



HAL
open science

Prise en charge ambulatoire des patients cancéreux : exemple du cancer du sein

Nathalie Duvillard

► **To cite this version:**

Nathalie Duvillard. Prise en charge ambulatoire des patients cancéreux : exemple du cancer du sein. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01539430

HAL Id: dumas-01539430

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01539430>

Submitted on 14 Jun 2017

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017

PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DES PATIENTS CANCEREUX : EXEMPLE DU CANCER DU SEIN

THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Nathalie DUVILLARD

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 30/05/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Madame le Docteur en pharmacie Marie JOYEUX FAURE

Membres :

Madame le Docteur en pharmacie Dominique CHARLETY (directrice de thèse)

Madame le Docteur en pharmacie Myriam MOUHIB (co-directrice de thèse)

Madame le Docteur en pharmacie Frédérique DEVESNE

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	BARDET	Jean-Didier	
MCU	BATANDIER	Cécile	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	DPM
DCE	BOULADE	Marine	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	HP2
MCU	BOURGOIN	Sandrine	IAB - CRI INSERM UJF U823
DCE	BOUVET	Raphaël	HP2
MCU	BRETON	Jean	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	HP2 - INSERM U1042
DCE	BROCCO	Benjamin	ILL
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur émérite	CALOP	Jean	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	LAPM - UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	THEREX - TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
DCE	COUCHET	Morgane	LBFA
PU-PH	DANEL	Vincent	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	AGIM - CNRS 3405

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU	DROUET	Emmanuel	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	-
AHU	GARNAUD	Cécile	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 NCRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	-
Professeure émérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	HENNEBIQUE	Aurélié	sous réserve de création de poste
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	LCBM, IRTSV CEA
DCE	LE	Cong Anh Khanh	CERMAV
PU	LENORMAND	Jean Luc	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	MARILLIER	Mathieu	HP2
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
AHU	MAZET	Roseline	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher	LRB
ATER	MORAND	Jessica	HP2
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie	HP2
DCE	NADER	Serge	LCBM
DCE	NGUYEN	Kim-Anh	DPM
MCU	NICOLLE	Edwige	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie	IAB
MCU	PEUCHMAUR	Marine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PAST	RIEU	Isabelle	-
Professeure émérite	ROUSSEL	Anne-Marie	-
PU-PH	SEVE	Michel	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	TAHER	Raleb	IBS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh	TIMC-IM2AG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir	BCI
PAST	TROUILLER	Patrice	-
DCE	VACHEZ	Yvan	CRI-GEN
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	Charles	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03 nov.2016

A ma grand-mère, Marie-Rose.

REMERCIEMENTS

A l'ensemble des membres du jury et à toutes les personnes présentes à ma soutenance, pour partager ce moment symbolique marquant à la fois la fin de mes études et le début de ma vie active.

A Madame le Docteur en pharmacie Marie JOYEUX FAURE,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer au jury et de présider cette thèse.

A Madame le Docteur en pharmacie Dominique CHARLETY,

Après plusieurs mois passés à vos côtés en staff de cancérologie en 5AHU, vous m'avez donné l'envie de réaliser ma thèse dans ce domaine. Je vous remercie d'avoir accepté et participé à la création de ce projet. Merci pour votre disponibilité et vos conseils durant ce travail.

A Madame le Docteur en pharmacie Myriam MOUHIB,

Souviens-toi, tout a commencé aux essais cliniques ! Stressée de trouver un sujet à présenter en staff, tu m'as dégotté un article en deux minutes. Mais pas n'importe lequel, celui qui aura permis de définir mon sujet de thèse. Je te remercie infiniment d'avoir accepté de codiriger cette thèse. Merci pour ton implication dans ce travail, pour ta disponibilité, pour tes conseils et pour le soutien que tu m'as apporté à chaque moment de doute.

A Madame le Docteur en pharmacie Frédérique DEVESNE,

Merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie du jury, merci pour tout ce que vous m'avez appris et surtout pour tous les conseils que vous m'avez donnés quant au métier d'officinal durant mon stage de 6^{ème} année. Vous représentez à mes yeux le pharmacien d'officine qu'on souhaiterait tous devenir.

A mes parents,

Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel. Merci de m'avoir fait confiance depuis le début de mes études.

A Théo,

Merci pour ton aide et la patience dont tu as fait preuve tout au long de ce travail ! Mais surtout, merci pour ta présence, ton soutien et le bonheur que tu m'apportes chaque jour.

A mes amis,

Emma, Tristan, Dalila, pour tous les bons moments passés avec vous depuis plus de 6 ans, les repas et les fous rires qu'on ne compte plus.

Aux « filles » Coraline, Hélène, Anaïs, Elodie, Amélie, et à Ange-Line pour les innombrables souvenirs ensemble ! Merci pour votre amitié depuis une dizaine voire une vingtaine d'années.

A ma tante Claude,

Tatie, je te remercie pour tous les moments passés ensemble. Il y en aura d'autres.

A Marie-Claude et Philippe,

Pour toute l'aide et le soutien que vous nous apportez au quotidien. Merci pour votre gentillesse, votre générosité et votre bienveillance.

A ma famille et à mes proches,

Pour tous les moments partagés avec vous.

Sommaire

REMERCIEMENTS	7
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES	16
1. Introduction.....	17
2. Partie 1 : Le cancer du sein	20
2.1 Epidémiologie	20
2.1.1 Incidence	20
2.1.2 Mortalité	23
2.1.3 Survie	23
2.2 Définition du cancer du sein.....	24
2.3 Classification du cancer	27
2.3.1 Le stade	27
2.3.2 Le grade.....	29
2.4 Les facteurs de risques	31
2.5 Le dépistage.....	32
2.6 Le bilan diagnostic	33
2.7 Les coûts du dépistage.....	34
2.8 Le coût moyen d'un traitement pour un cancer du sein	34
2.9 Le suivi à long terme	35
3. Partie 2 : Les stratégies thérapeutiques	36
3.1 Les facteurs pronostics et les facteurs prédictifs	36
3.2 Les traitements locorégionaux : thérapeutiques non médicamenteuses	37
3.2.1 La chirurgie mammaire	37
3.2.2 La radiothérapie.....	37
3.3 Les traitements généraux : les thérapeutiques médicamenteuses.....	38
3.3.1 La chimiothérapie (adjuvante et néo-adjuvante)	38
3.3.2 L'hormonothérapie	38
3.3.3 Les thérapies ciblées.....	39
3.3.3.1 Les anti-angiogéniques	39
3.3.3.2 Les anti-HER2	40
3.3.3.3 Les autres voies métaboliques.....	41

4.	Partie 3 : Le développement de la prise en charge ambulatoire à domicile chez les patients atteints d'un cancer	46
4.1	La prise en charge ambulatoire : définition et cadre légal	47
4.1.1	Les types de structures pour une prise en charge ambulatoire	47
4.1.1.1	L'Hospitalisation à Domicile (HAD).....	47
4.1.1.2	Les réseaux de santé.....	48
4.1.1.3	Les services de soins infirmiers à domicile (SSIAD)	49
4.1.1.4	Les prestataires de services	50
4.1.2	Les types de soins réalisés.....	50
4.1.2.1	La chimiothérapie	50
4.1.2.2	Les soins de support.....	51
4.2	Les aspects organisationnels de la prise en charge ambulatoire	52
4.2.1	La coordination entre les professionnels de santé.....	52
4.2.2	L'acheminement des cytotoxiques au domicile des patients (hors voie orale) 54	
4.2.3	La présence du personnel soignant au domicile des patients	55
4.2.4	L'élimination des déchets.....	56
4.2.4.1	Les déchets des patients	56
4.2.4.2	Les déchets des professionnels de santé libéraux	56
4.3	Les aspects financiers de la voie ambulatoire	57
4.3.1	Les sources de financement.....	57
4.3.1.1	Les sources de financement des structures	57
4.3.1.2	Les sources de financement des molécules onéreuses	58
4.3.2	Comparaison des coûts selon le mode de prise en charge.....	59
4.3.2.1	Les coûts mesurés	59
4.3.2.2	Les modalités de tarification de la chimiothérapie	59
4.3.2.3	Comparaison des coûts en hospitalisation à domicile via l'HAD par rapport à l'hospitalisation conventionnelle.....	61
4.3.2.4	Comparaison des coûts en hospitalisation à domicile via les réseaux de santé par rapport à l'hospitalisation conventionnelle.....	61
4.3.3	Les impacts de la prise en charge ambulatoire en oncologie sur les établissements de santé	62
4.4	Etat des lieux et perspectives de la prise en charge ambulatoire	62
4.4.1	Contexte actuel	63
4.4.2	L'avenir de la prise en charge ambulatoire	64

