ans après le début des symptômes	<p><b>Niveau de risque élevé</b></p> <p>Cholangite sclérosante primitive, antécédents de dysplasie, forme étendue de RCH ou de MC colique étendue sur plus de 50 % du côlon, persistance d'une activité inflammatoire, antécédents familiaux de CCR, nombreux pseudo-polypes, sténose colique.</p>	<p><b>Chromoendoscopie* avec biopsies ciblées (à défaut coloscopie avec biopsies multiples, étagées et aléatoires)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tous les 1 à 2 ans</li> </ul> <p><i>Fréquence à adapter selon le niveau de risque, la qualité de l'examen précédent et l'acceptabilité du sujet.</i></p>
		<p><b>Niveau de risque intermédiaire</b></p> <p>RCH s'étendant en dessous de l'angle gauche, MC colique étendue sur 30 à 50 % du côlon.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tous les 3 à 4 ans</li> </ul> <p><i>Fréquence à adapter selon le niveau de risque, la qualité de l'examen précédent et l'acceptabilité du sujet.</i></p>
		<p><b>Niveau de risque faible</b></p> <p>Rectite de RCH et MC colique étendue sur moins de 30 % du côlon.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de suivi spécifique défini.</li> </ul>

\* La chromoendoscopie est un examen complémentaire à la coloscopie qui consiste à marquer certaines zones du tube digestif par différents colorants, à l'aide d'un spray cathéter passé au travers du canal opérateur de l'endoscope.

\*\* La coloscopie virtuelle est une alternative qui peut être proposée dans certaines situations particulières : coloscopie incomplète, refus du patient, ou en raison de comorbidités compromettant la sécurité de cette coloscopie (avis HAS, 2010).

**D** DÉPISTAGE PERSONNEL DU CANCER COLORECTAL

**DÉPISTAGE  
DU CANCER COLORECTAL**

**UN GESTE SIMPLE  
PEUT VOUS  
SAUVER LA VIE**

Ce test de dépistage est un moyen efficace pour détecter un cancer colorectal à un stade précoce. Or, détecté tôt, ce cancer se guérit dans 9 cas sur 10. Grâce à ce test, il est même possible de repérer une lésion précancéreuse et de la soigner avant qu'elle ne se transforme en cancer.

**MODE  
D'EMPLOI**

**Test à réaliser en quelques minutes**

Ce test est recommandé pour les personnes de **50 à 74 ans**.  
Consultez votre médecin et ne faites pas le test si :

- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de polype de cancer ou de maladie du côlon,
- vous avez des douleurs abdominales ou des troubles digestifs inhabituels et persistants, ou en cas de présence de sang dans les selles.

**CE KIT DE DÉPISTAGE COMPREND 3 VOLETS**

- 1 TOUTES LES INDICATIONS POUR BIEN RÉALISER VOTRE TEST**
- 2 LA FICHE D'IDENTIFICATION À DATER ET À REMPLIR ET LE PAPIER DE RECUEIL DES SELLES**
- 3 LE TUBE DE PRÉLÈVEMENT LE SACHET DE PROTECTION DU TUBE ET LE ENVELOPPE T DE RETOUR DU TEST**

**IMPORTANT**

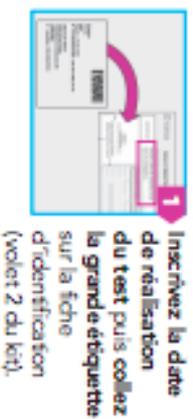
Ce kit est à usage personnel. Avant son utilisation, conservez-le à une température comprise entre 2 et 30 degrés au maximum. Il est recommandé de le poster du dimanche au vendredi (et jamais la veille d'un jour férié) et de le réaliser au maximum dans les 24 heures qui précèdent votre envoi.

Pour consulter ce mode d'emploi en vidéo, flashez ce code ou connectez-vous sur [videotestcolorectal.fr](https://www.videotestcolorectal.fr)

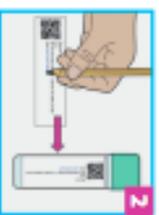
## COMMENT FAIRE LE TEST

Si vous avez la lettre vous invitant à faire le test avec les 2 étiquettes, suivez les étapes 1 et 2 puis passez à l'étape 3.

