

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2013

THESE 2013 TOU3 2088

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

PFOTZER Aurélie

**EDUCATION THERAPEUTIQUE AUTOUR DU
XELODA® DANS LE CADRE DU CANCER COLORECTAL
METASTATIQUE ET MISE EN PLACE D'UN FICHER DE
SUIVI PERSONNALISE INFORMATISE MUTUALISE**

Date de soutenance : 12 Décembre 2013

Directeurs de thèse :

GANDIA MAILLY Peggy
AMALRIC Edouard

JURY

Président : GANDIA-MAILLY Peggy
1^{er} assesseur : AMALRIC Edouard
2^e assesseur : BOUTET Elisa

Remerciements

A Madame le Docteur Peggy Gandia-Mailly

Qui a encadré ce travail de thèse et me fait l'honneur d'assurer la présidence du jury. Merci pour votre énergie dépensée et votre professionnalisme qui m'ont particulièrement aidée.

A Monsieur le Pharmacien Edouard Amalric

Un grand merci pour avoir encadré ce travail dans la partie pratique à l'officine. Vous m'avez formé et transmis votre passion grâce à votre dynamisme et votre disponibilité. Je n'oublierai jamais votre pharmacie et son équipe où j'ai tout appris.

A Madame le Docteur Elisa Boutet

Merci pour avoir accepté de juger mon travail ainsi que de m'avoir accordé du temps. Veuillez trouver ici l'expression de ma considération.

A mon futur mari

Un énorme merci pour ton soutien quotidien, tu me donnes chaque jour la force d'avancer et c'est grâce à toi que je suis devenue une femme épanouie. Pour mon plus grand bonheur, nos destins vont être liés à jamais. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivé.

A mes parents

Merci pour m'avoir soutenue pendant ces sept années d'études et ces longues périodes de révisions. Vous avez été des parents exemplaires et vos conseils m'ont toujours été d'une aide précieuse. Sans ce cadre équilibré, je n'aurais pas pu devenir une pharmacienne épanouie. Ma réussite, je vous la dois. Je vous aime très fort.

A mes amies et amis

Elodie, ma binôme de toujours, notre complicité et une profonde amitié sont les bases de notre relation. Tu as toujours su me soutenir quand j'en avais besoin. Camille, merci pour cette belle amitié qui a débuté en cette difficile première année. La formidable équipe des « fadas », je tiens à vous remercier pour tous ces moments d'évasion, de détente et de partage. C'est un pur bonheur d'avoir des amis comme vous. Les filles de pharmacie (Adeline, Agathe, Coralie, Lucie, Sandrine, Steph...) avec qui j'ai partagé beaucoup de rires et que je n'oublie pas. Mon amie d'enfance (Manue), notre amitié est intemporelle et j'ai toujours pu compter sur toi.

A ma famille

Un grand merci à tous les membres de ma famille qui m'ont toujours soutenue et m'ont inculqués de réelles valeurs. J'espère que ces réunions de famille dureront encore longtemps. Ma marraine : merci d'avoir toujours cru en mon potentiel et de m'avoir soutenue dans toutes les étapes de ma vie. Mon cousin et mes cousines : merci pour toute cette belle complicité partagée. A mes chères mamies : merci d'être ce que vous êtes, je pense bien souvent à vous.

Table des matières

INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CANCER COLORECTAL METASTATIQUE	13
I. EPIDEMIOLOGIE	13
II. ONCOGENESE COLORECTALE	13
II.1 Principaux mécanismes de cancérogénèse colorectale	13
II.1.a Cancers avec perte d'hétérozygotie	13
II.1.b Cancers avec instabilité des microsatellites	14
II.2 Principales voies de signalisation dans la carcinogénèse colique	14
II.2.a Voie APC/ β caténine	14
II.2.b Voies RAS/MAPK et PI3K/AKT	15
II.2.c Voie du TGF β	16
II.2.d Voie p53	17
II.3 Syndromes de prédisposition génétique	18
II.3.a Polypose adénomateuse familiale	18
II.3.b Syndrome de Lynch	18
III. SUJETS A RISQUE ET FACTEURS DE RISQUE	19
III.1 Sujets à risque très élevé de cancer colorectal	19
III.2 Sujets à risque élevé de cancer colorectal	19
III.2.a Antécédents personnels et familiaux d'adénome colorectal	19
III.2.b Antécédents familiaux de carcinome colorectal	19
III.2.c Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)	20
III.2.d Cancers gynécologiques	20
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	20
IV.1 Lésions prénéoplasiques	20
IV.1.a Foyers de cryptes aberrantes	20
IV.1.b Polypes	21
IV.1.c Adénomes	21
IV.2 Cancers in situ	22
IV.3 Extension locorégionale et à distance	23
IV.3.a Extension locale et régionale	23
IV.3.b Extension ganglionnaire ou lymphatique	24

IV.3.c Extension à distance ou métastatique	24
IV.4 Classification	25
V. DIAGNOSTIC DU CANCER DU COLON	27
V.1 Signes cliniques	27
V.2 Examens complémentaires	27
V.2.a Coloscopie	27
V.2.b Lavement baryté	29
V.2.c Coloscopie virtuelle	29
V.2.d Bilan d'extension	30
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	30
VI.1 Chirurgie	30
VI.2 Les anti-métabolites	31
VI.2.a Antagonistes pyrimidiques	31
VI.2.b Antagonistes foliques	35
VI.3 Les Alkylants	35
VI.4 Les inhibiteurs des Topoisomérases I	36
VI.5 Place des thérapies ciblées	38
VI.5.a Les Antiangiogéniques (Anticorps anti-VEGF)	38
VI.5.b Les Anticorps anti-EGF-r	39
VI.6 Les recommandations actuelles dans le cadre de la PEC du cancer du côlon	40
VI.6.a La chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon	40
Chimiothérapies du cancer du côlon métastatique	42
VII. PREVENTION ET DEPISTAGE	45
VII.1 Prévention primaire	45
VII.1.a Facteurs associés à une augmentation du risque de cancer colorectal	46
VII.1.b Facteurs protecteurs (associés à une diminution du risque de cancer colorectal)	46
VII.2 Dépistage ou prévention secondaire	47
VII.2.a Hemoccult	47
VII.2.b Nouvelles techniques en perspective	49
PARTIE II PRISE EN CHARGE OFFICINALE DES PATIENTS TRAITES PAR XELODA®	52
I. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	52

I.1 Syndrome mains-pieds	52
I.1.a Définition	52
I.1.b Traitement.....	53
I.1.c Mesures préventives	54
I.1.d Approche homéopathique	55
I.2 Nausées et vomissements	55
I.2.a Physiopathologie	55
I.2.b Prise en charge thérapeutique.....	56
I.2.c Règles hygiéno-diététiques.....	56
I.2.d Approche homéopathique	57
I.2.e Approche phytothérapique.....	57
I.2.f Approche aromathérapique.....	58
I.3 Diarrhées.....	58
I.3.a Physiopathologie	58
I.3.b Prise en charge thérapeutique.....	59
I.3.c Approche homéopathique.....	60
I.3.d Approche phytothérapique.....	60
I.4 Mucite.....	61
I.4.a Physiopathologie	61
I.4.b Prise en charge thérapeutique.....	63
I.4.c Règles hygiéno-diététiques.....	64
I.4.d Approche homéopathique	65
I.5 Troubles hématologiques	65
I.5.a Neutropénie	66
I.5.b Thrombopénie.....	67
I.5.c Anémie.....	67
I.5.d Approche homéopathique	68
I.5.e Approche phytothérapique	68
I.6 Alopecie	69
I.6.a Physiopathologie	70
I.6.b Prise en charge thérapeutique.....	70
I.6.c Approche homéopathique.....	71
I.6.d Approche esthétique.....	71
II. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	72
II.1 Capécitabine et CYP 450 2C9	72
II.2 Conséquences de l'inhibition enzymatique	74
III. POSOLOGIES ET ADAPTATIONS DE POSOLOGIE.....	75
III.1 Posologies standards.....	75
III.2 Adaptation de posologies.....	76

III.2.a Insuffisant hépatique.....	76
III.2.b Insuffisant rénal.....	76
III.2.c Sujets âgés	76
III.2.d En fonction de la gravité des effets indésirables.....	76
III.2.e Co-administrations	77

PARTIE III MISE EN PLACE DE SEANCES D'EDUCATION THERAPEUTIQUE AUTOUR DU XELODA® ET DEVELOPPEMENT D'UN FSPIM..... 79

I. ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE LORS DE LA PREMIERE DELIVRANCE..... 79

I.1 Questionnaire d'évaluation des besoins du patient..... 79

I.2 Mise en place d'une fiche à distribuer au patient 83

II. MISE EN PLACE DE SEANCES D'EDUCATION THERAPEUTIQUE A L'OFFICINE.. 87

II.1 Généralités sur l'éducation thérapeutique 87

II.1.a Les principes de l'éducation thérapeutique 87

II.1.b Méthodes et techniques élémentaires de la démarche éducative 88

II.2 Mise en place de l'ET 89

II.2.a Réalisation du diagnostic éducatif..... 89

II.2.b Déroulement des séances d'éducation 93

II.2.c Séances d'éducation sur la mucite 93

II.2.d Séances d'éducation sur le syndrome mains-pieds..... 97

II.2.e Questionnaire d'évaluation 102

III. MISE EN PLACE D'UN FICHIER DE SUIVI PERSONNALISE INFORMATISE PARTAGE VIA UNE DROPBOX..... 102

III.1 Créer un compte et installer la Dropbox..... 103

III.2 Stocker et partager des fichiers en ligne 103

III.3 Partager le contenu d'un dossier 104

III.1 Protéger un fichier avant de le partager 105

IV. DISCUSSION..... 106

IV.1 Utilité de l'éducation thérapeutique et du fichier de suivi personnalisé informatisé mutualisé 106

IV.2 Faisabilité à l'officine 107

IV.3 Difficultés rencontrées au cours de la mise en place du programme d'ET 108

V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES..... 109

ANNEXE I	112
ANNEXE II	115
BIBLIOGRAPHIE	116

Table des illustrations

Figures:

FIGURE 1 : VOIE APC/ β CATENINE (4)	15
FIGURE 2 : VOIES RAS/MAPKINASES (4)	16
FIGURE 3: VOIE DU TGF β (4).....	17
FIGURE 4 : VOIE P53 (4)	18
FIGURE 5 : FOYER DE CRYPTES ABERRANTES (8)	21
FIGURE 6 : POLYPE (8).....	21
FIGURE 7 : POLYPE ADENOMATEUX (8)	22
FIGURE 8 : SCHEMA GENERAL DE LA PAROI INTESTINALE (9).....	23
FIGURE 9 : STADES DU CANCER COLORECTAL (10)	26
FIGURE 10 : COLOSCOPIE (13).....	28
FIGURE 11 : POLYPE VU PAR COLOSCOPIE VIRTUELLE (14)	30
FIGURE 12 : SIGMOÏDECTOMIE ET ANASTOMOSE (15)	31
FIGURE 13 : VOIES METABOLIQUES DU 5-FU (18).....	33
FIGURE 14 : VOIES METABOLIQUES DE LA CAPECITABINE ABOUTISSANT A A FORME ACTIVE DU 5-FU (18)	34
FIGURE 15: STRUCTURE CHIMIQUE DU RALTITREXED (23)	35
FIGURE 16 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'OXALIPLATINE (25)	36
FIGURE 17 : ACTION DES TOPOISOMERASES I (26)	37
FIGURE 18 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'IRINOTECAN (28).....	37
FIGURE 19 : FOLFOX 4 (A), FOLFOX 4 SIMPLIFIE (B) (3).....	41
FIGURE 20 : LV5FU2 STANDARD (3)	42
FIGURE 21 : LV5FU2 SIMPLIFIE (3)	42
FIGURE 22 : CONDUITE A TENIR EN FONCTION DU NIVEAU DE RISQUE DE CANCER COLORECTAL (33).....	48
FIGURE 23 : TESTS IMMUNOLOGIQUES EXISTANTS (36).....	49
FIGURE 24 : RECTOSCOPE (37)	50
FIGURE 25 : COLOSCANNER (38).....	51
FIGURE 26 : IMAGE VIRTUELLE PAR COLOSCANNER (A) ET REELLE D'UN POLYPE (B) (8)	51
FIGURE 27 : SYNDROME MAINS-PIEDS (40).....	53
FIGURE 28 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MUCITE (51).....	62
FIGURE 29 : DIFFERENTS GRADES DE MUCITE (51)	63
FIGURE 30 : REACTION CATALYSEE PAR LE CYTOCHROME P450 (59).....	73
FIGURE 31 : NOMENCLATURE DU CYTOCHROME P450 (59)	73
FIGURE 32 : REPARTITION DES MEDICAMENTS METABOLISES PAR LES DIFFERENTS ISOENZYMES DE CYP (59)	74
FIGURE 33 : LES QUATRE ETAPES DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE (64)	88
FIGURE 34: CREATION DU COMPTE DROPBOX	103
FIGURE 35: LANCEMENT DE LA DROPBOX DEPUIS LE BUREAU	104
FIGURE 36: ACCESSIBILITE DES ACTIONS DEPUIS LE SITE INTERNET DROPBOX.COM	104
FIGURE 37 : PARTAGE DE DOSSIERS/FICHIERS	105
FIGURE 38 : PARTAGE DE LIENS POUR DIFFUSION EN LECTURE SEULE	105

Tableaux:

TABLEAU 1 : TABLEAU COMPARATIF ENTRE LE TEST IMMUNOLOGIQUE ET LE TEST HEMOCCULT (36).....	49
TABLEAU 2 : REGLES HYGIENO-DIETETIQUES LIMITANT LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS (45)	56
TABLEAU 3 : REGIME ALIMENTAIRE A ADOPTER AU COURS D'UNE DIARRHEE (49)	60
TABLEAU 4 : DIFFERENTS GRADES DE MUCITE (52)	63
TABLEAU 5 : REGLES ALIMENTAIRES POUR EVITER LES MUCITES (51).....	65
TABLEAU 6 : FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE (55).....	67
TABLEAU 7 : DIFFERENTES ERYTHROPOIETINES (55).....	68
TABLEAU 8 : DIFFERENTS GRADES DE L'ALOPECIE (CLASSIFICATION OMS) (57)	69
TABLEAU 9 : POSOLOGIE STANDARD DE LA CAPECITABINE EN FONCTION DE LA SURFACE CORPORELLE SELON SES INDICATIONS (HORS CANCER GASTRIQUE) (61)	75
TABLEAU 10 : ADAPTATION DE POSOLOGIE DE LA CAPECITABINE EN FONCTION DE L'APPARITION DES EFFETS INDESIRABLES (61)	77
TABLEAU 11 : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ISSUES DE LA POPULATION INTERROGEE DANS LE CADRE DE CETTE THESE	80
TABLEAU 12 : OUTILS MISE EN PLACE POUR LA SEANCE D'EDUCATION	94

Liste des abréviations

FSPIM: Fichier de suivi personnalisé informatisé mutualisé	FGPS: folypolyglutamate synthetase
LOH: Loss of Heterozygosity	DACH: DiAminoCycloHexane
DCC: Delete in Colorectal Cancer	VEGF: Vascular endothelium growth factor
MSI: Microsatellite Instability	KDR: kinase domain region
TGF: Transforming Growth Factor	FOLFOX 4: association de 5-FU, acide folinique et Oxaliplatine
EGF-r: Epidermal Growth Factor receptor	LV5FU2: association 5-FU/acide folinique
EGF: Epidermal Growth Factor	FUFOL faible: association 5-FU et acide folinique
GTP: Guanosine Triphosphate	FOLFIRI: association de 5-FU, acide folinique et Irinotecan
GDP: Guanosine Diphosphate	FOLFIRINOX: association de 5-FU, acide folinique, Irinotecan et Oxaliplatine
PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinases	THS: traitement hormonal substitutif
PAF: Polypose adénomateuse familiale	RS: rectosigmoïdoscopie
BER: Base Excision Repair	HAS: Haute Autorité de la Santé
HNPCC: Hereditary Non polyposis Côlon Cancer	CPG: Central Pattern Generator
MICI: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin	CTZ: Chemoreceptive trigger zone
FCA : Foyers de cryptes aberrantes	OMS: Organisation Mondiale de la Santé
TNM: Tumor Nodes Metastasis	AMM: Autorisation de mise sur le marché
TDM: examen tomodensitométrie	PN: Polynucléaires neutrophiles
5-FU: 5-fluorouracile	CMV: Cyto Mégalo Virus
FdUMP: 5-fluoro-desoxy-uridinemonophosphate	G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor
TS: Thymidilate Synthetase	PAL: Phosphatases alcalines
dUMP: desoxy uridine monophosphate	Hb: Hémoglobine
dTMP: desoxy thymidine monophosphate	EPO: Erythropoïétines
5-FUTP: 5-Fluorouridine Triphosphate	INCA: Institut National du Cancer
5-FdUTP: 5-Fluorodesoxyuridine Triphosphate	CYP: Cytochrome P 450
DPD: dihydro-pyrimidine déshydrogénase	O2: Oxygène
5-FUH2: 5-fluorodihydrouracile	NADPH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
5-FUPA: 5-fluororéidopropionique	ASC: Aire sous la courbe
FBAL: α -Fluoro- β -Aanin	INR: International Normalized Ration
5'DFUR: 5'-desoxy-5'-fluorouridine	ET: Education thérapeutique
mFBP: transporteur des folates associé à la membrane	HPST: Hôpital Patients Santé Territoire

Introduction

Dans notre société actuelle, le cancer colorectal est une des pathologies les plus fréquentes. En effet, il arrive en 2^{ème} position des cancers chez la femme (après le cancer du sein) et en 3^{ème} position des cancers chez l'homme (après le cancer de la prostate et le cancer du poumon) (1). Devant l'amélioration considérable de la chirurgie, l'apparition des thérapies ciblées dans cette dernière décennie, le cancer colorectal reste néanmoins la première cause de mortalité par cancer en France. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année est en constante augmentation. Le cancer colorectal représente donc un problème majeur de Santé Publique.

De plus, une fois le cancer colorectal diagnostiqué, les patients effectuent des passages réguliers à l'Hôpital (chirurgie, chimiothérapie, contrôles) mais une fois chez eux ils se retrouvent livrés à eux même. L'acceptation de la maladie est un processus compliqué, à cela viennent se rajouter les effets indésirables des traitements (chimiothérapie orale ou intraveineuse). Ces effets indésirables sont parfois très difficiles à supporter et peuvent conduire les patients à arrêter les traitements. C'est là que le rôle du pharmacien prend tout son sens. De par sa connaissance globale du patient, sa proximité et sa disponibilité, il dispose de toutes les qualités requises pour aider le patient à mieux vivre avec sa maladie.

Sorti de la réserve hospitalière depuis 2004, le Xeloda® (Capécitabine) est un des traitements incontournables du cancer colorectal métastatique (CCM). Désormais disponible en ville, les pharmaciens d'officine doivent maîtriser la délivrance de cet anticancéreux avec tous les conseils nécessaires au bon usage du médicament. C'est un enjeu majeur de ces prochaines années avec l'augmentation croissante des anticancéreux par voie orale disponibles en ville. Le patient sortant de l'Hôpital est souvent « déboussolé » par tout ce qui lui arrive, « noyé » d'informations. En arrivant à l'officine, le pharmacien doit faire le tri de toutes ces informations et insister auprès du patient sur les messages à retenir. Le pharmacien doit faire la liaison entre le circuit hospitalier et la ville afin que la prise en charge du patient soit optimale.

Ce travail de thèse se compose de trois parties. La première partie présente la physiopathologie du CCM ainsi que les traitements existants. La deuxième partie s'intéresse tout particulièrement au Xeloda® et à la prise en charge officinale de ces principaux effets indésirables. La troisième partie concerne la réalisation d'un programme d'éducation thérapeutique ainsi que de la mise en place d'un fichier de suivi personnalisé informatisé mutualisé (FSPIM).

Partie 1 : Prise en charge thérapeutique du Cancer Colorectal Métastatique

I. EPIDEMIOLOGIE

Le cancer colorectal représente 15% des cancers diagnostiqués en France et plus de 50% des cancers digestifs avec une part croissante pour les cancers du côlon. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année est en constante augmentation et dépasse largement les 30 000 cas.

C'est le cancer le plus fréquent, tout sexe confondu. Il arrive au 3^{ème} rang chez l'homme (après le cancer de la prostate et du poumon) et au 2^{ème} rang chez la femme (après le cancer du sein). Ce cancer est plus fréquent chez l'homme avec un sex-ratio de 1,6.

Le nombre de décès par cancer colorectal est d'environ 17 000 par an: il représente la première cause de mortalité par cancer en France. La survie à 5 ans, tout stade confondu, est de 40%. Malgré les progrès réalisés au niveau du diagnostic, de la chirurgie (résection des métastases hépatiques), de la thérapeutique (arrivée des nouvelles chimiothérapies et des thérapies ciblées), la survie à 5 ans n'a pas vraiment évolué depuis 1992.

Le cancer colorectal est rare avant 50 ans (6% des cas) mais l'incidence augmente rapidement avec l'âge. L'âge moyen du diagnostic se situe autour de 70 ans. La France est un pays à risque élevé de cancer colorectal, tout comme les pays européens de l'Ouest, les Etats-Unis et l'Australie. L'incidence (38,4 pour 100 000 hommes ; 23,7 pour 100 000 femmes en 2012) demeure plus faible en Asie, Afrique et Amérique du Sud. Au sein même du territoire français, il existe peu de différence d'incidence entre les départements, mise à part pour l'Alsace et le Nord-Pas-De-Calais où l'incidence est plus élevée (45,6 pour les hommes ; 30,8 pour les femmes en 2005) (1,2).

II. ONCOGENESE COLORECTALE

II.1 Principaux mécanismes de cancérogénèse colorectale

II.1.a Cancers avec perte d'hétérozygotie

Les cancers avec perte d'hétérozygotie (*Loss of Heterozygosity*, LOH+) représentent environ 85% des carcinomes colorectaux sporadiques et se situent dans la majorité des cas

sur le côlon distal. D'un point de vue moléculaire, ces cancers sont caractérisés par des pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 ainsi que sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. Sur ces différentes régions se trouvent les gènes majeurs suppresseurs de tumeur, à savoir le gène TP53 (sur le chromosome 17p) et le gène APC (sur le chromosome 5q). Les gènes DCC (Delete in Colorectal Cancer) sont situés sur le chromosome 18q, leur perte allélique constituant un facteur de mauvais pronostic. Les raisons qui amènent à cette instabilité moléculaire ne sont pas encore élucidées (3).

II.1.b Cancers avec instabilité des microsatellites

Les cancers avec instabilité des microsatellites (*MicroSatellite Instability*, MSI+) représentent environ 15% des cancers colorectaux sporadiques et se situent préférentiellement sur le côlon proximal. Il existe une anomalie d'un des gènes du MMR (système de réparation des mésappariements de l'ADN). A titre d'exemple, ces gènes codent pour le récepteur type 2 du Transforming Growth Factor (TGF β). Dans une cellule saine, le TGF β contrôle la prolifération ainsi que la différenciation cellulaire. Dans une cellule cancéreuse, les taux de TGF β sont augmentés via une mutation (3).

II.2 Principales voies de signalisation dans la carcinogénèse colique

Les mutations de trois différentes classes de gènes ont été décrites dans les processus de la carcinogénèse colorectale à savoir les oncogènes (Ras par exemple), les gènes de réparation des erreurs de l'ADN et les gènes suppresseurs de tumeurs.

II.2.a Voie APC/ β caténine

Le gène APC est un gène suppresseur de tumeur qui code pour une protéine APC à multiples fonctions, sa fonction principale étant d'exercer un contrôle négatif du taux et de l'activité de la β caténine. En effet, en l'absence de signal mitotique, la protéine APC forme un complexe cytoplasmique avec la β caténine, l'axine et une sérine-thréonine glyco-gène-kinase (GSK 3 β). La GSK 3 β permet la dégradation de la β caténine via le protéasome. Lorsqu'il y a activation du proto-oncogène WNT, la GSK 3 β est inhibée et la β caténine s'accumule dans le cytoplasme et forme un complexe avec le facteur de transcription TCF 4. Ce complexe est alors transloqué dans le noyau où il y a transcription des gènes qui permet la prolifération cellulaire dont l'oncogène c-MYC. Au cours de la prolifération maligne, le complexe β caténine-TCF 4 est activé de manière automatique conduisant à la prolifération des cellules épithéliales coliques vers la surface des cryptes intestinales qui deviennent alors des cryptes aberrantes, premières lésions pré-néoplasiques (Figure 1) (4).

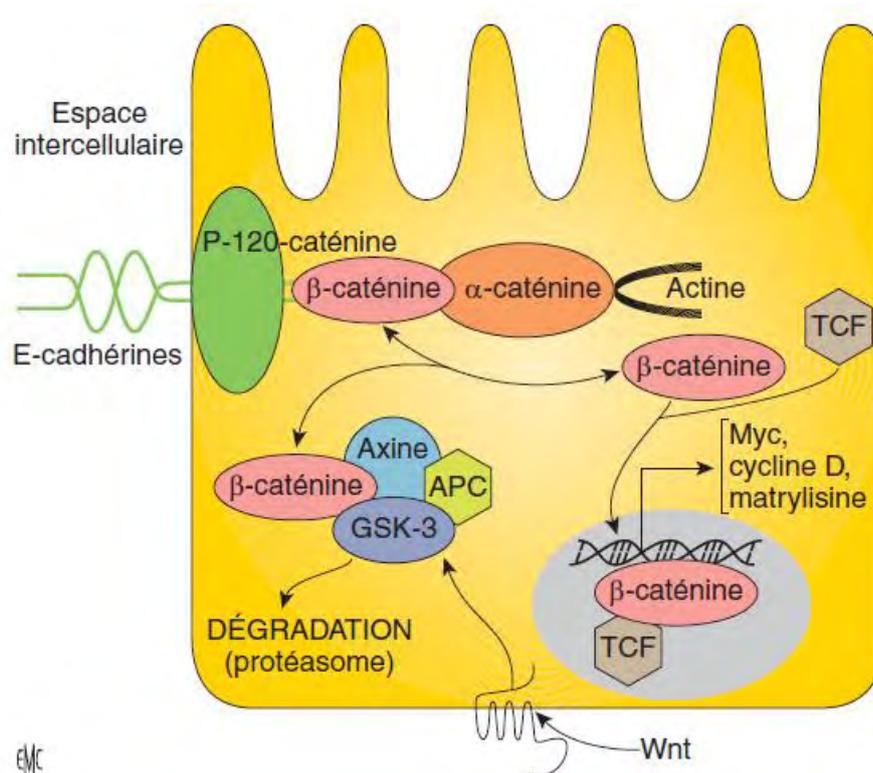


Figure 1 : Voie APC/ β caténine (4)

II.2.b Voies RAS/MAPK et PI3K/AKT

Ces 2 voies de signalisation intracellulaires découlent de l'activation de l'EGF-r (*Epidermal Growth Factor receptor*), récepteur à activité tyrosine kinase. Les récepteurs tyrosine kinase sont activés après liaison d'un ligand (*Epidermal Growth Factor, EGF*) avant dimérisation du récepteur, autophosphorylation de multiples tyrosines et recrutement de protéines sur les tyrosines phosphorylées. Cela conduit à activer différentes voies de signalisation : voie RAS/MAPK impliqué dans le phénomène prolifératif et PI3Kinase impliqué dans le phénomène de survie cellulaire s'opposant à l'apoptose.

La famille des gènes RAS comprend trois groupes : HRAS, NRAS, KRAS. Ces gènes codent pour des protéines de 21 000 daltons d'où leur nom p21. Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases et jouent un rôle important dans la transmission de signaux extracellulaires provenant des récepteurs membranaires vers le noyau, amenant à la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation, de la migration cellulaire ainsi que de l'angiogenèse. Les protéines RAS jouent un rôle d'« interrupteur » dans les différentes voies de signalisation et oscillent entre 2 états : actif lorsqu'elles sont liées au Guanosine Triphosphate (GTP) et inactif lorsqu'elles sont liées au Guanosine DiPhosphate (GDP) (Figure 2).

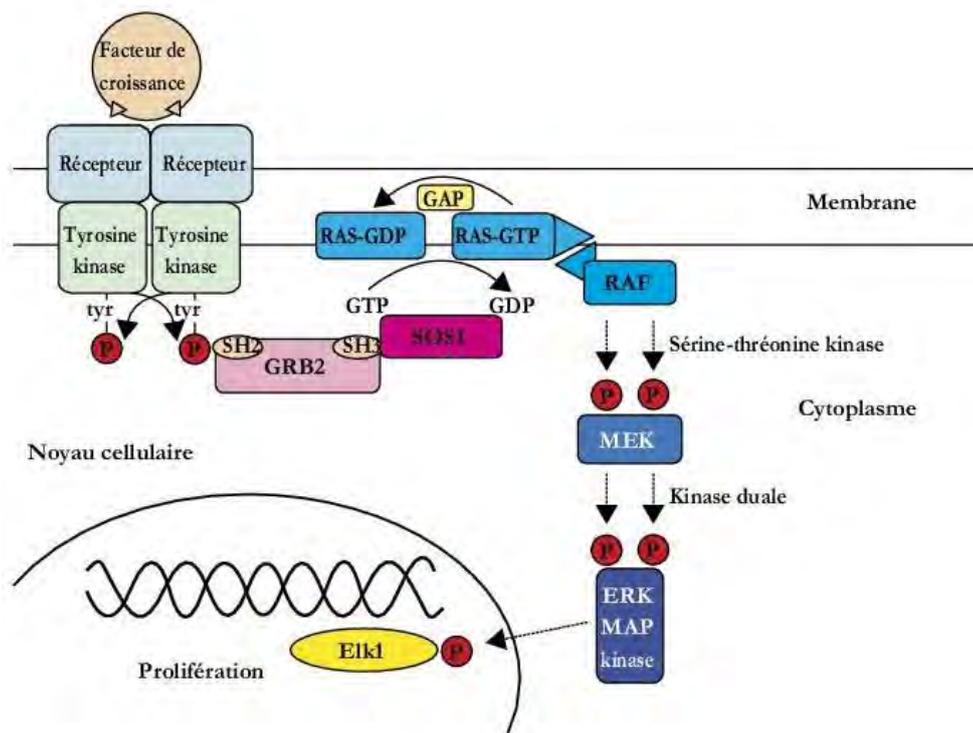


Figure 2 : Voies RAS/MAPkinases (4)

KRAS est un des gènes oncogènes les plus fréquemment activé dans les tumeurs. En effet, une mutation non-sens du gène KRAS entraîne une accumulation de la forme active de la protéine RAS (lié au GTP) ainsi qu'une altération de l'activité GTPase (passage du GTP au GDP) de cette protéine. Une mutation de KRAS est observée dans plus de 50% des cancers colorectaux sporadiques et survient essentiellement dans les cancers LOH+. La mutation KRAS est un événement précoce dans la carcinogénèse puisqu'elle apparaît à une même fréquence dans les cancers et les adénomes de plus de 1 cm. Elle est également observée dans la muqueuse colique normale et il semblerait que la dysplasie n'apparaisse que lorsque la mutation de KRAS est associée à d'autres mutations (notamment mutation du gène APC).

Les phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) sont des kinases impliquées dans la voie de signalisation AKT : cette voie jouant de nombreux rôles, notamment dans les processus de prolifération cellulaire, d'apoptose et d'adhésion cellulaire. Des mutations activatrices des gènes codant les PI3K sont rapportés dans environ 1/3 des cancers colorectaux. La voie AKT peut être activée soit directement par activation de l'EGF-R soit via la protéine RAS. Il existe donc un lien étroit entre les 2 voies de signalisation (MAPK et AKT) (4).

II.2.c Voie du TGF β

Le TGF β se lie avec le récepteur type II du TGF β qui phosphoryle le récepteur type I du TGF β . Il se forme alors un complexe protéique avec le récepteur type I du TGF β qui phosphoryle SMAD 2. SMAD 2 et SMAD4 sont des protéines codées par deux gènes suppresseurs de tumeurs et situés sur le chromosome 18. SMAD2 et SMAD4 forment

ensemble un hétérodimère pouvant être transloqué dans le noyau et induisant la transcription de gènes inhibant le cycle cellulaire (notamment le gène MTS 2). Dans 25% des cancers colorectaux, on retrouve des mutations inactivatrices des gènes codant pour les protéines SMAD 2 et SMAD 4 (Figure 3).