4.4.2.1	Le rôle du pharmacien d'officine.....	64
4.4.2.2	La tarification.....	64
4.4.2.3	La répartition territoriale des structures d'HAD et des réseaux de santé	65
4.4.2.4	La formation des professionnels de santé	65
4.4.2.5	La rédaction de référentiels et standards de prise en charge à domicile	66
4.4.2.6	L'investigation clinique à domicile : exemple d'IC@dom.....	66
4.5	La place de la prise en charge ambulatoire dans le cancer du sein	67
4.5.1	Les soins de support	67
4.5.1	L'administration des chimiothérapies	67
4.5.2.1	La voie intraveineuse	67
4.2.9.1.	La voie orale	68
5.	Partie 4 : Perspectives de développement de la prise en charge ambulatoire avec l'émergence d'une nouvelle voie d'administration : exemple de l'Herceptin® sous-cutané	75
5.4	La voie sous-cutanée	75
5.2	L'étude d'un exemple : l'Herceptin® sous-cutanée.....	77
5.5.1	Les patientes éligibles	77
5.2.2	L'intérêt de la voie d'administration.....	78
5.2.3	La formulation galénique	78
5.2.4	Les indications.....	79
5.2.5	La posologie	79
5.2.6	L'injection sous-cutanée	80
5.2.7	La place de l'Herceptin® par voie sous-cutanée au niveau international	80
5.2.8	L'apport de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse	81
5.2.9	Les études et les résultats de l'Herceptin® par voie-cutanée.....	82
5.2.9.1.	Etude BP22023 : recherche de la dose de trastuzumab sous-cutané permettant une exposition et une tolérance équivalentes au trastuzumab intraveineux	82
5.2.9.2.	Etude HannaH (BO2227) : évaluation de la non infériorité de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse en situation néo-adjuvante et adjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif.....	85
5.2.9.3.	Etude prefHer : Préférences des patientes pour l'administration sous-cutanée de trastuzumab versus l'administration conventionnelle intraveineuse dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2 positif	89

5.2.9.4.	Etude « temps et mouvements » : gain de temps avec le trastuzumab sous-cutané versus le trastuzumab intraveineux	95
5.2.9.5.	Etude safeHer : suivi de la tolérance et de la sécurité d'emploi	97
5.2.9.6.	Etude Metaspher	97
5.2.9.7.	Plans d'études : état des lieux du plan de développement de l'Herceptin® sous-cutané	98
5.3	L'étude d'un exemple : l'Herceptin® sous-cutanée : une mini révolution ?	100
5.	DISCUSSION	105
6.	CONCLUSION	107
	BIBLIOGRAPHIE	109

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac :Anticorps

ADCC : Anti Body dependent Cell mediated Cytotoxicity

ALD : Affection Longue Durée

ARH : Agence Régionale de l'Hospitalisation

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUC : Area Under Curve (aire sous la courbe)

BRC : BReast Cancer (cancer du sein)

BAA :Boîtes A Aiguilles

CCIS : Cancer Canalaire In Situ

CDK : CyclinDependent Kinase

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CISH : Chromogenic In Situ Hybridisation

CISS-RA : Collectif Interassociatif sur la santé Rhône-Alpes Auvergne

CLIS : Cancer Lobulaire In Situ

DASRI (PAT) : Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux (Perforants en Auto-traitement)

DCC : Dossier Communicant en Cancérologie

DMP : Dossier Médical Partagé

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

FEVG : Fraction d'EjectionVentriculaire Gauche

FIQCS : Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins en ville

FIR : Fonds d'Intervention Régional

FISH : Fluorescence In Situ Hybridisation

GHPC : Groupe Homogène de Prise en Charge

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GHT : Groupe Homogène de Tarif

HAD : Hospitalisation A Domicile

HER2 : HumanEpidermalgrowth factor Receptor 2 (récepteur du facteur de croissance épidermal humain 2)

HDJ : Hôpital De Jour

IHC : ImmunoHisto Chimie

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IV : Intra Veineux

MIGAC : Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique
MPA : Mode de Prise en charge Associé
MPP : Mode de Prise en Charge Principal
ODMCO : Objectif des Dépenses de Médecine Chirurgie Obstétrique
ONDAM : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations
PPS : Programme Personnalisé de Soins
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RPSS : Résumé par Sous Séquences
RRC-RA : Réseau Régional de Cancérologie-Rhône-Alpes
SC : Sous-Cutané
T2A : Tarification A l'Activité
TNM : Tumor Nodule Metastase
UICC : Union for Internatinal Cancer Control
URCC : Unité de Reconstitution Centralisée de CytotoxiquesS
SC : Sous-Cutané
SISRA : Système d'Information de Santé en Rhône-Alpes
SSIAD : Services de Soins Infirmiers A Domicile
VEGF : Vascular Endothélial Growth Factor (facteur de croissance vasculaire endothélial)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre de cas et part dans l'ensemble des cancers : prévalence partielle à 1, 3, 5 ans_d'après « les cancers en France, édition 2014 » _____	21
Tableau 2 : Classification TNM non exhaustive du cancer du sein, 7ème édition, selon l'UICC _____	28
Tableau 3 : Classification par stade UICC _____	29
Tableau 4 : Caractéristiques des cellules tumorales _____	30
Tableau 5 : Grade de Scarff-Bloom-Richardson _____	30
Tableau 6 : Grade d'Elston-Ellis en fonction de l'apparence du noyau des cellule _____	31
Tableau 7 : Mode d'action des médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein _____	45
Tableau 8 : Critères d'éligibilité des molécules anticancéreuses et des patientes à la prise en charge ambulatoire _____	50
Tableau 9 : Les médicaments de chimiothérapie disponibles per os et leurs indications dans la prise en charge du cancer du sein _____	73
Tableau 10 : Facteurs influençant la vitesse d'absorption de la voie sous-cutanée-tiré de « Administration de médicaments par voie sous-cutanée des HUG 2013 » _____	76
Tableau 11 : Contre-indications à la voie sous-cutanée tiré de « Administration de médicaments par voie sous-cutanée des HUG 2013 » _____	76
Tableau 12 : La place du trastuzumab par voie sous-cutanée dans le monde_d'après« l'avis de la Commission de la Transparence en 04/2014 » _____	80
Tableau 13 : Comparaison de la forme IV et de la forme sous-cutanée du trastuzumab _____	82
Tableau 14 : Préférence des patientes pour le type de voie d'administration, IC à 95% _____	92
Tableau 15 : Puissance de préférence des patientes pour une des deux voies d'administration, IC à 95% _____	92
Tableau 16 : Comparaison du gain de temps des professionnels de santé et des patientes par l'utilisation de la formulation sous-cutanée avec le dispositif d'injection à usage unique et la seringue manuelle_d'après le communiqué de presse de Roche 2013 _____	94
Tableau 17 : Comparaison du temps moyen consacré à l'administration du trastuzumab par les professionnels de santé et du temps passé au fauteuil par les patientes en fonction de la voie d'administration_d'après le communiqué de presse de ROCHE 2013 _____	95
Tableau 18 : Liste des tâches observées, d'après l'étude « temps et mouvements de Cock.E et al. St. Gallen 2013 » _____	96
Tableau 19 : Temps passé à l'hôpital par les patientes pour chaque étape de l'administration de trastuzumab_d'après l'étude pharmaco-économique de V.Lieutenant, 2015 _____	102
Tableau 20 : Temps annuel passé par le personnel (para)médical pour chaque étape de l'administration de trastuzumab pour les voies intraveineuse et sous-cutanée_d'après l'étude pharmaco-économique de V.Lieutenant, 2015 _____	102
Tableau 21 : Coûts annuels (2012) des consommables pour l'injection de trastuzumab selon la voie d'administration_d'après l'étude pharmaco-économique de V.Lieutenant, 2015 _____	103

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Estimation du nombre de cas de femmes vivant avec un cancer selon la localisation en 2012_d'après « l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, partie 1-tumeurs solides »	21
Figure 2 : Tendence chronologique pour le cancer du sein en France_d'après « l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, partie 1-tumeurs solides », InVS	22
Figure 4 : Estimation du nombre de décès par localisation en 2012_d'après « l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, partie 1 : tumeurs solides », InVS	23
Figure 3 : Evolution de l'incidence et de la mortalité liées au cancer du sein entre 1980 et 2012_d'après « les cancers en France, édition 2014 »	23
Figure 5 : La structure du sein_d'après l'Institut National du Cancer	25
Figure 6 : Exemples de localisation des cancers du sein_d'après l'institut national du cancer du sein et modifié	26
Figure 7 : Dépenses annuelles moyennes remboursées pour le cancer du sein par patiente en 2012_d'après « l'observatoire sociétal des cancers, rapport de 2014 »	35
Figure 8 : Principales voies métaboliques visées par les thérapies ciblées dans le cancer du sein_d'après « Thérapie ciblée et cancer du sein : état de l'art »	41
Figure 9 : Action des traitements sur les différentes phases du cycle cellulaire	42
Figure 10 : Evolution du nombre de molécules disponibles par voie orale dans le traitement du cancer_d'après « la chimiothérapie orale du cancer en 2014, INCA, publié en 12/2015 »	68
Figure 11 : Répartition des chimiothérapies orales_d'après « la chimiothérapie orale du cancer en 2014, INCA, publié le 12/2015 »	68
Figure 12 : Les indications de l'Herceptin® par voie sous-cutanée	79
Figure 13 : Design de l'étude BP22023	83
Figure 14 : Schéma de l'étude HannaH	87
Figure 15 : Randomisation des patientes-d'après l'étude PrefHer, X.PIVOT-Annal of oncology 2014	90
Figure 16 : Design de l'étude PrefHer-d'après « soirée thématique régionale à destination des soignants », IRFC, Oncologie	91
Figure 17 : Dispositif d'injection à usage unique utilisé par la cohorte 1	92
Figure 18 : Réponses des patientes sur leur préférence dans un scénario hypothétique d'une future méthode d'administration du trastuzumab :	93
Figure 19 : Design de l'étude SafeHer	97
Figure 20 : Design de l'étude Metaspher	98
Figure 21 : Plan de développement clinique du trastuzumab SC_d'après la soirée thématique régionale à destination des soignants dans la prise en charge du cancer du sein par le Dr Bazan	99
Figure 22 : Temps nécessaire pour chaque étape liée à l'administration de trastuzumab_d'après l'étude pharmaco-économique de V.Lieutenant, 2015	101