Si vous n'avez pas la lettre, passez directement à l'étape 1bis ci-dessous.



**1** Inscrivez la date de réalisation du test puis collez la grande étiquette sur la fiche d'identification (volet 2 du kit).



**2** Sur la petite étiquette, indiquez la date de réalisation du test. Collez-la sur le côté plat du tube sur les mentions \* Norm x, \* Date x déjà en place.



**1bis** Inscrivez la date de réalisation du test, remplissez la fiche d'identification et son étiquette (volet 2 du kit).

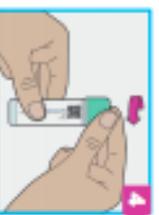


**2bis** Collez l'étiquette sur le côté plat du tube sur les mentions \* Norm x, \* Date x déjà en place. Puis passez à l'étape 3.

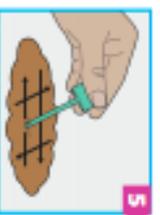


**3** Collez le papier de recyclage des selles sur la lunette des toilettes à l'aide des autocollants. Appuyez doucement sur le papier pour faire un petit creux.

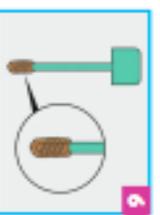
**IMPORTANT :** pour que le test soit réussi, il ne faut pas que les selles soient en contact avec un liquide (urine, javel...).



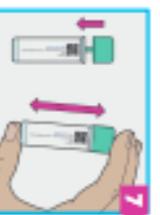
**4** Ouvrez le tube en tournant le bouchon.



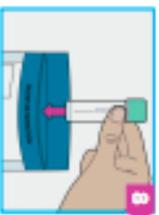
**5** Grattez la surface des selles à plusieurs endroits à l'aide de la tige verte.



**6** La partie stérile de la tige doit être recouverte de selles.



**7** Refermez bien le tube et secouez-le énergiquement.



**8** Vérifier que vous avez bien rempli, daté et collé l'étiquette sur le tube. Glissez le tube dans le sachet de protection.



**9** Glissez dans l'enveloppe T :  
 • le sachet de protection qui contient le tube,  
 • la fiche d'identification datée et complétée.  
 Refermez l'enveloppe.



**10** L'enveloppe T doit être postée au plus tard 24 heures après la réalisation du test.

Les résultats vous seront adressés, ainsi qu'à votre médecin, sous 15 jours par courrier.

Si vous souhaitez les recevoir par internet, merci de vous inscrire sur le site [www.resultat-depistage.fr](http://www.resultat-depistage.fr)

### + D'INFORMATIONS

- Auprès de votre médecin.
- Sur e-cancer.fr, rubrique « Comprendre, prévenir, dépister ».
- Au **0 805 123 123** Service à appel gratuit du lundi au vendredi de 9 h à 19 h, et le samedi de 9 h à 14 h.
- Auprès de la structure en charge des dépistages dans votre département.

### QUESTIONS FRÉQUENTES

- **Quel est le délai d'utilisation du test ?**  
 La date d'expiration est précisée sur le tube.
- **J'ai perdu le tub e/le tube est abîmé. Que dois-je faire ?**  
 Demandez un nouveau test à votre médecin.
- **Le prélèvement ne s'est pas passé correctement. Que dois-je faire ?**  
 Prenez contact avec votre médecin; il vous conseillera et vous remettra un nouveau test.

# Annexe IV : Fiche professionnels de santé XELODA®

## Capécitabine XELODA® et génériques

Fiche Professionnels de santé  
V4, avril 2021

Antimétabolite

### MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM <sup>1</sup>

**Agent cytostatique** qui se transforme en 5FU cytotoxique après activation enzymatique

**Indications :**

- cancer du colon de stade III en traitement adjuvant
- cancer colorectal métastatique
- cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec le docétaxel après échec d'une chimiothérapie cytotoxique qui doit avoir comporté une anthracycline
- cancer du sein localement avancé ou métastatique en monothérapie après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une par anthracycline est contre indiquée
- cancer gastrique avancé en association à une chimiothérapie à base de sel de platine en 1<sup>ère</sup> ligne