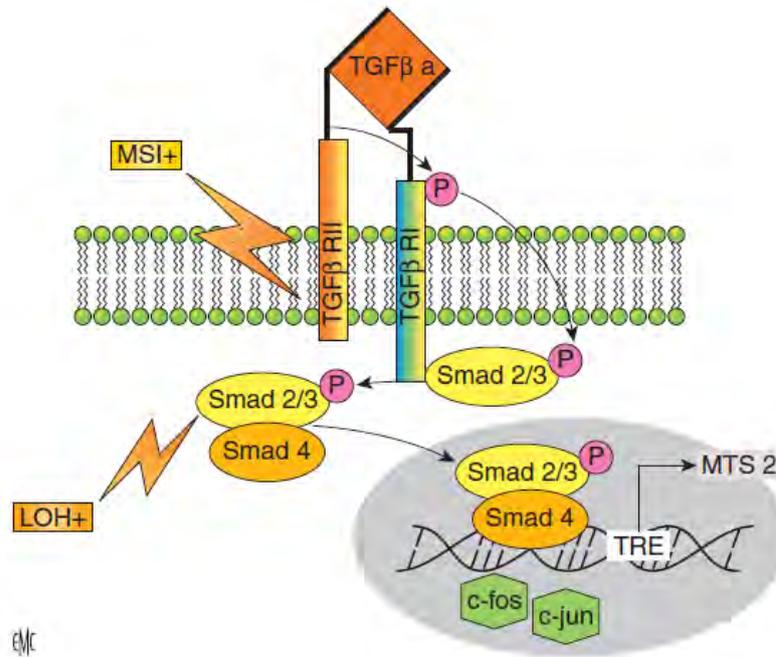


Figure 3: Voie du TGF β (4)

II.2.d Voie p53

Le gène suppresseur de tumeur Tp53 code pour la protéine p53 qui présente de nombreux rôles. En effet, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1 en cas de lésions de l'ADN en induisant la transcription du gène inhibiteur du cycle cellulaire CIP/WAF1 afin de permettre les réparations de l'ADN avant la division cellulaire. De plus, la protéine p53 agit en induisant la transcription du gène pro-apoptotique BAX si les lésions sur l'ADN sont trop importantes pour être réparées, ce qui déclenche quasi instantanément l'apoptose. On observe des mutations du gène TP53 dans près de la moitié des cancers colorectaux, ces mutations étant un facteur de mauvais pronostic voire de chimiorésistance (Figure 4).

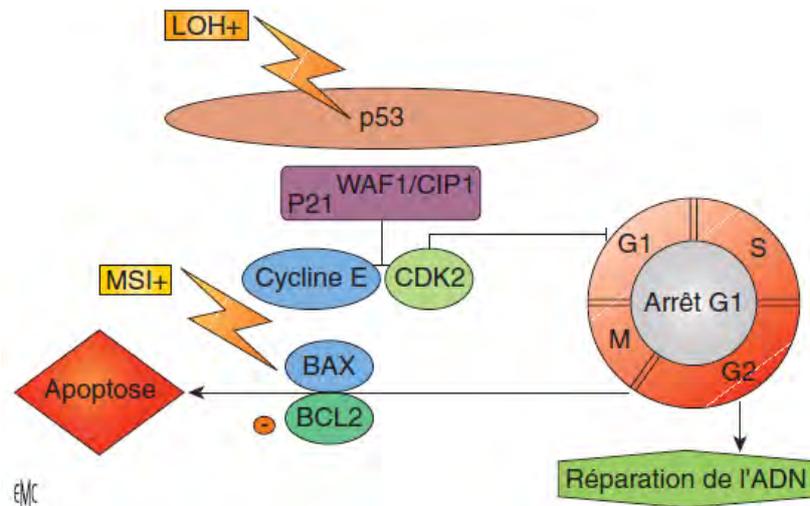


Figure 4 : Voie p53 (4)

II.3 Syndromes de prédisposition génétique

On compte deux syndromes de prédisposition génétiques, représentant 3% des cancers colorectaux.

II.3.a Polypose adénomateuse familiale

Dans la Polypose adénomateuse familiale (PAF), il s'agit de mutations du gène APC de transmission autosomique. Les mutations peuvent concerner différents niveaux du gène APC. Or, il existe une corrélation entre le niveau de mutations sur le gène et le phénotype de la maladie.

D'un point de vue sémiologique, la maladie se caractérise par la présence de plusieurs centaines d'adénomes coliques qui apparaissent tôt dans l'âge (10-12 ans) et se transforment en cancers avant l'âge de 40 ans. Ces cancers sont tous de phénotype LOH+ et représentent environ 1% des cancers du côlon. Une enquête familiale et génétique devra être réalisée chez tous les sujets à risque car les symptômes peu spécifiques et leur survenue bien souvent tardive n'éclaire pas sur le diagnostic. Quelquefois, des lésions extracoliques apparaissent et sont variables d'un sujet à l'autre (lésions bénignes de la rétine, kystes épidermoïdes, tumeurs desmoides de la paroi abdominale, adénomes duodénaux...).

Chez certains patients présentant une PAF, une mutation du gène MYH a été mise en évidence sans mutation du gène APC. Le gène MYH appartient au système de réparation BER (*Base Excision Repair*), la transmission de cette mutation se fait selon un mode autosomique récessif (4,5).

II.3.b Syndrome de Lynch

Le syndrome *Hereditary Non Polyposis Colon Cancer* (HNPCC) ou syndrome de Lynch est dû à une mutation constitutionnelle sur l'un des gènes MMR (système de réparation des

erreurs de l'ADN suivant la duplication), généralement Hmsh2. La transmission se fait selon un mode autosomique dominant. Ce syndrome engendre la formation de polypes dans la paroi du côlon mais pas en aussi grand nombre que dans la PAF. Les patients ont un risque cumulé de 80% pour les hommes et 50% pour les femmes de développer un cancer du côlon avant l'âge de 80 ans. Ces cancers sont toujours de phénotype MSI+ et représentent environ 3% des cancers du côlon. Chez un patient atteint d'un syndrome de Lynch, d'autres tumeurs à l'extérieur du côlon peuvent apparaître notamment des tumeurs épithéliales (dont endométriales), ovariennes ou gastriques (4,6).

III. SUJETS A RISQUE ET FACTEURS DE RISQUE

III.1 Sujets à risque très élevé de cancer colorectal

Dans environ 5% des cas, le cancer colorectal se développe dans un contexte de maladies héréditaires. Un âge inférieur à 50 ans au moment du diagnostic, des antécédents tumoraux personnels ainsi qu'une multiplication familiale de cancers doivent faire évoquer une prédisposition familiale et un arbre généalogique devra être réalisé chez chaque patient. La polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Lynch sont les deux maladies identifiées à ce jour comme étant héréditaires et très à risque de développer un carcinome (3).

III.2 Sujets à risque élevé de cancer colorectal

III.2.a Antécédents personnels et familiaux d'adénome colorectal

Le risque de développer un carcinome est plus élevé chez les patients présentant un adénome de plus d'un centimètre (multiplié par 3,6) et chez les patients présentant des adénomes multiples (multiplié par 6,6) (3).

Lorsqu'un parent du 1^{er} degré a eu un polype adénomateux, il a été rapporté une augmentation du risque de développer un polype chez les descendants. En raison de la transformation adénome/adénocarcinome, il est conseillé de dépister et surveiller régulièrement (coloscopie annuelle à partir de la puberté) un sujet chez qui un parent du premier degré a présenté un adénome. Une fois les polypes apparus, une colectomie totale devra être envisagée.

III.2.b Antécédents familiaux de carcinome colorectal

Un parent de premier degré atteint de cancer colorectal expose chez le descendant à un risque élevé de développer un carcinome par rapport à la population générale. Le risque relatif est de 2 pour un parent atteint, et passe de 2,8 à 5,7 lorsqu'il existe deux parents atteints voire plus (fratrie). Cela concerne environ 10 à 15% de la population (3).

III.2.c Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

La rectocolite hémorragique est corrélée à un risque relatif de 1,7 à 2,5 de développer un cancer colorectal. Ce risque varie selon plusieurs facteurs à savoir l'étendue de la rectocolite, l'âge du patient au moment du diagnostic, et l'ancienneté de la maladie. Plus la maladie est apparue il y a longtemps, plus le risque de cancer est important.

La maladie de Crohn expose à un risque de cancer colorectal qui est toutefois moins net que la rectocolite hémorragique. Cependant, les sujets atteints de maladie de Crohn sont à surveiller étroitement (tout comme ceux atteints d'une rectocolite) par la recherche à l'endoscopie d'une dysplasie (7).

III.2.d Cancers gynécologiques

Certaines femmes atteintes d'un cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre présentent un risque élevé de développer un cancer colorectal. Ce risque est d'autant plus important lorsque le diagnostic a été établi avant 45 ans et quand la maladie date déjà depuis plus de 10 ans. Pour les cancers de l'ovaire ou de l'endomètre, le risque relatif de cancer colorectal est de 1,5 tandis que pour les cancers du sein il est de 1,1 (il passe à 2 lorsque le cancer est diagnostiqué avant 45 et date depuis plus de 10 ans) (3).

IV. **PHYSIOPATHOLOGIE**

IV.1 **Lésions préneoplasiques**

IV.1.a Foyers de cryptes aberrantes

Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) sont des lésions microscopiques de la muqueuse colique définies par la chromoendoscopie à l'aide du bleu de méthylène objectivant un aspect élargi des cryptes avec augmentation de l'espace intercryptique. Ces foyers sont classés en deux types : dysplasiques (pourront évoluer en cancer plus tard) et hyperplasiques (ne possèdent pas de caractère malin). La plupart de ces lésions sont observées au niveau du côlon distal (côlon descendant, sigmoïde et rectum). Dans les FCA, le gène KRAS est très fréquemment muté alors qu'il y a un faible taux de mutation du gène APC (environ 5%). En revanche, chez les patients atteints de PAF, on retrouve dans les FCA 100% de mutations du gène APC et peu de mutations du gène KRAS. Globalement des altérations génomiques sont retrouvées dans un quart des FCA. Chez les patients atteints d'un cancer du côlon, les FCA sont moins nombreux que chez les patients atteints de PAF mais plus nombreux que dans la muqueuse colique saine (4).



Figure 5 : Foyer de cryptes aberrantes (8)

IV.1.b Polypes

Un polype est une excroissance développée sur une muqueuse. Cette expression est utilisée à tort dans le langage courant pour désigner une lésion qui précède le cancer; c'est le terme d'adénome qu'il faudrait utiliser. Soixante-dix à 75% des polypes sont susceptibles d'évoluer en carcinome (polypes adénomateux), les 25-30% restant n'évolueront jamais en carcinome.

Les polypes adénomateux sont répartis en trois types selon une classification anatomopathologique se basant sur le contingent villositaire: adénomes tubuleux, adénomes tubulovilleux et adénomes villositaires. Parmi les polypes non néoplasiques, on retrouve principalement les polypes hyperplasiques qui ne pourront pas être différenciés des polypes adénomateux par simple endoscopie mais qui devront être analysés après résection (4).

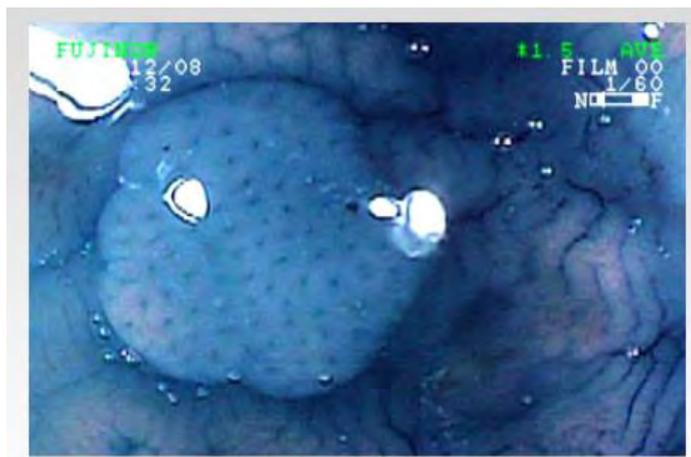


Figure 6 : Polype (8)

IV.1.c Adénomes

Les adénomes sont des tumeurs bénignes glandulaires correspondant à un foyer circonscrit de dysplasie. Par définition, un adénome est donc une dysplasie. Selon

l'importance des anomalies cellulaires (nucléaires et cytoplasmiques) et architecturales, l'adénome peut être une dysplasie de bas grade ou de haut grade. Un adénome est une tumeur néoplasique bénigne, précurseur d'une tumeur néoplasique maligne, le carcinome colorectal.

Les adénomes peuvent être classés selon leur aspect macroscopique en :

- adénomes plans, à peine visibles sur la muqueuse
- adénomes polyplôïdes (ou polypes adénomateux)

Seulement 5% des polypes adénomateux évoluent vers le carcinome. L'apoptose est le principal mécanisme permettant aux polypes adénomateux de régresser. Les facteurs qui influencent le plus cette transformation maligne sont la taille, la présence d'une composante vilieuse et le degré de dysplasie (haut grade ou bas grade). Plus la taille de l'adénome polyplôïde est importante, plus la transformation maligne sera importante. De même, les adénomes vilieux sont plus à risque de se transformer en carcinome que les autres.

Les polypes adénomateux laissés en place exposent à un taux cumulé de cancer colorectal de 25% à 5 ans. La durée moyenne de la séquence adénome-cancer est estimée à une dizaine d'années (4).



Figure 7 : Polype adénomateux (8)

IV.2 Cancers in situ

Lorsque la prolifération cellulaire dépasse la membrane basale et envahit la muqueuse, le cancer est dit *in situ* (Figure 5): il n'y a pas de vaisseaux lymphatiques dans la muqueuse et donc pas de risque de développer des métastases à ce niveau.

La majorité des cancers colorectaux dérivent d'adénomes (94% des cancers colorectaux). Pour se transformer en carcinome, l'adénome subit de multiples

modifications : architecturales au niveau de l'épithélium des glandes (stratification, plissement, bourgeonnement), nucléaires (anomalies des mitoses, anisonucléose), cytoplasmiques (perte de la mucosécrétion). Par la suite, il y a effraction de la membrane basale des glandes aboutissant à l'invasion du chorion muqueux (couche conjonctive profonde de la muqueuse colique). Le foyer d'adénocarcinome s'étend ensuite et atteint la musculaire muqueuse. On parle d'adénocarcinome invasif lorsque les lésions dépassent la musculaire muqueuse.

Les adénocarcinomes sont majoritaires dans les processus de cancérogénèse colique, les carcinomes épidermoïdes (tumeurs malignes développées au dépens d'un épithélium malpighien) ne représentent que 0,1% des cancers coliques et sont parfois mixtes (épidermoïdes et glandulaires). Parmi les autres carcinomes, on retrouve les lymphomes non hodgkiniens (2% des tumeurs coliques), léiomyosarcomes (affectent plus souvent le rectum que le côlon) (4).

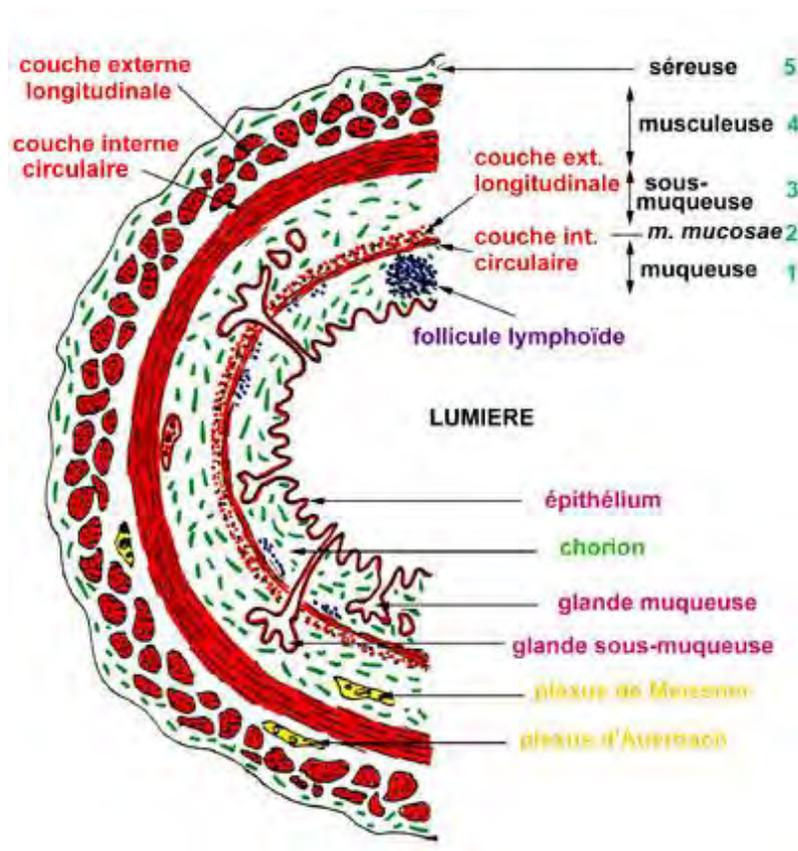


Figure 8 : Schéma général de la paroi intestinale (9)

IV.3 Extension locorégionale et à distance

IV.3.a Extension locale et régionale

Les différentes couches de la muqueuse colique sont progressivement atteintes. L'extension transversale (ou circonférentielle) conduit à une tumeur circulaire qui à

l'extrême forme une sténose obstructive. Dans l'extension longitudinale (ou en profondeur), la tumeur suit la direction d'un rayon, le centre de la roue étant le centre de la lumière digestive.

L'extension régionale se fait vers le péritoine mais aussi vers les organes de voisinage soit de manière continue soit de manière discontinue. La diffusion péritonéale est rapide et atteint principalement le grand Epiploon, le cul de sac de Douglas ainsi que le péritoine diaphragmatique.

IV.3.b Extension ganglionnaire ou lymphatique

Le risque d'envahissement lymphatique n'apparaît qu'à partir d'atteinte de la sous-muqueuse. L'extension ganglionnaire se fait de proche en proche sans sauter de relais dans la majorité des cas (97%), envahissant les ganglions épicoliques et paracoliques puis les ganglions intermédiaires et les principaux. Le nombre de ganglions atteints devant le nombre de ganglions examinés devra être précisé car cela a une forte valeur pronostique.

IV.3.c Extension à distance ou métastatique

Les cellules tumorales sont capables de détruire les capillaires sanguins et entrer dans la circulation sanguine, c'est le phénomène d'intravasation. Une fois dans la circulation sanguine, ces dernières peuvent se fixer au niveau de la paroi de l'endothélium vasculaire de certains organes et y adhérer. Il s'en suit une réaction d'hémostase (agrégation plaquettaire sur les cellules tumorales, dépôt de fibrine, afflux de polynucléaires neutrophiles). Les polynucléaires vont ensuite ressortir du vaisseau sanguin entraînant avec eux les cellules tumorales qui se retrouvent désormais dans l'organe. On parle de phénomène d'extravasation. Une fois dans l'organe, les cellules tumorales prolifèrent, il y a apparition d'une nouvelle tumeur à distance de la tumeur primitive appelé métastase. Les principales localisations des métastases dans le cancer colorectal sont (3) :

- Péritonéales : les tumeurs colorectales peuvent atteindre le péritoine dès qu'elles ont franchi la séreuse péritonéale ;
- Hépatiques : les cellules tumorales suivent les veines de drainage et atteignent la veine porte. Le foie est le principal site métastatique pour ces tumeurs. Au moment du diagnostic de carcinome colorectal, 15 à 20% des patients présentent déjà des métastases hépatiques ;
- Pulmonaires : les cellules tumorales y parviennent en empruntant les veines iliaques puis la veine cave inférieure ou via le filtre hépatique. Les métastases pulmonaires sont rarement isolées (moins de 1% des cas) ;
- Les métastases cérébrales ou osseuses sont encore plus rares.

IV.4 Classification

Il semblerait que la classification internationale *Tumor Nodes Metastasis* (TNM) soit la meilleure classification histopronostique et de loin la plus utilisée. En effet, cette classification prend en compte 3 critères :

➤ **Taille et profondeur de la tumeur primitive**

T0 : Carcinome in situ, tumeur intraépithéliale ou envahissant la muqueuse sans extension à la sous-muqueuse

T1 : Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser

T2 : Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser

T3 : Tumeur envahissant, à travers la sous-muqueuse, la sous-séreuse sans atteindre le revêtement mésothélial et le tissu péricolique non péritonéalisé

T4 : Tumeur perforant le péritoine viscéral et/ou envahissant les organes de voisinage

➤ **Atteinte ou non des ganglions lymphatiques et nombre de ganglions atteints**

Après prélèvement, les ganglions lymphatiques sont analysés au microscope pour observer s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses. Si aucun ganglion n'est atteint, le cancer est resté localisé. Moins il y a de ganglions atteints et meilleures seront les chances de guérison.

N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : Métastase dans un à trois ganglions lymphatiques régionaux

N2 : Métastase dans quatre ou plus ganglions lymphatiques régionaux

➤ **Présence ou non de métastases autres que dans les ganglions lymphatiques**

Lors du diagnostic de la tumeur primitive, un bilan d'extension est réalisé afin de savoir s'il y a présence ou non de métastases.

M0 : Absence de métastases

M1 : Présence de métastases (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considéré comme M1)

Les stades selon la classification TNM :

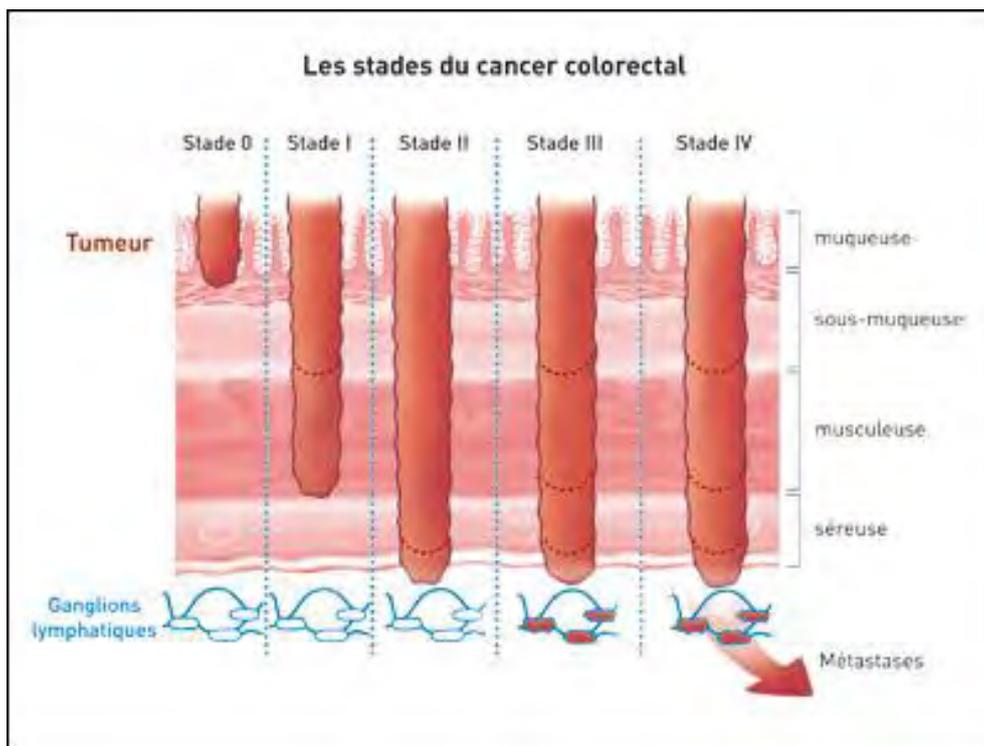


Figure 9 : Stades du cancer colorectal (10)

La classification TNM est associée au grade histologique, la classification en stade est plus synthétique (1) (3) (10).

➤ **Stade 0 : T0 N0 M0**

La tumeur est *in situ*, c'est à dire qu'elle est très superficielle et n'envahit pas la sous-muqueuse ; il n'y a ni ganglions lymphatiques atteints ni métastases

➤ **Stade I : T1 N0 M0, T2 N0 M0**

La tumeur envahit la sous-muqueuse ou la musculéuse de la paroi du côlon ou du rectum ; les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase à distance

➤ **Stade II : T3 N0 M0, T4 N0 M0**

Les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum ; aucun ganglion lymphatique n'est atteint et il n'y a pas de métastase

➤ **Stade III : T1T2 N1N2 M0, T3 N1N2 M0, T4 N1N2 M0**

Les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur

➤ **Stade IV : tout T, tout N, M1**

Le cancer s'est étendu au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacements ou des organes éloignés, généralement le foie ou les poumons.

V. DIAGNOSTIC DU CANCER DU COLON

V.1 Signes cliniques

Le diagnostic de cancer colique est réalisé dans plus de 71% des cas devant des symptômes, le reste se fait chez un patient asymptomatique dans le cadre d'une démarche de dépistage. Parmi les symptômes, on retrouve (11,12) :

- Les douleurs abdominales : vagues, localisées au niveau colique, évoluant par crises d'aggravation progressive, cédant par une débâcle de selles ou de gaz. Ces douleurs abdominales sont le plus souvent révélatrices d'un cancer du côlon droit.
- Les troubles du transit : diarrhée rebelle, constipation inhabituelle, alternance diarrhée constipation. Une modification récente du transit intestinal doit retenir l'attention et nécessite une exploration.
- Les hémorragies intestinales basses : méléna (expulsion de sang noir dans les selles), rectorragie (expulsion de sang rouge dans les selles). Le méléna est révélateur d'une lésion en amont de l'angle colique droit tandis que la rectorragie n'est pas localisatrice. Il faut retenir que toute hémorragie intestinale basse, même en présence d'une pathologie proctologique, nécessite une exploration.
Les troubles du transit et les hémorragies intestinales basses signent le plus souvent un cancer du côlon gauche.
- Une altération de l'état général : anorexie (perte d'appétit), asthénie (fatigue générale), amaigrissement (perte d'au moins 5% du poids).
- Une anémie ferriprive : la découverte d'une anémie impose la recherche d'un cancer colorectal chez l'homme et chez la femme (après 50 ans et en l'absence d'un syndrome gynécologique évident).
- Dans des cas plus rares, le diagnostic est posé devant des complications : occlusion digestive, péritonite (perforation), métastases hépatiques, pulmonaires... Dans le cas de métastases hépatiques, on retrouve comme symptômes une hépatomégalie avec hépatalgie, ictère ou ascite. Des douleurs thoraciques et une dyspnée sont révélatrices de métastases pulmonaires.

V.2 Examens complémentaires

Faute d'être accessible à l'examen clinique, le diagnostic de cancer colorectal repose sur des examens complémentaires qui ont pour but de localiser la tumeur, d'en faire la preuve anatomo-pathologique (adénocarcinome le plus souvent) et d'en préciser au mieux l'extension.

V.2.a Coloscopie

La coloscopie est l'examen diagnostique de référence du cancer colorectal et est réalisé en première intention chez les patients présentant des antécédents familiaux. La coloscopie est l'examen visuel de la muqueuse colique (la longueur du tube digestif exploré est de 1m50) à l'aide d'un coloscope. Le coloscope est pourvu d'une source de lumière froide couplée à un système optique (fibres optiques ou caméra vidéo), et de plusieurs canaux permettant d'insuffler de l'air, d'aspirer l'eau ou de laver, de faire passer des instruments pour les prélèvements de petits morceaux de muqueuse ou des instruments à visée thérapeutique.

L'examen se déroule sous anesthésie générale de courte durée (dite « de confort ») après avoir vidé la totalité de l'intestin de ses matières fécales (régimes sans résidus 3 à 5 jours avant, préparation colique la veille au soir de l'examen). Le coloscope est introduit via l'anus, de l'air est insufflé progressivement pour décoller les parois et remonter dans l'intestin. L'examen visuel des parois coliques se fait lors du retrait progressif du coloscope. Au cours de l'examen des lésions suspectes peuvent être biopsiées afin d'être analysées par la suite, les polypes de taille accessible peuvent être éliminés au moment de la coloscopie. Les polypes trop gros seront enlevés au cours d'une laparoscopie. La principale complication de la coloscopie est la perforation, elle est rare (0.15 à 0.36% des sujets explorés), mortelle (dans 0.03% des cas) et survient le plus souvent sur un côlon pathologique.

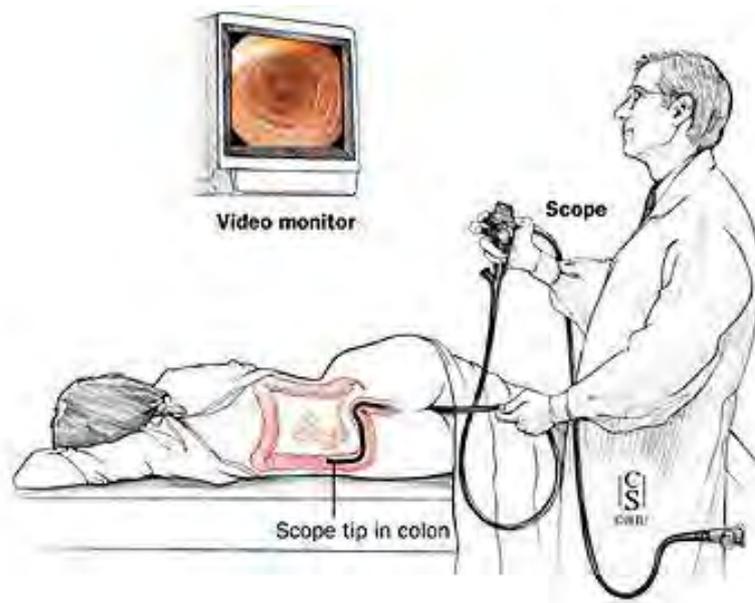


Figure 10 : Coloscopie (13)

La sigmoïdoscopie est un examen plus rapide mais moins complet qui utilise un coloscope plus court et qui permet l'exploration du rectum et du côlon sigmoïde, soit 60 cm de tube digestif. Elle est proposée pour le dépistage des tumeurs rectosigmoïdiennes mais est peu utilisée car la découverte d'une lésion dans cette région nécessitera par la suite la réalisation d'une coloscopie totale (3,11).

V.2.b Lavement baryté

Le lavement avec produit de contraste (baryte) est un examen radiologique du côlon. Cet examen est effectué par le radiologue, une canule est glissée dans le rectum et du baryum y est introduit jusqu'à ce que l'intégralité du côlon gauche soit opacifié. Dès lors, de l'air est insufflé de manière à réaliser un examen dit de double contraste. Une bonne détection des lésions exige que toutes les parois du côlon soient uniformément opacifiées (recouvertes de produit de contraste) et ainsi rendus visibles aux rayons. Pour se faire, le patient doit être coopérant et changer de position afin de permettre l'opacification de tout le côlon. De plus, à chaque cliché il faut que le patient bloque sa respiration afin que l'image radiologique à la fin soit la plus nette possible.

Comme pour la coloscopie, le lavement baryté nécessite une absence de matières fécales dans le côlon afin que les lésions soient rendues visibles. Un régime sans résidus est débuté 3 jours avant l'examen, une préparation colique à base de polyéthylènes glycols (Klean-Prep®, Fortrans®) est réalisée la veille au soir de l'examen entraînant la vacuité colique. Les perforations sont encore plus rares que pour la coloscopie mais plus graves en raison de la présence de baryte dans la cavité péritonéale. Sa place dans le diagnostic s'est beaucoup restreinte, le lavement baryté ne permet pas d'analyse histologique des lésions visualisées et concerne actuellement les situations dans lesquelles la coloscopie a été incomplète ou ne peut être réalisée (insuffisance respiratoire ou cardiaque sévère, anévrisme volumineux de l'aorte abdominale...) (3).

V.2.c Coloscopie virtuelle

La coloscopie virtuelle appelée aussi coloscanner correspond à la reconstitution virtuelle du côlon à partir d'un examen tomodensitométrique (TDM). Elle nécessite la même préparation qu'une coloscopie classique (à savoir régimes sans résidus et préparation colique), mais est réalisée sans anesthésie. Le côlon est distendu par de l'air ou du CO₂ via une sonde rectale. Le volume de gaz insufflé varie, mais est généralement inférieur à 2 litres. Puis une série de clichés tomodensitométriques est réalisée par un scanner en quelques secondes. Une représentation en 3D du côlon est faite postérieurement à l'examen.

Cette technique présente des avantages certains pour le patient (rapidité, examen moins invasif) mais limités pour le spécialiste (si des lésions sont détectées, impossibilité de les biopsier pour les analyser ou de détruire d'éventuels polypes, nécessité par la suite de recourir à la coloscopie classique). La coloscopie reste donc l'examen de référence dans le diagnostic du cancer colorectal. Toutefois, il semblerait que la coloscopie virtuelle ait supplanté le lavement baryté quand l'état du patient ne permet pas une coloscopie classique (3).



Figure 11 : Polype vu par coloscopie virtuelle (14)

V.2.d Bilan d'extension

Une fois le diagnostic de cancer colorectal posé, un bilan d'extension est nécessaire pour d'une part annoncer le stade précis du cancer et d'une autre part adapter la prise en charge thérapeutique. Ces examens ont une valeur pronostique ou de référence pour la surveillance ultérieure. Le bilan pré-thérapeutique standard associe une radiographie thoracique (pour la mise en évidence de métastases pulmonaires) ainsi qu'une échographie abdominale (pour la mise en évidence de métastases hépatiques). A la découverte du diagnostic, environ 25% des cancers colorectaux présentent des métastases notamment hépatiques (1).

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Afin d'en simplifier la tâche, nous avons décidé de ne présenter que la prise en charge thérapeutique des cancers coliques.

VI.1 Chirurgie

L'exérèse chirurgicale complète de la tumeur et des ganglions est le seul traitement à prétention curative des cancers coliques. L'objectif de la chirurgie est d'enlever la tumeur colique en retirant des portions de côlon sain (au moins cinq centimètres de part et d'autre de la tumeur) et d'effectuer un curage ganglionnaire satisfaisant. Suivant la localisation de la tumeur (côlon droit, côlon gauche, côlon sigmoïde), le chirurgien réalise respectivement une hémicolectomie droite, hémicolectomie gauche, sigmoïdectomie ou bien une colectomie totale (plus rare). La qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique de récurrence locale et de survie. Après avoir retiré la partie du côlon atteinte, le chirurgien réalise une anastomose c'est à dire qu'il relie les deux parties du côlon restant. Ceci permet de rétablir

la continuité digestive. Une stomie, raccordement du tube digestif (intestin grêle ou côlon) à la peau, est parfois nécessaire.