1. Introduction

Le cancer est une pathologie qui touche des individus de tout âge, enfants, adultes, personnes âgées. On estime cependant que 30 à 50% des cancers seraient évitables. Ces pathologies sont l'une des premières causes de mortalité dans le monde. Selon l'OMS, le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% dans les vingt prochaines années.(1)

En 2015 en France, on estime à 385 000 le nombre de nouveaux cas de cancers (211 000 chez les hommes et 174 000 chez les femmes). Depuis 2005, l'incidence tend à se stabiliser. Le nombre de nouveaux cas a diminué de 1,3% par an chez les hommes, tandis que la progression a ralenti de 0,2% par an chez les femmes. Le taux de mortalité est également en baisse (- 1,5% par an chez les hommes contre - 1% par an chez les femmes). En 2015, on a dénombré 149 500 décès par cancers sur le territoire national (84 100 chez les hommes et 65 400 chez les femmes).

L'importance de ces chiffres motive depuis de nombreuses années les autorités de santé à réfléchir aux différents moyens de lutte et de prévention contre le cancer. En France, la création du premier Plan Cancer en 2003 par le gouvernement de Jean-Pierre Raffarin prévoit les grands axes à développer, tels que la prévention pour limiter le nombre de cancers évitables, une meilleure organisation du dépistage, des soins de meilleure qualité et centrés sur les patients, la recherche et l'accompagnement des patients et de leurs proches. D'autres Plans Cancers ont depuis été établis, en 2009 et 2014, chacun pour une durée de cinq ans. En 2009, deux nouveaux axes de développement voient le jour : l'observation des cancers afin de mieux connaître leur réalité en France et comment vivre pendant et après un cancer dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients et de combattre l'exclusion sociale. En 2014, le Plan Cancer s'articule autour de quatre grands axes : guérir plus de personnes malades, préserver la continuité et la qualité de vie, investir dans la prévention et la recherche et optimiser le pilotage et les organisations. Par ailleurs, afin de coordonner toutes ces actions de lutte contre le cancer, l'Etat a créé en 2005 l'Institut National du Cancer.

La recherche est un des grands axes retrouvés dans les Plans Cancers. Entre 2007 et 2014, les organismes institutionnels ont contribué à hauteur de 707 millions d'euros pour la recherche contre le cancer. 16 centres d'essais cliniques de phase 1 et 2 ont été labellisés. Ces recherches biomédicales sont organisées et pratiquées sur l'Homme afin de développer les connaissances biologiques et médicales. Elles peuvent porter sur des médicaments (soit sur une nouvelle molécule soit sur une nouvelle utilisation d'une molécule connue) et ainsi permettre d'établir ou de vérifier des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques. En 2014, ce sont près de 43 000 patients qui ont été inclus dans des essais cliniques en cancérologie, soit une augmentation de 97% par rapport à 2008.

L'organisation de l'offre de soins évolue : en 2014, plus de 900 établissements de santé ont bénéficié d'autorisations délivrées par les Agences Régionales de Santé (ARS) pour prendre en charge les patients atteints d'un cancer. Les métiers de la cancérologie sont en progression avec des effectifs croissants d'oncologues, de radiothérapeutes et d'anatomopathologistes. L'oncogénétique se développe notamment avec la mise en place de plateformes de génétique moléculaire.(2)

L'activité de cancérologie est de plus en plus importante dans les centres de soin et représente environ un quart de l'activité hospitalière globale en court séjour. La prise en charge des patients cancéreux tend vers un développement de la voie ambulatoire. Ce nouveau type de prise en charge devient possible grâce aux avancées scientifiques et technologiques avec le développement des techniques de dépistage, de nouveaux médicaments et de nouvelles voies d'administration ainsi qu'à la réorganisation progressive du réseau de santé.

Lors de stages hospitaliers au CHUGA durant la cinquième année hospitalo-universitaires de mes études pharmaceutiques, j'ai d'abord pu découvrir le fonctionnement et l'organisation des essais cliniques. En effet, j'ai participé à leur mise en place au sein de l'établissement jusqu'à leur clôture, en passant par l'inclusion des patients et à la gestion des médicaments expérimentaux, notamment leur traçabilité, stockage et dispensation aux unités de soins ou directement auprès des patients. C'est au cours de ce stage que j'ai découvert le développement du trastuzumab par voie sous-cutanée à partir de dispositifs auto injecteurs et que j'ai pu suivre les essais cliniques en cours à ce sujet. Cette remarquable avancée pharmaceutique permettrait aux patientes atteintes d'un cancer du sein de bénéficier d'un traitement plus simple d'utilisation pour une efficacité identique à celle par voie intraveineuse. Ce système permettrait également de réaliser des économies de santé en s'appuyant sur une prise en charge ambulatoire.(3)

Un deuxième stage aux soins intensifs d'hématologie m'a permis de découvrir la prise en charge hospitalière des patients atteints de leucémie. J'ai pu comprendre l'organisation du suivi après le retour à domicile et participer à l'accompagnement de ces patients en leur apportant une information personnalisée sur les traitements qu'ils devront intégrer dans leur quotidien. J'ai également pu valider les prescriptions du service et appréhender le coût de la prise en charge de ces patients.

Côtoyer quotidiennement des patients atteints d'un cancer, les écouter et appréhender leur ressenti par rapport à la pathologie et à la prise en charge thérapeutique, ainsi que leur qualité de vie a confirmé mon opinion sur la nécessité de continuer et d'approfondir la recherche contre le cancer. Ces patients vivent quotidiennement et durant plusieurs années avec leur cancer et les répercussions sur leur qualité de vie sont nombreuses. L'annonce d'un cancer a un impact puissant sur la vie personnelle et professionnelle des patients. Cet évènement imprévisible est très difficile émotionnellement pour les patients qui expriment de l'incertitude face à l'avenir. Un sentiment de rejet et de discrimination, directement liés à la pathologie, est parfois ressenti par les patients de la part de l'entourage. Les

séquelles physiques (liées à la maladie et aux traitements) et psychologiques (stress, anxiété, dépression) ont aussi un impact sur leur qualité de vie et peuvent aboutir à une exclusion sociale. Professionnellement, deux ans après un diagnostic en 2010, le taux d'emploi de cette population s'est dégradé et a chuté de 82% à 61,3%. Le taux de chômage a quant à lui progressé de 7% à 11%. (2) (4) C'est pourquoi la qualité de vie des patients atteints d'un cancer fait partie des grands axes du Plan Cancer 2014.

Développer de nouveaux traitements qui garantissent une prise en charge optimale des patients et cela à des coûts raisonnables pour la société est une priorité. La capacité de notre système de protection sociale à assurer de façon pérenne le financement des nouveaux traitements est compromise au vu des dépenses déjà engagées dans les actions de lutte contre le cancer (prévention, soins) et de la tarification de l'innovation pharmaceutique.

C'est pourquoi j'ai voulu analyser comment la modification de la prise en charge des patients cancéreux peut permettre de réaliser des économies de santé. J'illustrerai mon propos à travers l'étude d'un médicament innovant : le trastuzumab par voie sous cutanée.

L'objectif de ce travail est d'établir un état des lieux des solutions thérapeutiques ambulatoires existantes à ce jour et d'étudier les perspectives d'avenir avec notamment le développement de la voie sous-cutanée, ses enjeux et ses problématiques. La voie ambulatoire est en plein essor avec une volonté nationale de garantir à tous une prise en charge globale et personnalisée et de lutter contre les inégalités d'accès aux soins.