**-> Recherche du déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) avant initiation du traitement**

#### PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

- 2 dosages de comprimés disponibles par boîte de 60 ou de 120, sous plaquettes thermoformées de 10 :
  - comprimés pêche clair dosés à **150 mg** avec l'inscription « XELODA » et « 150 »
  - comprimés pêche dosés à **500 mg** avec l'inscription « XELODA » et « 500 »
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

#### PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale, de cancérologie ou d'hématologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE<sup>1</sup>

Les posologies peuvent varier selon le schéma thérapeutique :

- **en continu pendant 14 jours**, suivi d'une période de 7 jours sans traitement (en monothérapie -> 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour ; en association -> 800-1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour).
- **soit 5 jours sur 7** pendant toute la période de la radiothérapie
- **soit 7 jours sur 7** pendant toute la période de la radiothérapie

Des adaptations posologiques sont possibles selon l'intolérance au traitement (voir § 4.2 RCP)

- IR **sévère** : contre-indication
- IR **légère** : aucun ajustement posologique
- IR **modérée** :
  - pour une dose initiale de 1250 mg/m<sup>2</sup>, réduction à 75%
  - pour une dose initiale de 1000 mg/m<sup>2</sup>, aucun ajustement posologique

Pas de données

**Modalités de prise : 2 prises par jour à heure fixe, de préférence le soir au coucher, dans les 30 minutes qui suivent le petit déjeuner et le diner (idéalement 12 heures après chaque prise)**

Cp à avaler entiers, sans être écrasés ou dissous

**En cas d'oubli ou de vomissement** → ne pas prendre la dose oubliée ou une nouvelle dose, ne pas doubler la dose ; poursuivez le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Pensez à le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>

#### SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

◆ NFS (neutropénie, thrombopénie)	⇨ A réaliser en début et à la fin de chaque cycle (voir § 4.2 RCP)
◆ Surveillance rénale	⇨ Surveillance pendant le traitement (voir § 4.2 RCP)
◆ Surveillance hépatique	⇨ Surveillance pendant le traitement. Surveillance particulière chez les malades avec des métastases. Interruption en cas d'élévation de la bilirubine (3N) et des transaminases (voir § 4.2 RCP)
◆ Surveillance cardiaque	⇨ Surveillance des œdèmes des membres inférieurs et surveillance clinique (dyspnée, essoufflement, douleur thoracique). Prudence en cas d'antécédents coronariens ou autres affections cardiaques. Si les symptômes sont pertinents, arrêt du traitement et bilan cardiovasculaire coronariens
◆ Grossesse/ Allaitement	⇨ Contraception efficace pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement. Interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après la dernière prise.

Fiche Professionnels de santé – Capécitabine – V4 – Avril 2021  
 ©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

omedit

BRETAGNE  
 NORMANDIE  
 PAYS DE LA LOIRE

1/2

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
<b>Contre-indication</b>	Vaccins vivants atténués, pamplemousse, millepertuis	Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
<b>Association déconseillée</b>	Olaparib	Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de la capécitabine
	Phénytoïne	Surveillance du taux plasmatique de phénytoïne (risque de convulsions); risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique
<b>Précaution d'emploi</b>	Antivitamines K	⤴ du risque thrombotique et hémorragique
<b>A prendre en compte</b>	Immunosuppresseur flucytosine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif</li> <li>Risque de majoration de toxicité hématologique</li> </ul>
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (exemple : HEDRINE)



**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
 D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre CRPV en cas de question

### GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Prévention et conduite à tenir
<b>Gastro-intestinale</b>	
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (voir fiche gestion des EI 4). Avis spécialiste pour adaptation/suspension/arrêt si <b>grade ≥2 (3-5 épisodes, espacés de 5 min, en 24h)</b> (voir § 4.2 du RCP).
Diarrhées	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité +/- anti-infectieux selon étiologie 4. Surveillance si plus de 4 selles/j. <b>Grade ≥2</b> : avis spécialiste pour adaptation/suspension/arrêt ( <b>augmentation de 4 à 6 du nombre de selles/jr par rapport à l'état initial</b> ) (voir § 4.2 du RCP).
<b>Cutanée</b>	
Syndrome main-pied (érythème palmo-plantaire)	Savon doux sans parfum, hydratation cutanée plusieurs fois par jour, photoprotection (éviter l'exposition au soleil, en cas d'exposition : chapeau, vêtements protecteurs, écran solaire indice 50 ou plus)... ; émollients +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes +/- traitement des surinfections selon la sévérité. SMP : éviter l'exposition à la chaleur, les vêtements et chaussures trop serrées, travaux irritants pour les mains et pansements adhésifs. Prise en charge selon la forme et le grade : tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, sécher sans frotter, topiques émollients et/ou kératolytiques +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes. <b>Grade ≥ 2</b> avis spécialiste pour adaptation/suspension/arrêt (voir § 4.2 et 4.4 du RCP).
<b>Hématologique</b>	
Neutropénie/thrombopénie	Surveillances biologiques et cliniques adaptées (voir page 1) <b>Grade ≥ 3 (PNN &lt; 1G/L)</b> ou <b>Grade ≥ 2 (Plaquettes &lt; 75 G/L)</b> : avis spécialiste pour interruption de traitement (voir § 4.2 du RCP).
<b>Généraux</b>	
Stomatite	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques, bains de bouche ± anti-infectieux selon gravité 4. Avis spécialiste si : ulcérations confluentes, hémorragie au contact, incapacité à s'alimenter et à s'hydrater de manière correcte
Signe d'infection : toux, fièvre, frisson, maux de gorge, brûlures urinaires	Surveillance des signes évocateurs d'infection. Examens complémentaires à réaliser sans tarder.
Fatigue, vertiges	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Rechercher une anémie. Prudence en cas de conduite de véhicules. <b>Grade ≥ 2 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne)</b> : avis spécialiste spécialiste pour adaptation/suspension/arrêt (voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : anorexie, alopecie ... (liste non exhaustive, voir RCP)  
**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.**



**Voir la « fiche patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 11/03/2021) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)

# Annexe V : Fiche professionnels de santé STIVARGA®

## STIVARGA® régorafénib

### INDICATIONS AMM

Le régorafénib est un multi-inhibiteur des protéines kinases, y compris des kinases impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, T12), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR). STIVARGA® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints :

- d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR.
- de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en cancérologie (site ANSM 07/05/2015). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

Non remb Séc soc et non agréé Collect à la date du 09.02.15 dans l'indication « Traitement de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques » (demandes à l'étude). (vidal mai 2015).

### PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Une présentation est disponible, par boîte de 3 flacons de 28 comprimés pelliculés roses clairs dosés à 40 mg (2373,36 €HT) Après ouverture du flacon, les médicaments se conservent 7 semaines.

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité. Conserver hors de la portée des enfants.

### POSOLOGIE

La dose de STIVARGA® recommandée est de **160 mg (4 comprimés) par voie orale en une prise par jour pendant les jours 1 à 21 des cycles récurrents de 28 jours**. La dose devra être ajustée par paliers de 40 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg. La dose de STIVARGA® ne devra pas excéder 160 mg.

### INTERACTIONS

En raison du métabolisme oxydatif du STIVARGA® dans les microsomes humains, il peut interagir avec tous les inhibiteurs et les inducteurs du **CYP3A4**, de l'**UGT1A1**, de l'**UGT1A9**, de la glycoprotéine P (**P-gp**) et de la **BRCP**.

INHIBITEURS CYP 3A4	INDUCTEURS CYP 3A4
Jus de pamplemousse Amiodarone, quinidine, nicardipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Corticoïdes à fortes doses

- Inducteur/ inhibiteur UGT1A1 et UGT1A9 (irinotécan), P-gp et BRCP (méthotrexate, digoxine) : cf Dorosz

- Warfarine, phenprocoumone ou autres anticoagulants : risque d'hémorragie avec STIVARGA®

- Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
<b>Céphalées</b>	A conseiller : repos fréquent.	Prudence en cas de conduite de véhicule.
<b>Infections</b>	Surveillance des signes évocateurs d'infection. Une NFS devra être réalisée au début et à la fin de chaque cycle de traitement.	Fréquentes : infections par le virus de l'herpès, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses. Arrêt du traitement. (peut évoluer vers un sepsis).
<b>Asthénie</b>	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Recherche d'anémie, ou d'une hypothyroïdie. Si TSH anormale : traitement substitutif.
<b>Perte de poids</b>	A conseiller : surveiller régulièrement le poids.	
<b>Syndrome mains-pied</b>	A conseiller : Savon doux sans parfum A éviter : soleil et exposition à la chaleur. Vêtements et chaussures trop serrées, travaux irritants pour les mains et pansements adhésifs.	Mains et les pieds à tremper dans l'eau fraîche, puis à sécher sans frotter. Crème émolliente à appliquer (type Dexéryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
<b>Modifications du bilan sanguin</b>	Surveillance hématologique et hémogramme avant le début du traitement, puis hémogramme deux fois par semaine.	Suspension du traitement à voir avec l'oncologue si leucopénie ou thrombopénie. Une anémie éventuelle disparaîtra, en général, avec de petites transfusions de sang et la réduction de la posologie. Une chute du taux d'hémoglobine, une augmentation de la bilirubinémie, une réticulocytose feront arrêter le traitement.
<b>Dysphonie</b>		Mise au repos de la voix

Une alopecie et/ou une modification de la couleur des cheveux peuvent survenir pendant le traitement.

Hyperbilirubinémie (effet secondaire classé comme très fréquent)

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
<b>Diarrhées</b>	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool.  Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si $\geq 3$ selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée. <b>Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment</b>
<b>Hypertension</b>	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est $\geq 140$ mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du régorafénib. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA > 150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du régorafénib si HTA sévère et non contrôlée.
<b>Stomatites et mucites</b>	A conseiller : bonne hygiène buccale (bains de bouche au bicarbonate de sodium). A éviter les aliments épicés, chauds et acides.	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.

### RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés de STIVARGA<sup>®</sup> se prennent quotidiennement par voie orale avec grand verre d'eau après un repas léger (pauvre en graisses).

Il est conseillé de prendre STIVARGA<sup>®</sup> chaque jour à la même heure.



**Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.**

Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises**.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



En raison de son métabolisme (substrat des CYP 3A4), éviter de manger des **pamplemousses** ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement.



A conserver à une température inférieure à 25°C, à l'abri de l'humidité, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes** (ex millepertuis) **avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.



Ne pas prendre de STIVARGA<sup>®</sup> en cas de grossesse et d'allaitement. Utiliser un moyen de contraception efficace.



La prudence est recommandée chez les patients présentant des problèmes hépatiques.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



**En cas d'oubli d'une prise** et si le patient s'en aperçoit le jour-même, il doit prendre la dose manquée. Sinon il doit prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

En cas de vomissements après l'administration du STIVARGA<sup>®</sup>, le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires.



**Contactez rapidement le médecin** en cas de :

- signes hémorragiques
- signes d'atteintes hépatiques
- troubles respiratoires et signes d'infarctus
- diarrhées sévères

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL  
- CH Morlaix, ICO René Gauducheau Nantes, CHU Brest, CH Châteaubriant  
- OMÉDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand

## Résumé

Le cancer colorectal est un enjeu de santé publique important en France, de par sa fréquence et sa mortalité importante.

Différents protocoles sont définis en fonction du stade de la maladie. En cas de cancer non métastatique, le traitement de référence est la chirurgie, elle repose sur l'exérèse de la tumeur ; une stomie transitoire ou définitive peut être alors mise en place. En cas de métastases, la mise en place de chimiothérapie néoadjuvante associée ou non à la thérapie ciblée (antiangiogène, anti-EGFR ou encore inhibiteur de multiples tyrosines kinases) est proposée.

Le rôle du pharmacien d'officine est : l'accompagnement du patient dans la gestion des effets indésirables des traitements, l'apport des conseils adaptés lors de la délivrance des chimiothérapies disponibles en officine, mais également l'accompagnement des patients stomisés.

Le pharmacien a également un rôle dans la sensibilisation à la prévention du cancer colorectal.

### Mots-clés :

- cancer colorectal,
- chimiothérapie,
- thérapies ciblés,
- stomies,
- effets indésirables.