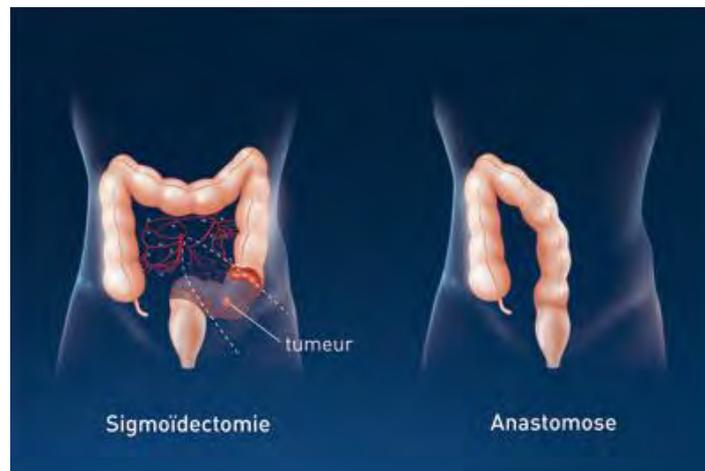


Figure 12 : Sigmoidectomie et anastomose (15)

L'exérèse tumorale nécessite une préparation colique du patient afin de vider le côlon des matières fécales. Aussi un régime sans résidus et sans fibres est à débiter 7 jours avant l'intervention, dans les 36 heures avant l'intervention le patient se contentera d'une alimentation liquide stricte. Des études récentes ont montrés que cette préparation n'est pas indispensable. En effet, elle est de moins en moins réalisée.

L'antibioprophylaxie (le plus souvent Céfazoline + Clindamycine ou 5-nitroimidazolé par voie parentérale) (16) est nécessaire dans l'exérèse colique : en effet, elle diminue les complications pariétales immédiates et infectieuses abdominales ainsi que la mortalité après chirurgie digestive. L'antibiotique est administré au moins ½ heure avant l'intervention. La première dose est habituellement le double de la dose usuelle. Des réinjections opératoires sont réalisées toutes les deux demi-vies de l'antibiotique, à une dose similaire à la dose initiale ou de la moitié de la dose initiale.

Tout ce qui est retiré lors de l'intervention chirurgicale est envoyé dans un service d'anatomopathologie dans le but d'être analysé. Le médecin spécialiste observe à l'œil nu puis au microscope les tissus prélevés afin de déterminer jusqu'où les cellules tumorales se sont propagées. Il vérifie entre autre que les marges de colon sain enlevées avec la tumeur sont suffisantes. Enfin, c'est grâce à cet examen anatomopathologique qu'est défini le stade du cancer.

VI.2 Les anti-métabolites

VI.2.a Antagonistes pyrimidiques

➤ 5-fluorouracile ou 5-FU

Le 5-FU, anticancéreux le plus prescrit au monde, est administré par voie IV. Lors de sa distribution dans l'organisme, le 5-FU pénètre dans la cellule grâce à un mécanisme de

transporteurs saturables (ABCC4, ABCG2, SLC22A7) (17). Afin d'aboutir à son action cytotoxique, il suit trois voies métaboliques :

- Il est transformé en 5-fluoro-desoxy-uridinemonophosphate (FdUMP) qui inhibe la Thymidylate Synthétase (TS). Cette enzyme est nécessaire à la formation de l'ADN car elle transforme le desoxy uridine monophosphate (dUMP) en desoxy thymidine monophosphate (dTMP). Cette inhibition compétitive de la TS par le FdUMP est d'autant plus forte si la cellule est riche en folates réduits (ex : méthylène tétrahydrofolates). Si on administre à un patient de l'acide folinique, cela revient à lui administrer des folates réduits, cela stabilise la liaison du FdUMP à la TS et donc augmente l'activité cytotoxique du 5-FU (Figure 13).
- L'action cytotoxique du 5-FU par les deux autres voies métaboliques est moins bien démontrée. L'une des voies consiste à l'incorporation du *5-Fluorouridine Triphosphate* (5-FUTP) dans les trois catégories d'ARN (ribosomal, transfert et messenger). L'autre voie, traite de l'incorporation du *5-Fluorodesoxyuridine Triphosphate* (5-FdUTP) au niveau de l'ADN.

Une grande proportion (60 à 90%) du 5-FU est métabolisée sous l'action de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en 5-fluorodihydrouracile (5-FUH2). Au niveau hépatique, une deuxième enzyme, la dihydropyrimidase catabolise le 5-FUH2 en *acide 5-fluororéidopropionique* (5-FUPA). Puis une troisième enzyme, la β -uréidopropionase, transforme le 5-FUPA en *α -Fluoro- β -Alanin* (FBAL) et en urée. Le FBAL peut ensuite être converti en fluoroacétate, véritable poison du cycle de Krebs, responsable de la neurotoxicité ainsi que de la cardiotoxicité du 5-FU.

Dix à 15 % du 5-FU est éliminée de façon inchangée dans les urines quand 80 % subit un métabolisme hépatique.

L'administration par voie orale du 5-FU est impossible, car la DPD se trouve en quantité importante dans les entérocytes : le 5-FU subit alors un effet de 1^{er} passage entérique limitant de manière très importante sa biodisponibilité.

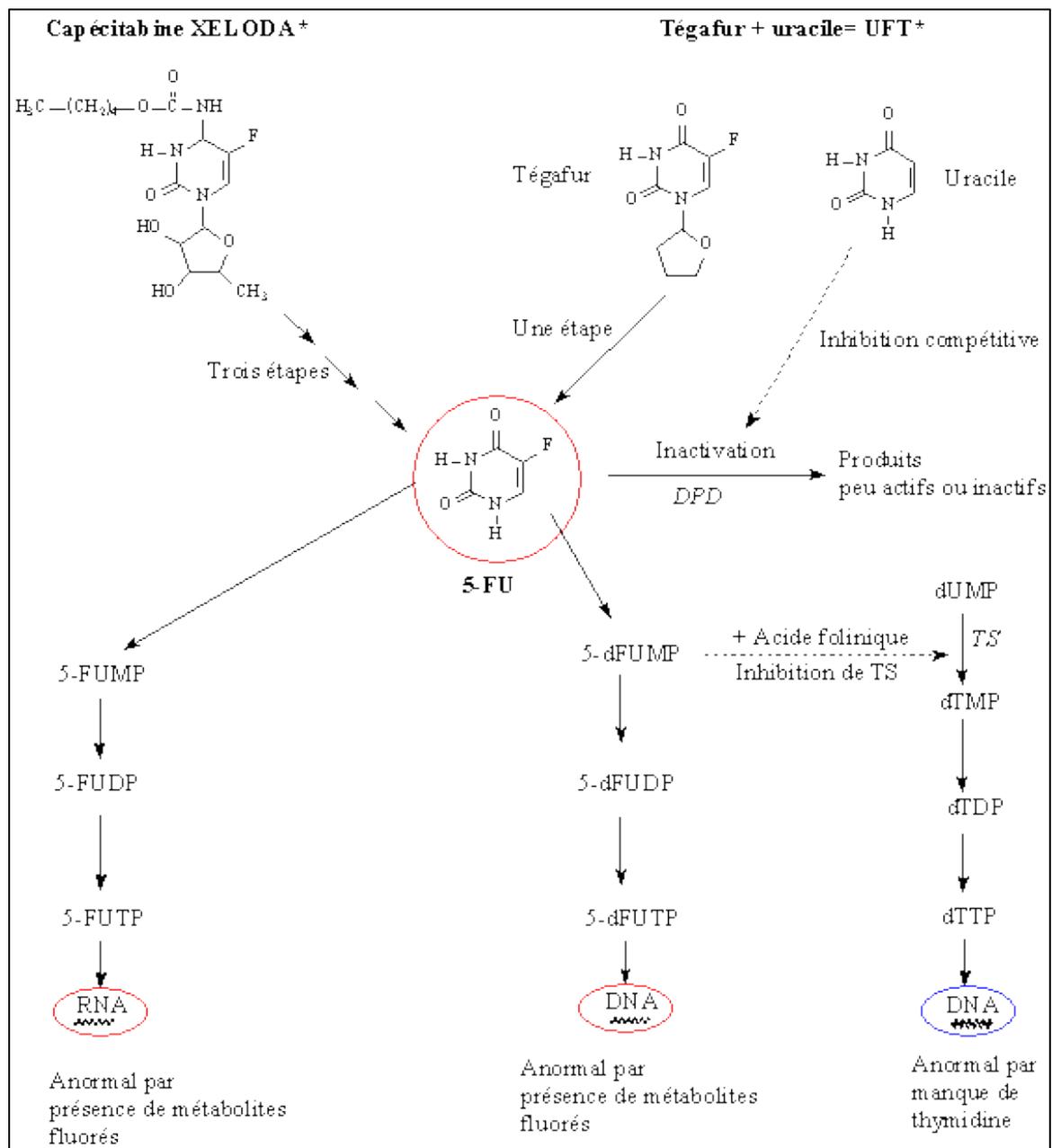


Figure 13 : Voies métaboliques du 5-FU (18)

5-FUMP : 5-FU monophosphate

5-FUDP : 5-FU diphosphate

5-FUTP : 5-FU triphosphate

RNA : acide ribonucléique

5-dFUMP : 5-désoxy FU monophosphate

5-dFUDP : 5-désoxy FU diphosphate

5-dFUTP : 5-désoxy FU triphosphate

DNA : acide désoxyribonucléique

dUMP : désoxy uridine monophosphate

dTMP : désoxy thymidine monophosphate

dTDP : désoxy thymidine diphosphate

dTTP : désoxy thymidine triphosphate

La toxicité du 5-FU est dose-dépendante et variable suivant le schéma d'administration appliqué. Elle touche essentiellement les cellules à renouvellement rapide à savoir l'épithélium digestif et le tissu hématopoïétique. On note une diarrhée (réversible 7 à 10 jours après la cure), une stomatite, des nausées et vomissements, une leucopénie et une

thrombopénie modérées dont le nadir se situe à 10 jours après l'injection. La cardiotoxicité, rare car elle apparaît surtout aux fortes doses, impose l'arrêt du traitement. La neurotoxicité sous forme d'ataxie cérébelleuse est rare elle aussi (19,20,21).

➤ Capécitabine (Xeloda®)

La Capécitabine est une prodrogue orale du 5-FU qui n'est pas dégradée par la DPD au niveau des entérocytes. En effet, sa structure carbamate permet son absorption rapide sous forme inchangée à travers la muqueuse digestive. Elle subit l'action de la carboxylestérase puis de la cytidine désaminase pour devenir 5'-desoxy-5'-fluorouridine (5'-DFUR) principalement au niveau du foie et des cellules tumorales car la cytidine désaminase y est présente en quantité importante (18,22). La TS la transforme ensuite en 5-FU (Figure 14).

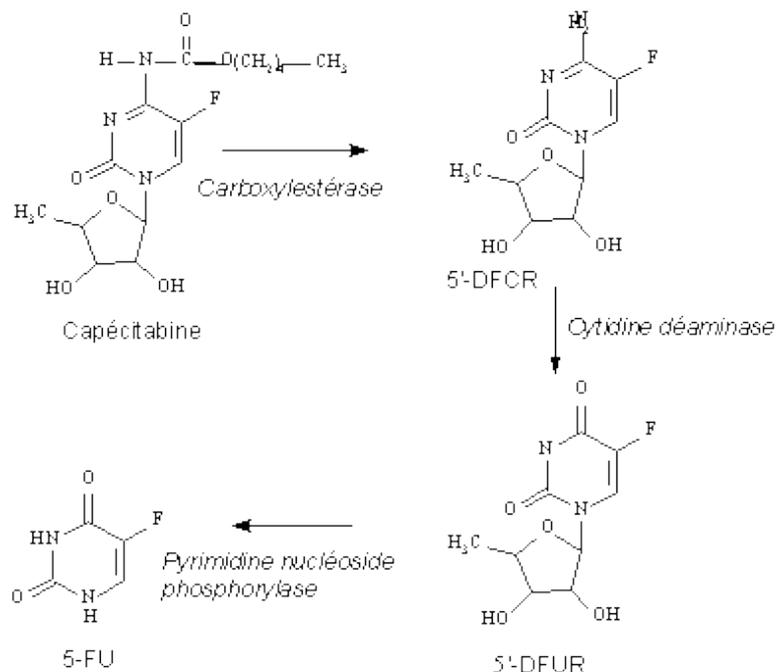


Figure 14 : Voies métaboliques de la Capécitabine aboutissant à a forme active du 5-FU (18)

➤ Tégafur uracile (UFT®)

Le Tégafur uracile est composé:

- Du Tégafur : véritable prodrogue du 5-FU. En effet, ce dernier est rapidement métabolisé en 5-FU au niveau hépatique via le cytochrome P450 2A6.
- De l'uracile : substrat naturel de la DPD. L'uracile permet une inhibition compétitive de la DPD impliquée dans la dégradation du 5-FU, favorisant ainsi l'action cytotoxique du 5-FU. Comme pour le 5-FU, il est intéressant d'associer de l'acide folinique car cela potentialise l'inhibition de la TS (en stabilisant la liaison FdUMP et TS). Le taux de réponse est de 25% lorsque le Tégafur est utilisé seul contre 40% lorsqu'il est associé à l'acide folinique (50 mg/ jour).

La biodisponibilité par voie orale du Tégafur uracile est proche de 100% car l'uracile se fixe à la DPD au niveau des entérocytes (17). Ainsi, le Tégafur peut franchir la barrière entérocytaire sans subir un effet de 1^{er} passage.

Bien que mieux toléré que le 5-FU, le Tégafur uracile expose à de nombreux effets indésirables : troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, anorexie), hématotoxicité (thrombopénie, neutropénie, anémie) (19, 20,21).

VI.2.b Antagonistes foliques

➤ Raltitrexed (Tomudex®)

Le Raltitrexed, analogue de l'acide folique, pénètre dans la cellule via le transporteur des folates (mFBP, transporteur des folates associé à la membrane). Sous l'action d'une enzyme, la polyglutamate synthetase (FGPS), le Raltitrexed se transforme en composé polyglutamaté et agit comme antagoniste compétitif vis-à-vis des folates, potentialisant ainsi l'inhibition de la TS.

Les effets indésirables sont sévères dans 20 à 47% des cas (parfois fatals): toxicité digestive (nausées, vomissements, diarrhée, anorexie), asthénie, syndrome pseudo-grippal, hématotoxicité (leucopénie, thrombopénie, anémie), élévation asymptotique des transaminases (20,21).

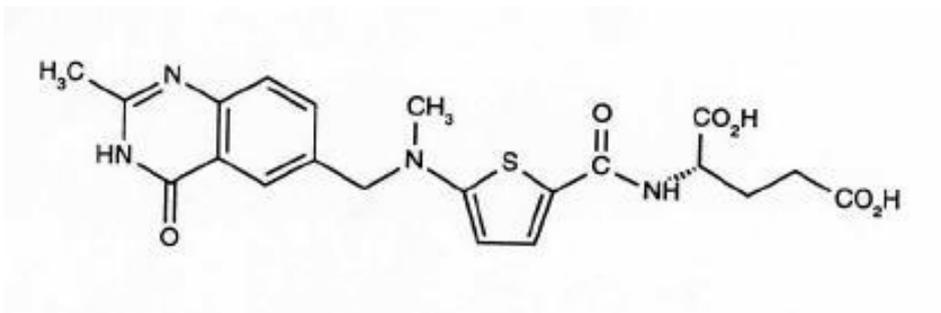


Figure 15: Structure chimique du Raltitrexed (23)

VI.3 Les Alkylants

➤ Oxaliplatine (Eloxatine®)

Cette molécule est composée de deux parties reliées entre elles par un atome de platine (Figure 16) :

- Un ligand transporteur : le DiAminoCycloHexane (DACH)
- Un ligand hydrolysable : l'acide oxalique ou oxalate.

L'Oxaliplatine est activé par la perte du groupement oxalate, remplacé par deux ions chlore. Il devient alors le DACH-dichloro-platine, métabolite actif qui forme des adduits au

niveau de l'ADN (liaisons covalentes). Les adduits formés inhibent alors la réplication de l'ADN et entraînent ainsi la mort de la cellule tumorale.

Contrairement aux autres sels de platine, l'Oxaliplatine présente l'avantage de ne pas avoir de toxicité rénale ou auditive. La toxicité limitante de l'Oxaliplatine est neurologique : il s'agit de neuropathies périphériques sensibles se manifestant par des dysesthésies au niveau des extrémités distales, exacerbées par le froid (chez 56% des patients). Parmi les autres effets indésirables, on retrouve une hématotoxicité modérée (anémie, leucopénie, thrombopénie) et des troubles digestifs (nausées et vomissements, diarrhées) (20,21).

A ce jour, il n'existe pas de résultats d'études randomisées justifiant l'utilisation de l'Oxaliplatine en monothérapie : elle est donc toujours associée au 5-FU et à l'acide folinique (24).

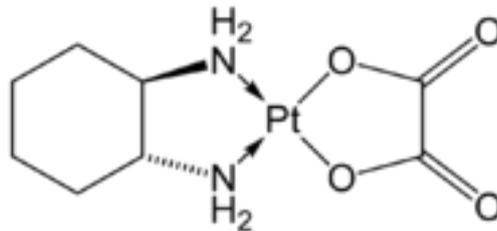


Figure 16 : Structure chimique de l'Oxaliplatine (25)

VI.4 Les inhibiteurs des Topoisomérases I

➤ Irinotecan (Campto®)

Dérivé de la Camptothécine (rapidement abandonné car trop toxique), l'Irinotecan est un dérivé d'hémisynthèse inhibiteur des topoisomérases I. Les topoisomérases sont des enzymes nucléaires impliquées dans la réplication et la transcription de l'ADN. Lors de la « surtension » dans les brins d'ADN, les topoisomérases coupent et relient l'ADN avec une structure intacte. Cette surtension est souvent liée à un enchevêtrement de l'ADN sur lui-même durant la réplication. La topoisomérase de type I coupe de l'ADN simple brin tandis que la topoisomérase de type II coupe de l'ADN double brin.

L'Irinotecan n'affecte pas l'étape de clivage mais se fixe sur le complexe et le stabilise. Ainsi, l'activité ligase de la topoisomérase I est inhibée. La fourche de réplication qui progresse entre en « collision » avec le complexe de clivage stabilisé. L'un des deux brins d'ADN nouvellement répliqué est définitivement coupé et la réplication de l'autre brin est suspendue. Le cycle cellulaire s'arrête alors et la cellule tumorale entre en apoptose (20,21).

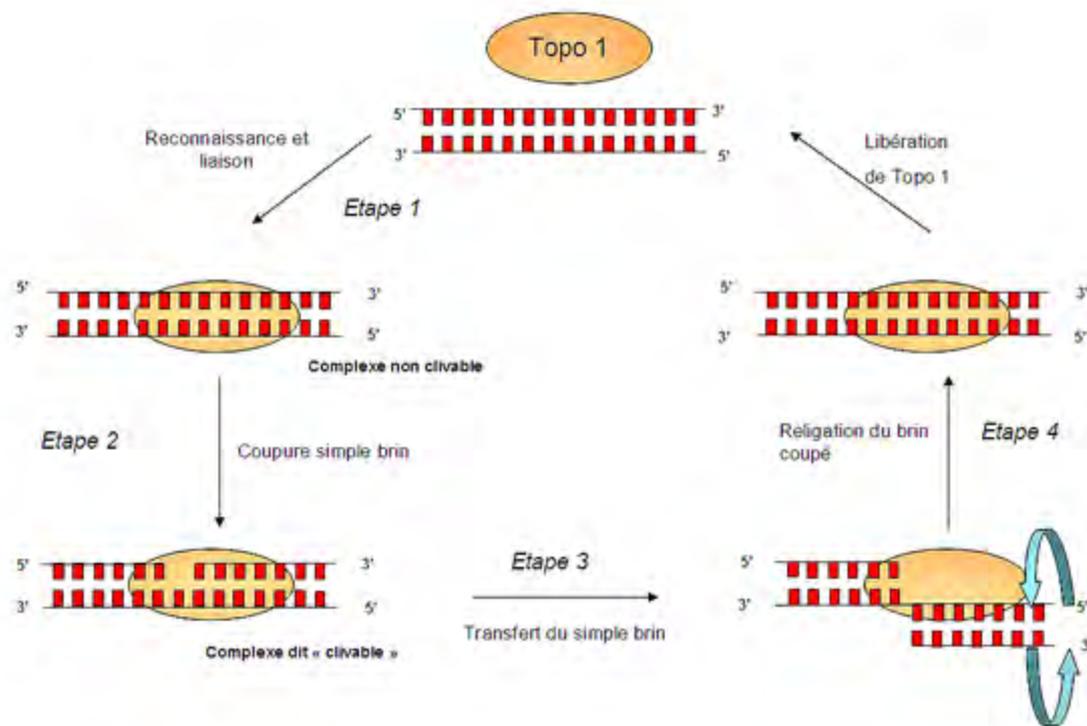


Figure 17 : Action des topoisomérases I (26)

L'Irinotecan est une pro-drogue, qui sous l'action d'une enzyme, la Carboxylesterase, est transformé en métabolite actif le SN-38. L'élimination se fait principalement par glucuronoconjugaison via l'UGT1A1 qui présente un polymorphisme génétique (génotype 6/7 concerne 40% de la population caucasienne, le génotype 7/7 concerne 15% de la population caucasienne) (27).

Les principaux effets indésirables sont :

- la diarrhée qui apparaît dans les 2 à 5 jours suivant la perfusion et persiste pendant 4 jours. Elle apparaît chez 87% des patients, est sévère dans 37% des cas et doit être traitée par Lopéramide à fortes doses associé à une réhydratation.
- la neutropénie dose-dépendante non cumulative. La coexistence d'une diarrhée et d'une neutropénie sévère expose à un risque de complications septiques potentiellement fatales : 9 décès ont été rapportés sur 423 patients traités.

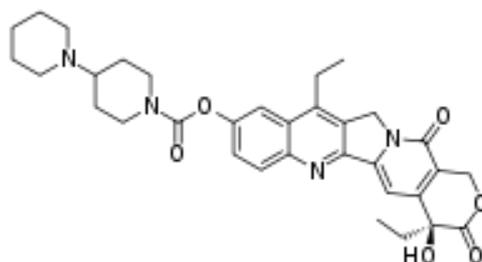


Figure 18 : Structure chimique de l'Irinotecan (28)

VI.5 Place des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées occupent une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique du cancer colorectal. Ce sont des molécules qui bloquent des cibles intra ou extracellulaires perturbant ainsi spécifiquement certaines voies de signalisation aboutissant au phénotype tumoral.

VI.5.a Les Antiangiogéniques (Anticorps anti-VEGF)

Le *Vascular endothelium growth factor* (VEGF) est une glycoprotéine soluble impliquée dans la néo-angiogenèse tumorale. En effet, il est indispensable à la prolifération, survie et à la migration des cellules endothéliales. Le VEGF se lie à deux types de récepteurs situés à la surface des cellules endothéliales :

- Le VEGF-R1 ou Flt 1
- Le VEGF-R2 ou KDR (*kinase domain region*)

Dans les cancers colorectaux, une expression élevée du VEGF est corrélée à l'invasion cellulaire, la densité vasculaire, le développement de métastases ainsi que le pronostic (29).

➤ Bevacizumab (Avastin®)

C'est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, qui se fixe spécifiquement au niveau du VEGF. Cette liaison empêche donc le VEGF de se fixer sur ces récepteurs (VEGF-R1 et VEGF-R2) situés à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux tumoraux nouvellement formés, la survie de ces néo-vaisseaux étant VEGF-dépendante. En bloquant la fixation du ligand (VEGF) sur ces récepteurs, la transduction du signal est alors inhibée.

Parallèlement à cette inhibition de l'angiogenèse tumorale, le Bevacizumab diminuerait également la pression interstitielle (pression à l'intérieur des tumeurs normalement élevée), ce qui rendrait plus facilement accessibles les cellules tumorales aux agents cytotoxiques (30).

Le Bevacizumab est bien toléré globalement, des complications sévères apparaissent seulement dans 10% des cas. Parmi les principales toxicités, on retrouve:

- L'hypertension artérielle (HTA) dose-dépendante, qui nécessite un traitement antihypertenseur et qui est fréquemment réversible à l'arrêt du Bevacizumab.
- Les perforations digestives apparaissent surtout en cas de volumineuse tumeur, prothèse colique récente, carcinose péritonéale symptomatique. Le Bevacizumab est à proscrire chez ces patients-là.
- Les complications thromboemboliques (artérielles ou veineuses) et hémorragiques (20,21).

VI.5.b Les Anticorps anti-EGF-r

L'EGF-r est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs tyrosine-kinase dont font partie HER1, HER2, HER3 et HER4. L'activation de ces récepteurs, après fixation d'un ligand endogène (EGF ou TGF α *Transforming Growth Factor* par exemple), entraîne une dimérisation suivie d'une autophosphorylation du domaine tyrosine-kinase. A ce stade, il pourra y avoir activation des voies de signalisation responsables de la prolifération cellulaire (voie RAS/MAPK), de la survie cellulaire (voie PI3K/AKT) entre autres. Les tumeurs colorectales sur-expriment l'EGF-r dans 60 à 80% des cas (30).

➤ Cetuximab (Erbix®)

Le Cetuximab, anticorps monoclonal IgG1 chimérique (moitié humaine, moitié murine), se fixe de manière compétitive au domaine extracellulaire de l'EGF-r (ou HER1) prenant ainsi la place du ligand endogène (EGF). Ceci a pour effet de bloquer l'activation des effecteurs cytoplasmiques des différentes voies de signalisation (voies RAS/MAPK et voies PI3/AKT) et inhibe ainsi la transduction du signal (diminution de la prolifération cellulaire, de l'invasion cellulaire, de l'angiogénèse et induction de l'apoptose).

Les patients dont les tumeurs colorectales sur-expriment les EGF-r sont les plus susceptibles de bénéficier d'une prise en charge par le Cetuximab. Néanmoins, il a été démontré que les tumeurs ne sur-exprimant pas les EGF-r pouvaient tout à fait répondre à un traitement par Cetuximab (30).

La toxicité limitante des anti-EGF-r est cutanée du fait de l'expression des récepteurs à l'EGF au niveau de la peau. Elle apparaît chez 60 à 80% des patients avec une incidence maximale au niveau de la 4^{ème} semaine. Cliniquement, elle se manifeste sous la forme d'un rash acnéiforme (aussi appelé adénite pustulo-papulaire) composée de pustules et/ou maculo-papules inflammatoires folliculaires situées préférentiellement au niveau du visage, du cou, du dos et du décolleté. Il est intéressant de noter que les patients développant une toxicité cutanée présentent un taux de réponse plus élevé et une survie plus longue que les patients n'ayant pas eu cette toxicité cutanée (30). Les autres manifestations cutanées décrites sont l'alopecie, les lésions de xérose et de desquamation, les atteintes unguéales.

➤ Panitumumab (Vectibix®)

C'est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humanisé qui se lie avec une forte affinité au récepteur à l'EGF (EGF-r). Le mécanisme d'action est le même que celui du Cetuximab. Toutefois, le Panitumumab présente par rapport à ce dernier un avantage non

négligeable. En effet, le fait qu'il soit entièrement humanisé conduit à un meilleur profil de retrouvées pour le Panitumumab.

VI.6 Les recommandations actuelles dans le cadre de la PEC du cancer du côlon

VI.6.a La chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon

On entend par « adjuvante » une chimiothérapie associée à la chirurgie et/ou à la radiothérapie, dans un but curatif pour éviter les récurrences locales (au niveau du tissu tumoral) ou bien éviter les récurrences à distance (embols métastatiques non diagnostiqués au moment de la chimiothérapie ou de la radiothérapie).

Le corps médical se base principalement sur la classification TNM pour établir la prise en charge thérapeutique du patient. Le nombre de ganglions examinés (au moins 12 en pratique) et le nombre de ganglions envahis ont une valeur pronostique.

- **Stade I (T1-T2-N0)** : sous-séreuse intacte

Seule la chirurgie est recommandée.

- **Stade II (T3-T4-N0)** : sous séreuse atteinte (T3) ou dépassée (T4)

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante ne sera pas systématique et sera discutée au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfices-risques de la chimiothérapie adjuvante.

- **Stade III (T1-T2-T3-T4-N1-N2)** : envahissement ganglionnaire

Le traitement standard est une chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX 4 (association de 5-FU, acide folinique et Oxaliplatine) administrée pendant 6 mois et commencée si possible avant le 42^{ème} jour après la chirurgie, ou par FOLFOX 4 simplifié (même protocole que FOLFOX mais sans bolus de 5-FU). L'arrêt de l'administration de l'Oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade II persistante (paresthésies douloureuses persistantes entre deux cycles). L'arrêt de l'Oxaliplatine est obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle ou d'une réaction allergique (1,3,31).

En 2^{ème} intention, seront proposés les schémas LV5FU2 (association 5-FU/acide folinique) standard ou simplifié, FUFOL faible (association 5-FU et acide folinique) ou 5-FU par voie orale (Capécitabine ou UFT). Les différents protocoles de chimiothérapie cités sont décrits ci-après.

VI.6.a.1 Les différents protocoles de chimiothérapie adjuvante

VI.6.a.1.1 FOLFOX 4

C'est une association de 5-FU, d'acide folinique et d'Oxaliplatine. Ce protocole nécessite une hospitalisation de deux jours, à répéter tous les 15 jours :

- Le 1^{er} jour : administration d'Oxaliplatine (85 mg/m², perfusion IV de 120 minutes), administration d'acide folinique (100 mg/m², perfusion IV de 120 minutes). Deux heures après, administration de 5-FU en bolus (400 mg/m² en 10 minutes de perfusion) suivi d'une administration de 5-FU en continue (600 mg/m² en 22 heures).
- Le 2^{ème} jour : administration d'acide folinique (100 mg/m², perfusion IV de 120 minutes) suivi d'un bolus de 5-FU (400 mg/m² pendant 10 minutes) puis perfusion IV continue de 5-FU (600 mg/m² sur 22 heures).

VI.6.a.1.2 FOLFOX 4 simplifié

Le protocole est sensiblement le même que celui décrit pour FOLFOX 4 à l'exception du bolus de 5-FU (400 mg/m² sur 10 minutes) suivi d'une perfusion continue de 5-FU sur 46 heures à la dose de 2400 mg/m².

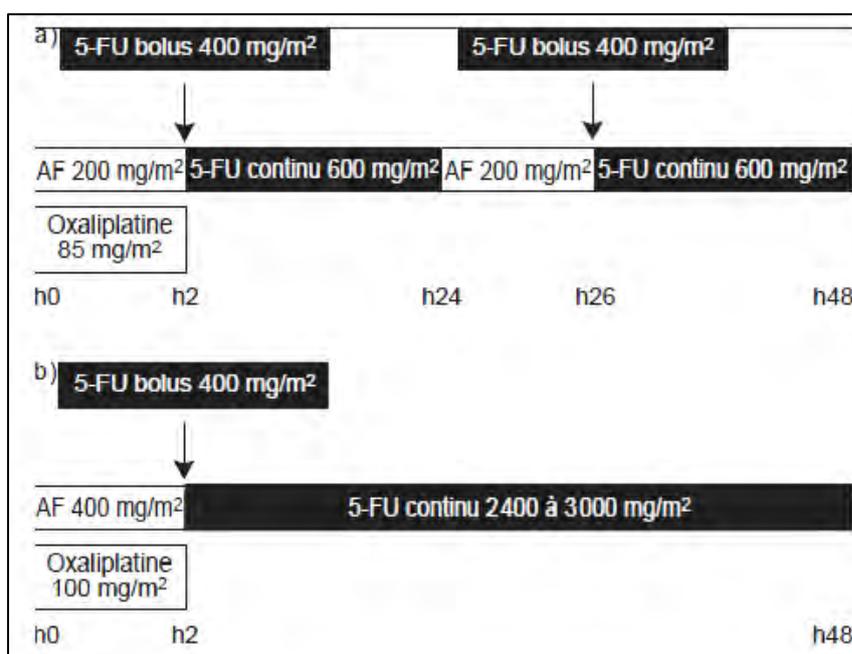


Figure 19 : FOLFOX 4 (a), FOLFOX 4 simplifié (b) (3)

VI.6.a.1.3 LV5FU2 standard ou simplifié :

C'est une association de 5-FU et d'acide folinique. Le LV5FU2 standard et simplifié reprennent le protocole du FOLFOX 4 et FOLFOX 4 simplifié respectivement, mais dans les deux cas sans administration d'Oxaliplatine.