Elle permet aux patients qui le souhaitent de bénéficier d'une prise en charge à domicile dans les mêmes conditions de qualité et de sécurité qu'à l'hôpital et ainsi d'améliorer leur confort de vie. Cette alternative permet aux structures hospitalières de réduire le nombre et la durée des hospitalisations donc d'éviter une saturation des lits au sein des services hospitaliers. Cependant, ce type de prise en charge n'est réalisable que si les patients résident à proximité d'un réseau de soins ou d'une structure d'Hospitalisation A Domicile (HAD). En effet, il existe au sein du territoire national, des zones blanches, dépourvues de structures permettant la prise en charge ambulatoire. Les coûts sont difficilement évaluables du fait des modes de tarification actuels. Toutes ces problématiques fixent les objectifs des Plans Cancer et plus particulièrement le Plan Cancer actuel. Nous retiendrons principalement les objectifs suivants qui illustrent notre propos : « Conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée au bénéfice des patients » ; « Assurer des prises en charge globales et personnalisées » ; « Optimiser les organisations pour une plus grande efficacité » ; « Adapter les modes de financement aux défis de la cancérologie ».(5)

2. Partie 1 : Le cancer du sein

Au niveau mondial, le cancer du sein arrive en seconde position sur la liste des cancers les plus diagnostiqués avec 1,67 millions de cas chaque année. On estime à 6,23 millions le nombre de femmes vivant avec un cancer du sein en 2012, diagnostiqué dans les cinq années précédentes et à 522 000 le nombre de décès par an. (6)

Le cancer est un véritable enjeu de santé publique en France. En effet, au niveau national en 2008, plus de 1,4 millions (7) de femmes en sont atteintes. Le cancer du sein est le premier cancer féminin en France (31,5%) devant le cancer colorectal (12,2%) et le cancer du poumon (7,3%). Bien qu'il fasse parti des cancers dits de bon pronostic, il touche environ 54 062 nouvelles personnes chaque année et près de 11 913 en décèdent. (8) C'est également la première cause de décès prématurés chez la femme de moins de 65 ans avec plus de 4 000 décès par an. (9)

Depuis près de 40 ans, la prise en charge des cancers a considérablement évolué avec d'une part, l'amélioration des techniques de dépistage pour repérer et éventuellement traiter une anomalie pouvant évoluer vers un cancer (test immunologique du cancer colorectal visant à détecter la présence d'hémoglobine dans les selles grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques de la partie globine de l'hémoglobine humaine, examen clinique des seins pour le cancer du sein, frottis cervico-utérin pour le cancer du col de l'utérus) et l'apparition de nouveaux arsenaux thérapeutiques tels que les chimiothérapies, les hormonothérapies et les thérapies ciblées et d'autre part l'évolution vers une prise en charge ambulatoire.

2.1 Epidémiologie

2.1.1 Incidence

Le cancer du sein est donc le cancer le plus fréquent chez la femme. En France, il se situe au premier rang des cancers féminins, devant le cancer du côlon et le cancer du poumon, aussi bien en terme d'incidence (31,5%), de prévalence, ainsi qu'en terme de mortalité (18,8%). (8)

La proportion de femmes vivant avec un cancer du sein est plus importante que celle vivant avec un cancer du côlon et un cancer du poumon. (9)

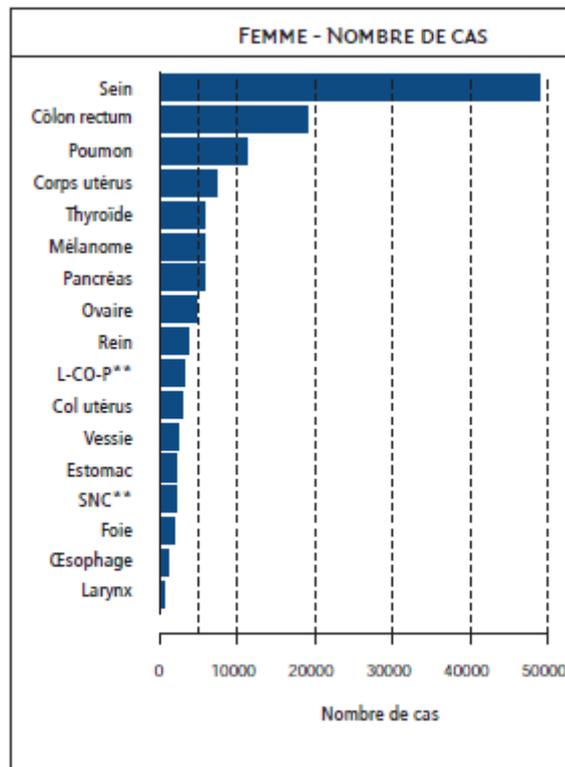


Figure 1 : Estimation du nombre de cas de femmes vivant avec un cancer selon la localisation en 2012 d'après « l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, partie 1-tumeurs solides »

Cette tendance se retrouve aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement.

Localisations cancéreuses		à 1 ans	Part (en%)	à 3 ans	Part (en%)	à 5 ans	Part (en%)	à 10 ans	Part (en%)
Femmes	Sein	48 034	38,5	138 053	42,6	219 756	44,8	383 310	47,1
	Côlon-rectum	15 327	12,3	38 628	11,9	56 567	11,5	90 050	11,1
	Poumon	5 789	4,6	10 589	3,3	13 147	2,7	16 732	2,1
	Tous cancers	124 858	100,0	323 993	100,0	490 324	100,0	813 417	100,0

Tableau 1 : Nombre de cas et part dans l'ensemble des cancers : prévalence partielle à 1, 3, 5, 10 ans d'après « les cancers en France, édition 2014 »

Avec une estimation de 54 062 nouveaux cas en 2015 en France, l'incidence du cancer du sein a connu une progression jusqu'en 2005, passant d'un taux d'incidence standardisé à la population mondiale de 56,3 pour 100 000 personnes en 1980 à 97,8 pour 100 000 en 2005 ; pour finalement amorcer une légère baisse depuis 2012 et tendre vers 88,0 pour 100 000. (8)

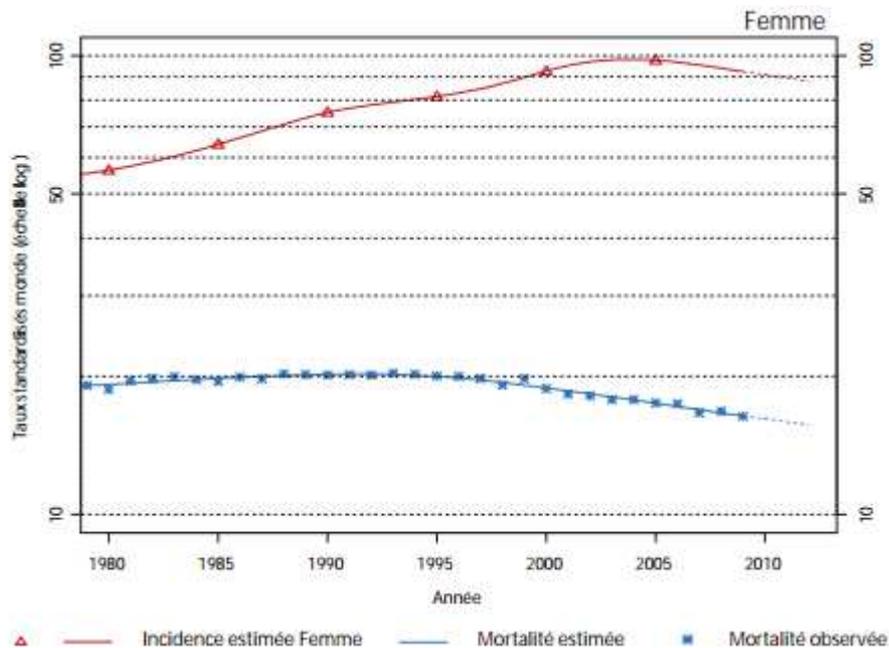


Figure 2 : Tendence chronologique pour le cancer du sein en France d'après « l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, partie 1-tumeurs solides », InVS

Cette importante progression de l'incidence peut s'expliquer du fait :

- De l'accroissement de la population mais aussi de son vieillissement : la croissance démographique est principalement due à l'excédent des naissances par rapport aux décès et au solde migratoire. De plus, les personnes vivent de plus en plus longtemps.
- De l'amélioration des techniques de dépistage et de diagnostic : des programmes de dépistages organisés prévus par les pouvoirs publics invitent la population âgée de 50 à 74 ans à se faire dépister tous les deux ans. C'est le cas des cancers du sein et des cancers colorectaux pour lesquels des mammographies analogiques et numériques et/ou des tests sanguins et immunologiques sont réalisés.
- Du rôle prépondérant de certains facteurs de risques avérés : le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) examine et classe en 4 groupes la cancérogénicité éventuelle pour l'homme de certains agents (chimiques, physiques, biologiques, comportementaux mélanges de substances, expositions professionnelles). Ces 4 groupes correspondent à 4 degrés d'indication de cancérogénicité pour l'Homme (indication de cancérogénicité suffisante, limitée, insuffisante ou absence de cancérogénicité) qui renvoient au fait que la relation causale entre l'agent étudié et la survenue d'un cancer chez l'Homme ait été établie ou non, écartée ou qu'elle comporte des limites. (10)

L'âge moyen au diagnostic en France en 2012 est de 63 ans, sachant que dans 2 cas sur 10, il concerne des femmes âgées de moins de 50 ans.(11)

2.1.2 Mortalité

Malgré l'augmentation de l'incidence, la mortalité stagne jusqu'en 1995 puis diminue significativement jusqu'en 2012, avec une baisse de 0,6% par an en moyenne (-1,5% par an entre 2005 et 2012).Le nombre de décès par cancer du sein, en 2012 et en France, est estimé à 11886 avec un âge médian 73 ans.(11)

Cette diminution de la mortalité est liée à l'impact des politiques de prévention et de dépistage du cancer associées à des diagnostics plus précoces et à l'amélioration des prises en charge avec des thérapeutiques optimisées.(12)

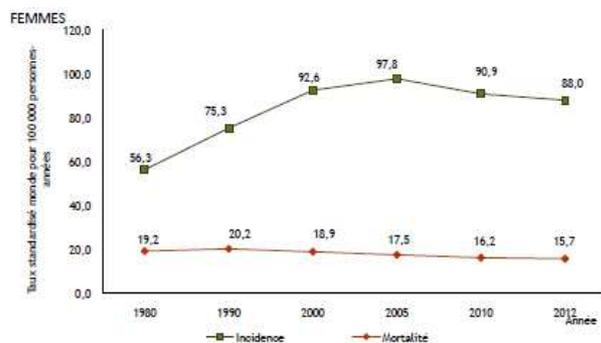
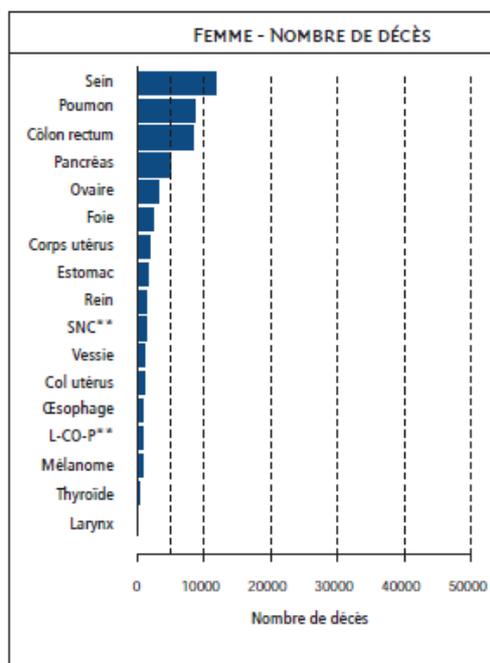


Figure 3 : Evolution de l'incidence et de la mortalité liées au cancer du sein entre 1980 et 2012 d'après « les cancers en France, édition 2014 »

Figure 4 : Estimation du nombre de décès par localisation en 2012 d'après « l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, partie 1 : tumeurs solides », InVS

2.1.3 Survie

La survie nette, définie comme la survie que l'on observerait si la seule cause de décès était le cancer étudié, des patientes diagnostiquées entre 1989 et 2004 est de 97% à 1 an, de 86% à 5 ans et de 78% à 10 ans.

La survie brute ou survie observée, définie comme la proportion de patientes survivantes après la date de diagnostic quelle que soit la cause de décès, est de 96% à 1 an, de 80% à 5 ans et de 67% à 10ans.(13)

A titre de comparaison :

- La survie nette des patientes diagnostiquées d'un cancer colorectal entre 1989 et 2004 est de 79% à 1 an, de 57% à 5 ans et de 50% à 10 ans. La survie brute est de 76% à 1 an, de 47% à 5 ans et de 34% à 10 ans.(13)
- La survie nette des patientes diagnostiquées d'un cancer du poumon entre 1989 et 2004 est de 44% à 1 an, de 15% à 5 ans et de 10% à 10 ans. La survie brute est de 43% à 1 an, de 13% à 5 ans et de 8% à 10 ans.(13)

Que ce soit en terme de survie nette ou de survie brute, plus de la moitié des patientes atteintes d'un cancer du sein est toujours en vie 10 ans après le diagnostic. La survie nette de ces patientes est très largement supérieure à celle des patientes atteintes d'un cancer colorectal où une femme sur deux est décédée 10 ans après le diagnostic quand plus d'une femme sur deux est décédée 1 an après le diagnostic d'un cancer du poumon.

Ces différences peuvent s'expliquer par :

- Le critère de bon pronostic du cancer du sein
- L'existence d'un dépistage organisé pour les cancers du sein et colorectaux qui permet de détecter un cancer à un stade précoce et ainsi d'augmenter les chances de survie. Cependant, la participation au dépistage du cancer du sein est plus élevée que celle du cancer colorectal avec, respectivement, un taux de participation de 51,6% contre 32,8% en 2013.

2.2 Définition du cancer du sein

L'histoire naturelle du cancer peut se schématiser en trois phases : l'initiation, la promotion et la progression des cellules.

L'initiation, caractérisée par la notion de mutagenèse, correspond à l'apparition de mutations spontanées (héritées ou acquises, génétiques conduisant à des anomalies chromosomiques). Il peut s'agir par exemple d'erreurs spontanées de réplication et de réparation de l'ADN.

Les phases de promotion et de progression constituent la transformation de la cellule, c'est-à-dire son passage du stade de cellule « normale » à celui de cellule « cancéreuse ».

Une cellule cancéreuse est caractérisée par :

- La présence d'oncogènes activés (gènes dont l'expression favorise la transformation tumorale)
- Des gènes suppresseurs de tumeurs inhibés (gènes ayant un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire, dans la régulation de l'apoptose, dans la réparation de l'ADN et dans l'adhésion cellulaire)
- Une prolifération incontrôlée
- Une instabilité caryotypique, génomique et phénotypique
- Un pouvoir métastatique

Le processus de cancérogénèse résulte donc d'une accumulation d'altérations moléculaires.

Après transformation, il peut y avoir une invasion tumorale due à la perte d'adhésion des cellules, au franchissement des membranes basales, à la dégradation de la matrice extra-cellulaire et aux communications intercellulaires. L'extension tumorale qui en résulte peut être locale ou avoir lieu à distance. On parle alors de métastases.(14)

On différenciera plusieurs catégories de cancers du sein en fonction du type de cellules à partir desquelles il se développe. Les plus fréquents (95%) sont les adénocarcinomes (15) qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire, et le plus souvent à partir des cellules des canaux. On retrouvera plus rarement ceux se développant à partir des cellules des lobules.

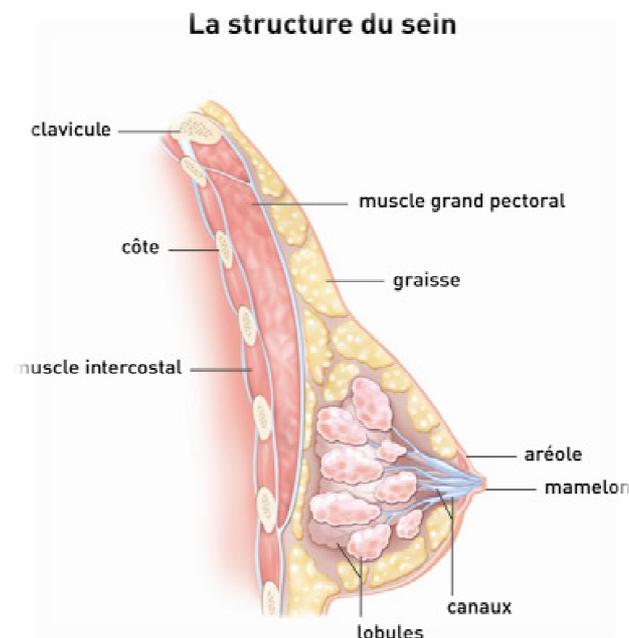


Figure 5 : La structure du sein d'après l'Institut National du Cancer

On distinguera les cancers du sein in situ des cancers du sein infiltrants.

- Le cancer ou carcinome canalaire in situ (CCIS) représente 8 à 9 cancers in situ sur 10, c'est donc le plus fréquent. On parle de CCIS lorsque les cellules cancéreuses se développent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans franchir la membrane basale qui les entoure et donc sans envahissement du tissu voisin. Le cancer ou carcinome lobulaire in situ (CLIS), encore appelé néoplasie lobulaire ne représente que 10 à 15% des cancers du sein in situ, il est donc plus rare. Sa prise en charge est différente de celle des autres cancers du sein.
- On parle de cancer ou de carcinome infiltrant lorsque les cellules cancéreuses ont franchi la membrane basale et infiltré le tissu entourant les canaux et les lobules. Le cancer canalaire infiltrant est plus fréquent que le lobulaire. Ces cancers infiltrants ont la capacité à se propager du lieu de la tumeur primitive vers les ganglions lymphatiques, principalement ceux au niveau axillaire, et vers d'autres parties du corps (os, poumons, foie, cerveau) pour y développer des métastases. On parle alors de cancer du sein métastatique.

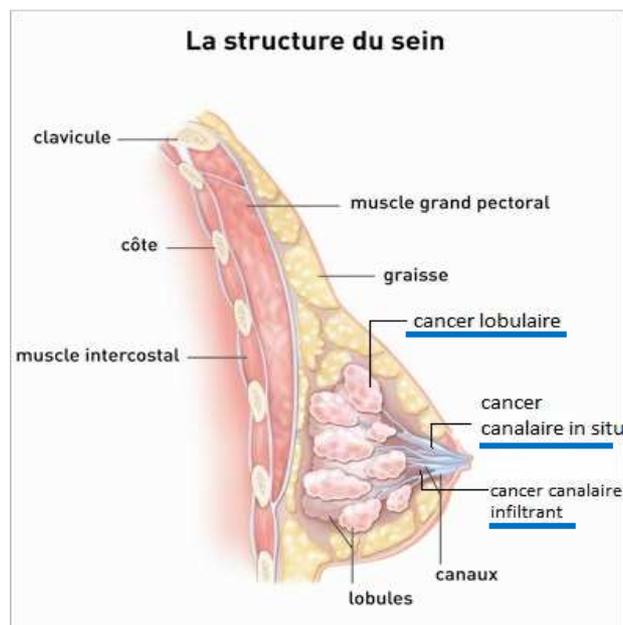


Figure 6 : Exemples de localisation des cancers du sein_d'après l'Institut National du Cancer du sein et adapté

D'autres formes plus rares de carcinomes peuvent être observées. Parmi les cancers du sein infiltrants, certains peuvent être :

- Des carcinomes médullaires représentant 1% des cancers du sein infiltrants et sont caractérisés par une bordure ronde et bien définie.
- Des carcinomes mucineux représentant 2% des cancers infiltrants. Les cellules cancéreuses sécrètent du mucus.