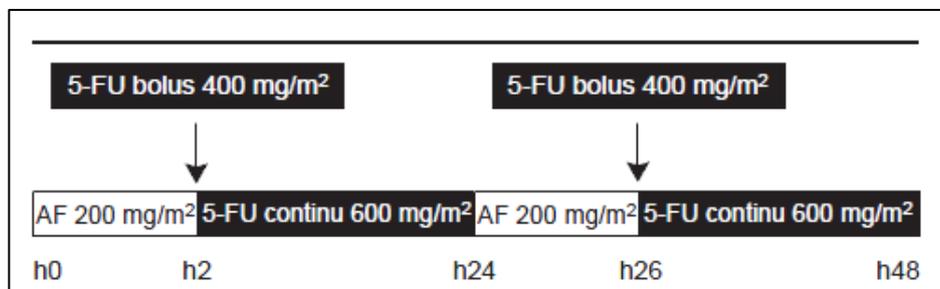


Figure 20 : LV5FU2 standard (3)

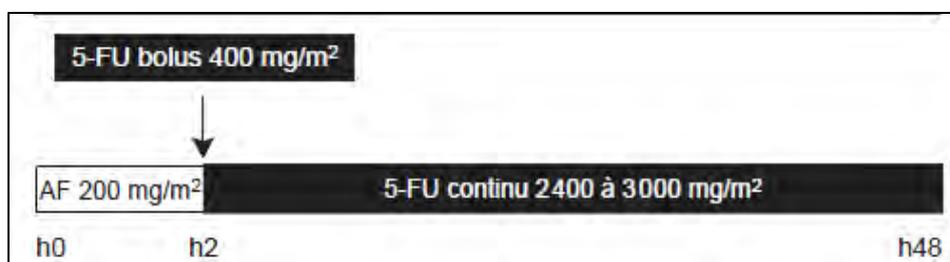


Figure 21 : LV5FU2 simplifié (3)

VI.6.a.1.4 FUFOL faible

C'est une association de 5-FU et d'acide folinique pendant 5 jours ; ce protocole est répété tous les 28 jours. Pendant 5 jours l'acide folinique est administré en faible dose (20 mg/m²) et en bolus tandis que le 5-FU est administré à la dose de 425 mg/m² en bolus.

Chimiothérapies du cancer du côlon métastatique

Sur 100 patients atteints de cancers coliques, 15 à 20 présentent des métastases hépatiques synchrones (c'est-à-dire découvertes au moment du diagnostic de la tumeur primitive) et 20 présenteront des métastases hépatiques métachrones (c'est-à-dire apparaissant au cours du traitement).

Avec l'arrivée des anticorps monoclonaux dans les années 2000, les progrès de la chirurgie hépatique, l'identification de facteurs prédictifs de réponse ou d'échec aux traitements, la prise en charge des cancers du côlon métastatiques s'est vue profondément bouleversée.

Il ne faut pas perdre de vue que le traitement chirurgical des métastases est possible et doit être systématiquement envisagé dès lors qu'il y a une réponse satisfaisante à la chimiothérapie. Le traitement chirurgical des métastases est le seul traitement qui permet d'assurer la guérison du patient (3,31).

VI.6.a.1.5 Fluoropyrimidines orales : Capecitabine (Xeloda®) et Tegafur Uracile (UFT®)

Les fluoropyrimidines orales (Capécitabine, Xeloda® ; Tegafur Uracile, UFT®) améliorent la tolérance et le confort du patient. En effet, on évite au patient d'une part d'être hospitalisé tous les 15 jours pour recevoir des protocoles de chimiothérapie IV, et d'autre part des complications dues au cathéter veineux. En termes de réponse clinique, les fluoropyrimidines orales sont au mieux équivalentes au 5-FU en perfusion (protocole FUFOL faible, LV5FU2 standard ou simplifié). Les fluoropyrimidines orales n'ont pas de toxicité cumulative, hormis l'anémie, et peuvent donc être utilisées sur plusieurs années.

- Capecitabine (Xeloda®)

Elle est administrée par VO pendant 14 jours à raison de 2 comprimés par jour (matin et soir) tous les 21 jours (cycle de 21 jours). La principale toxicité du Xeloda® est le syndrome mains-pieds.

- Tegafur Uracile (UFT®)

Le traitement comporte des cycles de 35 jours avec une administration pendant 28 jours en 3 prises (les doses dépendent de la surface corporelle). L'UFT® est associé à l'acide folinique (à raison de 90 mg/jour répartis en 3 prises). La principale toxicité de l'UFT® est la diarrhée.

A ce jour, il n'existe pas d'études comparatives directes entre les deux fluoropyrimidines orales (18). Le choix entre les deux se fera en fonction des habitudes de chaque clinicien prescripteur.

VI.6.a.1.6 Antagoniste folique : Raltitrexed (Tomudex®)

Le Tomudex® est préconisé en 1^{ère} ligne dans le traitement du cancer du côlon métastatique, chez les patients ayant eu de graves problèmes de toxicités avec le 5-FU et ses dérivés (3). Son administration, perfusion IV de 15 minutes (3 mg/m^2), nécessite une hospitalisation mais de courte durée toutes les trois semaines.

Chimiothérapies dérivées du Tomudex® :

- TOMOX : association Tomudex®-Oxaliplatine

L'Oxaliplatine est administrée à raison de 130 mg/m^2 en perfusion IV de 120 minutes tandis que le Raltitrexed est administré à une dose de 3 mg/m^2 en perfusion IV de 15 minutes, avec un intervalle de 21 jours entre deux cures.

- TOMIRI : association Tomudex®-Irinotecan

Le Raltitrexed est injecté en perfusion IV de 15 minutes à une dose de 2,5 mg/m² tandis que l'Irinotecan est injecté à une dose de 180 mg/m² en perfusion IV de 90 minutes, avec intervalle de 15 jours entre deux cures.

VI.6.a.1.7 Bichimiothérapie et trichimiothérapie

Afin d'améliorer les taux de réponse, deux voire trois chimiothérapies peuvent être associées :

- Protocoles FOLFOX (5-FU, acide folinique et Oxaliplatine) et FOLFIRI (5-FU, acide folinique et Irinotecan)

L'administration de FOLFOX ou FOLFIRI permet d'obtenir des taux de réponse objective de 40 à 50% pour les deux protocoles. Les taux de résection secondaire sont de 40% après FOLFOX contre 32% après FOLFIRI.

- Protocole FOLFIRINOX (5-FU, acide folinique, Irinotecan, Oxaliplatine)

L'association de trois chimiothérapies conduit à des taux de réponse objective ainsi que des taux de résection secondaire plus élevés. En effet, sur 34 patients atteints de métastases hépatiques (sans métastases extra-hépatiques), le taux de réponse objective est de 70% avec un protocole FOLFIRI (3). Le taux de rémission clinique complète après chirurgie (patients initialement non opérables) est de 80%.

VI.6.a.1.8 Les thérapies ciblées (31)

L'addition du Bevacizumab à la chimiothérapie cytotoxique s'est accompagnée d'un gain en termes de survie chez les patients atteints de cancer du côlon métastatique. En effet, dans l'étude récente de *Masi et al*, le Bevacizumab associé au FOLFIRINOX, permet d'obtenir un taux de réponse objective de 77% contre 70% avec FOLFIRINOX seul.

Souvent très bien toléré, ce médicament est susceptible d'induire une toxicité vasculaire (HTA, embols artériels, AVC...). Cette toxicité intervient plus volontiers chez les patients âgés et ceux souffrant de maladie athéromateuse sévère.

L'adjonction à la chimiothérapie cytotoxique d'un anticorps monoclonal anti-EGF augmente le taux de réponse tumorale et accroît le contrôle systémique de la maladie. En effet, dans l'essai de phase III *CRYSTAL* (31), comparant l'administration de FOLFIRI à du FOLFIRI+ Cetuximab (Erbix®), les taux de réponse objective étaient de 38,7% avec FOLFIRI contre 46,9% FOLFIRI+Cetuximab. Chez les patients K-RAS sauvage (sans mutation K-RAS), la réponse objective est même meilleure avec un taux de 57,3%. Cependant, bien que le blocage du récepteur à l'EGF accroisse l'effet cytotoxique des chimiothérapies, ce traitement n'est pas assez radical dans la survie cellulaire et l'oncogénèse colorectale pour que cette stratégie puisse atteindre des taux de 100% réponse objective.

Comme pour le Cetuximab, les patients répondant au Panimumab (Vectibix®) ne présentent pas de mutation K-RAS. La principale étude portant sur le Panitumumab (perfusion IV d'une heure à raison de 6 mg/kg) comportait 463 patients résistant au FOLFOX ou FOLFIRI, et comparait les soins palliatifs au Panitumumab. Cette étude a révélé un bénéfice pour le patient traité par Panitumumab en termes de survie sans progression : 12,3 semaines avec le Panitumumab contre 7,3 semaines avec le traitement palliatif exclusif (31).

VI.6.a.1.9 Conclusion sur la PEC thérapeutique des cancers du côlon métastatique

La décision d'introduire la chimiothérapie repose sur le degré d'envahissement hépatique, les causes de non-résécabilité, la présence de métastases extra-hépatiques, l'état général et l'âge du patient. Chez un patient jeune, atteint de métastases hépatiques uniquement, une association « chimiothérapie + thérapie ciblée » sera parfaitement adaptée. La réponse au traitement devra être évaluée précocement (après 4 cycles) afin d'éviter la disparition des métastases hépatiques à l'imagerie médicale. Il faut garder à l'esprit que la chirurgie est le seul traitement curatif des métastases hépatiques. Par conséquent il faut laisser les métastases hépatiques visibles afin de pouvoir les enlever par la suite par chirurgie. En cas de progression tumorale, la chimiothérapie doit être rapidement modifiée. En effet, l'administration prolongée de chimiothérapie (> 9 cycles) ne permet pas d'augmenter le taux de réponse objective et serait responsable d'insuffisance hépatocellulaire après résection des métastases. Chez les patients pour qui toute possibilité thérapeutique à visée curative est compromise, il est possible de commencer par une mono-chimiothérapie (5-FU à titre d'exemple) associée éventuellement à une thérapie ciblée impliquant le Bevacizumab ; en effet on dispose de plus de données sur l'association 5-FU+ Bevacizumab que sur 5FU + Cetuximab. Les patients dont la tumeur exprime une mutation K-RAS ne doivent pas recevoir d'inhibiteurs du récepteur à l'EGF (Cetuximab ou Panitumumab). Le Bevacizumab ne doit pas être administré au-delà de la seconde ligne de traitement. L'adjonction de Bevacizumab au FOLFIRINOX en première ligne de traitement augmente le pourcentage de réponse. L'adjonction de Cétuximab au FOLFOX ou FOLFIRI augmente les taux de réponse et donc l'efficacité chez les patients dont la tumeur ne présente pas de mutation K-RAS, quelle que soit la ligne de traitement (31,32).

VII. PREVENTION ET DEPISTAGE

VII.1 Prévention primaire

On distingue trois niveaux de prévention : primaire, secondaire et tertiaire. La prévention primaire consiste à diminuer l'incidence des maladies par la réduction des risques soit en modifiant les comportements ou les expositions susceptibles d'engendrer les maladies soit en améliorant la résistance du corps humain. Certaines approches de

prévention primaire prévoient une participation active (modifier son régime alimentaire, arrêt de l'alcool et du tabac) ou bien passive (indépendant de notre volonté). La prévention primaire cible généralement les causes spécifiques et les facteurs de risque des maladies. De plus, elle cherche à promouvoir des comportements sains, à améliorer la résistance des hôtes, à générer des environnements sécuritaires réduisant ainsi le risque d'apparition des maladies.

VII.1.a Facteurs associés à une augmentation du risque de cancer colorectal

La majorité des études ne montrent aucun lien significatif entre consommation de lipides saturés et risque de cancer colorectal. Les lipides polyinsaturés auraient même un rôle protecteur. La consommation de protéines semble liée à une augmentation du risque de cancer colorectal ; ce risque apparaissant surtout chez la personne qui consomme de manière excessive les viandes rouges (>133 g/jour). La charcuterie, riche en graisses mais surtout conservée à l'aide de nitrites (dont les dérivés sont mutagènes), possède un rôle potentiellement néfaste. Les graisses à haute température sembleraient produire des promoteurs de la cancérogénèse tandis que la cuisson des protéines est source d'amines hétérocycliques carcinogènes.

Un apport calorique journalier élevé (plus de 2500 Kcal chez un homme, 2000 Kcal chez une femme), une obésité de type androïde ainsi que la sédentarité sont associés à une augmentation du risque de cancer colorectal. Une activité physique régulière diviserait ce risque par 3. Plusieurs études ont retrouvé une association positive de type dose-effet entre la consommation de sucres et le risque de survenue de cancer colorectal.

La consommation d'alcool est associée à un risque relatif de 1,2 de cancer colorectal dès 40 g/ jour ; la bière semble étant l'alcool le plus fréquemment associé à ce risque. Le tabagisme est associé à une augmentation du risque et de la mortalité par cancer colorectal au-delà de 20 paquets-année. Ce risque disparaît dès l'arrêt du tabac (3,4).

VII.1.b Facteurs protecteurs (associés à une diminution du risque de cancer colorectal)

Le rôle protecteur des fibres alimentaires a été soupçonné devant les différentes populations atteintes de cancer colorectal. Plusieurs études épidémiologiques et 16 études cas-témoins ont montré une majorité de résultats en faveur d'un effet protecteur de la consommation de légumes. La teneur en vitamines et composants oxydants comme les indoles, en fibres alimentaires, en phytates seraient liés au rôle protecteur des légumes. De plus, leur effet de lest permet de diminuer la concentration des carcinogènes dans le bol fécal et ainsi renforce leur rôle protecteur.

Le Calcium et la vitamine D ont un effet protecteur modéré sur le risque de cancer colorectal, d'autant plus si l'apport de base est faible. Quelques études ont démontré un rôle

protecteur des vitamines A, C, E, du β carotène ainsi que du sélénium (ces derniers ont la propriété commune d'être antioxydants). La consommation en folates est corrélée à un effet protecteur encore plus élevé, d'autant plus si le sujet est alcoolo-dépendant.

De plus, huit études, six enquêtes rétrospectives, deux études de cohorte se sont intéressées à l'effet du traitement hormonal substitutif (THS) sur les polypes colorectaux. Il semblerait que le THS puisse diminuer le risque de cancer colorectal bien que le mécanisme d'action soit encore mystérieux et les résultats des études disponibles assez hétérogènes. Dans l'avenir, le risque de cancer colorectal pourrait être pris en compte pour une décision d'instauration de THS ou non.

Les personnes prenant de l'Aspirine à faible dose (75 mg) plus de quatre fois par semaine et depuis au moins un an, voient leur risque de développer un cancer colorectal significativement diminué. C'est la conclusion d'une étude conduite sur une cohorte de plus de 5000 personnes (dont la moitié était atteinte de cancer colorectal) (3,4).

VII.2 Dépistage ou prévention secondaire

VII.2.a Hemoccult

Le dépistage de masse du cancer colorectal par recherche de sang occulte dans les selles, est proposé systématiquement tous les deux ans chez les sujets de 50 à 74 ans. Lorsque le test s'avère positif, les sujets passent automatiquement une coloscopie afin de déterminer la cause exacte du saignement. Les sujets symptomatiques (qui passent directement une coloscopie) et les personnes ayant réalisée une coloscopie avec un résultat normal datant de moins de cinq ans, ne font pas un Hémoccult (33).

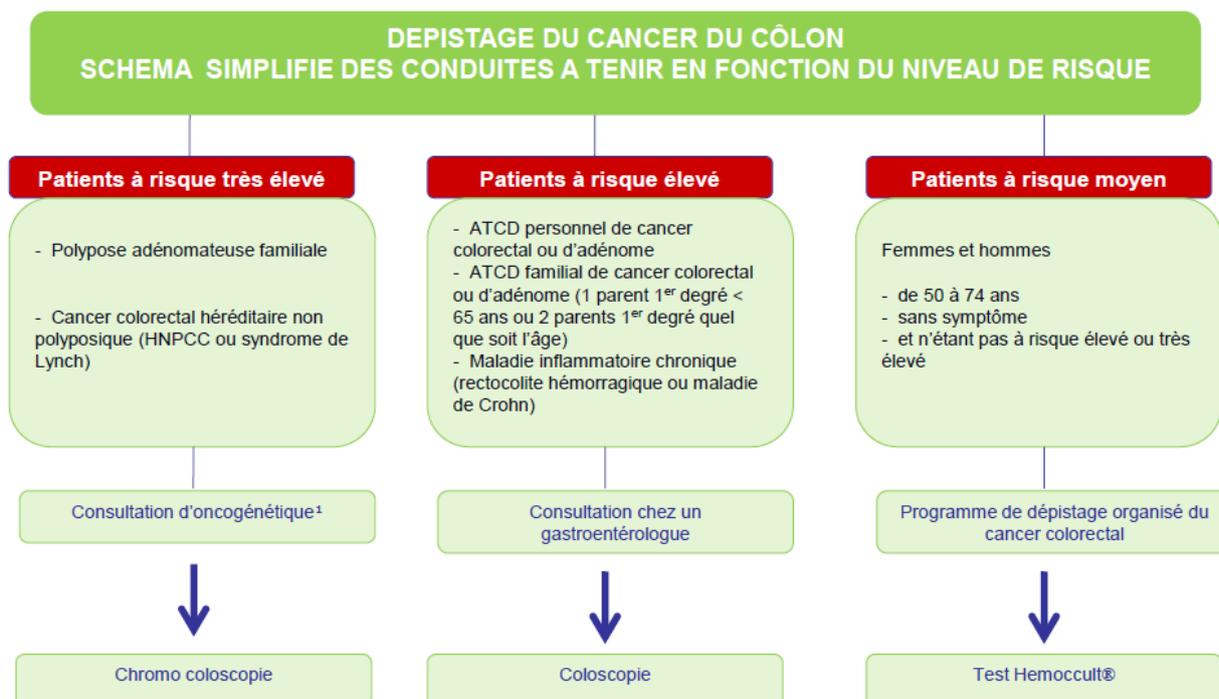


Figure 22 : Conduite à tenir en fonction du niveau de risque de cancer colorectal (33)

Pour le patient, le test consiste à prélever un fragment de selle (de la taille d'une lentille) à deux endroits différents d'une même selle et à les déposer sur le test. L'opération doit être renouvelée sur trois selles consécutives, le délai entre la 1^{ère} et la 3^{ème} selle ne doit cependant pas dépasser 9 jours. Il est important de bien écrire la date devant le prélèvement de chaque selle. Le test est ensuite envoyé à centre d'analyse qui procède à la lecture et invite les patients en cas de test positif à réaliser une coloscopie (Annexe 1).

Aucun régime alimentaire n'est nécessaire hormis l'éviction du boudin noir. Les médicaments peuvent être administrés de façon habituelle. Toutefois, il faut limiter la prise de Fer et de vitamine C.

Une enquête réalisée entre 1980 et 2005 dans la ville de Paris a montré que sur les 29 895 tests Hemoccult réalisés, le test a été positif dans 1,7% des cas. Parmi 29 895 tests réalisés, Hemoccult a révélé un cancer colorectal dans 0,7% des cas et des polypes adénomateux dans 4,9% des cas. La sensibilité (fréquence du test positif chez les malades) du test est de 57,1 et la spécificité (fréquence des tests négatifs chez les non-malades) de 98,8%. Les principaux inconvénients de ce dépistage sont directement liés à la coloscopie (lorsqu'elle doit être réalisée): effets indésirables dans 11,1% des cas (douleurs, troubles du transit, ballonnements, nausées et vomissements, syndromes infectieux bénins) et à la purge préalable très pénible (17,6% des cas) (34).

VII.2.b Nouvelles techniques en perspective

Bien que le test Hemoccult associé à la coloscopie reste la technique de dépistage de référence, d'autres techniques sont à l'étude (35).

VII.2.b.1 *Le test immunologique fécal*

Le test immunologique fécal recherche comme Hemoccult la présence de sang occulte dans les selles. Basé sur l'utilisation d'anticorps spécifiques de la partie globine de l'hémoglobine humaine, le test immunologique présente des avantages par rapport au test Hemoccult (Tableau 1).

TEST IMMUNOLOGIQUE	HEMOCCULT II®
<ul style="list-style-type: none">Spécifique de l'hémoglobine humaine.Plus spécifique des saignements colorectaux car la globine est rapidement digérée dans l'estomac et l'intestin grêle.	<ul style="list-style-type: none">Non spécifique de l'hémoglobine humaine, il peut notamment interagir avec certains aliments et médicaments.
<ul style="list-style-type: none">1 ou 2 prélèvements à réaliser sur 1 à 2 selles.	<ul style="list-style-type: none">6 prélèvements à réaliser sur 3 selles.
<ul style="list-style-type: none">Lecture automatisée.Lecture reproductible qui permet une analyse répétée d'un prélèvement.Enregistrement des résultats sur l'automate. <p>Lecture quantitative qui permet :</p> <ul style="list-style-type: none">de déterminer la concentration en hémoglobine ;d'ajuster le seuil de positivité.	<ul style="list-style-type: none">Lecture visuelle, coloration bleue.Lecture unique à 1 min, non réanalysable.Pas de possibilité d'archivage du résultat. Lecture qualitative (test positif ou négatif).

Tableau 1 : Tableau comparatif entre le test immunologique et le test Hemoccult (36)

En pratique, l'utilisateur prélève à l'aide d'un bâtonnet un fragment de selles et l'introduit dans le tube de prélèvement qui contient un tampon stabilisateur. Les résultats positifs font l'objet d'une exploration coloscopique. Les trois tests commercialisés sont Magstream®, OC Sensor®, FOB GOLD®.



Figure 23 : Tests immunologiques existants (36)

VII.2.b.2 *Rectosigmoïdoscopie*

La rectosigmoïdoscopie (RS) est un examen visuel endoscopique introduit par l'anus et permettant d'explorer les parois du rectum, du côlon sigmoïde et du côlon gauche. La tolérance de cet examen est excellente : rapide, parfois sans anesthésie, ne nécessite pas de préparation préalable du côlon mise à part un lavement juste avant l'examen.

Cependant la RS n'a jamais été évaluée en France dans le cadre du dépistage du cancer colorectal. De plus, elle possède une mauvaise image auprès des patients (image douloureuse) mais aussi auprès des gastroentérologues français (image de technique incomplète). Il existe des arguments théoriques suggérant que l'association Hemocult-RS permet de détecter plus de lésions néoplasiques que chacun des deux tests pris séparément. Cependant, l'efficacité réelle de cette association est inconnue à l'heure actuelle.



Figure 24 : Rectoscope (37)

VII.2.b.3 *Coloscanner*

Le coloscanner (Figure 25) associé à la reconstruction luminale en 3D encore appelé coloscopie virtuelle est réalisé en externe après une préparation colique contraignante comparable à celle de la coloscopie classique. Cette technique aurait une sensibilité de 90% pour les polypes de plus de 5 millimètres, cependant des lésions planes même de grande taille pourraient ne pas être détectées par cette méthode. Le coloscanner représente un coût majoré de 40% par rapport à la coloscopie et ne permet pas de retirer les polypes. Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en avril 2004, le coloscanner est réalisé en cas d'échec et/ou contre-indication à la coloscopie classique (35).

En France, cette stratégie de dépistage est considéré comme non validée (absence de données suffisantes pour recommander de laisser en place des polypes, absence de données suffisantes concernant la détection des lésions planes par le coloscanner, absence de validation sur de larges séries de la place du coloscanner en fonction des indications).



Figure 25 : Coloscaner (38)

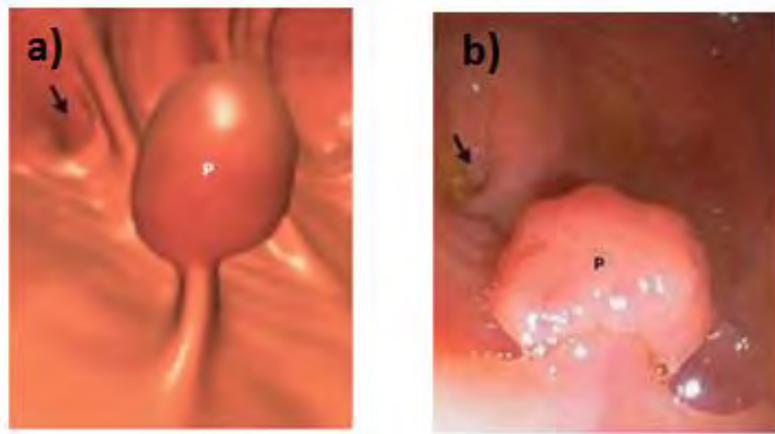


Figure 26 : Image virtuelle par coloscaner (a) et réelle d'un polype (b) (8)

Partie II Prise en charge officinale des patients traités par Xeloda®

Le Xeloda® (Capécitabine), anticancéreux administré par voie orale, laisse le patient à la sortie de l'hôpital exposé à lui-même. Le pharmacien, acteur de santé indispensable dans le circuit du médicament, se doit d'encadrer au mieux le patient concernant son traitement. Il doit de plus, avec l'aide d'autres Professionnels de Santé réaliser la coordination optimale « Hôpital-ville ». A l'officine, il peut rechercher et prendre en charge les complications liées au traitement, orienter si besoin vers un autre Professionnel de Santé, organiser des soins de support ; tout ceci dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients et les aider à gérer les effets indésirables du traitement suivi.

I. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

La Capécitabine est transformée en 5 FU via 3 enzymes. La dernière étape de transformation se déroule au niveau du tissu tumoral ce qui limite les effets secondaires systémiques. Les effets secondaires fréquemment rapportés avec cette molécule sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, stomatites) et hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie). L'effet neurologique le mieux connu et le plus fréquemment rapporté est le « syndrome mains-pieds ».

Une fois transformé en 5 FU, ce dernier sera catabolisé par la DPD. Les patients présentant un déficit en cette enzyme risquent de développer une toxicité majeure au 5-FU (39).

I.1 Syndrome mains-pieds

I.1.a Définition

Le « syndrome mains-pieds », également appelé érythrodysesthésie palmo-plantaire, touche 50 à 68% des patients traités par Capécitabine. Il est caractérisé par l'apparition d'un érythème, engourdissement, picotement, dysesthésie et/ou paresthésie au niveau de la paume des mains et/ou de la plante des pieds. Quatre stades de gravité croissante ont été décrits pour ce syndrome :

Grade I : paresthésies des paumes des mains et/ou des plantes des pieds

Grade II : inconfort lors de la prise d'objets et de la marche, érythème et œdème non douloureux

Grade III : érythème et œdème douloureux des paumes et des plantes avec atteinte périunguéale

Grade IV : desquamation, ulcération, phlyctènes et douleurs sévères



Figure 27 : Syndrome mains-pieds (40)

Dans ce syndrome, les mains sont plus souvent affectées que les pieds. Un syndrome mains-pieds important peut être accompagné d'un érythème léger ou d'une éruption morbilliforme (maculo-papuleuse) au niveau du torse et du cou.

Deux théories ont été proposées pour expliquer la fréquence de cet effet secondaire (41) :

- La première est la faible concentration de Thymidine Phosphorylase (3^{ème} étape de la transformation de Capécitabine en 5-FU) dans les tissus palmo-plantaires, ce qui entraîne une concentration importante de la Capécitabine dans ces régions.
- L'élimination de cette molécule se fait surtout par les glandes sudorales eccrines, nombreuses au niveau palmo-plantaire.

D'autre part, une hyperpigmentation cutanée apparaît chez 3% des patients traités par Capécitabine. Elle est surtout observée chez les sujets noirs ou asiatiques. Son mécanisme reposerait sur une stimulation de la mélanogénèse ou bien sur une hyperpigmentation post-inflammatoire par photosensibilité. Il semblerait que l'hyperpigmentation palmo-plantaire représente un marqueur de toxicité pouvant précéder la survenue du syndrome mains-pieds.

1.1.b Traitement

Les dermocorticoïdes sont utilisés dans le traitement du syndrome mains-pieds induit par la Capécitabine. Ils agissent en diminuant l'inflammation. Cependant leur efficacité dans le syndrome mains-pieds n'a pas encore été prouvée. De plus ils exposent à un risque de lésions surajoutées (dépigmentation irréversible de la peau, eczéma aigu...).

La pyridoxine (vitamine B6) par voie orale peut également être utilisée dans le cadre du traitement du syndrome mains-pieds. Plusieurs études ont démontrées qu'en apportant quotidiennement de la vitamine B6, le syndrome mains-pieds apparaissait plus tardivement et la sévérité de ce syndrome était considérablement réduite (40).

L'adjonction de Celecoxib (anti-inflammatoire non stéroïdien inhibant sélectivement la Cyclo-Oxygénase 2) semblerait réduire l'apparition du syndrome mains-pieds. En effet, dans une étude rétrospective de 67 patients traités par Capecitabine, 34% des patients traités par Capécitabine seule développent un syndrome mains-pieds contre 13% chez les patients traités par Capécitabine et Celecoxib (40). Cependant pour l'instant, il n'est pas recommandé d'utiliser le Celecoxib conjointement à la Capécitabine afin de prévenir le syndrome mains-pieds.

Afin de soulager au mieux les symptômes du syndrome mains-pieds, quelques règles hygiéno-diététiques peuvent être réalisées (40) :

- Mettre de la glace par des périodes de 15 à 20 minutes au niveau des zones atteintes (zones palmaires et plantaires) ou faire des bains d'eau froide.
- Appliquer des émoullients avec +/- antiseptique (Dexeryl®, Cicalfate®, Trixera®...).
- Quand il y a présence d'ampoules ou d'ulcères, il faut utiliser seulement des agents émoullissants (urée à 5% ou 10%) et non kératolytiques (urée>15%).

Les laboratoires dermatologiques de la station thermale d'Evaux-les-bains proposent une gamme Evoskin® spécifique du syndrome mains-pieds. Dans sa composition, on retrouve du Lithium qui agit en interférant avec l'inflammation neurogène (Substance P, Cytokines inflammatoires) et du Manganèse qui lui favorise le processus cicatriciel. Cette crème s'applique deux à trois fois par jour au niveau des zones palmaires et plantaires, pendant toute la durée du traitement anticancéreux et il est recommandé de la continuer jusqu'à un mois après l'arrêt.

I.1.c Mesures préventives

Afin de prévenir l'apparition du syndrome mains-pieds, quelques règles sont à connaître (40) (42) :

- Appliquer de manière quotidienne et en quantité suffisante une crème émoullissante au niveau des mains et des pieds.
- Réaliser une manucure et/ou une pédicure avant de commencer la chimiothérapie si les mains et les pieds sont déjà un peu abimés (corne...).
- Porter des chaussures souples avec des semelles cousinées.
- Eviter toute source de chaleur extrême : privilégier les bains d'eau tièdes, proscrire sauna et hammam, immerger le plus souvent possible les mains et les pieds dans de l'eau froide.
- Eviter toute activité qui cause au niveau cutané une friction ou une légère pression à savoir : laver rigoureusement, taper sur les touches d'un clavier, jouer d'un instrument de musique, tenir un article ménager ou un outils de bricolage, conduite automobile...
- Proscrire le port de bandages serrés ou de pansements adhésifs

I.1.d Approche homéopathique

Considérée comme une médecine « douce », l'homéopathie est largement utilisée pour pallier aux symptômes du syndrome mains-pieds. Aucune étude à ce jour ne s'est intéressée à son efficacité sur le syndrome mains-pieds. Mais l'expérience de terrain en officine prouve que des souches homéopathiques sont efficaces dans ce syndrome.

Phase érythémateuse

Sanguinaria canadensis 7 ou 9 CH: rougeurs cutanées circonscrites avec douleurs brûlantes

Carbo animalis 4 ou 5 CH: rougeurs avec œdème cutané, douleurs brûlantes

Lachesis mutus 15 ou 30 CH: rougeurs violacées et œdème, hypersensibilité au toucher

Phase de desquamation

Graphites 7 ou 9 CH : dermatose prurigineuse avec desquamations prédominantes dans les plis

Natrum muriaticum 15 ou 30 CH: peau sèche et squameuse, fissuration cutanée

Petroleum 4 ou 5 CH : crevasses et fissures des mains, peau épaisse, lichénifiée

Rhus toxicodendron 4 ou 5 CH: inflammation cutanée avec vésicules et sensation de brûlure

Le traitement homéopathique est à suivre dès l'apparition des symptômes du syndrome mains-pieds et ce jusqu'à l'arrêt du traitement par Xeloda® (43).

I.2 Nausées et vomissements

Il faudra tout d'abord différencier les vomissements aigus (apparaissant dans les 24 heures suivant la chimiothérapie), des vomissements anticipés (apparaissant dans les 24 heures précédant la chimiothérapie), des vomissements retardés (apparaissant après plus de 24 heures du début de la chimiothérapie).

I.2.a Physiopathologie

Le réflexe de vomissement est un mécanisme complexe de protection de l'organisme contre un « poison » ingéré. A l'origine des nausées et vomissements se trouve le CPG (Central Pattern Generator) : c'est un ensemble de différentes zones neuronales interconnectées. Ce CPG est stimulé par deux voies principales :

Une voie périphérique constituée par des neurones vagues abdominaux. Au niveau des voies vagues afférentes, se trouvent les récepteurs type 3 de la Sérotonine et les récepteurs type 1 des Neurokinines. Les antitumoraux une fois libérés dans la circulation sanguine, stimulent la libération de neuromédiateurs qui se lient au niveau de leurs récepteurs respectifs. Cela provoque un stimulus afférent qui active le CPG et déclenche le réflexe émétique.

Une voie centrale issue de l'*area postrema* également appelé « zone gâchette » ou CTZ (*Chemoreceptive trigger zone*). A ce niveau, les antitumoraux peuvent directement stimuler les neurones de la CTZ. Les neuromédiateurs impliqués sont la Sérotonine, la Dopamine et la Substance P.

Le risque de vomissements aigus dépend de l'âge (majoré avant 50 ans), du sexe (majoré chez la femme) et du type de cancer (minoré en cas de cancer ORL ou de l'œsophage). Il varie également selon le type de chimiothérapie : la Capécitabine a un pouvoir faiblement émétisant (niveau I, risque inférieur à 10%) (44).

1.2.b Prise en charge thérapeutique

Concernant la prise en charge thérapeutique des nausées et des vomissements induits par la Capécitabine, on différencie (44) :

- La prévention des vomissements anticipés par des Benzodiazépines (Alprazolam ou Lorazepam) à débiter deux jours avant la chimiothérapie.
- La prévention des vomissements aigus par des antagonistes dopaminergiques (Métoclopramide) +/- corticoïdes per os. Les corticoïdes potentialisent l'effet des antiémétiques. Le corticoïde le plus étudié est la Dexaméthasone mais aucune supériorité n'a été démontrée par rapport aux autres corticoïdes (Prednisone, Hydrocortisone...). Le Métoclopramide (Primperan®) est un « neuroleptique caché » car c'est un antagoniste dopaminergique qui passe la barrière hémato-encéphalique. Il expose donc aux mêmes effets indésirables que les neuroleptiques à savoir syndromes extrapyramidaux, dyskinésies tardives, somnolence et vertiges. Ces effets apparaissent en cas de surdosage ou d'utilisation prolongée.
- Quant aux vomissements retardés, étant donné que la Capécitabine a un pouvoir faiblement émétisant, il n'y a pas de traitement systématique.

1.2.c Règles hygiéno-diététiques

Afin de limiter l'apparition des nausées et vomissements, il est important de rappeler aux patients quelques règles listées dans le Tableau 2 :

Eviter	Préférer
Aliments gras, épicés, fruits acides, boissons gazeuses...	Aliments légers, faciles à digérer, viandes maigres
Eviter toutes les odeurs fortes surajoutées : tabac, parfum, fritures...	Limiter les odeurs en mangeant froid ou tiède
Se forcer à manger	Manger des petites quantités plus souvent
	Prendre le temps de manger en mastiquant : cela favorise la digestion

Tableau 2 : Règles hygiéno-diététiques limitant les nausées et vomissements (45)

1.2.d Approche homéopathique

Comme pour le syndrome mains-pieds, différentes souches homéopathiques sont utilisées en pratique courante pour limiter les nausées et vomissements induits par le Xeloda®.

Nausées

- Améliorées par les vomissements
 - Langue saburrale (+ enduit blanchâtre et épais) : *Nux Vomica* 7 ou 9 CH
 - Langue propre : *Ipeca* 7 ou 9 CH
- Hypersensibilité aux odeurs : *Colchicum autumnale* 7 ou 9 CH
- Avec vertiges
 - Nausées améliorées par l'air frais : *Tabacum* 7 ou 9 CH
 - Nausées non améliorées par l'air frais : *Cocculus* 7 ou 9 CH

Vomissements violents avec malaises : *Veratrum Album* 7 ou 9 CH

Le traitement homéopathique est à débiter dès l'apparition des premiers symptômes pendant quinze jours. Ensuite le traitement peut être renouvelé dès réapparition des symptômes (43).

1.2.e Approche phytothérapique

Les plantes stomachiques accélèrent la digestion et sont utilisées en cas de nausées. Ces plantes sont utilisées dès l'apparition des nausées et des vomissements. Le traitement est poursuivi pendant cinq jours puis il peut être renouvelé dès la réapparition des symptômes.

La menthe poivrée (*Mentha piperata*) : c'est la plante majeure des troubles digestifs. Elle est indiquée en cas de dyspepsies accompagnés de nausées. On peut l'utiliser en infusion (deux cuillères à soupe dans 150 mL d'eau bouillante) trois fois par jour ou en teinture une à trois fois par jour (quelques gouttes diluées dans une cuillère à café d'eau). Il ne faut pas l'utiliser en cas de reflux gastro-oesophagien (RGO) car cela augmente le risque d'apparition de brûlures gastriques.

La mélisse (*Melissa officinalis*) : est préférée quand les nausées sont dues au stress (cas des nausées et vomissements anticipés). Elle est utilisée en infusion (une à deux cuillères à soupe par tasse) ou teinture (deux à six mL dilués dans de l'eau) une à trois fois par jour.

Le gingembre (*Zingiber officinale*) exerce une action antiémétique par inhibition des récepteurs type 3 de la Sérotonine mais une action stomachique et digestive en stimulant la vidange et les sécrétions gastriques, la cholérèse et le péristaltisme intestinal. Il est utilisé en infusion (cent quatre-vingt milligrammes de poudre une à trois fois par jour) (45) (46) (47).

I.2.f Approche aromathérapique

L'aromathérapie est l'utilisation des huiles essentielles (HE) à des fins thérapeutiques. Les huiles essentielles peuvent être utilisées en diffusion atmosphérique, massage topique ou en usage interne. Lorsque les HE sont administrées par voie orale, il ne faut pas dépasser six gouttes par jour pour un adulte (quel que soit les HE) pendant une semaine au maximum. Pour les patients présentant ou ayant présenté un ulcère gastrique, il faut utiliser des gélules gastro- résistantes. En application sur la peau, les HE s'appliquent le plus souvent diluées dans une huile végétale (huile d'amande douce par exemple). Chez le patient à risque allergique, un test de sensibilité doit être réalisé au préalable. Il est recommandé d'utiliser des HE 100% pures, naturelles et certifiées, de bien refermer les flacons après utilisation et de bien se laver les mains après avoir touché une HE. Un avis médical est nécessaire en cas d'antécédents d'épilepsie et/ou d'allergie avérée.

L'HE de menthe poivrée est efficace quel que soit l'origine de la nausée. Elle peut être administrée par voie orale (2 gouttes sur un sucre à renouveler selon les besoins sans dépasser trois fois par jour) ou en application locale (trois mL d'HE pour dix-sept mL d'huile végétale sèche). Dans ce dernier cas, il faut appliquer dix à vingt gouttes de ce mélange au niveau de l'abdomen deux à trois fois par jour en massant dans le sens du péristaltisme (sens des aiguilles d'une montre).

L'HE de citron est utilisée par voie orale (une à deux gouttes sur un sucre à renouveler jusqu'à trois fois par jour).

L'HE d'estragon est utilisée en application locale (deux gouttes dans huit gouttes d'huile végétale sèche, deux applications par jour sur le ventre et l'estomac).

Le traitement par les HE doit être débuté dès l'apparition des premiers symptômes et maintenu pendant trois à cinq jours. Ce traitement est renouvelé dès l'apparition de nouveaux symptômes (45,48).

I.3 Diarrhées

La diarrhée est un effet indésirable fréquent de la Capécitabine. La survenue d'une diarrhée se définit généralement par une augmentation du nombre de selles quotidiennes par rapport à d'habitude ainsi que par l'apparition de selles nocturnes ou liquides. Bien qu'il soit impossible de la prévenir, il faut la traiter avec des médicaments adaptés et une modification de l'alimentation dès l'apparition des premiers symptômes.

I.3.a Physiopathologie

Les mécanismes exacts qui expliquent la survenue d'une diarrhée induite par la Capécitabine (et d'autres chimiothérapies) ne sont pas encore connus. La Capécitabine présente une forte toxicité pour les cellules à renouvellement rapide (cellules du tractus

digestif notamment). Cette toxicité entraîne une diminution des capacités d'absorptions de l'intestin ainsi qu'une augmentation de la sécrétion des fluides d'où l'apparition de la diarrhée.

La diarrhée est un effet indésirable qui doit être pris au sérieux dès les premières manifestations cliniques, étant donné sa répercussion sur la qualité de vie mais également ses complications possibles. Parmi elles, on retrouve une déshydratation, des troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie), une insuffisance rénale, une défaillance cardiaque ainsi qu'une translocation bactérienne avec sepsis. Lors de l'apparition d'une diarrhée, il faut savoir repérer les signes de gravité : déshydratation, fièvre (signe d'une neutropénie), rectorragies, puissantes douleurs abdominales... afin d'hospitaliser le patient en urgence (49).

1.3.b Prise en charge thérapeutique

En l'absence de signes de gravité, un traitement symptomatique ambulatoire peut être débuté avec régime alimentaire particulier, réhydratation orale et traitement par Lopéramide (49).

Le Lopéramide est un opiacé ralentisseur du transit intestinal qui exerce son action en inhibant (via les récepteurs opioïdes) le relargage de l'Acétylcholine par le système nerveux entérique efférent. Il est utilisé à la dose de quatre milligrammes d'emblée puis deux milligrammes après chaque selle liquide sans dépasser toutefois seize milligrammes par vingt-quatre heures. Au bout de vingt-quatre heures sans amélioration mais sans signes de gravité, il est possible d'associer le Racécadotril à la dose de trois cent milligrammes par jour.

La réhydratation orale est indispensable dans la prise en charge de la diarrhée afin d'éviter sa principale complication à savoir la déshydratation. Il est recommandé de boire abondamment, de l'ordre de six à huit verres par jour et parfois davantage. Il est important de consommer des boissons contenant du sel (potages) ou du sucre (sodas) afin de compenser les pertes hydro-électrolytiques. Les sodas doivent être bus à température ambiante en ayant pris soin d'enlever les bulles au préalable.

Le régime alimentaire doit être modifié en cas de diarrhée. Il est conseillé de manger légèrement aux trois principaux repas et de faire des collations tout au long de la journée (trois collations) (Tableau 3).

Recommandés	A éviter
<p>Riz, pommes de terre, pains (sauf complet) : Totalemment absorbés + peu de résidus donc réduisent le volume des selles.</p> <p>Légumes bouillis, carottes, bananes, compote de pommes.</p>	<p>Aliments riches en fibres (fruits, légumes, céréales complètes) : très peu digérés, augmente le volume des selles.</p> <p>Aliments riches en matières grasses et mode de cuisson à forte teneur en graisses.</p> <p>Epices : irritantes pour le tube digestif.</p> <p>Lait et produits laitiers</p> <p>Légumineuses (lentilles, haricots secs)</p> <p>Café, Alcool</p> <p>Aliments favorisant la production de gaz (chou, chou de Bruxelles, brocolis...) : entraînent des douleurs abdominales.</p>

Tableau 3 : Régime alimentaire à adopter au cours d'une diarrhée (49)

I.3.c Approche homéopathique

Quatre souches homéopathiques s'avèrent efficaces pour traiter la diarrhée. Le traitement doit être commencé dès l'apparition des premiers symptômes. Ce dernier est poursuivi pendant quinze jours et renouvelé en cas de réapparition d'une diarrhée (43).

- *Aloes* 4 ou 5 CH : diarrhées impérieuses au réveil et après les repas avec émissions de selles involontaires lors de gazs.
- *Arsenicum album* 15 ou 30CH : à utiliser en 1^{ère} intention. Diarrhées avec selles brulantes, frissons et altération de l'état général.
- *Podophyllum* 7 ou 9 CH: diarrhées matinales, jaunâtres, aqueuses et nauséabondes.
- *Veratrum album* 7 ou 9 CH: diarrhées impérieuses, abondantes avec crampes abdominales et sueurs froides.

I.3.d Approche phytothérapique

Les plantes à tanins sont utilisées pour leurs propriétés astringentes. En effet, les tanins (composés polyphénoliques solubles dans l'eau) ont la propriété de se lier aux protéines (fongiques, virales, enzymes digestives...). Par cette liaison, les tanins exercent un effet antidiarrhéique en diminuent la sécrétion d'eau et d'électrolytes, ralentissent le transit intestinal et exercent un effet antiviral, antimicrobien et cicatrisant. Ils inhibent les mouvements péristaltiques du côlon. Parmi ces plantes, on retrouve :

La myrtille (*Vaccinum myrtillus*) : ce sont les baies séchées que l'on consomme soit une à deux cuillères à café de baies séchées à mâcher et à avaler plusieurs fois par jour avec un peu de liquide.

La potentille (*Potentilla fruticosa*) : ce sont les organes souterrains que l'on consomme en infusion (deux à quatre grammes pour cent cinquante millilitres d'eau sans dépasser douze grammes par jour). Cette plante peut retarder l'absorption des autres médicaments dans l'heure suivant sa prise ; il faudra donc décaler la prise des médicaments d'au moins une heure avec la potentille.

La cannelle de Ceylan (*Cinnamomum verum*) : l'écorce est consommée en infusion (un gramme pour cent cinquante millilitres d'eau) jusqu'à quatre tasses par jour.

La salicaire (*Lythrum salicaria*) : les sommités fleuries sont consommées en infusion (cinq grammes pour cent cinquante millilitres d'eau, maximum deux tasses par jour).

Le thé noir (*Camellia sinensis*) : il est consommé en infusion (une cuillère à café pour cent cinquante millilitres d'eau bouillante) deux à trois fois par jour. Il limite l'absorption du fer donc devra être pris à distance de médicaments contenant du fer mais également à distance des repas pour ne pas empêcher l'absorption du fer alimentaire.

Les plantes à tanins sont utilisées dès l'apparition des premiers signes de diarrhées et ce pendant cinq jours. Leur utilisation est renouvelée dès réapparition de la diarrhée (45,50).

I.4 Mucite

Les cellules qui tapissent la langue et l'intérieur de la bouche ont la propriété de se diviser continuellement. La Capécitabine agit en détruisant toutes les cellules à renouvellement rapide y compris les cellules saines. La mucite (inflammation au niveau de la muqueuse buccale et de la langue) est un effet indésirable courant de la Capécitabine. Elle apparaît généralement une semaine après le début du traitement et altère considérablement la qualité de vie des patients.

I.4.a Physiopathologie

Dans la mucite, cinq phases ont été décrites (Figure 28) (51) :

- **Phase 1 : Initialisation**

Cette phase illustre les lésions directes causées par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie provoquant une altération des cellules et des brins d'ADN dans l'épithélium basal et la sous muqueuse. Au cours de cette phase, des radicaux libres sont générés et jouent le rôle de « médiateur » pour les événements biologiques des phases ultérieures.

- **Phase 2 : Réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN**

L'altération des cellules et de l'ADN ainsi que la production de radicaux libres, activent une cascade de réponse aboutissant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Ces

dernières stimulent plusieurs voies entraînant des lésions ou la mort des cellules basales par apoptose.

- **Phase 3 : Amplification du signal**

La libération de cytokines pro-inflammatoire en plus d'altérer les cellules, entraîne un feed-back positif qui amplifie considérablement les lésions causées par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie.

- **Phase 4 : Ulcération**

Cette phase est caractérisée par des lésions douloureuses, propices à la colonisation bactérienne. Cette colonisation va provoquer de nombreuses lésions tissulaires et stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires par les cellules mononucléaires infiltrantes.

- **Phase 5 : Cicatrisation**

La mucite est un épisode aigu qui disparaît progressivement après l'arrêt du traitement anticancéreux. Après cette phase, il persiste au niveau de la muqueuse buccale une néovascularisation résiduelle, ce qui la rend plus fragile et plus sensible aux agressions cytotoxiques futures.

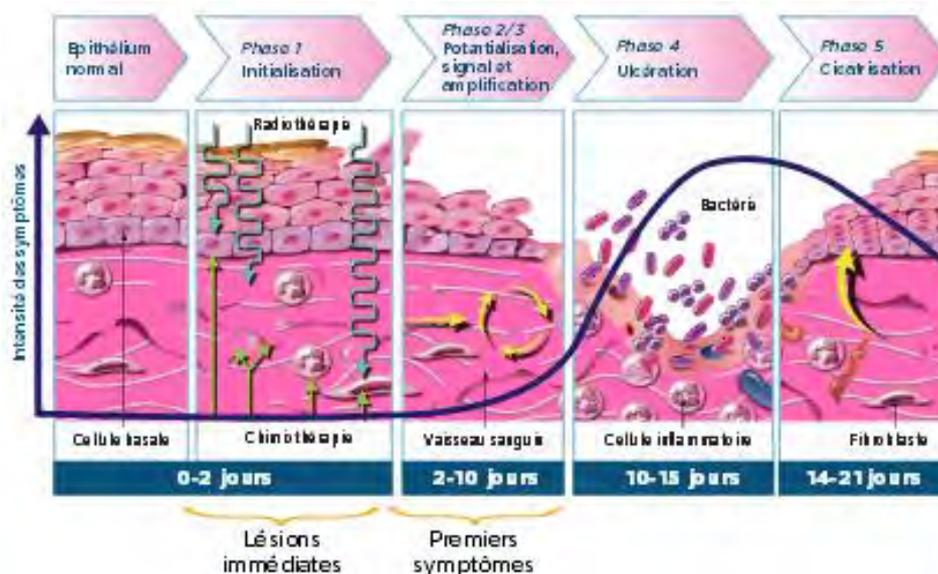


Figure 28 : Physiopathologie de la mucite (51)

D'un point de vue clinique la mucite se caractérise par un changement de couleur, une modification de l'intégrité des muqueuses, une hyposalivation, la présence d'œdèmes au niveau des lèvres et/ou langue, des problèmes d'hygiène. Le patient se plaint de douleurs, dysphagie (gêne au cours de la déglutition) et dysphonie (difficulté à parler et à émettre des sons). De nombreuses classifications visent à évaluer la sévérité de la mucite, la plus utilisée en pratique est celle de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (Tableau 4, Figure 29).

Grade	Signes cliniques	Sévérité
1	Erythème, sensation désagréable	Légère
2	Erythème, ulcères/aphtes Douleur mais alimentation solide possible	Modérée
3	Ulcères/aphtes Douleur importante Seulement alimentation liquide possible	Importante
4	Ulcère/aphtes Douleur intolérable Alimentation impossible Impossibilité de parler	Importante

Tableau 4 : Différents grades de mucite (52)



Figure 29 : Différents grades de mucite (51)

I.4.b Prise en charge thérapeutique

Dès le début du traitement oncologique, le patient devra réaliser des bains de bouche avec du bicarbonate de sodium seul dans le but de prévenir l'apparition de la mucite. Le bain de bouche doit être réalisé le plus souvent possible (au moins quatre fois dans la journée), en gargarisme si possible en le laissant dans la bouche trente à soixante secondes avant de le rejeter, à distance des repas. L'efficacité des antifongiques (en bains de bouche ou par voie générale) dans le cadre préventif n'a aucunement été démontrée (52). Il en est de même pour les antiseptiques. Le laser de faible puissance peut être proposé chez certains patients à risque dans le cadre préventif mais cela reste une minorité de patients. La cryothérapie préventive qui consiste à faire sucer des glaçons au patient, semble réduire l'apparition de mucite en créant une vasoconstriction locale. Son efficacité reste toutefois à démontrer (52).

Une fois la mucite apparue et en l'absence de signes de gravité (ulcérations confluentes et/ou hémorragique, nécrose tissulaire, impossibilité de s'alimenter, douleur intolérable...) qui nécessite une hospitalisation, un traitement symptomatique pourra être mis en place (52) :

- Irrigation locale par du chlorure de sodium à 0.9% réalisé toutes les quatre heures.
- Prise en charge de la douleur par des gels de Lidocaine (Dynexan®) : utilisés hors AMM (autorisation de mise sur le marché), ils s'avèrent efficaces mais sont souvent mal tolérés (goût désagréable, anesthésie de la muqueuse, courte durée d'action). Le recours à des antalgiques est indispensable. Les morphiniques par voie parentérale sont privilégiés.
- Prise en charge de la surinfection (candidose oro-pharyngée le plus souvent) : un traitement local par antifongique est mis en place (Fungizone® Amphotéricine B). Présenté en suspension buvable, il est administré en bain de bouche à réaliser trois à quatre fois par jour avec ou juste après le bain de bouche au bicarbonate de sodium. Le bain de bouche antifongique doit être avalé car la candidose n'est pas strictement limitée à la sphère oro-pharyngée.

I.4.c Règles hygiéno-diététiques

Un régime alimentaire adapté (Tableau 5) ainsi qu'une bonne hygiène bucco-dentaire sont des points importants permettant de prévenir au mieux l'apparition d'une mucite.

Concernant l'hygiène bucco-dentaire (53) :

- Utiliser une brosse à dents extra-souple en nylon (post-chirurgicale). Si les gencives sont hémorragiques il est possible d'utiliser des bâtonnets en mousse pédiatrique imbibés d'eau oxygénée à 3%. Eviter d'utiliser une brosse à dents électrique, les cure-dents sont à proscrire
- Avant le début du traitement anticancéreux, réaliser un bilan bucco-dentaire afin de régler tous les problèmes dentaires susceptibles de favoriser l'apparition d'une mucite.
- Brosser les dents après chaque repas avec une pâte gingivale, de la gencive vers les dents par un mouvement de balayage sans appuyer.
- Nettoyer régulièrement sa prothèse dentaire lorsqu'il y en a une.

Eviter	Conseiller
<u>Aliments rugueux ou croquants</u> : légumes crus, fruits durs, aliments frits, céréales sèches...	Céréales trempées dans du lait, pâtes, crêpes, fruits à chair tendre (bananes)
<u>Aliments secs</u> : biscuits salés, gâteaux secs, viande cuite au four, pain	Viandes en sauce, purée de pomme de terre, légumes cuits avec du beurre afin de les attendrir
<u>Alcool et tabac</u>	Boisson non alcoolisées non gazeuses, jus de fruits mise à part jus d'agrumes
<u>Aliments âpres ou acides</u> : agrumes et tomates	Pêche ou poire en boîte, compote de pommes
<u>Aliments fortement assaisonnés</u> : épicés, salés et poivrés	Milkshake, crème glacée fondue Sauce contenant lait, yaourt ou fromage

Tableau 5 : Règles alimentaires pour éviter les mucites (51)

I.4.d Approche homéopathique

Plusieurs souches homéopathiques s'avèrent efficaces pour traiter les mucites. Le traitement homéopathique doit être commencé dès l'apparition des premiers symptômes et poursuivi pendant toute la durée du traitement par Xeloda® (43).

- *Kalium Bichromicum* 7 ou 9 CH : aphotose et ulcération digestive à bords nets et réguliers dont le fond est recouvert d'une membrane jaune.
- *Mercurius corrosivus* 7 ou 9 CH : langue recouverte d'un induit blanc accompagnée de soif intense et mauvaise haleine.

En cas d'ulcérations importantes et sanguinolentes :

- *Nitricum acidum* 7 ou 9 CH : gingivite avec salive sanguinolente irritant le menton, mauvaise haleine.
- *Kreosotum* 7 ou 9 CH: présence de liseré bleuâtre ou noir au niveau des lésions, douleurs brûlantes et lancinantes.

En cas de candidose buccale associé :

- *Monilia albicans* 7 ou 9 CH

I.5 Troubles hématologiques

Les anticancéreux, de par leur mécanisme d'action (antiprolifératif), affecte le développement des cellules tumorales mais également celui des tissus à renouvellement rapide dont fait partie la moelle osseuse. La toxicité hématologique représente l'aspect potentiellement le plus grave parmi tous les effets secondaires. Cette toxicité porte sur les trois lignées mais elle apparaît plus marquée au niveau des lignées faisant intervenir des cellules à durée de vie courte à savoir leucocytes et plaquettes. Les hématies sont également touchées par cette toxicité mais de manière plus tardive et progressive.

I.5.a Neutropénie

Une neutropénie est définie quand le nombre de polynucléaires neutrophiles (PN) est inférieur à $1500/\text{mm}^3$. Le risque infectieux est majeur quand les PN descendent en dessous de $500/\text{mm}^3$. Chez un patient sous chimiothérapie, toute fièvre doit faire suspecter une neutropénie fébrile chimio-induite. L'hospitalisation en urgence s'impose en présence de signe d'infection grave : signes de choc, troubles de la conscience et/ou tout autre signe neurologique, symptômes respiratoires (dyspnée, polypnée, foyer clinique), hyperthermie ou hypothermie depuis plus de deux jours, diarrhée.

Les infections bactériennes sont de loin les plus fréquentes et sont traitées soit à domicile soit à l'hôpital par des antibiotiques à large spectre. Ces antibiotiques sont ensuite adaptés en fonction des résultats biologiques mais également des prélèvements réalisés (urines, crachats...). En pratique, les céphalosporines de 3^{ème} génération représentées par la Ceftriaxone (Rocéphine®) et les aminosides (Amikacine Amiklin®) sont utilisés. Cependant, de multiples protocoles d'antibiothérapie existent et diffèrent quelque peu entre les centres de soin. C'est la prescription initialement proposée par l'unité hospitalière de référence qui doit être suivie (54).

Les infections virales sont représentées le plus souvent par les infections herpétiques (traités par Aciclovir ou Valaciclovir) et les infections à Cyto Mégalo Virus (CMV, traités par Ganciclovir ou Valganciclovir). Les infections parasitaires impliquent fréquemment *Pneumocystis carinii* et sont pris en charge avec Bactrim® (Sulfaméthoxazole et Triméthoprim) ou Pentacarinnat® (Pentamidine). Les infections fongiques sont principalement des candidoses (traitées par Fungizone® ou Triflucan®) ou des aspergilloses (traitées par Itraconazole) (54).

Outre le risque infectieux, une neutropénie expose à un risque d'agranulocytose (absence totale de PN). Afin d'éviter ce risque, une administration de facteurs de croissance granulocytaire ou *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF) est nécessaire. En effet, ces facteurs stimulent la différenciation, prolifération et maturation de la lignée granulocytaire. De plus ils augmentent la capacité migratrice des PN, leur activité de phagocytose et leur production d'ions superoxydes. Trois spécialités sont disponibles en France (Tableau 6).

Lenograstim Granocyte®	G-CSF glycosylé, injection SC ou perfusion IV, conservation à température ambiante
Filgrastim Neupogen®	G-CSF, injection SC ou perfusion IV, conservation entre 2 et 8°C (et maximum une semaine à une température ne dépassant pas les 37°C)
Pegfilgrastim Neulasta®	G-CSF pégylé, injection SC seulement, conservation entre 2 et 8°C (et 72 heures à une température ne dépassant pas 30°C)

Tableau 6 : Facteurs de croissance granulocytaire (55)

Les effets indésirables de ces facteurs de croissance granulocytaire sont : douleurs osseuses et/ou myalgiques, dysuries, élévation des phosphatases alcalines (PAL), gammaGT et hyperuricémie.

1.5.b Thrombopénie

Une thrombopénie se définit par un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mm³. Quand ce taux descend en dessous de 10 000/mm³, une transfusion de culot plaquettaire est alors réalisé en urgence en milieu hospitalier. L'apparition de signes cliniques hémorragiques même minimes (saignements de gencives, épistaxis, hématurie, ecchymoses spontanées ou provoquées, pétéchie...) chez un patient traités par anticancéreux doit faire suspecter l'apparition d'une thrombopénie. Une numération plaquettaire devra être réalisée avec éventuellement un bilan d'hémostase s'il y a suspicion d'un autre facteur de saignement (traitement par anticoagulant, insuffisance hépatique avec hypovitaminose K...). En cas de thrombopénie isolée, l'attitude thérapeutique à adopter est la suivante :

- Une simple surveillance en l'absence de signes cliniques hémorragiques
- Une transfusion de plaquettes devant des signes hémorragiques majeurs
- Dans tous les cas, tout traitement susceptible de majorer un saignement (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés) doit être interrompu
- Actuellement, il n'existe pas de facteur de croissance de la lignée mégacaryocytaire disponible en médecine humaine

1.5.c Anémie

On entend par anémie un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 12 g/dL chez la femme et 13 g/dL chez l'homme. Cette anémie est qualifiée de légère entre 10 et 12 g/dL, modérée entre 8 et 10 g/dL et devient sévère quand le taux d'Hb chute en dessous de 8 g/dL. D'un point de vue clinique, l'anémie se manifeste par une asthénie, une pâleur de la peau et des muqueuses, des vertiges. Cette atteinte de la lignée des globules rouges (hématies) apparaît mineure par rapport aux lignées granulocytaires et mégacaryocytaires en terme de

complications cliniques. L'anémie est pourtant fréquente mais arrive plus tardivement. Quand le chiffre d'Hb devient trop bas et/ou que la tolérance fonctionnelle de l'anémie est médiocre, une transfusion de culot globulaire est proposée (54). Il existe également des facteurs de croissance de la lignée érythrocytaire ou érythropoïétines (EPO) qui ont leur place en thérapeutique en alternative aux transfusions de culot globulaire et discutés au cas par cas pour chaque patient. Les EPO sont des médicaments d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière (PIH) (Tableau 7). Elles se conservent entre 2 et 8°C, à l'abri de la lumière.

DCI	Spécialités	Remarque
Epoétine α	Eporex[®], Retacrit[®], Binocrit[®], Abseamed[®]	EPO à $\frac{1}{2}$ vie courte (6-9 heures) nécessitant trois administrations/semaine.
Epoétine β	Neorecormon[®], Eporatid[®]	
Darbépoétine α	Aranesp[®]	EPO glycosylée à $\frac{1}{2}$ vie longue (25 heures) ce qui permet une administration par semaine.
Epoétine β pégylée	Mircera[®]	$\frac{1}{2}$ vie de 130-140 heures, une administration par mois.

Tableau 7 : Différentes érythropoïétines (55)

1.5.d Approche homéopathique

L'homéopathie pour traiter les troubles hématologiques est bien moins utilisée que l'homéopathie utilisée pour traiter le syndrome mains-pieds, les mucites, la diarrhée ainsi que les nausées et vomissements. Cependant, trois souches homéopathiques se montrent efficaces pour lutter contre les troubles hématologiques induits par le Xeloda[®]. Le traitement homéopathique est à commencer dès le début du traitement par Xeloda[®] et à maintenir jusqu'à l'arrêt du traitement (43).

- *Meduloss 8 DH* : une ampoule perlinguale par jour. Cette souche lutte à la fois contre les neutropénies, thrombopénies et anémies.
- *China rubra 7* ou 9 CH : lutte pour l'asthénie associée à l'anémie. 5 granules par jour.
- *Crotalus horridus 7* ou 9 CH : en cas de thrombopénie. 5 granules par jour.

1.5.e Approche phytothérapique

Le Gingko (*Gingko biloba*) s'avère efficace pour lutter contre les troubles hématologiques dus à la chimiothérapie sauf la thrombopénie. En effet, les ginkgolides

(diterpènes) sont capables d'inhiber l'agrégation plaquettaire rendant le risque de saignement plus important, les flavonoïdes et les biflavonoïdes avec leur propriété antioxydante ont un effet protecteur des cellules sanguines. Un brevet déposé en 1999 a permis de démontrer l'action de cette plante sur les cellules sanguines. Les études concernent l'administration concomitante de Gingko (entre 40 et 480 milligrammes par jour) et de Ticlopidine (antiagrégant plaquettaire antagoniste de l'adénosine diphosphate) ; il semblerait que le Gingko ait un effet protecteur des cellules sanguines toutes lignées confondues. La spécialité Tanakan® qui contient 40 milligrammes de Gingko par comprimé pourrait très bien être administrée à raison de 3 comprimés par jour. Cependant, son action anti-agrégante plaquettaire susceptible d'augmenter les saignements limite son utilisation en pratique courante (56).

Le Gui (*Viscum album*) a fait l'objet de nombreux travaux. Les protéines qui entrent dans sa composition entraînent une augmentation du nombre de macrophages permettant d'éradiquer les cellules cancéreuses. Les patients prenant du gui notent une augmentation des cellules immunocompétentes (lymphocytes Natural Killer et lymphocytes T cytotoxiques) ainsi qu'une augmentation de la sécrétion de cytokines par les monocytes. En Allemagne où le gui est largement utilisé en thérapeutique, les observations mettent en évidence une diminution de la toxicité de la chimiothérapie. Une étude portant sur 10 000 patients a conclu à une survie supérieure (résultats significatifs). Cependant, l'utilisation du gui en France est très controversée : les quelques études menées semblent insuffisantes, parmi elles très peu répondent aux exigences scientifiques en vigueur. De plus, le gui expose à des effets indésirables que sont les réactions locales au niveau du point d'injection et des réactions allergiques pouvant être très dangereuses. Aux Etats unis, les préparations à base de gui sont interdites. Dans les pays européens mis à part l'Allemagne, le gui n'est que rarement utilisé par manque de preuve d'efficacité disponible sur le sujet (56).

I.6 Alopecie

Comme tous les cytotoxiques, la Capécitabine cible les cellules à renouvellement rapide dont font partie les cellules du bulbe pileux. L'alopécie est définie comme étant une chute partielle ou totale, réversible ou irréversible des cheveux et des poils. Selon la classification OMS, plusieurs grades d'alopécie sont décrits (Tableau 8). La Capécitabine est susceptible d'entraîner une alopecie de grade 1 ou 2.

Grade 0	Pas de perte
Grade 1	Perte minimale
Grade 2	Alopecie modérée en plaques
Grade 3	Alopecie complète mais réversible
Grade 4	Alopecie irréversible

Tableau 8 : Différents grades de l'alopécie (classification OMS) (57)

I.6.a Physiopathologie

La croissance normale des cheveux se déroule en trois phases (57) :

- La phase anagène (de croissance) : elle dure en moyenne trois à six ans et comporte une importante activité mitotique et de kératinisation. Plus de 85% des cheveux se trouvent dans cette phase. Les cytotoxiques ciblent toutes les cellules cancéreuses et saines à fort pouvoir mitotique, ce qui explique que toutes les cellules du follicule pileux se trouvant dans cette phase sont détruites par la chimiothérapie.
- La phase catagène (de régression) : c'est la phase dite de « repos » et concerne 1% des cheveux. Le cheveu arrête sa croissance et reste bloqué dans son follicule pendant deux à quatre semaines.
- La phase télogène (de chute) : elle dure trois à quatre mois et concerne 4 à 14% des cheveux. Le cheveu est considéré comme mort, sa chute est provoquée par la pression d'un nouveau cheveu en phase catagène.