- Des carcinomes tubuleux représentant 1 à 2% des cancers du sein infiltrants. Ils tiennent leur nom en raison de l'aspect morphologique microscopique des cellules cancéreuses.

Ces trois types de cancers ont un meilleur pronostic que les cancers du sein infiltrants les plus répandus.

Une dernière forme rare de cancer est le carcinome papillaire qui peut être infiltrant ou non. Lorsqu'il est infiltrant, il ne représente que 1 à 2% de ce type de cancers et a un meilleur pronostic que les carcinomes canaux infiltrants. (16)

2.3 Classification du cancer

Tous les cancers n'ont pas la même agressivité. C'est pourquoi avant de débiter un traitement, il est primordial de déterminer le stade et le grade du cancer afin de connaître l'étendue de la maladie, de se faire une idée de son évolution et de prévoir le traitement le plus adapté.

2.3.1 Le stade

Lors d'un diagnostic de cancer du sein, il est nécessaire d'évaluer son étendue afin de définir le stade du cancer selon la classification TNM de l'UICC (Union for International Cancer Control), 7^{ème} édition. L'UICC est une organisation internationale qui compte plus de 1 000 membres (agences gouvernementales, instituts nationaux de lutte contre le cancer, chercheurs, centres hospitaliers, associations de patients,...) répartis dans 162 pays qui travaillent en collaboration dans la lutte contre le cancer. Leurs principaux objectifs sont de coordonner et de promouvoir la recherche et les avancées dans la lutte contre le cancer. (17)

On parlera de classification cTNM pour un stade défini par l'examen clinique avant d'entreprendre tout traitement, et de classification pTNM après chirurgie et analyse anatomopathologique et microscopique de la tumeur et des ganglions.

Trois critères sont pris en compte dans la classification, à savoir la taille de la tumeur (T) et son infiltration qui renseignent sur le degré d'évolution de la maladie, l'atteinte éventuelle des ganglions (N) lymphatiques (nombre et localisation) qui informe sur le degré de propagation de la maladie et la présence ou non de métastases (M).

On notera alors par une lettre (T, N, M, x) et un chiffre (0, 1, 2, 3, 4) les caractéristiques du cancer et par un chiffre romain allant de 0 à IV le stade du cancer. (18) (19)

La lettre est notée à côté du chiffre. Plus le chiffre est grand, plus le cancer est étendu. Les détails de cette classification et des stades sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

T = Tumeur primitive	pN= ganglions lymphatiques régionaux	M = métastases à distance
Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée	Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)	Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable	N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées	M0 : absence de métastase à distance
T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension	N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique	
T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension	N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire	
T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension	N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux	
T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension		

Tableau 2 : Classification TNM non exhaustive du cancer du sein, 7^{ème} édition, selon l'UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T tous N M1

Tis : carcinome in situ

Tableau 3 : Classification par stade UICC

2.3.2 Le grade

Pour connaître le grade d'un cancer, il faut établir sa classification histologique, c'est-à-dire résultant de l'analyse des tissus cancéreux prélevés sur le site tumoral lors de la chirurgie ou suite à une biopsie.

Pour les cancers du sein infiltrants, on utilise la classification de Nottingham du grade de Bloom-Richardson dite grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) ou grade d'Elston-Ellis.

Cette classification histologique se base sur l'observation au microscope, par le médecin anatomopathologiste, de trois caractéristiques présentes au niveau des cellules tumorales que l'on comparera à celles des cellules saines. Il s'agit de la formation des tubules, le pléomorphisme nucléaire (taille et forme du noyau des cellules tumorales) ainsi que la fréquence des mitoses.

Un score allant de 1 à 3 sera assigné à chaque caractéristique. On additionnera ensuite ces scores et le total déterminera le grade de la tumeur. (20) (21)

Caractéristiques	Paramètres	Score
Formation des tubules	> 75% de tubules	1
	10 à 75% de tubules	2
	<10% de tubules	3
Pléomorphisme nucléaire	Noyaux de petite taille et de forme régulière	1
	Noyaux de taille moyenne à grande mais semblables	2
	Noyaux de taille moyenne à grande mais variantes	3
Fréquence des mitoses	Division lente	1
	Division à vitesse moyenne	2
	Division rapide	3

Tableau 4 : Caractéristiques des cellules tumorales

Grade	Score total	Description
I	3 à 5	Tumeur de bas grade qui ne semble pas se développer rapidement et qui est peu susceptible de se propager
II	6 à 7	Tumeur de grade intermédiaire dont les caractéristiques varient entre celles des tumeurs de grade I et 3
III	8 à 9	Tumeur de haut grade qui a tendance à se développer rapidement et qui est susceptible de se propager

Tableau 5 : Grade de Scarff-Bloom-Richardson

Pour les cancers canaux in situ, il est possible d'assigner un grade en analysant l'apparence du noyau ainsi que la présence de cellules cancéreuses mortes ou mourantes.

Grade	Description
I (bas)	Cellules anormales de petite à moyenne taille mais aux contours uniformes. Pas de nécrose dans les cellules.
II (intermédiaire)	Cellules anormales de petite à moyenne taille mais aux contours uniformes. Présence de nécrose dans les cellules.
III (haut)	Cellules anormales de grande taille aux contours irréguliers. Présence de nécrose dans les cellules.

Tableau 6 : Grade d'Elston-Ellis en fonction de l'apparence du noyau des cellules

2.4 Les facteurs de risques

Le cancer du sein est une pathologie dite plurifactorielle. Bien que certains facteurs de risques soient identifiés, leur degré d'implication et leur poids dans la maladie restent parfois incertains. En effet, une femme présentant plusieurs facteurs de risques de cancer du sein peut ne jamais en déclarer un alors qu'une femme ne présentant aucun facteur de risque peut développer un cancer du sein.

Il existe deux types de facteurs de risques : les facteurs de risques internes qui se rapportent directement à l'individu et les facteurs de risques externes qui sont liés à l'environnement et aux conditions ou modes de vie de chacun.

Parmi les facteurs de risques internes, on retrouve :

- ✓ **Le sexe** : plus de 99% des cancers du sein concernent les femmes.
- ✓ **L'âge** : bien que le cancer du sein puisse toucher n'importe quelle femme, le risque augmente avec l'âge. Plus de 50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans avec une moyenne d'âge au diagnostic de 63 ans. Seulement 10% des femmes de moins de 35 ans sont concernées par le cancer du sein.
- ✓ **Les antécédents personnels** : une femme qui a déjà eu un cancer du sein traité, a d'une part un risque de récurrence et d'autre part un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer un nouveau cancer du sein par rapport à une femme du même âge. Par exemple, une femme qui a eu un cancer canalaire in situ ou un cancer lobulaire présente un risque 8 à 10 fois plus important de développer un cancer infiltrant par rapport à une femme sans antécédent de cancer du sein. Les affections mammaires bénignes, telles que les hyperplasies qui sont caractérisées par des proliférations rapides du nombre de cellules du tissu mammaire, sont associées à un risque plus élevé de cancer du sein (1,5 à 2 fois supérieur pour les hyperplasies à cellules non atypiques et 3 à 5 fois pour celles à cellules atypiques). L'exposition à des radiations

médicales (irradiations du thorax lors de radiothérapies par exemple, radioscopie des poumons en cas de recherche de primo-infection de la tuberculose) constitue également un facteur de risque dans le développement d'un cancer du sein.

- ✓ **Les antécédents familiaux et prédispositions génétiques** : on estime entre 20 et 30% le nombre de cancers du sein se manifestant chez une femme ayant des antécédents familiaux de cancers du sein. Le risque serait deux fois plus élevé chez une femme avec une parente de premier degré qui a déjà eu un cancer du sein, et particulièrement si le diagnostic a été posé avant la ménopause (vers 50ans). Il serait légèrement plus élevé chez une femme avec une parente de second degré qui a déjà eu un cancer du sein, par rapport à la normale. Il peut aussi s'agir d'une mutation génétique se transmettant de génération en génération. En effet 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires. On parle alors de prédisposition génétique. Les mutations portent principalement sur deux gènes appelés BRCA 1 et BRCA2 (BRC pour BREastCAnceR et 1 et 2 pour le gène touché) qui sont impliqués dans la réparation des lésions de l'ADN. Etre porteur de la mutation ne se traduit pas systématiquement par le développement d'un cancer. 2 femmes sur 1 000 seraient porteuses d'une mutation sur l'un des deux gènes BRCA 1 ou BRCA 2. D'autres gènes sont impliqués dans les mutations mais de manière moins importante.

Parmi les facteurs de risques externes ou modifiables, on retrouve :

- ✓ **Le tabac** : sa consommation est associée à une augmentation du risque de cancer du sein, avec un risque plus élevé, respectivement, chez les fumeuses et chez les femmes exposées à un tabagisme passif.
- ✓ **L'alcool** : par une augmentation du taux d'œstrogènes qui joue lui-même un rôle prépondérant dans le cancer du sein, l'alcool est associé à une augmentation du risque de ce cancer.
- ✓ **Le surpoids** (Indice de Masse Corporel compris entre 25 et 29,9) **et l'obésité** (Indice de Masse Corporel supérieur à 30) : augmentent le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. (22)

Toutes les femmes présentant ou non un ou plusieurs facteurs de risques sont invitées à se faire dépister.