L'alopécie débute généralement dix jours après le début du traitement cytotoxique et est maximale au bout de deux mois quand les cheveux sont en fin de phase télogène. La croissance des cheveux n'est pas synchronisée ce qui explique que la chute mais également la repousse ne soient pas homogènes. Les cils et les sourcils ont des follicules pileux à croissance plus lente, ce qui explique qu'ils tombent après les cheveux. L'alopécie n'est aucunement douloureuse sur le plan physique, cependant elle entraîne un important retentissement psychologique et altère de manière considérable la qualité de vie des patients.

A l'arrêt du traitement anticancéreux, les cheveux repoussent un à cinq mois après avec parfois modification de texture et changement de couleur. Ce phénomène est lié à une détérioration directe du follicule pileux par la chimiothérapie. La repousse des cheveux est progressive, environ un centimètre par mois.

I.6.b Prise en charge thérapeutique

Actuellement, il n'existe aucun moyen pour empêcher l'alopécie due à la chimiothérapie (58). On peut toutefois limiter l'importance de l'alopécie par le port d'un casque réfrigérant. Le froid provoque une vasoconstriction diminuant le flux sanguin au niveau des cheveux, diminuant ainsi la concentration en cytotoxiques à ce niveau. Les études menées à ce sujet montrent des taux de réussite très variable. En se basant sur 53 travaux différents, Grevelmann et Breed ont conclu à une disparité des résultats en raison du manque d'uniformité des paramètres testés comme le temps de pose, la température, les molécules employées et le nombre trop faible de sujets. En pratique, il est recommandé de placer le casque sur cheveux humides et courts au moins quinze minutes avant le début de la perfusion (pour le moment il n'existe pas de recommandations de port du casque pour les chimiothérapies orales, mais le port du casque serait intéressant pour la Capécitabine le 1^{er}

jour de traitement tous les 21 jours), de le retirer tous les quarts d'heures, de l'enlever au moins quinze minutes après la fin de la perfusion. Le port du casque expose à des effets indésirables : céphalées, douleurs oculaires ou cervicale associées à des sensations de froid intense. Ces effets peuvent pousser le patient à renoncer au port du casque, néanmoins plus de 90% des patients poursuivent le port du casque malgré les effets secondaires.

Outre le casque réfrigérant, d'autres méthodes visent à réduire l'importance de l'alopecie. Les apports en cystine, vitamine B6 et fer sont indispensables en cas de carences. Cependant, leur utilisation à titre préventif à chaque début de chimiothérapie n'est à ce jour pas démontrée (57). Le Minoxidil en topique (vasodilatateur puissant sous forme de lotion) est plus utile pour aider la repousse que pour prévenir la chute. Il permet d'augmenter le calibre des cheveux et ainsi d'augmenter le volume de la chevelure. L'alpha tocophérol et la N-Acétylcystéine n'ont à ce jour aucune efficacité prouvée dans le cadre de la réduction de l'alopecie. Il est conseillé de minimiser tout facteur traumatisant pour les cheveux : utiliser un shampoing doux ainsi qu'une brosse souple, éviter les colorations avec des produits oxydants ainsi que les brushings et frisages, éviter les lavages trop fréquents.

I.6.c Approche homéopathique

La perte des cheveux est inévitable mais on peut toutefois utiliser *Thallium sulfuricum M* à raison de cinq granules deux fois par jour pendant toute la durée du traitement par Xeloda® (43).

I.6.d Approche esthétique

Concernant la coupe de cheveux, une coupe courte est à privilégier avant le début de la chimiothérapie dans un simple but psychologique. En effet, il est moins difficile de voir tomber des cheveux courts que des cheveux longs. Dès que les cheveux commencent à tomber de manière significative, il est fortement conseillé d'aller chez un spécialiste (coiffeur habituel ou dans un centre spécialisé en perruques) pour les enlever en totalité et faciliter par la suite l'entretien du cuir chevelu.

Avec la chimiothérapie, le cuir chevelu a tendance à se dessécher. Il est recommandé d'utiliser pour la toilette soit un shampoing doux soit un savon à pH neutre (surgras ou syndet) qui n'agresse pas le cheveu. Une huile sèche pourra être utilisée tous les soirs afin de nourrir le cheveu.

Le foulard ou la casquette peut être utilisé en cas de fortes chaleurs notamment et en alternative avec le port de la perruque. Le tissu utilisé doit permettre un bon confort de la tête mais également la transpiration : le coton, la soie et le bambou sont à privilégier. Certains foulards sont déjà vendus noués et mis en forme, autrement les différentes méthodes de pose du foulard sont accessibles sur le site de l'Institut National du Cancer (INCA).

Au cours des dernières années, les fabricants de perruques ont fait beaucoup de progrès tant sur la qualité de l'apparence du cheveu, les bonnets intérieurs que sur les mèches amovibles à apposer sous le foulard si l'on ne désire pas de perruque complète. L'offre est très variée. Le prix des perruques est conditionné par les matières premières utilisées : celles en fibres synthétiques représentent les premiers prix tandis que celles en cheveux naturels sont bien plus chères. Il faut compter de 150 à 700 euros voire plus. Les perruques sont remboursées par l'Assurance Maladie à hauteur de 125 euros. Il faut également être vigilant car tous les vendeurs ne permettent pas au patient de bénéficier de la prise en charge par l'Assurance Maladie. Avant tout achat, il est donc primordial de bien se renseigner.

Quelques règles pratiques d'utilisation des perruques doivent être connues du patient. Concernant la mise en place : attacher les cheveux naturels s'ils sont encore présents, prendre la perruque par l'arrière et l'enfiler comme un bonnet, veiller à ce que la bordure frontale soit au même niveau que la ligne frontale naturelle, plaquer les pattes de maintien au niveau des tempes. En ce qui concerne l'entretien, les perruques en fibres synthétiques doivent être lavées une à deux fois par mois avec un shampoing spécial dans une cuvette. L'essorage se fait dans une serviette éponge en veillant à ne pas tordre ni plier la perruque. Celles en cheveux naturels nécessitent un nettoyage professionnel. Il est recommandé d'éviter le port de la perruque la nuit et lors des baignades. De plus, toute source de chaleur intense (four, briquet, barbecue, hammam, chaleur du séchoir...) ne doit pas être approchée de la perruque afin de garantir au mieux son intégrité (58).

II. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Depuis Octobre 2005 le Xeloda® est commercialisée en ville. En tant que spécialiste avéré du médicament, le pharmacien se doit de connaître et déceler les principales interactions médicamenteuses. Une interaction médicamenteuse est définie comme étant une modification, qualitative ou quantitative, des effets d'un médicament par un autre médicament, un aliment, une boisson ou des agents chimiques de l'environnement. Cette interaction devient cliniquement significative lorsqu'elle entraîne une modification du rapport bénéfice/risque pour le patient, une contre-indication, une adaptation posologique. Le risque d'interactions est d'autant plus important chez les patients âgés présentant une polymédication et une pathologie dont le traitement peut être facilement déséquilibré (épilepsie, diabète, immunodépression...).

II.1 Capécitabine et CYP 450 2C9

Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés appelés métabolites. D'un point de vue pharmacologique, ces métabolites peuvent être actifs, inactifs ou toxiques. Le métabolisme fait partie intégrante de l'élimination du médicament et se déroule

principalement au niveau du foie car les hépatocytes sont riches en enzymes impliquées dans le métabolisme. Les composés hydrosolubles formés sont ensuite éliminés dans les milieux aqueux que sont les urines, la bile, la salive, la sueur. On différencie deux grandes phases dans le métabolisme des médicaments : les réactions de phase I et les réactions de phase II.

La phase I est une étape d'oxydation conduisant à des métabolites qui sont soit éliminés directement car ayant un niveau suffisant d'hydrosolubilité soit subissent une réaction de phase II. Cette phase I n'est pas obligatoire : certains médicaments subissent directement une réaction de phase II. Les réactions de phase I sont principalement des réactions d'oxydation (réduction et hydrolyse étant moins fréquentes) et impliquent le cytochrome P 450 (CYP) (Figure 30).

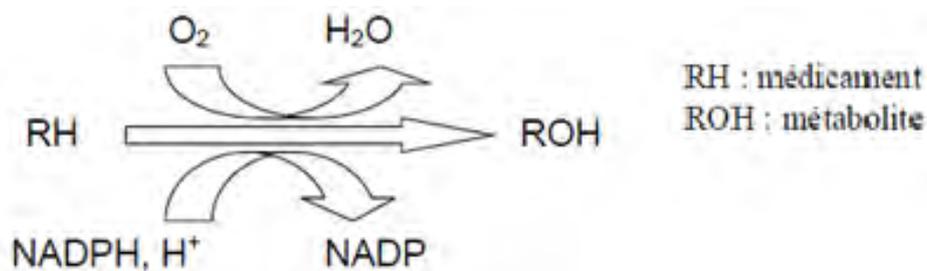


Figure 30 : Réaction catalysée par le cytochrome P450 (59)

Le CYP est une superfamille de mono-oxygénases, hémoprotéines (protéines à noyau hème) qui réalisent des réactions d'oxydation nécessitant la présence de l'oxygène (O₂) et du *Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate* (NADPH). Il existe un grand nombre d'isoenzymes du CYP, 57 ont été recensés en 2004. Un CYP n'est pas spécifique d'un substrat : un CYP est capable de métaboliser plusieurs substrats, de même qu'un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP. Les isoenzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'homme sont CYP 3A4 (Figure 31), CYP 2D6, CYP 2C9, CYP 1A2, CYP 2C19 (Figure 32).

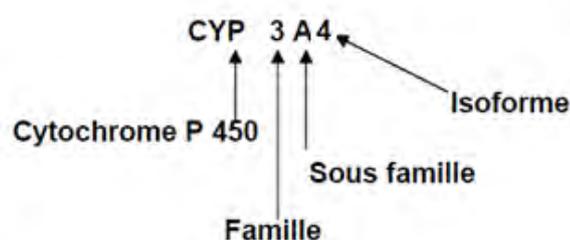


Figure 31 : Nomenclature du cytochrome P450 (59)

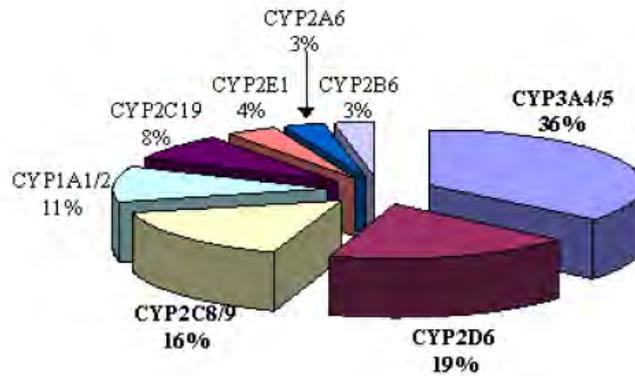


Figure 32 : Répartition des médicaments métabolisés par les différents isoenzymes de CYP (59)

La Capécitabine entraîne l'inhibition de l'isoenzyme 2C9 du CYP (60). L'inhibition enzymatique est compétitive et se manifeste rapidement avec une augmentation de la concentration plasmatique et de la demi-vie du médicament dont le métabolisme a été inhibé avec un risque de toxicité.

II.2 Conséquences de l'inhibition enzymatique

Excepté avec la Warfarine (Coumadine®), aucune étude formelle d'interactions médicamenteuses n'a été menée (61). Cependant, des précautions doivent être mise en œuvre lorsque la Capécitabine est administrée de manière concomitante aux substrats du CYP 2C9 (anticoagulants coumariniques, Phénytoïne). En effet, ces médicaments, substrats administrés en même temps que la Capécitabine, seront moins éliminés. Qui dit moindre élimination, dit augmentation de la concentration plasmatique et potentialisation des effets indésirables : risque hémorragique pour les anticoagulants oraux et neurotoxicité pour la Phénytoïne (ataxie, nystagmus, syndrome cérébelleux, coma avec défaillance respiratoire...).

Dans une étude clinique d'interaction pharmacocinétique, après une dose unique de vingt milligrammes de Warfarine, un traitement par Capécitabine a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de 57% et l'*International Normalized Ration* (INR) de 91%. Les paramètres de la coagulation (taux de prothrombine, INR) chez les patients traités par Capécitabine et anticoagulants coumariniques doivent être surveillés étroitement et la posologie de l'anticoagulant adaptée en conséquence. Bien que ne bénéficiant pas d'études, les autres anticoagulants oraux eux aussi substrats du CYP 2C9 (Acénocoumarol Sintrom® et Mini Sintrom® notamment) doivent recourir à la même surveillance étroite de l'INR que la Warfarine lorsqu'ils sont administrés conjointement à la Capécitabine (61).

Une augmentation des concentrations plasmatiques de la Phénytoïne entraînant des symptômes d'intoxication à la Phénytoïne ont été rapportées dans des cas isolés lors de l'administration conjointe de Capécitabine et Phénytoïne. Ainsi un contrôle régulier des patients prenant les deux substances doit être effectué dans le but de surveiller

l'augmentation des concentrations plasmatiques de Phénytoïne qui en clinique se manifeste principalement par des signes neurologiques (61).

III. POSOLOGIES ET ADAPTATIONS DE POSOLOGIE

III.1 Posologies standards

Bien que ce soit du ressort de l'oncologue de donner la bonne posologie au patient, le pharmacien qui est loin de réaliser une délivrance passive se doit de vérifier que la posologie est bien adaptée au patient. La posologie de Capécitabine est 1250 mg/m² par prise, cette posologie doit être administrée deux fois par jour au patient pendant quatorze jours, tous les vingt et un jours. La dose est calculée en fonction de la surface corporelle de l'individu. Diverses formules complexes (Dubois, Mosteller, Boyd) permettent de calculer la surface corporelle de chaque patient en fonction du poids et de la taille. La surface corporelle moyenne est de 1,7 m² (1,6 m² chez la femme et 1,9 m² chez l'homme) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Surface corporelle (m ²)	Posologie par prise (mg)	Nombre de comprimés à avaler le matin		Nombre de comprimés à avaler le soir	
		capécitabine (Xeloda®) 150mg	capécitabine (Xeloda®) 500mg	capécitabine (Xeloda®) 150mg	capécitabine (Xeloda®) 500mg
≤ à 1,26	1500	-	3	-	3
1,27 à 1,38	1650	1	3	1	3
1,39 à 1,52	1800	2	3	2	3
1,53 à 1,66	2000	-	4	-	4
1,67 à 1,78	2150	1	4	1	4
1,79 à 1,92	2300	2	4	2	4
1,93 à 2,06	2500	-	5	-	5
2,07 à 2,18	2650	1	5	1	5
≥ à 2,19	2800	2	5	2	5

Tableau 9: Posologie standard de la Capécitabine en fonction de la surface corporelle selon ses indications (hors cancer gastrique) (61)

Les comprimés de Xeloda® doivent être pris trente minutes après le petit-déjeuner et le dîner et ne doivent ni être croqués, ni mâchés, ni écrasés. Lors d'un oubli de prise, si le patient s'en rend compte dans les deux heures, il doit prendre le comprimé oublié. Si l'oubli date de plus de deux heures, alors le patient abandonne la prise oubliée et prend la prise suivante comme à son habitude sans doubler la dose. L'oubli de prise doit rester exceptionnel afin de garantir la meilleure efficacité possible du traitement. En cas de vomissements, il ne faut prendre ni de dose supplémentaire, ni doubler la dose suivante. Les comprimés de Xeloda® ne doivent jamais être coupés, doivent être conservés à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité et rester hors de portée des enfants. Les patients doivent se laver les mains avant et après la prise de Xeloda®. L'exposition solaire doit être évitée pendant toute la durée du traitement par la Capécitabine en raison de son pouvoir photosensibilisant. *

III.2 Adaptation de posologies

Des adaptations de posologie sont parfois nécessaires à réaliser en fonction du terrain du patient (insuffisant hépatique, rénal, sujet âgé), de la gravité des effets indésirables apparus ainsi que de l'administration concomitante d'autres médicaments.

III.2.a Insuffisant hépatique

Actuellement, les données d'efficacité et de tolérance disponibles concernant les sujets insuffisants hépatiques (cirrhose, hépatite...) ne sont pas suffisantes et ne permettent pas de mettre en place des recommandations d'ajustement de posologies (61).

III.2.b Insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault), la Capécitabine est contre-indiquée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine compris entre 30 et 59 mL/min selon la même formule), la posologie initiale de 1250 mg/m² doit être diminuée de 25%. En effet, l'incidence d'apparition des effets indésirables de grade 3 ou 4 est augmentée chez les patients insuffisants rénaux modérés. En cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine compris entre 60 et 90 mL/min), aucune adaptation de posologie n'est nécessaire (60).

III.2.c Sujets âgés

Chez les sujets âgés (à partir de 60 ans), aucune adaptation de posologie n'est à réaliser à l'initiation. Cependant, dans cette partie de la population, les effets indésirables de grades 3 ou 4 apparaissent plus volontiers, notamment les effets digestifs. La posologie sera donc à adapter en fonction de l'apparition des effets indésirables. Une surveillance accrue et régulière chez les sujets âgés est donc recommandée.

III.2.d En fonction de la gravité des effets indésirables

Une fois la posologie réduite, celle-ci ne sera pas réaugmenté ultérieurement. Les patients sous Xeloda® doivent être informés de la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement en cas d'apparition d'une toxicité modéré ou sévère (grade 3 ou 4) et de prendre contact avec l'oncologue ou en cas d'absence avec leur médecin traitant. Certaines toxicités même de grade 3 ou 4, considérées par le médecin traitant comme non susceptibles d'altérer le pronostic vital (par exemple alopecie), ne nécessiteront pas d'adaptation des doses (ni interruption, ni diminution des doses). Le traitement pourra donc être poursuivi à la même dose. Les modifications de posologie en cas d'apparition d'effets indésirables plus ou moins graves figurent dans le tableau ci-dessous :

Toxicité en grades	Pendant un cycle de traitement	Adaptation posologique pour le cycle suivant (%de la posologie initiale)
GRADE 1	Maintenir la posologie	Maintenir la posologie
GRADE 2 :		
1 ^{re} apparition		100 %
2 ^{de} apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
3 ^{de} apparition		50 %
4 ^{de} apparition	Arrêter définitif du traitement	
GRADE 3 :		
1 ^{re} apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
2 ^{de} apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
3 ^{de} apparition	Arrêter définitif du traitement	
GRADE 4 :		
1 ^{re} apparition	Arrêt définitif du traitement ou selon la volonté du médecin, interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
2 ^{de} apparition	Arrêter définitif du traitement	

Tableau 10 : Adaptation de posologie de la Capécitabine en fonction de l'apparition des effets indésirables (61)

III.2.e Co-administrations

Bien souvent, le Xeloda® n'est pas administré seul. Certaines associations médicamenteuses exposent à une adaptation posologique du Xeloda® pendant que d'autres associations déconseillent ou contre-indiquent leur administration concomitante(55,60).

- **Allopurinol** : des interactions ont été observées entre le 5-FU et l'Allopurinol avec une diminution possible de l'activité du 5-FU. L'administration concomitante d'Allopurinol et de Xeloda® est déconseillée et doit dans la mesure du possible être évitée.
- **Sorivudine** : une interaction médicamenteuse cliniquement significative a été observée entre la Sorivudine (antirétroviral) et le 5-FU. En effet, la Sorivudine a la capacité d'inhiber la DPD (enzyme responsable de la dégradation du 5-FU en métabolites inactifs) ce qui entraîne une augmentation de la toxicité du 5-FU potentiellement fatale. Cette association est contre-indiquée. Un délai de quatre semaines au minimum doit être respecté entre la fin du traitement par Sorivudine et apparentés (Brivudine notamment) et le début du traitement par Xeloda®.
- **Interféron α** : lorsque la Capécitabine est administrée conjointement à l'interféron α à une dose de 3MUI/m²/jour, la Dose Maximale Tolérée (DMT) de la Capécitabine est de 2000mg/m²/jour contre 3000mg/m²/jour lorsque la Capécitabine est administrée seule. En pratique, cette association peut se faire mais la dose de Capécitabine ne devra pas excéder 2000 mg/m²/jour.

- **Acide folinique** : une étude de l'association acide folinique-Capécitabine a montré que l'acide folinique n'avait aucune influence sur la pharmacocinétique du Xeloda®. En revanche, l'acide folinique interfère avec le Xeloda® sur le plan de la pharmacodynamie en stabilisant la liaison du FdUMP à la TS. Ceci augmente donc l'action cytotoxique du 5-FU et expose à un risque de surdosage. Cette association est possible mais à utiliser avec précaution, la dose maximale de Capécitabine ne devant pas excéder 2000 mg/m²/jour.
- **Vaccins vivants atténués** (Fièvre jaune, Varicelle, Rougeole, Oreillons, Rubéole, BCG): tous les cytotoxiques sont capables d'entraîner une neutropénie, les sujets sous cytotoxiques sont plus sensibles aux infections. L'administration de vaccins vivants avec la Capécitabine est déconseillée. Elle est contre-indiquée avec le vaccin anti-amaril (fièvre jaune).
- **Alimentation** : la prise de nourriture diminue l'absorption du Xeloda®, il est donc recommandé de prendre le comprimé trente minutes après le repas.

Partie III Mise en place de séances d'éducation thérapeutique autour du Xeloda® et développement d'un FSPIM

Cette partie a pour objectif la mise en place d'un entretien réalisé par un pharmacien lors de la première délivrance de Xeloda® dans le but d'effectuer la meilleure coordination Hôpital-ville possible. Le but de cet entretien est d'informer le patient sur les principes généraux de son traitement et les conduites à tenir en cas d'apparition d'effets indésirables. De plus, cette partie a pour objectif le suivi des patients traités par Capécitabine. En effet, pour les patients qui le désirent, des séances d'éducation thérapeutique peuvent être proposées sur différents thèmes. La liste des thèmes abordés est non exhaustive. Toutefois nous avons sélectionné deux thèmes : le syndrome mains-pieds et les mucites. Par ailleurs, chaque patient traité par Xeloda® dispose d'un FSIPM incluant le compte-rendu du premier entretien et des séances d'éducation thérapeutiques, les points à approfondir, les analyses biologiques du patient, tous les co-traitements même ceux hors ordonnance avec le risque (ou pas) d'interactions médicamenteuses. Après chaque séance, un questionnaire d'évaluation est remis au patient dans le but d'une amélioration des séances.

I. ENTRETEN PHARMACEUTIQUE LORS DE LA PREMIERE DELIVRANCE

En sortant de l'Hôpital, certains des patients reçoivent une quantité trop importante d'informations sur leur pathologie ou leur traitement ou d'autres à l'inverse n'en reçoivent pas assez. L'officine semble être un lieu approprié pour le suivi thérapeutique du patient. En effet, de par son accessibilité et sa proximité, le pharmacien est parfaitement apte à rappeler au patient les principes généraux de son traitement.

I.1 Questionnaire d'évaluation des besoins du patient

Ce questionnaire a été soumis à quatorze patients. Issus de différentes officines, ces patients étaient traités ou avaient déjà été traités par Xeloda®. A l'officine les chimiothérapies orales restent assez rares, nous n'avons eu que quatre patients traités par Xeloda® dans le cadre d'un cancer colorectal métastatique (Tableau 11).

Nombre total de questionnaires recueillis	14
Hommes	3
Femmes	11
Age moyen	62 ans (âge minimal : 45 ans, âge maximal : 79 ans)
Indications	Cancer colorectal (5) Cancer du sein (8) Cancer gastrique (1)

Tableau 11 : Données épidémiologiques issues de la population interrogée dans le cadre de cette thèse

Le questionnaire est présenté ci-après.

Questionnaire destiné aux patients traités par Xeloda®.

Réalisée par une étudiante en 6^{ème} année de pharmacie dans le cadre d'une thèse de docteur d'état en pharmacie.



1) Age : ans Sexe : Homme Femme

2) Quelle est votre pathologie ?

Cancer colorectal Cancer du sein Cancer gastrique

Savez-vous expliquer en quelques mots votre pathologie?

.....
.....
.....

3) Comprenez-vous le mécanisme du Xeloda® dans votre pathologie?

Oui Un peu Pas du tout

4) Supportez-vous bien ce médicament sur le plan digestif (diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, mucites....)?

Oui Non

5) Si non, savez- vous que faire pour améliorer votre qualité de vie?

Oui Non Un peu

6) Savez-vous ce qu'est le syndrome mains-pieds?

Oui très bien Déjà entendu parler Non pas du tout

7) Vous a-t-on informé sur le risque de syndrome mains-pieds lors de la prise de Xeloda®?

Oui Non

8) Si oui, savez-vous que faire en cas d'apparition de ce syndrome?

Oui, on m'a déjà tout expliqué Vaguement

Non pas du tout

9) Vous arrive-t-il parfois d'oublier la prise de votre médicament?

Oui, très souvent Parfois Jamais

*Pfotzer Aurélie, étudiante en 6^{ème} année de pharmacie.
Thèse dirigée par M^{me} P.GANDIA et M^r E.AMALRIC*

10) Savez-vous que faire en cas d'oubli d'une prise de votre médicament ?

Oui Quoi :

Non

11) Avez-vous bien compris le schéma thérapeutique de la prise du **Xeloda®** (tous les jours pendant 14 jours chaque 21 jours) ?

Oui Non

12) Savez-vous l'attitude à adopter en cas de fièvre?

Prise de paracétamol Signalement médecin généraliste

Oncologue en urgence

13) En quoi, pour vous, la fièvre est-elle un critère de gravité ?

.....
.....
.....

14) Vous arrive-t-il de vous documenter sur votre pathologie et/ou traitement ?

Oui Comment? (Internet, revues scientifiques, associations de malades...)

Non

15) A l'Hôpital, vous a-t-on déjà donné les informations principales concernant votre traitement ?

Oui Lesquelles (ex : schéma de prise, syndrome mains pieds.....)?

Non

16) Seriez-vous intéressé(e) par des séances d'éducation thérapeutique (explication pathologie, traitement, comment améliorer votre qualité de vie...) réalisées par votre pharmacien?

Oui, beaucoup Pourquoi pas Non, pas du tout

17) Avez-vous d'autres remarques à faire sur ce médicament ?

.....
.....
.....

Merci pour votre participation

*Pfotzer Aurélie, étudiante en 6^{ème} année de pharmacie.
Thèse dirigée par M^{me} P.GANDIA et M^r E.AMALRIC*

I.2 Mise en place d'une fiche à distribuer au patient

Cette fiche sert de trame au déroulement de l'entretien et aborde plusieurs thèmes : modalités de prise, oubli de prise, conservation, principaux effets indésirables et conseils hygiéno-diététiques. Afin de ne pas surcharger les patients en information, cet entretien dure au maximum trente minutes. Afin que le patient soit plus à l'aise, il se déroule à l'abri des regards et des oreilles indiscrètes. Une prise de rendez-vous est à envisager afin que le pharmacien ne soit pas dérangé lors de cet entretien et se consacre pleinement à son patient. A la fin de l'entretien, la fiche de synthèse (présenté ci-après) est remise au patient.



Xeloda® (1)



Université
Paul Sabatier
TOULOUSE III

Modalités de prise

C'est une chimiothérapie sous forme de comprimés qui doit être prise deux fois par jour pendant quatorze jours. Il y a ensuite une pause de 7 jours avant de commencer le cycle suivant. Les comprimés doivent être pris à heure fixe dans les trente minutes suivant le repas (petit-déjeuner et dîner). Il ne faut pas rattraper une prise en cas d'oubli d'un comprimé, si l'oubli date de plus de deux heures. Les comprimés sont avalés avec de l'eau: ils ne doivent être ni croqués, ni mâchés, ni écrasés.

Principaux effets indésirables

Diarrhée

Ce symptôme courant apparaît surtout en fin de cycle (à partir du 10^{ème} jour de prise. On parle de diarrhée quand les selles sont molles ou liquides, au moins trois fois par jour. Bien que d'apparence bénigne, la diarrhée doit être prise au sérieux car elle peut entraîner de graves complications (déshydratation, insuffisance rénale...). Savoir **repérer les signes de gravité** d'une diarrhée qui nécessite une **consultation en urgence** (fièvre, douleurs abdominales intenses...).

En l'absence de signes de gravité :

- **Réhydratation**: 6 à 8 verres par jour, boissons salés (potages) et/ou sucrés (sodas sans bulles).
- **Régime alimentaire** : privilégier les aliments pauvres en fibres, faire des petits repas et s'accorder des collations.
- **Immodium®** : pas en automédication mais après avis du pharmacien ou du médecin.

Régime alimentaire diarrhée



Riz, pommes de terres, pâtes,
Carottes,
Compotes, gelée de coing, bananes
Pain blanc



Légumes et fruits crus, légumes à fibres (poireaux, choux, salsifis...),
Laitages, fromages fermentés (camembert, roquefort),
Pain complet,
Boissons gazeuses, graines (lentilles, haricots secs, fèves...),
Excitants (thé, café), épices



Xeloda® (2)



Université
Paul Sabatier
TOULOUSE III

Atteinte des cellules sanguines

- Diminution des globules blancs : sujet plus sensible aux infections. **Toute fièvre chez un patient sous chimiothérapie doit amener à consulter en urgence son médecin traitant.**
- Diminution des plaquettes : facilite les saignements. **Savoir les repérer (saignements de nez, des gencives, apparition de bleus...) afin de consulter son médecin traitant.** En automédication, éviter la prise d'Aspirine et d'anti-inflammatoires sans avis d'un Professionnel de Santé.
- Diminution des globules rouges : cela se manifeste par un **essoufflement à l'effort et/ou repos, une extrême fatigue, des bourdonnements d'oreilles.** Si ces symptômes se manifestent, **une consultation médicale est nécessaire.**

Syndrome mains-pieds

C'est l'apparition de plaques rouges au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, pouvant être associés à des œdèmes, fissures, desquamation, sensations de picotements et fourmillements. C'est un effet indésirable courant et cesse lorsqu'on arrête le traitement.

Lors de l'apparition de ce syndrome :

- Faire des bains d'eau froide et/ou appliquez une poche de glace.
- Appliquer une crème émolliente.
- Laisser le plus possible mains et pieds à l'air libre.
- Il faut éviter les source de chaleur extrêmes (bains chauds, sauna...), les activités qui entraînent des frottements (marche prolongée, conduite automobile, jardinage...).

Si les symptômes persistent, une consultation médicale sera nécessaire!





Xeloda® (3)



Université
Paul Sabatier
TOULOUSE III

Mucite= atteinte de la muqueuse buccale et de la langue

Elle se manifeste sous forme d'aphtes, de gênes à la déglutition, douleurs, changement de couleur de la muqueuse.

Si ces aphtes vous empêchent de manger, il faut consulter votre médecin traitant.

Pendant toute la durée du traitement par Xeloda®, réaliser des **bains de bouche quatre fois par jour à distance des repas avec du Bicarbonate de Sodium**. Sucrer des glaçons semble réduire l'apparition de la mucite.

Au niveau hygiéno-diététique :

- Utiliser une brosse à dents extra-souple (chirurgicale), utiliser une pâte gingivale plutôt qu'un dentifrice. Proscrire cure-dents et brosse à dents électriques.
- Éviter les plats trop chauds, trop froids, trop sucrés, trop assaisonnés (salés, poivrés, épicés), aliments secs, aliments rugueux ou croquants (fruits durs, légumes crus, céréales sèches), aliments favorisant les aphtes (noix, gruyère, ananas, peau des fruits...), alcool et tabac.

Autres effets indésirables

• Nausées et vomissements

Le Xeloda® induit peu de nausées et vomissements. En cas de vomissements, il ne faut ni prendre de prise supplémentaire, ni doubler la dose suivante. Privilégier des aliments froids faciles à digérer, manger en petites quantités plus souvent, éviter les odeurs trop fortes (fritures, parfums...).

• Perte de cheveux

Le Xeloda® est susceptible d'induire une perte minime ou modérée de cheveux, dans tous les cas réversible à l'arrêt du traitement.

• Perturbation du cycle menstruel

Photosensibilisant

Eviter l'exposition solaire pendant toute la durée du traitement + 1 jour après l'arrêt

II. MISE EN PLACE DE SEANCES D'EDUCATION THERAPEUTIQUE A L'OFFICINE

II.1 Généralités sur l'éducation thérapeutique

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique (ET) vise à rendre le patient capable de comprendre sa maladie et son traitement, à coopérer avec tous les soignants, à acquérir des compétences et savoir utiliser les ressources nécessaires pour gérer au mieux sa vie avec la maladie (62). La loi Hôpital Patients Santé Territoire (HPST) de 2009 fait de l'éducation thérapeutique une priorité nationale dans le but de responsabiliser et rendre autonome le patient atteint d'une maladie chronique afin d'améliorer de manière considérable sa qualité de vie. Dans le code de déontologie du pharmacien, il est précisé que ce dernier doit contribuer à l'information et l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Selon l'Assurance Maladie, le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'éducation thérapeutique : il doit expliquer et informer sur la pathologie et les traitements, promouvoir le bon usage du médicament et l'observance des traitements, soutenir et accompagner les patients et leurs familles. De par sa proximité, sa disponibilité, ses compétences et sa connaissance du patient dans sa globalité, le pharmacien semble être un acteur incontournable dans les séances d'éducation thérapeutique (63).

II.1.a Les principes de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique peut être mise en place à différents moments de la vie du patient. On distingue l'ET initiale qui suit l'annonce du diagnostic de la maladie ou une période de la vie du patient malade sans prise en charge d'ET. L'ET de suivi consolide les compétences du patient, les met à jour, permet de fixer des nouvelles compétences à acquérir en rapport avec l'évolution de la maladie et du traitement. L'ET de reprise fait suite à un changement d'état et/ou conditions de vie du patient ou lorsque qu'il persiste des difficultés d'apprentissage.

Afin qu'elle soit au mieux réalisée, l'éducation thérapeutique doit être multi-professionnelle. Elle doit se baser sur des consensus scientifiques (bonnes bases documentaires, formation continue), des compétences spécifiques et complémentaires de chaque professionnel de santé ainsi que d'une bonne communication et coordination entre les différents acteurs de santé.

L'ET est une approche en quatre étapes :

- Connaître l'individu et son environnement afin d'identifier les besoins et les attentes de chaque patient. C'est le diagnostic éducatif.
- Définir les compétences et les objectifs à acquérir par le patient.

- Choisir les méthodes et les techniques pédagogiques adaptées à chaque patient et planifier un programme d'éducation.
- Procéder à une évaluation du patient (permet de voir si les principaux objectifs sont maîtrisés), par le patient (afin d'améliorer les séances d'ET).

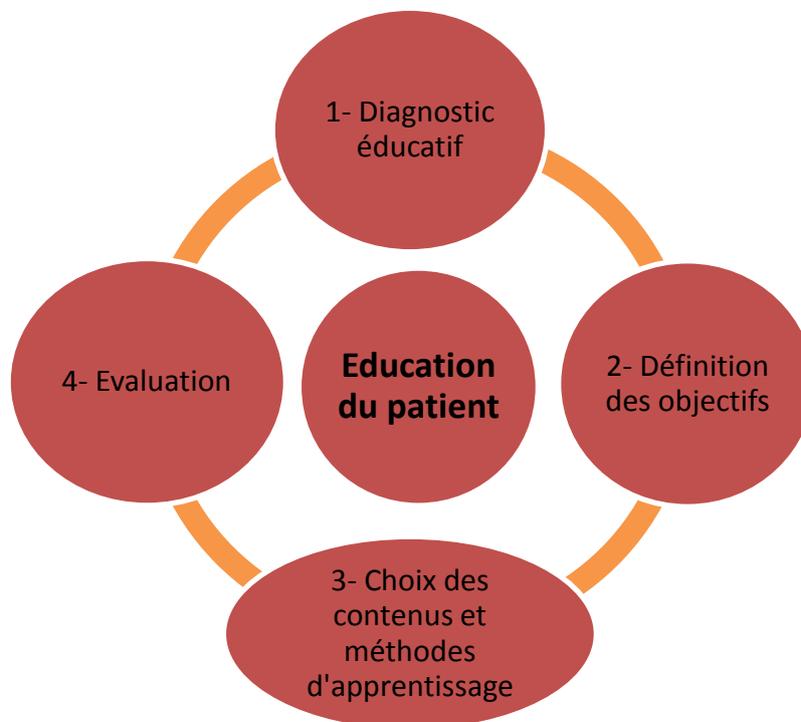


Figure 33 : Les quatre étapes de l'éducation thérapeutique (64)

II.1.b Méthodes et techniques élémentaires de la démarche éducative

Pour mener à bien l'ET, il est important de mettre en place des bonnes conditions de dialogue ainsi qu'un bon climat de confiance entre patient et éducateur. Les techniques de communication doivent donc être maîtrisées, voici une liste non exhaustive :

- L'écoute active : savoir saisir intellectuellement (écoute réceptive) et ressentir l'état émotionnel (écoute perceptive).
- L'empathie : c'est la capacité de se mettre à la place du patient sans pour autant vivre à sa place. Il ne faut donc pas se laisser envahir par nos propres sentiments, ni juger la personne.
- Les silences : c'est un outil indispensable qui permet d'intégrer ce que l'autre vient de dire.
- Le placement de la voix : trouver le bon timbre, pouvoir parler longtemps sans se fatiguer.
- La reformulation : elle renvoie au patient un miroir de son vécu émotionnel, lui permet de construire sa réponse et diminue les tensions éventuelles.

- La communication non verbale (regard, posture, mouvements du corps...) : elle est autant importante que les paroles.

Dans la démarche éducative, quatre méthodes sont identifiées (interrogative, explicative, démonstrative, découverte).

La méthode interrogative a l'avantage d'augmenter le dynamisme du dialogue. Différentes questions sont utilisées :

- questions fermées : réponse par oui ou non, utiles pour conclure.
- questions ouvertes : préférés pour l'ET car laisse place à une expression libre du patient.
- Questions faisant appel à la connaissance.
- Questions faisant appel à la compréhension : c'est la capacité à traduire par son propre langage une connaissance.

La méthode explicative se base sur :

- Un vocabulaire plus familier qui remplace le vocabulaire médical
- Des explications interprétatives
- Des explications logiques en faisant référence à ce qui pourrait être vu dans la réalité.
- Des explications descriptives, énumératives
- Des métaphores

La méthode de la découverte fait référence à trois points clés :

- Reconnaître, juger, décider
- Expérimenter, saisir le fonctionnement
- Déchiffrer, expliquer

La méthode démonstrative repose sur le « faire » c'est-à-dire la démonstration d'une pratique par le Professionnel de Santé, le « faire-faire » où le patient réalise le geste, le « faire expliciter » où le patient explique à l'éducateur ce qu'il est en train de réaliser (64).

II.2 Mise en place de l'ET

II.2.a Réalisation du diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif doit être posé avant toute éducation : il n'est jamais définitif et doit être réajusté au moindre changement. Il représente une image fiable des conditions de vie du patient à un moment donné. Ce diagnostic constitue le fondement d'un programme d'éducation, en effet c'est à partir de ce dernier qu'on détermine des objectifs pertinents et réalisables. Le diagnostic éducatif est un questionnaire qui aborde plusieurs dimensions : biomédicale (pathologie, traitement), socio-professionnelle (activité professionnelle),

cognitive (connaissances du patient sur sa maladie), psycho-affective (comment est vécu la maladie), projective (projets entrepris par le patient) (64).

Pour réaliser le diagnostic éducatif, nous reprenons le questionnaire élaboré au-dessus de ce travail : « évaluation des besoins du patient ». A l'oral, il est judicieux de rajouter deux questions : une concerne l'activité professionnelle, l'autre traite des projets du patient. A l'issue de ce questionnaire, le pharmacien réalise une synthèse du diagnostic éducatif dans lequel il note les difficultés que rencontre le patient, ses projets par ordre de priorité pour améliorer sa qualité de vie, ses points forts pour l'éducation ainsi que ses points faibles, les compétences qu'il devra acquérir. Le pharmacien fait signer un accord de soin d'éducation au patient dans lequel il décrit le programme d'éducation auquel s'engage le patient. Bien entendu, ces séances d'éducation pourront être ajustées en fonction de l'évolution des besoins du patient. Enfin, dans le but d'assurer la meilleure coordination entre les différents Professionnels de Santé, une lettre est adressée au médecin traitant et au médecin oncologue. Dans cette lettre, il s'agit d'avertir qu'un programme d'éducation a été débuté avec le patient et de l'informer sur les thèmes abordés.

Synthèse du diagnostic éducatif



- Nom, prénom :
- Réalisée par (nom du pharmacien) le (date)
- Difficultés du patient :
 - Physiques :
 - Morales :
 - Sociales :
 - Professionnelles :
 - Economiques :
 - Autres :

Projets du patient par ordre de priorité :

Atouts pour l'éducation :

Faiblesses pour l'éducation :

Compétences à acquérir :

Accord de soin d'éducation thérapeutique



Je soussigné(e), Mr ou Mme souhaite m'engager dans un Programme d'Education Thérapeutique avec Mr ou Mme (Pharmacien Référent). Suite au Diagnostic Educatif réalisé le, les thèmes abordés au cours des séances sont les suivantes :

Ces thèmes peuvent être amenés à bouger suivant l'évolution des besoins et de la maladie du patient. Je peux, à n'importe quel moment et ce quelles que soient les raisons, décider d'interrompre les Séances d'Education.

J'autorise mon Pharmacien Référent à transmettre des informations, sur un fichier personnalisé informatisé mutualisé, concernant mon Programme d'Education à (entourer la case) : mon médecin traitant, mon médecin oncologue, autres (préciser)

Date :

Le patient :

Le Pharmacien Référent :

II.2.b Déroulement des séances d'éducation

Toute séance d'éducation se déroule en trois temps :

➤ **Avant la phase éducative**

Il est nécessaire de s'accorder un temps de préparation permettant d'assurer les conditions optimales pour chaque séance. Le pharmacien doit avoir connaissance de son patient ainsi que de son diagnostic éducatif. Il faudra aménager l'espace, fournir le matériel nécessaire en fonction de la technique éducative choisie.

➤ **Pendant la phase éducative**

Au début de la séance, le pharmacien présente le ou les objectifs de la séance ainsi que les modalités pratiques du déroulement de la séance. A la fin de la séance, le pharmacien vérifie que les objectifs fixés sont bien validés par le patient. Une séance d'éducation dure au maximum 40 minutes car il ne faut pas surcharger le patient en informations. Les séances peuvent être individuelles ou collectives.

➤ **Après la phase éducative**

Le pharmacien s'accorde un temps pour analyser la séance qui vient de se terminer. Il réalise un rapport écrit précisant les compétences acquises ainsi que les thèmes abordés. Cette partie va l'aider à la préparation des séances ultérieures (62).

Nous avons testé toutes les séances d'éducation sur une patiente (que l'on nommera par la suite Mme X) dans une même après-midi. Cette mise en pratique n'est pas idéale car la patiente a reçu beaucoup d'informations en quelques heures.

II.2.c Séances d'éducation sur la mucite

II.2.c.1 Séance 1

Objectif : Comprendre ce qu'est une mucite

Message-clé : « mieux comprendre pourquoi j'ai plein d'aphtes dans la bouche ».

Outils : tableau, fiches aimantées avec affirmations, pancarte de réponse pour le patient avec vrai ou faux, fiches aimantées pour réponses avec justification.

Lors de la séance : Expliquer que le Xeloda® « tue » les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines de l'organisme qui se renouvellent vite notamment les cellules de la bouche. Le Xeloda® provoque alors une inflammation de la muqueuse de la bouche à l'origine de tous les signes ressentis par le patient : changement de couleur, gonflement et/ou saignements des lèvres et de la langue, peu de salive, problème d'hygiène, douleur quand on parle, douleur quand on avale...

Affirmations	Vrai/Faux	Justifications
Le Xeloda® touche seulement les cellules de mon cancer	Faux	Il touche les cellules de mon cancer mais aussi les cellules de la bouche c'est pourquoi il y a apparition de mucite.
La mucite peut se manifester par des douleurs quand on parle et/ou quand on mange, par des saignements très importants	Faux	La mucite peut se manifester par des douleurs en parlant et/ou en mangeant mais les saignements sont minimes.
Je suis plus exposé(e) aux mycoses de la bouche pendant mon traitement par Xeloda®	Vrai	Le Xeloda® tue les cellules qui me défendent des autres agents infectieux. Je suis donc plus sensible aux infections.
Les bains de bouches sont importants dans la prévention de la mucite	Vrai	Les bains de bouche au bicarbonate sont très importants dans la prévention de la mucite. Ils se réalisent au moins quatre fois par jour, à distance des repas.
Sucer des glaçons aggrave la mucite	Faux	Cela prévient l'apparition de la mucite mais en plus cela soulage la douleur et limite le gonflement lors de la mucite. C'est même conseillé.
Je peux prendre de l'homéopathie pour la mucite	Vrai	2 souches principales : <i>Kalium bichomicum M</i> et <i>Mercurius corrosivus M</i> .
Je peux manger de tout	Faux	Certains aliments sont à éviter et d'autres sont à préférer (objet d'une prochaine séance).
J'ai d'affreuses douleurs pourtant il n'existe rien pour me soulager localement	Faux	Il existe des gels à base d'anesthésiques locaux (Dynexan®) qui permettent de soulager les douleurs bien que leur efficacité soit modérée.
Le Xeloda® provoque fréquemment des mucites	Vrai	Effectivement, c'est un effet indésirable qui apparait couramment avec le Xeloda® mais aussi avec beaucoup d'anticancéreux.

Tableau 12 : Outils mise en place pour la séance d'éducation

La préparation de ces outils a nécessité deux heures.

Cette première séance sur la mucite a duré approximativement trente minutes. La patiente a trouvé la séance claire avec un vocabulaire adapté (compréhensible par tout le monde). Au début, elle était inquiète quant au fait de se tromper dans les réponses. Je l'ai rassurée en lui disant que c'était normal de ne pas tout savoir et que moins elle avait de connaissances, plus la séance serait utile et pertinente pour elle. La patiente s'est montrée intéressée par la partie homéopathie : elle ne savait pas que cela existait pour les mucites. De plus, la séance lui a rappelée l'importance d'utiliser des bains de bouches au Bicarbonate de Sodium. En effet, Mme X trouve cela très contraignant et ne voyait pas l'intérêt : elle avait arrêté d'elle-même ces bains de bouche. Elle m'a garanti qu'elle allait les reprendre après cette séance d'ET. A la troisième affirmation (« je suis plus exposée aux mycoses de la bouche pendant mon traitement par Xeloda® »), Mme X n'a pas su répondre. Je lui ai donc expliqué que le Xeloda® tuait les cellules de l'organisme lui permettant de se défendre contre les infections. Avec cet anticancéreux, elle est donc plus susceptible de développer des infections dont des mycoses. Mme X a trouvé dommage de ne pas repartir avec un support papier car elle a peur de ne pas se souvenir de tout. Il est tout-à-fait envisageable de développer ce type de support et fera partie d'un axe d'amélioration de cette séance.

II.2.c.2 Séance 2

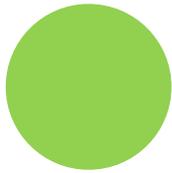
Objectif : Alimentation et Mucite

Message clé : « comprendre que l'alimentation peut avoir une influence sur la mucite, savoir quels aliments préférer ou éviter ».

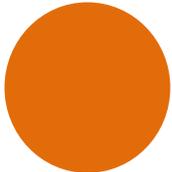
Outils : pancarte avec différents aliments (+/- photos), modes de cuissons et habitudes de vie (tabac, alcool), un bol rouge pour les aliments à éviter, un bol vert pour ceux à préférer, un bol orange pour les intermédiaires.

Lors de la séance : Expliquer au patient que l'alimentation a un rôle important dans la prévention de l'apparition de la mucite ainsi que dans la guérison. Ensuite le principe est simple ; le patient doit placer chaque pancarte dans le bol correspondant (à éviter, à préférer, intermédiaire).

La conception de cette séance a nécessité une heure et trente minutes.

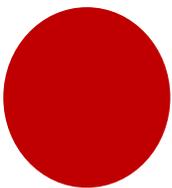


Pâtes, plats en sauce, milkshake, compotes de pommes, légumes cuits vapeur, bananes, produits laitiers.



Jus de fruits (agrumes : à éviter, raisin et pommes : ok)

Céréales (sèches : à éviter, trempées dans du lait : ok)



Cuisson au four, fritures, agrumes, ananas, tomates, alcool, tabac, épices, pain, gâteaux secs, biscuits apéritifs (sel++).

Cette séance a duré approximativement vingt minutes. Mme X a beaucoup aimé cette séance qu'elle a trouvée très claire et très interactive. Comme pour la première séance, elle a suggéré de créer un support papier récapitulatif de la séance car elle a peur de ne pas se souvenir de tout. Une deuxième remarque porte sur l'utilisation des pancartes qui doivent être plastifiées et avec des photos pour chaque aliment, habitude de vie ou mode de cuisson. Mme X s'est trompée sur les légumes vapeur (elle les a placés dans le bol rouge), les céréales (elle les a placés dans le bol vert), les biscuits apéritifs (elle les a placés dans le bol orange). Dans le support papier récapitulatif, elle aimerait qu'il y ait d'autres aliments (elle m'a notamment posé la question sur les fromages).

II.2.c.3 Séance 3

Objectif : Mucite et Hygiène bucco-dentaire

Message-clé : « Je connais les gestes à faire et ne pas faire au niveau de mon hygiène bucco-dentaire ».

Outils : Différents objets (brosses à dents souple, extra-souple, médium, rigide, électrique ; dentifrice, pâte gingivale ; cures dents ; miroir).

Lors de la séance : Faire choisir au patient les produits qu'il utilise pour se brosser les dents (il doit choisir la brosse à dent extra-souple et la pâte gingivale), lui dire d'éviter l'utilisation des cure-dents. A l'aide d'un miroir, lui montrer comment il doit se brosser les dents (de la gencive vers les dents par un mouvement de balayage sans appuyer).

La préparation de cette séance a nécessité une heure et trente minutes.

Cette séance a duré approximativement vingt minutes. Mme X a hésité pour le choix des brosses à dents entre la souple et l'extra-souple. Elle a finalement choisi la brosse à dent extra-soupe. En revanche, elle a choisi le dentifrice au lieu de la pâte gingivale car elle ne savait pas ce qu'était une pâte gingivale. J'ai insisté sur la différence qui existe entre le dentifrice et la pâte gingivale. Elle a exclu les cure-dents. Mme X a trouvé intéressant l'idée du miroir pour la démonstration du brossage de dents. En effet, elle ignorait cette technique et va la mettre en œuvre de retour chez elle. Mme X a suggéré un support vidéo lors de l'explication de la technique de brossage de dents plutôt que des mots.

II.2.d Séances d'éducation sur le syndrome mains-pieds

II.2.d.1 Séance 1

Objectif : Comprendre ce qu'est le syndrome mains-pieds

Message clé : « Comprendre le syndrome mains-pieds, savoir les règles hygiéno-diététiques pour prévenir et soulager au mieux le patient ».

Outils : Pancartes avec questions ouvertes à poser au patient. Fiche à distribuer au patient indiquant les choses à faire pour éviter et limiter l'apparition de ce syndrome. Crèmes émoullientes à voir avec le patient (Dexeryl®, Cicalfate®, Akerat®, Trixera®, Evoskin®...).

Lors de la séance : Expliquer au patient que le syndrome mains-pieds apparaît très fréquemment (50 à 70% des cas), mais est réversible à l'arrêt du Xeloda. Rappeler au patient comment se manifeste ce syndrome en utilisant des mots simples (érythème=rougeur, paresthésie=fourmillements...). Lorsqu'il apparaît, il n'y a pas de traitement « miracle », seulement des règles hygiéno-diététiques pour améliorer la qualité de vie. Des règles préventives sont à respecter pour limiter l'apparition de ce syndrome. Ensuite le pharmacien pose des questions ouvertes au patient quant à la prévention et au traitement. Enfin, il lui remet les fiches récapitulatives avec les choses à faire et à ne pas faire.

La préparation des outils et de la séance a nécessité trois heures.

Syndrome mains-pieds

A votre avis, que faut-il faire pour prévenir le syndrome mains-pieds ?

Quelles sont les activités à privilégier, celles à éviter au cours d'un traitement par Xeloda® ?

Que faut-il faire avant de débuter une chimiothérapie par Xeloda® ?

Au quotidien y a-t-il un geste à réaliser pour prévenir l'apparition du syndrome mains-pieds ?

Quelle est votre avis sur les chaussures à utiliser ?

Lors de l'apparition du syndrome mains-pieds, que faut-il faire ?

Quels sont les produits que je peux appliquer sur les lésions ?

Lors de l'apparition d'ampoules, quels produits dois-je appliquer ?

Récapitulatif pratiques préventives

Avant le début du traitement par Xeloda®



- Réaliser une manucure et/ou une pédicure

Pendant le traitement par Xeloda®



- Appliquer en quantités suffisantes une crème émolliente matin et soir au niveau des mains et des pieds.
- Porter des chaussures souples avec semelles coussinées.
- Éviter les sources de chaleur extrême (sauna, hammam, bains chauds...).
- Éviter les activités causant une friction et/ou une légère pression : ménage, conduite, musique, bricolage, jardinage...

Récapitulatif pratiques curatives

- Appliquer de la glace plusieurs fois par jour ou faire des bains d'eau froide
- Appliquer des produits émollissants (avec +/- antiseptiques, +/- agent kératolytique)
- En cas d'ampoules, utiliser des produits sans agents kératolytiques (urée, acide salicylique)

Cette séance a duré approximativement trente minutes. C'est la séance d'ET que Mme X a le moins aimée. Elle l'a trouvée intéressante mais trop répétitive. Elle m'a ainsi suggéré de regrouper mes questions ouvertes. J'ai donc décidé pour la suite de laisser quatre grandes questions : « Que faut-il pour prévenir l'apparition du syndrome mains-pieds ? », « Que faut-il faire une fois le syndrome apparu ? », « Quel est votre avis concernant les chaussures à utiliser ? », « Quelles sont les activités à privilégier, celle à éviter au cours du traitement par Xeloda® ? ». Ainsi avec moins de questions ouvertes, les réponses amènent à être plus développées. Mme X m'a posé des questions quant à l'apparition de ce syndrome : « Quand il apparaît ? », « Pourquoi il apparaît ? ». Ce sont des réponses qu'il faudra mieux préparer pour les futures séances d'ET. La patiente a trouvé la question (« Que faut-il faire avant de débuter une chimiothérapie par Xeloda® ? ») inutile car elle avait déjà commencé son traitement par Xeloda® depuis deux mois. Elle ne savait pas qu'il fallait réaliser une pédicure et/ou manucure et aurait trouvé pertinent de le savoir avant. Au niveau du vocabulaire utilisé, Mme X l'a trouvé un peu compliqué par moments. En effet, j'ai dû redéfinir par des mots simples les termes « émollient » et « agents kératolytiques ». Elle a beaucoup aimé le support papier récapitulatif distribué en fin de séance.

II.2.d.2 Séance 2

Objectif : Savoir décrire les symptômes du syndrome mains-pieds.

Message clé : « Lorsque j'ai tel symptôme, je me soigne avec cette souche homéopathique ».

Outils : Gommettes avec les 7 souches homéopathiques (*Sanguinaria canadensis*, *Carbo animalis*, *Lachesis mutus*, *Graphites*, *Natrum muriaticum*, *Petroleum*, *Rhus toxicodendron*) à coller sur les planches (phase érythémateuse, phase de desquamation). Ces planches sont remises au patient en fin de séance.

Lors de la séance : Savoir qu'il existe plusieurs phases dans le syndrome mains-pieds (paresthésies=fourmillements, érythème=rougeur, desquamation=perte de petites peaux blanches parfois accompagné de phlyctènes=ampoules et ulcérations de la peau).

Le pharmacien explique brièvement au patient les principes de base de l'homéopathie ainsi que les modalités de prise. Parmi les 7 souches homéopathiques, il explique au patient dans quel cas utiliser chacune d'entre elles.

La préparation de cette séance d'éducation thérapeutique a nécessité une heure et trente minutes.

Homéopathie et syndrome mains-pieds

Souches

Dilution/Posologie

Phase érythémateuse (de rougeur)

Rougeurs avec douleurs
brulantes



Rougeurs + œdèmes avec
douleurs brulantes



Rougeurs violacées + œdèmes
avec hypersensibilité au toucher



Phase de desquamation

Desquamation avec
démangeaisons



Fissures, peau sèche et
squameuse



Crevasses et fissures sur une
peau épaisse



Inflammation avec présence de
vésicules + sensation de brulures



La séance a duré trente-cinq minutes. Mme X a trouvé cette séance d'ET claire et intéressante. Elle a aimé le support interactif utilisé et qu'elle peut en plus emporter chez elle à la fin de la séance. Elle m'a posé des questions sur la prise en charge de l'homéopathie par l'Assurance Maladie. Je lui ai précisé que l'homéopathie est disponible à l'officine sans ordonnance mais avec une ordonnance elle peut être prise en charge par l'Assurance Maladie. Mme X ne connaissait que très peu l'homéopathie mais semble très intéressée pour se soigner par cette thérapeutique. Elle m'a demandé de redéfinir certains mots : « œdème », « ulcération », « desquamation », « vésicules ». Elle aurait apprécié qu'il y ait une image pour chaque symptôme décrit.

II.2.e Questionnaire d'évaluation

Il clôture toute séance et permet au patient d'exprimer son ressenti quant à la séance d'éducation qui vient de s'achever. Pour le pharmacien, ce questionnaire est bénéfique car il prend en compte les remarques du patient tant sur le fond que sur la forme de la séance et permet une remise en question du travail proposé dans le but d'une amélioration future.

Questionnaire d'évaluation

Vous venez de participer à une séance d'éducation à propos de votre traitement par Xeloda®. Voici un questionnaire anonyme. Il est intéressant de nous faire part de vos sentiments, suggestions, attentes sur la séance qui vient de s'écouler. Votre avis compte et cela nous permet d'améliorer la qualité des séances d'éducation.



Appréciation du patient

Contenu des séances Pas du tout Moyennement satisfait Tout à fait

Durée des séances Pas du tout Moyennement satisfait Tout à fait

**Thèmes que vous auriez
aimés aborder**

Thèmes :

**Ces séances vont-elles
changer votre
quotidien ? De quelle
manière ?**

Oui Non

Remarques :

**Clarté des messages/
compréhension**

Pas du tout clair Moyennement clair Tout à fait clair

Autres remarques

Remarques :

III. MISE EN PLACE D'UN FICHER DE SUIVI PERSONNALISÉ INFORMATISÉ PARTAGÉ VIA UNE DROPBOX

Nous avons décidé dans cette troisième partie de mettre en place un fichier de suivi pour chaque patient traité par Xeloda® qui a participé à un programme d'ET. Ce fichier de suivi est informatisé et contient toutes les informations relatives au patient, à savoir : le compte-rendu du diagnostic éducatif et de chaque séance d'ET, les analyses biologiques ainsi que tous les co-traitements délivrés même ceux disponibles sans ordonnance. Le Pharmacien Référent du patient peut ainsi partager ce fichier en temps réel via une Dropbox avec les

autres cliniciens (oncologue, généraliste...). Ce fichier de suivi permet de garantir une meilleure continuité Hôpital-Ville.

Dropbox est un service de stockage et de partage sécurisé de fichiers sur Internet. Le concept consiste à disposer d'un disque dur privé et sécurisé sur Internet. Le but est d'y synchroniser des documents pour pouvoir les partager avec d'autres utilisateurs. Suivant le type de partage, les fichiers seront modifiables ou seulement accessibles en lecture par les utilisateurs avec lesquels on souhaite travailler.

III.1 Créer un compte et installer la Dropbox

Une première étape rapide consiste à s'inscrire et télécharger le logiciel Dropbox pour permettre ce partage en ligne.



Figure 34: Création du compte DropBox

- Création d'un compte Dropbox :
 - Aller sur <http://www.dropbox.fr>
 - Compléter le formulaire (nom, prénom, e-mail, mot de passe),
- Téléchargement automatique du logiciel Dropbox sur l'ordinateur
- Installation du logiciel
 - Indiquer les identifiants et mot de passe pour la connexion
 - Sélectionner les 2GB de stockage gratuit
 - lancer la configuration de type basique

III.2 Stocker et partager des fichiers en ligne

Le dossier Dropbox se lance depuis l'icône automatiquement installée sur le bureau. La petite icône verte située en bas à gauche des dossiers/fichiers présents dans la Dropbox (Figure 35) symbolise l'état de la synchronisation entre les dossiers locaux et l'espace Dropbox sur Internet :

- Vert : tous les dossiers sont synchronisés
- Bleu : des dossiers sont en cours de mise à jour avec le serveur Dropbox

Tous les documents copiés dans ce répertoire sont automatiquement synchronisés avec le compte en ligne (<http://www.dropbox.fr>) accessible après identification par identifiant et mots de passe.

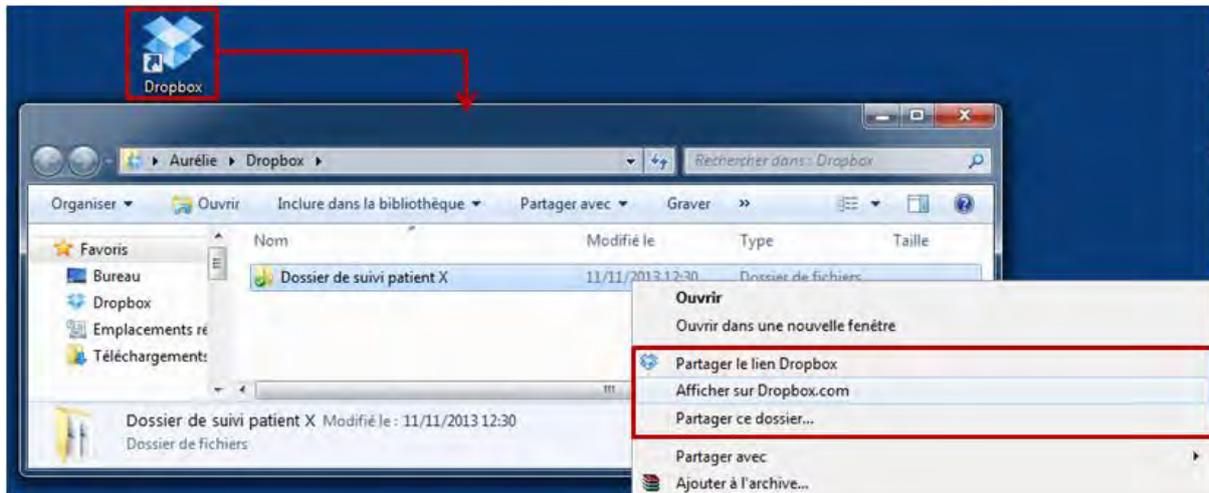


Figure 35: Lancement de la Dropbox depuis le bureau

Il est également possible depuis ce compte en ligne d'ajouter un fichier, de créer un nouveau dossier ou encore de le partager (Figure 36).

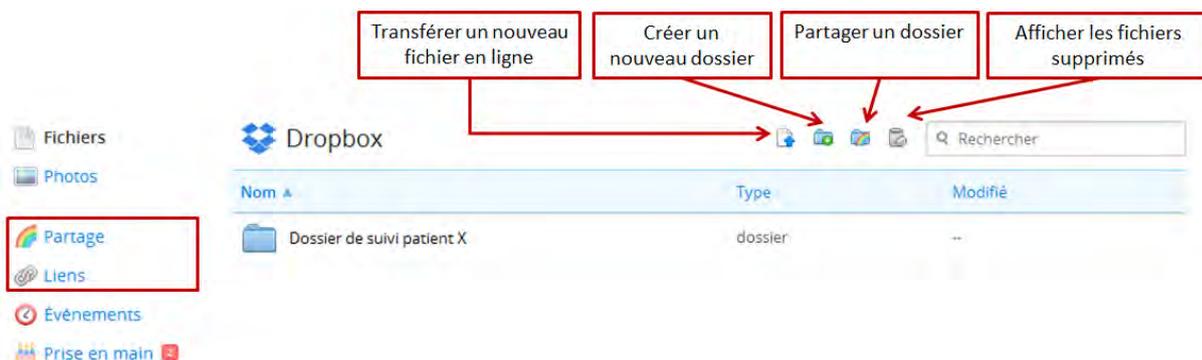


Figure 36: Accessibilité des actions depuis le site internet Dropbox.com

III.3 Partager le contenu d'un dossier

Tous les dossiers créés ainsi que tous les fichiers transférés sont par défaut privés. Pour partager un répertoire avec d'autres Professionnels de Santé, depuis le site Dropbox, cliquer sur Partage à gauche de l'écran puis sur Nouveau dossier partagé ou choisir le partage d'un dossier/fichier déjà créé (Figure 37).

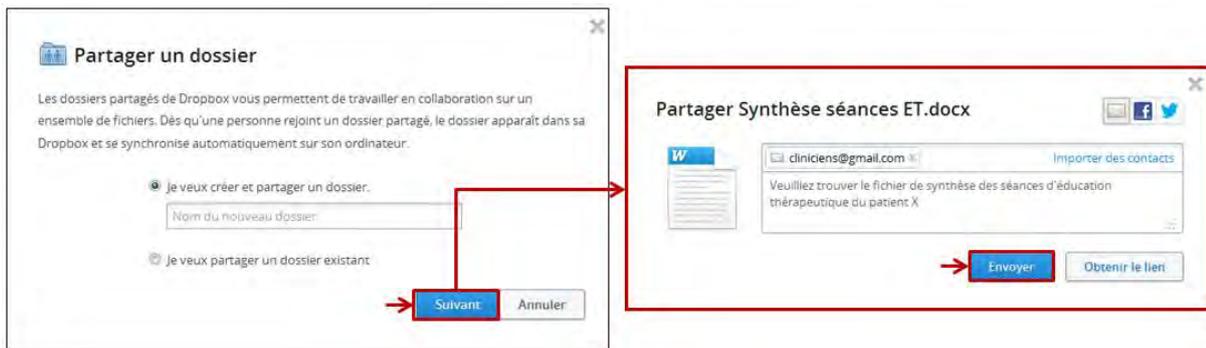


Figure 37 : Partage de dossiers/fichiers

Une notification est alors envoyée au destinataire. Celui-ci a alors accès au fichier partagé et pourra le modifier pour de multiples échanges. Un gestionnaire de versions est alors accessible sur le site pour maîtriser les évolutions amenées par chacun des participants. Un lien Dropbox peut aussi être utilisé. À la différence d'un dossier partagé, les fichiers et dossiers accessibles par lien sont en lecture seule. Les utilisateurs peuvent les afficher et les télécharger, mais ne peuvent pas en modifier le contenu.