2.5 Le dépistage

Le programme national de dépistage du cancer du sein existe depuis la fin des années 1980 et s'est généralisé depuis 2004 dans le cadre du Plan cancer 2003/2007. Il est proposé tous les deux ans, à toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans, et est pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Il peut avoir lieu aussi bien dans un établissement privé que public.

Ce dépistage comprend un examen clinique des deux seins et une mammographie (comprenant deux clichés radiologiques par sein) interprétée immédiatement par le radiologue. L'ensemble des images (même interprétées comme sans particularité initialement) sont ensuite relues par un second radiologue spécialisé. En cas d'aspect suspect, un bilan diagnostique doit être effectué par ponction cytologique ou par biopsie. La ponction consiste en l'aspiration de liquide ou de cellules de la lésion suspecte à l'aide d'une fine aiguille. La biopsie se fait après anesthésie locale, avec une aiguille introduite par une petite incision réalisée dans le sein. Les résultats définitifs seront transmis sous 15 jours à la patiente et à son médecin traitant.

En 2014, 52,1% des femmes concernées par ce programme de dépistage national y ont participé, soit plus de 2 520 000 femmes. 60% des cancers du sein sont découverts lors du programme de dépistage organisé ce qui représente un taux d'environ 7 cancers découverts sur 1000 femmes dépistées. Si le dépistage est précoce, 9 cancers du sein sur 10 peuvent être en rémission totale.

En 2012, la HAS estime à 10% le dépistage individuel chez les femmes de 50 à 74 ans. Ce type de dépistage fait le plus souvent suite à la demande du médecin généraliste ou du gynécologue. Il consiste en un examen radiologique (mammographie) mais n'est pas soumis à un cahier des charges décrivant la procédure à suivre ainsi que les examens complémentaires à réaliser. Pour les clichés jugés normaux, une seconde lecture n'est pas prévue.

Le taux de couverture du dépistage du cancer du sein, qui comprend donc dépistage collectif et dépistage individuel, serait à 62 % environ. (23)

2.6 Le bilan diagnostique

Lorsqu'un cancer du sein est découvert, on réalise un bilan diagnostique qui présente plusieurs objectifs. Tout d'abord, il permet de confirmer et d'affiner le diagnostic clinique initial en précisant le type histologique. Il permet ensuite de déterminer l'étendue et l'agressivité du cancer. Les facteurs prédictifs connus de réponse à certains traitements ainsi que leurs contre-indications éventuelles sont à rechercher lors de ce bilan.

Le bilan initial prévoit un examen clinique, une mammographie associée à une échographie des seins et des ganglions et un examen anatomopathologique des tissus prélevés par biopsie au niveau de la région suspecte. Une consultation avec un oncologue spécialisé dans le cancer du sein fait suite à ce bilan initial.

Le bilan d'extension est réalisé afin de déterminer si les cellules cancéreuses ont migré dans d'autres parties du corps constituant ainsi des métastases. Il se compose d'autres examens d'imagerie (radiographie du thorax, scintigraphie osseuse, échographie abdominale, IRM) et un bilan sanguin complet. (24) La recherche de métastases au niveau des sites d'envahissement les plus courants (os,

foie, poumons) est systématique. Celle concernant les métastases cérébrales est réservée aux patientes qui présentent des points d'appel cliniques évocateurs d'une atteinte du système nerveux central.

2.7 Les coûts du dépistage

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, l'Assurance Maladie prend en charge à 100%, sans avance de frais, les mammographies réalisées dans le cadre du programme de dépistage national du cancer du sein. Les actes qui découlent d'un dépistage positif sont quant à eux pris en charge à 70%, le reste étant à la charge de la femme ou de sa complémentaire santé. En 2008, cela a représenté un coût de 216,3 millions d'euros dont 211,1 millions pour l'assurance maladie.

Le coût du dépistage individuel est de 37,6 millions d'euros dont 24,4 millions d'euros sont pris en charge par l'Assurance Maladie. (25) (26) (23)

2.8 Le coût moyen d'un traitement pour un cancer du sein

En 2012, 14 milliards d'euros, soit 10% des dépenses totales de l'Assurance Maladie, sont consacrés au traitement des cancers. (23)

Concernant le cancer du sein, les dépenses de l'Assurance Maladie sont estimées à 2,3 milliards d'euros dont 1,3 milliards pour les cancers du sein actifs. Le coût annuel d'un traitement pour un cancer du sein actif et pour une patiente est de 9 820 euros.

Le cancer du sein fait partie de la liste « ALD 30 » qui répertorie les affections longues durées (ALD), c'est-à-dire les pathologies dont la gravité et/ou la chronicité sont supérieures à 6 mois, et dont les thérapeutiques sont très coûteuses. Cette inscription à la liste « ALD 30 » permet aux patientes atteintes d'un cancer du sein de bénéficier d'une prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie pour les dépenses liées exclusivement à cette pathologie.

Certains frais restent cependant à la charge des patientes. Il s'agit de la « participation forfaitaire de 1 euro » pour ce qui concerne les consultations médicales, les examens radiologiques, les analyses de biologie médicale ; de la « franchise médicale » de 50 centimes d'euros prélevé pour chaque boîte de médicament prescrite et prise en charge par l'assurance maladie, pour les actes paramédicaux et de 2 euros par trajet lorsque qu'un transport sanitaire est prescrit ; et du « reste à charge » pour le forfait hospitalier journalier, les frais de chambre ainsi que les dépassements sur les dispositifs médicaux.

Lorsque les patientes ne sont plus sous traitement, la prise en charge à 100 % n'est plus autorisée. Cependant, elles ont la possibilité d'être exonérées du ticket modérateur au titre du « suivi post-ALD » pour tous les actes et examens médicaux et/ou biologiques nécessaires au suivi de la pathologie pour laquelle ces patientes bénéficiaient de l'ALD. (27)

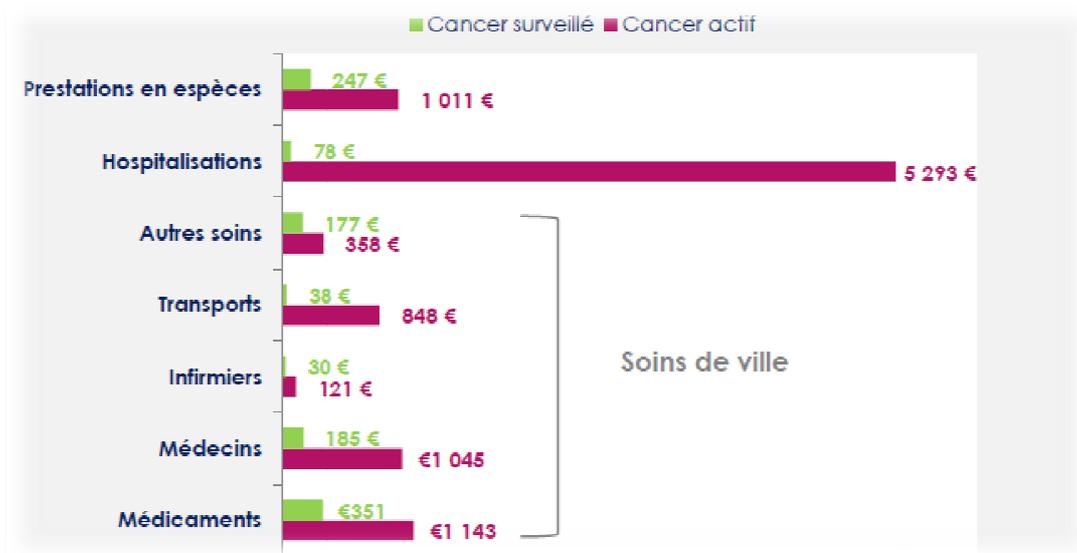


Figure 7 : Dépenses annuelles moyennes remboursées pour le cancer du sein par patiente en 2012 d'après « l'observatoire sociétal des cancers, rapport de 2014 »

2.9 Le suivi à long terme

Le suivi est obligatoirement réalisé chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement curatif du cancer du sein. Il repose généralement sur une consultation : à 3 mois après la fin du traitement puis tous les 6 mois pendant les 5 premières années puis une fois par an à vie. Une mammographie annuelle est également réalisée. Ce schéma de suivi s'adapte en fonction des critères de gravité du cancer et des risques de récurrences liés à chaque patiente.

Pour être efficace, le suivi doit donc être régulier et prolongé dans le temps. Ainsi, il va permettre de détecter au plus tôt une éventuelle rechute ou l'apparition d'un cancer secondaire, de traiter les effets indésirables potentiels des traitements et d'organiser les soins de support nécessaires. (28)

Après la découverte d'un cancer chez une femme, l'équipe médicale et plus précisément l'oncologue va lui proposer une prise en charge qui sera la plus efficace et la plus adaptée à sa pathologie. La liste des traitements envisageable est longue et les protocoles de soins sont nombreux. Nous allons les étudier dans cette deuxième partie.