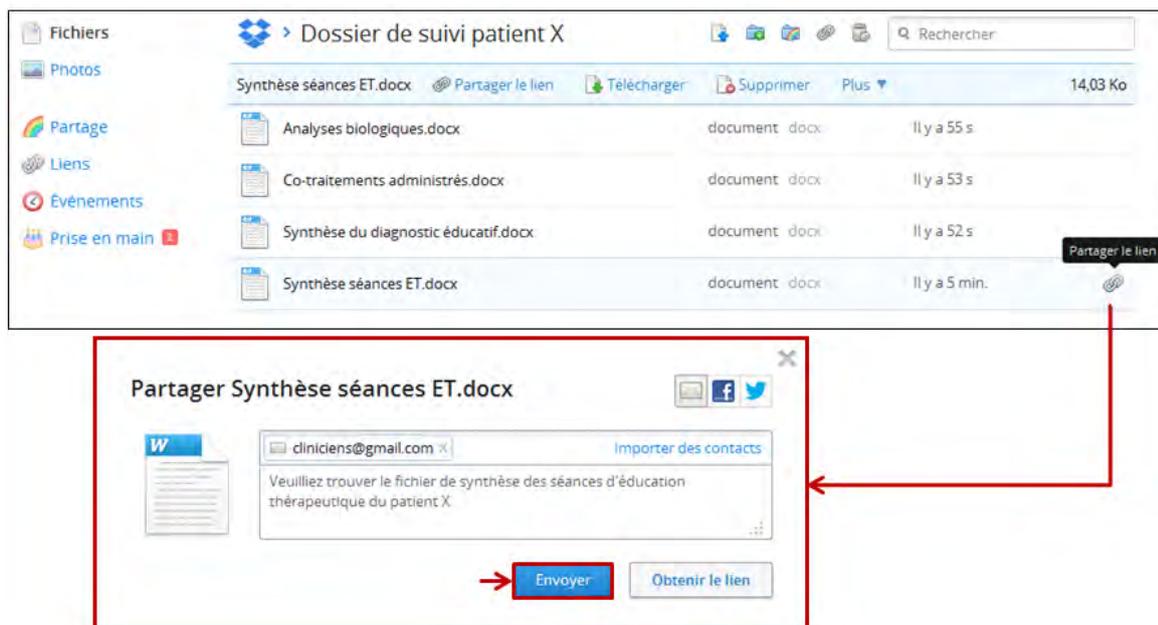


Figure 38 : Partage de liens pour diffusion en lecture seule

L'une ou l'autre des deux options peut être utilisée en fonction du souhait de diffusion du pharmacien : lecture seule pour les patients, droit à la modification pour les médecins et autres pharmaciens.

III.1 Protéger un fichier avant de le partager

Les fichiers seront partagés avec les personnes que le pharmacien a sélectionnées et invitées au partage. Cependant, pour renforcer la sécurité et séparer les droits de chacun

des utilisateurs, le document sera protégé par un code. Le pharmacien partagera donc le mot de passe associé au document avec les seules personnes pouvant le modifier (autres parties médicales). Il ne sera donc accessible au patient qu'en lecture seule (Figure 39).

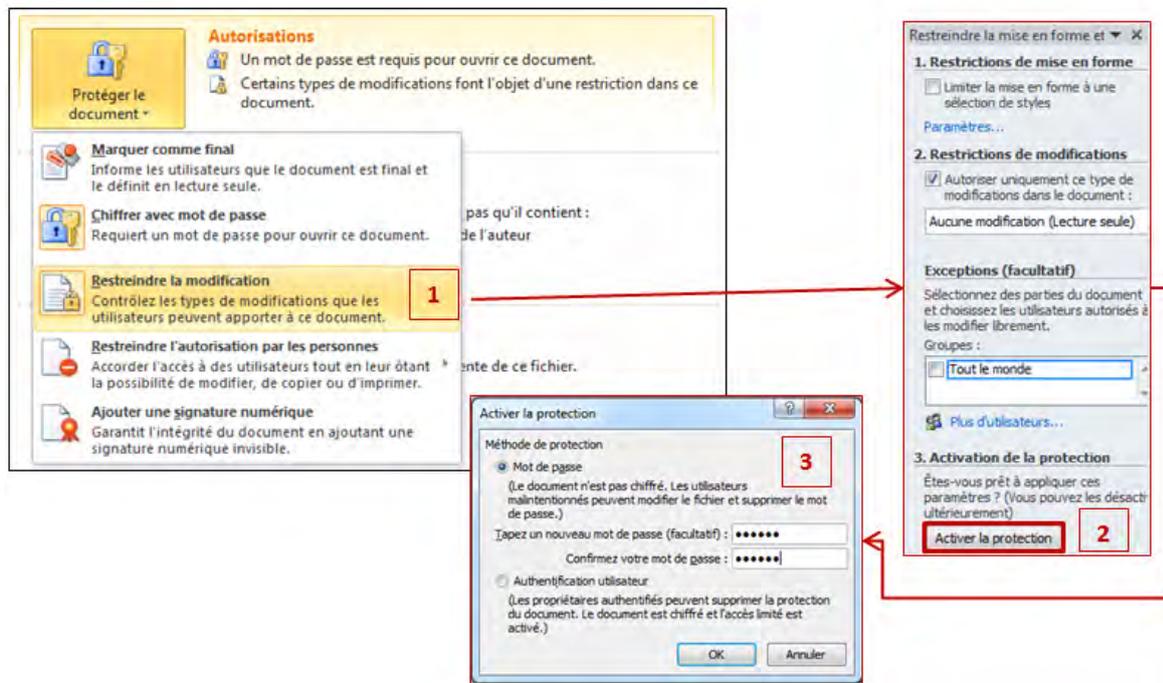


Figure 39 : Protection du document sur Microsoft Office

IV. DISCUSSION

IV.1 Utilité de l'éducation thérapeutique et du fichier de suivi personnalisé informatisé mutualisé

L'ET du patient présente un intérêt considérable car elle améliore la qualité de vie des patients atteints de pathologies chroniques comme l'asthme et le diabète. En plus d'améliorer l'observance du traitement, l'ET permet au patient d'acquérir une certaine confiance en lui vis-à-vis de sa pathologie ainsi que des décisions à prendre pour résoudre telle complication. Les patients ayant suivi un programme d'ET réduisent leur nombre d'hospitalisations, de séjours aux urgences et de visites médicales non programmées. Le bénéfice apporté au patient est indéniable. L'ET permet également une économie financière pour l'Assurance Maladie en diminuant le nombre de complications chez les patients atteints de pathologies chroniques. Ainsi devant ces avantages et l'intérêt apporté à l'ET par les Professionnels de Santé, les programmes d'ET ne cessent de se multiplier et de se diversifier.

Le Xeloda® est un des anticancéreux par voie orale le plus fréquent en officine. Son utilisation (souvent redoutée par les patients) se prête volontiers à de l'ET. Le programme d'ET mise en place dans cette thèse fait intervenir différents domaines : le traitement, l'alimentation, l'hygiène bucco-dentaire. L'ET se veut être multi-disciplinaire c'est pourquoi il

serait intéressant d'envisager la participation d'autres Professionnels de Santé (dentiste, nutritionniste, homéopathe) dans les séances « Mucite et Hygiène bucco-dentaire », « Alimentation et Mucite », « Homéopathie et Syndrome mains-pieds ». Le pharmacien d'officine est capable de jouer un rôle central dans le projet éducatif. Au moment où le milieu officinal est en pleine transformation, le pharmacien se doit de saisir cette occasion afin de mettre à profit ses compétences qui ne sont pas toujours pleinement exploitées.

Le FSPIM donne la possibilité au pharmacien de renforcer la communication interprofessionnelle, tout cela dans l'intérêt du patient. Il est vrai que cette communication est bien souvent mise à mal par le manque de disponibilité de chacun. Grâce à ce fichier, les informations relatives au patient sont accessibles en temps réel pour l'ensemble des Professionnels de Santé impliqués dans le suivi du patient. De plus, ces informations sont sécurisées et non modifiables, garantissant ainsi l'accès à des informations authentiques.

IV.2 Faisabilité à l'officine

Actuellement, la réalisation de programmes d'ET à l'officine reste complexe. En effet, la principale difficulté rencontrée est le temps que demande la création et le déroulement des séances d'ET. La conception des différents outils mis en œuvre dans ce programme d'ET a demandé approximativement dix heures. Le déroulement des séances d'ET, la réalisation du diagnostic éducatif ainsi que l'entretien lors de la première délivrance a pris environ plus de trois heures. Pour l'instant, il n'existe aucune rémunération pour les pharmaciens désireux de mettre en place des programmes d'ET à l'officine. Il est vrai que l'investissement engagé pour réaliser un programme d'ET de qualité sans aucune rémunération à la clé n'encourage pas sa réalisation.

Dans le cadre de ce travail, la mise en place de séances d'ET collectives pourrait être une solution pour limiter le temps investi. Si elles ont l'avantage d'augmenter l'interactivité de la séance et de permettre aux participants de partager leur vécu sur la maladie, le principal inconvénient est de fixer un horaire qui convienne à tous (participants et pharmacien). De plus, les patients sous Xeloda® (par officine) sont rarement plus de deux. Les séances collectives constituent un axe d'amélioration mais restent difficiles à mettre en place.

Par ailleurs, le manque de place dans certaines officines peut poser problème pour la réalisation des séances d'ET. En effet, l'officine doit disposer d'un espace isolé visuellement et phonétiquement, suffisamment grand. De plus, le personnel doit être en nombre suffisant pour assurer une permanence au comptoir et permettre au pharmacien en charge de l'ET de ne pas être dérangé au cours de la séance. Les officines de grande taille, tant au niveau du personnel que de l'espace, semblent donc plus aptes à réaliser de l'ET conduisant à une sélection en termes d'évolution professionnelle.

IV.3 Difficultés rencontrées au cours de la mise en place du programme d'ET

La mise en situation pratique de ce programme d'ET a mis l'accent sur les difficultés rencontrées auxquelles il est nécessaire de se préparer. Lors de la conception des séances, il est primordial de se mettre à la place des patients afin de mieux aborder leurs attentes. La principale difficulté dans le déroulement de ces séances est de faire preuve de la plus grande clarté possible. Les messages délivrés doivent être simples et le vocabulaire employé compréhensible par tous. Le but est de ne pas noyer le patient dans une masse d'informations trop importante ; il doit repartir avec au maximum trois notions essentielles. Pour intéresser au maximum les patients, il faut que la séance soit interactive et que le patient ait des choses à faire. A titre d'exemple, la séance que Mme X a le moins aimée (« Comprendre le syndrome mains-pieds ») est la séance où elle a le moins participé (questions ouvertes auxquelles elle devait répondre). Ceci constitue un axe d'amélioration pour cette séance où il serait intéressant de créer plus d'interactivité. Par ailleurs, Mme X l'a trouvée trop répétitive (certaines questions ouvertes se recoupaient). Les huit questions ouvertes initiales ont été remplacées par quatre questions ouvertes avec des réponses plus approfondies.

Mme X a trouvé judicieux de repartir, pour chaque séance d'ET, avec une fiche de synthèse récapitulant les points que nous venions de voir ensemble. Dans les séances « Comprendre la mucite », « Comprendre le syndrome mains-pieds », « Homéopathie et Syndrome mains-pieds », des fiches de synthèse sont disponibles. Il serait intéressant d'en créer pour les deux autres séances d'ET. Pour la séance sur « Alimentation et Mucite », en plus de créer une fiche de synthèse, il est important d'élargir la séance à d'autres aliments courants (fromages notamment).

Les remarques de Mme X portent également sur le matériel utilisé : les pancartes plastifiées sont plus appréciées que celles en carton, les images sont préférées aux mots. Dans la séance « Homéopathie et Syndrome mains-pieds », des images doivent être rajoutées pour chaque symptôme. Dans la séance « Alimentation et Mucite », les pancartes en couleur avec une image des aliments a d'avantage plu à Mme X que les pancartes en noir sans image.

Les soins de support évoqués dans la seconde partie de ce travail n'ont pas encore été exploités sous la forme de séances d'ET. Ceci pourrait être la base pour créer de nouvelles séances dans l'avenir. D'autre part, un projet de communication doit être envisagé pour faire vivre le programme d'ET ainsi que le FSPIM. Des affiches placées dans l'officine ainsi qu'une communication au comptoir auprès des patients fréquentant régulièrement l'officine doivent être envisagées. Ceci implique également une information et une formation de toute l'équipe officinale afin que les messages délivrés au cours du projet de communication soient les plus homogènes possibles. Un prototype d'affiche est présenté en Annexe 2.

V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le cancer colorectal est le cancer le plus fréquent tout sexe confondu et représente la première cause de mortalité par cancer en France. Devant des signes cliniques généraux et peu spécifiques (douleurs abdominales, troubles du transit, altération de l'état général...), la coloscopie doit être réalisée afin d'affirmer le diagnostic de cancer colorectal. La coloscopie est actuellement l'examen de référence bien que d'autres techniques soient utilisées (lavement baryté, coloscopie virtuelle). Une fois le diagnostic posé avec la preuve anatomo-pathologique, la classification TNM est réalisée et prend en compte trois critères : la taille et la profondeur de la tumeur, le nombre de ganglions lymphatiques atteints ainsi que la présence de métastases. Selon cette classification (de loin la plus utilisée), il en ressort la prise en charge thérapeutique. Il faut retenir que la chirurgie est le seul traitement du cancer colorectal à visée curative. Concernant les chimiothérapies, neuf molécules sont fréquemment utilisées (5 FU, Capécitabine, Tégafur uracile, Raltitrexed, Oxaliplatine, Irinotecan, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) issues de six classes pharmacologiques différentes (antagonistes pyrimidiques, antagonistes foliques, alkylants, inhibiteurs des topoisomérase I, anticorps anti-VEGF, anticorps anti-EGF). Ces neuf molécules peuvent être rassemblées dans divers protocoles, le choix du protocole appartient à l'oncologue. Les traitements cytotoxiques sont nombreux, les effets indésirables engendrés sont importants car les médicaments cytotoxiques ont la propriété de tuer les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines à renouvellement rapide (tube digestif, muqueuse buccale...).

Le Xeloda® (Capécitabine) est un traitement anticancéreux administré par voie orale disponible en officine de ville depuis 2004. Il est utilisé notamment dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique. Parmi ses effets indésirables, on retient le syndrome mains-pieds, les mucites, les troubles digestifs (diarrhée, nausées et vomissements), l'anémie, la neutropénie ainsi que la thrombopénie. Pour certains de ses effets indésirables, des soins de support peuvent être mis en place. On entend par soins de support « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques tout au long des maladies graves ». L'alimentation, l'hygiène de vie, l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie constituent des soins de support pour les patients traités par Xeloda®. Grâce à ces soins, les patients peuvent mieux vivre avec leur maladie et les effets indésirables induits par leur traitement.

Une fois rentrés de l'Hôpital, les patients traités par Xeloda® se retrouvent souvent livrés à eux-mêmes avec un médicament anticancéreux à prendre chez eux. Ce travail de thèse a consisté à mettre en place un entretien pharmaceutique réalisé lorsque le patient vient pour chercher la première fois son traitement. Cet entretien a pour but d'insister sur les points clefs du traitement (comment le prendre? que faire en cas d'oubli...) ainsi que de présenter de manière simple les principaux effets indésirables et la conduite à tenir.

Cet entretien de première délivrance a pour but de garantir la meilleure continuité Hôpital-ville. Il permet par ailleurs au pharmacien de se positionner en tant que spécialiste et de s'impliquer réellement dans sa relation avec le patient. En fin d'entretien, une fiche récapitulative est remise au patient afin qu'il puisse se souvenir des informations qu'il vient de recevoir. S'il le souhaite, le patient peut rentrer dans un programme d'éducation thérapeutique avec son pharmacien. Avant toute séance d'éducation, un diagnostic éducatif doit être réalisé dans le but de connaître le patient dans sa globalité, déterminer ses attentes et fixer des objectifs. Dans ce travail de thèse, nous avons souhaité mettre en place 5 séances d'éducation thérapeutique portant sur deux thèmes différents : les mucites et le syndrome mains-pieds. Des fiches de synthèse vont être créées pour les séances « Mucite et Hygiène bucco-dentaire », « Alimentation et Mucite ». Le matériel utilisé pour les séances va être amélioré (pancartes plastifiées, plus de couleurs et d'images). La séance « Comprendre le syndrome mains-pieds » va être revue afin d'ajouter plus d'interactivité. D'autres thèmes méritent d'être abordés à l'avenir : les nausées et vomissements chimio-induits, la diarrhée ainsi que les troubles hématologiques.

La rédaction de cette thèse m'a permis d'acquérir une première expérience dans le domaine de l'éducation thérapeutique du patient et de m'investir pleinement dans la relation pharmacien-patient qui est parfois limitée au comptoir par manque de temps et de confidentialité. Mes connaissances pharmacologiques ont été exploitées et surtout approfondies. La reconnaissance du patient pour le travail effectué reste pour ma part la meilleure des récompenses. La conception des séances d'ET et la mise en place du FSPIM ont été des expériences extrêmement enrichissantes et formatrices.

L'ultime perspective de ce travail consiste à une évaluation pratique de la Dropbox avec certains Professionnels de Santé impliqués dans le suivi de Mme X notamment son médecin généraliste et son infirmière.

ANNEXES

ANNEXE I



TEST DE RECHERCHE DE SANG DANS LES SELLES



MODE D'EMPLOI

ATTENTION : Il est IMPÉRATIF d'identifier le test sur l'arrière de la plaquette (étape 3) et sur la pochette de protection plastifiée (étape 14). Les tests non identifiés ne pourront pas être analysés par les laboratoires.



1. Rassemblez la lettre d'invitation, les étiquettes autocollantes, la pochette de test, la feuille d'identification et l'enveloppe T.



2. Ouvrez la pochette de test. Elle contient une pochette plastique, une plaquette avec trois volets, six bâtonnets et du papier pour recueillir les selles.



3. Identifiez la plaquette en collant une étiquette sur la face arrière de la plaquette ou complétez les informations demandées.



4. Utilisez le papier fourni pour le recueil des selles (matières fécales). Placez-le sur la cuvette en le coinçant sous la lunette.



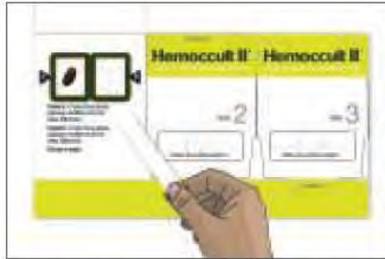
5. Attention : Pour garantir l'efficacité du test, la selle ne doit pas entrer en contact avec un liquide (eau, urine, javel).



6. Vous pouvez aussi utiliser un récipient propre et sec : sac plastique, cuvette, papier journal, etc.



7. Avec un bâtonnet, prélevez un petit échantillon de selle de la taille d'une lentille ou d'un grain de riz.

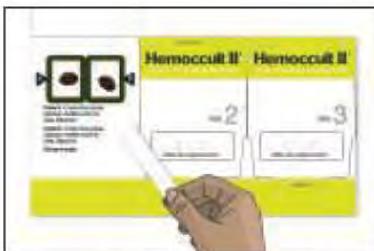


8. Soulevez la languette nommée « selle 1 » et déposez l'échantillon sur le cadre A de la plaquette.

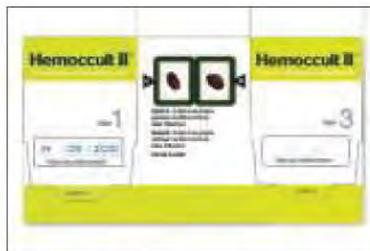


9. Avec un autre bâtonnet, prélevez un deuxième échantillon de même taille à un autre endroit de la même selle.

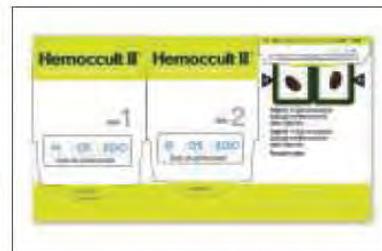
Retrouvez le mode d'emploi animé sur le site www.e-cancer.fr, rubrique dépistage.



10. Appliquez cet échantillon sur le cadre B, sous la même languette.



11. Refermez le volet, indiquez la date de prélèvement et posez la plaquette dans un endroit sec. Cette opération est à réaliser sur trois selles successives.



12. Chaque prélèvement doit être réalisé avec un nouveau bâtonnet. Si vous allez à la selle en oubliant d'effectuer un prélèvement, vous pouvez faire le prélèvement sur la selle suivante.



13. Si vous ne l'avez pas déjà fait, identifiez la plaquette de prélèvements en collant une étiquette sur la face arrière ou en complétant les informations demandées.



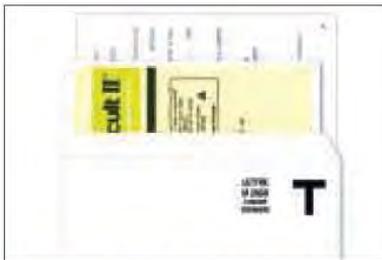
14. Collez également une étiquette ou inscrivez vos coordonnées sur la pochette de protection plastifiée. Attention, un délai de 10 jours maximum doit être respecté entre le premier prélèvement et l'envoi du test.



15. Remplissez la fiche d'identification jointe.



16. Avant de glisser la plaquette avec les prélèvements dans la pochette de protection, vérifiez que vous avez bien collé l'étiquette.



17. Placez la pochette fermée et la feuille d'identification dans l'enveloppe T.



18. Postez l'enveloppe sans affranchir.

RÉSULTAT NÉGATIF (97% DES CAS)

Cela signifie qu'aucun saignement n'a été détecté dans les selles.

Il arrive que certains polypes ou cancers ne soient pas détectés par le test s'ils ne saignent pas au moment des prélèvements.

Vous serez invité(e) à renouveler le test dans deux ans.

Dans l'intervalle, si des troubles digestifs apparaissent (présence de sang dans les selles, modification soudaine du transit, douleurs abdominales persistantes), consultez votre médecin.

RÉSULTAT POSITIF (3% DES CAS)

Cela ne signifie pas que vous avez un cancer mais que du sang a été détecté dans vos selles.

Pour en identifier l'origine, votre médecin vous prescrira une coloscopie réalisée par un gastroentérologue.

ANNEXE II



Vous prenez un traitement par Xeloda[®], votre pharmacien vous aide à mieux gérer votre quotidien.

Dans votre officine, un programme d'éducation thérapeutique peut être mise en place sur votre demande.

N'hésitez pas à demander conseil.

Parce que votre Santé nous concerne



Bibliographie

1. **HAS et Inca.** Guide ALD n°30 : Cancer colorectal, Adénocarcinome. (www.has-sante.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
2. Communiqué de presse du 28 janvier, Atlas de la mortalité par cancer en France. (www.inserm.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
3. **J.Viguiet et al.** *Cancer du colon*. Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, 2003.
4. **T.Aparicio.** *Carcinogénèse colique : données fondamentales*. s.l : Editions Elsevier Masson, 2007.
5. Synthèse de l'activité d'oncogénétique .(www.e-cancer.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
6. **O.Olschwang et al.** Le syndrome de Lynch ou cancer colorectal héréditaire sans polypose. *Actual Stoma*. 2007, Vol. 689.
7. **J.Belaiche.** Surveillance et prévention du risque de cancer colorectal dans les MICI. *Cancerologie Digestive*.2009, Vol.1,134-140 .
8. Les polypes coliques. (www.Hepatoweb.com, date de dernière visite 25 novembre 2013).
9. **F.Pellestor.** Histologie de l'appareil digestif, cours de PCEM2.(www.med.univ-montp1.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
10. Les stades du cancer colorectal. (www.e-cancer.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
11. **P.Letonturier** .Cancer colorectal : de son dépistage à son traitement.*La presse médicale*.2008, Vol.37, 1525-1527.
12. Le cancer colorectal. *Le moniteur des pharmacies*. 15 Novembre 2008, Vol. 2758, 1-15.
13. Coloscopie. (www.ensemblecontrelendometriose.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
14. Coloscopie virtuelle. (www.sante.univ-nantes.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
15. chirurgie : comment se déroule l'intervention? (www.e-cancer.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).

16. Recommandations pour l'utilisation prophylactiques des antibiotiques. (www.md.ucl.ac.be, date de dernière visite 25 novembre 2013).
17. **C.Thorn et al.** Fluoropyrimidine pathway, pharmacocinetics. (www.pharmgkb.org, date de dernière visite 25 novembre 2013).
18. **T.Lecomte.** Le 5-FU oral. (www.fmcgastro.org, date de dernière visite 25 novembre 2013).
19. **T.Aparicio et al.** Fluorouracil: metabolism and current indications in digestive cancer treatment. (www.ncbi.nlm.nih.gov, date de dernière visite 25 novembre 2013).
20. **E.Chatelut.** *Cours de pharmacologie en Cancérologie, pharmacie 4ème année.* 2010.
21. **F.Thomas.** *Cours de pharmacologie sur les anticancéreux, UE BTC (Biologie et thérapeutique des cancers).* 2010.
22. **V.Gilard et al.** Metabolism of Capecitabine, an oral fluoracil prodrug. (www.ncbi.nlm.nih.gov, date de dernière visite 25 novembre 2013).
23. Raltitrexed. (www.wikipedia.org, date de dernière visite 25 novembre 2013).
24. **MC.Husson et al.** Monographie des anticancéreux. *Annales Pharmaceutiques Françaises.*2008, Vol .68,268-277.
25. Oxaliplatine. (www.wikipedia.org, date de dernière visite 25 novembre 2013).
26. Dysfonctionnements cellulaires à l'origine du processus tumoral et aperçu des thérapeutiques existantes. (www.masterbiologie.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
27. **F.Thomas et al.** Quels sont les marqueurs pharmacogénétiques utiles en pratique courante? (www.oncomip.org, date de dernière visite 25 novembre 2013).
28. Irinotecan. (www.wikipedia.org, date de dernière visite 25 novembre 2013).
29. **RK.Jain.** Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy : a new paradigm for combination therapy. (www.ncbi.nlm.nih.gov, date de dernière visite 25 novembre 2013).
30. **F.Goldwasser et al.** Traitement du cancer colorectal : une illustration de l'évolution des concepts fondateurs de la cancérologie.*La presse médicale.*2011, Vol.354, 980-995.
31. **W.Cacheux.** Thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques : place actuelle. *Journal de chirurgie vésicale.* 2011, Vol. 3, 148.
32. Chimiothèque du FFCD: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. (www.ffcd.fe/index.php, date de dernière visite 25 novembre 2013).

33. Niveaux de risque de cancer colorectal et stratégie de dépistage. (www.e-cancer.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
34. **M.Souques**. Dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses colorectales par le test Hemocult. (www.invs.sante.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
35. BEH (Bulletin Epidémiologique hebdomadaire). (www.invs.sante.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
36. Test immunologique et dépistage du cancer colorectal. (www.e-cancer.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
37. Rectosigmoidoscopie. (www.sante-guerir.notrefamille.com, date de dernière visite 25 novembre 2013).
38. Coloscopie virtuelle et coloscanner. (www.radiologie-la-defense.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
39. **S.Coursier et al.** Severe toxicity following capecitabine administration because of dihydropyrimidine deshydrogenase deficiency. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2010, Vol. 34, 218-223.
40. **Y.Lassere et al.** Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *European Journal of Oncology Nursing*. 2004, Vol. 8, 31-40.
41. **M.Meziane et al.** Hyperpigmentation à la capécitabine suivie de syndrome mains-pieds : une nouvelle observation. *Annales de dermatologie et de vénérologie*. 2012, Vol. 139, 221-228.
42. **I.Chau et al.** The vital role of education and information in patients receiving capecitabine. *European Journal of Oncology Nursing*. 2004, Vol. 8, 41-53.
43. **M.Boiron et al.** *Homéopathie et prescription officinale : 42 cas cliniques*. s.l. : Editions Similia, 2008.
44. **JP.Durand et al.** Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie. (www.jle.com, date de dernière visite 25 novembre 2013).
45. **D.Lacroix et al.** Phytothérapie, Aromathérapie et Troubles digestifs. *Le moniteur des pharmacies*. 2013, Vol.191, 1-15.
46. **J.Valnet**. *La phytothérapie, se soigner par les plantes*. s.l. : Editions livre de poche, 2001.
47. **J.Fleurentin**. *Les plantes qui nous soignent : traditions et thérapeutiques*. s.l. : Editions Ouest France, 2007.

48. **J.Valnet.** *L'aromathérapie, se soigner par les huiles essentielles.* s.l. : Editions livre de poche, 2001.
49. Diarrhées dans les affections cancéreuses. (www.reseau-rope.org, date de dernière visite 25 novembre 2013).
50. **JM.Morel.** *Traité pratique de phytothérapie.Remède d'hier pour médecine de demain.* s.l. : Editions Grancher, 2008.
51. La mucite buccale : prévention et traitement. (www.mouthsmadegood.com, date de dernière visite 25 novembre 2013).
52. **D.Collangettes et al.** Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites. (www.afsos.org, date de dernière visite 25 novembre 2013).
53. **S.Nahon et al.** Chimiothérapie anticancéreuse : prévention et traitement des principaux effets indésirables. (www.afsos.org, date de dernière visite 25 novembre 2013).
54. **T.Dorval.** *Surveillance d'un patient sous chimiothérapie et radiothérapie.* s.l. : Editions Doin, 1998.
55. **Ph.Dorosz et al.** *Dorosz, guide pratique des médicaments (édition 2012).* s.l. : Maloine, 2012.
56. **D.Taddei.** Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. *Prise en charge officinale des patientes traitées pour un cancer du sein : soins de support et éducation thérapeutique.*Toulouse,2012.
57. **R.Baran et al.** Focus sur traitements du cancer et atteinte des phanères. (www.oncauvergne.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
58. Traitement du cancer et chute des cheveux, des faits, des réponses, des conseils pratiques... (www.e-cancer.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
59. **C.Loichot.** Module de pharmacologie générale DCEM1, Métabolisme des médicaments. (www-ulpmed.u-strasbg.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
60. Résumé des caractéristiques du produit Capécitabine. (www.ema-europa.eu, date de dernière visite 25 novembre 2013).
61. Fiche Xeloda, sortie réserve hospitalière 2005. (www.has-sante.fr, date de dernière visite 25 novembre 2013).
62. **JP.Assal et al.** *L'ETP, nouvelle approche de la maladie chronique.* s.l. : Editions Maloine, 2003.

63. **S.Jacquemet et al.** Education thérapeutique du patient, rôle du pharmacien. *Bulletin de l'ordre des médecins*. 2000, vol. 367, 269-275.

64. **R.Pujol.** *Cours sur l'éducation thérapeutique, pharmacie 6ème année*.2012.

**EDUCATION THERAPEUTIQUE AUTOUR DU XELODA® DANS LE CADRE DU
CANCER COLORECTAL METASTATIQUE ET MISE EN PLACE D'UN FICHIER DE
SUIVI PERSONNALISE INFORMATISE MUTUALISE**

Présentée et soutenue publiquement par PFOTZER Aurélie

RESUME en Français :

Le cancer colorectal représente le cancer le plus fréquent tout sexe confondu. Ce travail de thèse s'intéresse particulièrement à un anticancéreux par voie orale, le Xeloda®. Ce médicament s'utilise dans le cadre du cancer colorectal métastatique. Les effets indésirables induits sont nombreux et difficiles à supporter pour le patient. Dans le but d'améliorer la qualité de vie du patient des soins de supports (homéopathie, aromathérapie, phytothérapie) sont développés à l'officine sur les principaux effets indésirables du Xeloda®. Ils sont la base d'un programme d'éducation thérapeutique. Dans ce programme, trois séances ont été construites autour de la mucite et deux séances sur le syndrome mains-pieds. Un fichier de suivi personnalisé informatisé mutualisé a été mis en place à l'officine dans le but d'être partagé en temps réel avec les cliniciens impliqués dans la prise en charge des patients traités par Xeloda®.

TITRE ET RESUME en anglais:

**THERAPEUTIC EDUCATION AROUND THE XELODA® IN THE FRAMEWORK OF THE METASTATIC
COLORECTAL CANCER AND IMPLEMENTATION OF AN ELECTRONIC CUSTOMIZES FILE**

Colorectal cancer is the most common cancer, ignoring gender. This thesis work is particularly interested in an orally administered anti-cancer drug: the Xeloda®. This medicine is used in the treatment of metastatic colorectal cancer. Many induced side effects are difficult to bear for the patient. So, in order to improve the patients quality of life, care supports (homeopathy, aromatherapy, herbal medicine) are developed at the pharmacy on the main side effects of Xeloda®. They are the basis of a therapeutic education program. In this program, three sessions are built around mucositis and two sessions deal with the « hand-foot » syndrome. A personalized electronic file is set up at the pharmacy in order to be shared in real-time with the other clinicians involved in the care of patients treated with Xeloda®.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

**MOTS-CLES: Cancer colorectal métastatique, Xeloda®, programme d'éducation
thérapeutique, fichier de suivi personnalisé informatisé mutualisé**

DIRECTEUR DE THESE : GANDIA-MAILLY Peggy