3. Partie 2 : Les stratégies thérapeutiques

L'arsenal thérapeutique contre le cancer du sein a évolué et s'est largement développé ces dernières décennies, en particulier au niveau des associations de chimiothérapies et autres traitements plus ciblés. Grâce aux développements et à l'évolution des connaissances scientifiques notamment dans la compréhension de la biologie des tumeurs mais aussi du rôle de la génétique, aux innovations médicales et technologiques, la médecine de précision est aujourd'hui en plein essor. L'utilisation des immunothérapies se déploie activement. Grâce au diagnostic moléculaire, on est désormais capable d'identifier les patientes susceptibles de répondre à certains des traitements envisagés, notamment aux thérapies ciblées et ainsi d'éviter un traitement inutile entraînant une perte de temps et donc de chance de rémission. La stratégie thérapeutique à mettre en place est discutée lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Elle est basée sur la détermination des facteurs pronostics et des résultats cliniques, biologiques, anatomopathologiques et d'imagerie. La prise en charge du cancer du sein repose sur différentes thérapeutiques. Parmi elles, on compte les thérapeutiques non médicamenteuses telles que la chirurgie et la radiothérapie et les thérapeutiques médicamenteuses comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Nous ne développerons que brièvement ces thérapeutiques.

3.1 Les facteurs pronostics et les facteurs prédictifs

Le pronostic effectué par le médecin permet d'évaluer au mieux comment une patiente sera affectée par le cancer et éventuellement comment elle réagira au traitement proposé.

Le facteur pronostic définit le risque de rechute locale ou métastatique. Il s'agit soit d'un aspect du cancer (la taille de la tumeur, son grade, son caractère invasif ou non, la présence de signes inflammatoires locaux, l'existence de métastases, l'expression de récepteurs hormonaux ou HER2) soit d'une caractéristique de la personne (âge de la patiente, antécédents médicaux). Il sera pris en compte par le médecin lorsque ce dernier fera un pronostic.

Les facteurs prédictifs définiront la capacité de réponse tumorale à un traitement médical adjuvant ou néo-adjuvant. (29)

Avant de commencer si besoin un traitement médicamenteux, la prise en charge des patientes repose souvent sur un traitement local.

3.2 Les traitements locorégionaux : thérapeutiques non médicamenteuses

3.2.1 La chirurgie mammaire

Elle s'effectue essentiellement pour des tumeurs localisées c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas de métastase d'emblée. L'objectif de la chirurgie est de retirer les tissus atteints par les cellules cancéreuses. Elle peut être suivie d'un traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie. En situation néoadjuvante, ce même traitement débute avant la chirurgie et a pour but de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention. La chirurgie peut être conservatrice (tumorectomie ou segmentomie) ou non conservatrice (mastectomie). Le choix du type d'intervention dépend du pronostic lié à la tumeur et de la patiente ainsi que de sa volonté et de ses comorbidités. Dans le cas d'une tumorectomie, la tumeur est retirée ainsi qu'une petite quantité de tissus qui l'entourent (marges chirurgicales en zones saines) de façon à conserver la plus grande partie possible du sein. La mastectomie consiste en l'ablation totale du sein, aréole et mamelon compris.

Parfois, l'exérèse des ganglions axillaires est nécessaire. C'est le cas lors de cancers infiltrants. Pendant l'intervention, on retire le ganglion sentinelle généralement analysé par un anatomopathologiste pendant que la patiente est au bloc. Ce ganglion est le premier ganglion situé « après » la tumeur (il est repéré par coloration ou par radioactivité) ; dans le cas où une activité cancéreuse est détectée dans ce ganglion, toute la chaîne ganglionnaire est retirée. Dans le cas contraire, elle n'est pas retirée ce qui permet d'éviter les effets délétères de l'exérèse de la chaîne ganglionnaire (lymphœdème du membre supérieur avec douleur et mouvements parfois difficiles...). Le but est de réduire le risque de récurrence et de définir une éventuelle progression de la maladie. (30)

3.2.2 La radiothérapie

La radiothérapie consiste à diriger des rayonnements ionisants sur les tissus cancéreux, tout en préservant du mieux possible les tissus sains et organes avoisinants. Elle a pour but de détruire les cellules cancéreuses et donc d'empêcher leur prolifération. La radiothérapie externe est la plus utilisée. Une source externe de rayonnements ionisants produits par un accélérateur de particules est dirigée vers les tissus cancéreux à travers la peau. La dose délivrée est fractionnée sur plusieurs semaines, à raison d'une séance par jour, cinq jours sur sept. Elle ne nécessite pas d'hospitalisation contrairement à la curiethérapie qui est quant à elle peu utilisée et qui consiste à placer une source radioactive à l'intérieur du corps afin d'être directement au contact des zones à traiter. (31)

3.3 Les traitements généraux : les thérapeutiques médicamenteuses

3.3.1 La chimiothérapie (adjuvante et néo-adjuvante)

La chimiothérapie est un traitement systémique, c'est-à-dire un traitement administré par voie générale et ainsi distribué à l'ensemble de l'organisme. Les médicaments de chimiothérapies ont une action au niveau des mécanismes de division cellulaire. Ils agissent donc sur les cellules cancéreuses mais également sur les cellules saines. L'administration s'effectue par voie intraveineuse (voie d'administration la plus courante) ou par voie orale selon les molécules.

La chimiothérapie peut être néo-adjuvante, cela signifie qu'elle a lieu avant l'intervention chirurgicale dans le but, de réduire la taille de la tumeur donc l'impact de la chirurgie en permettant la réalisation d'une chirurgie conservatrice. Celle-ci dépend de la taille de la tumeur ou plus précisément du rapport de la taille de la tumeur sur la taille de la glande mammaire.

Quand la chimiothérapie se déroule à la suite d'une chirurgie mammaire, on parle de chimiothérapie adjuvante.

Dans les deux cas, l'objectif de la chimiothérapie est de diminuer le risque de récurrence et d'augmenter les chances de rémission.

De plus, la chimiothérapie peut être associée à une thérapie ciblée et/ou à de l'hormonothérapie afin d'augmenter l'efficacité du traitement, de stabiliser l'évolution de la pathologie et de maintenir voire d'améliorer la qualité de vie des patientes. (32)

3.3.2 L'hormonothérapie

80% des cancers du sein sont hormono-dépendants. Les hormones féminines naturelles, à savoir les œstrogènes et la progestérone, stimulent dans ce cas la croissance des cellules tumorales qui possèdent des récepteurs hormonaux à leur surface. Par conséquent les tumeurs seront donc hormono-sensibles.

L'hormonothérapie consiste à supprimer la sécrétion d'œstrogènes afin de réduire voire d'empêcher leur action au niveau des récepteurs présents sur les cellules cancéreuses. Plusieurs moyens sont possibles :

- Action directe au niveau des ovaires (ovariectomie). La castration chirurgicale permet ainsi de retirer les organes responsables de la synthèse des hormones. Cette pratique utilisée pour la première fois en 1889, n'est cependant pas recommandée par l'American Society of Clinical Oncology par manque de données. L'utilisation du tamoxifène (antioestrogène) et l'ablation ovarienne auraient des effets similaires. Cette technique pourrait être une

alternative thérapeutique chez les femmes atteintes d'un cancer du sein HER-2 positif ne supportant pas ou refusant un traitement par chimiothérapie.(33)(34) L'ovariectomie n'est donc pas très utilisée.

➤ Action médicamenteuse systémique :

- Par l'administration de progestatifs qui entraîne un rétrocontrôle négatif au niveau des cellules gonadotropes hypophysaires et donc un blocage de la sécrétion oestrogénique.
- Par l'administration d'analogues de la Gn-RH qui stimulent les récepteurs hypophysaires de la LHRH entraînant une inhibition de la sécrétion de FSH/LH et une diminution de la production de stéroïdes par les gonades.
- L'administration d'anti-aromatases qui bloquent la fabrication d'androgènes et d'œstrogènes par les surrénales.
- L'administration d'anti-œstrogènes qui inhibent de façon compétitive la liaison entre l'estradiol et ses récepteurs.

Ainsi, plus le nombre de récepteurs est élevé, plus la tumeur sera sensible au traitement par hormonothérapie. Les bénéfices du traitement dépendent également du stade du cancer au moment du diagnostic. L'hormonothérapie peut-être néo-adjuvante (avant une chirurgie), ou adjuvante et alors prescrite pour une durée de 5 ans minimum. L'objectif principal étant toujours de diminuer le risque de récurrence locale, le risque d'atteinte du deuxième sein, et le risque de développer des métastases. (35)

3.3.3 Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées, comme leur nom l'indique, ont une spécificité d'action sur les cellules tumorales, empêchant ainsi l'endommagement des cellules saines. On retrouve différents types de thérapies ciblées, à savoir les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs des tyrosines kinases et les anticorps monoclonaux combinés à des cytotoxiques.

3.3.3.1 Les anti-angiogéniques

L'angiogenèse est un processus de néo-vascularisation, c'est-à-dire de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins appelés néo-vaisseaux, à partir de vaisseaux préexistants. L'angiogenèse intervient dans la croissance tumorale et le développement des métastases. Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est une glycoprotéine possédant un rôle important dans l'angiogenèse aussi bien en conditions physiologiques que pathologiques.

Dans de nombreux cancers, le VEGF est surexprimé entraînant ainsi la formation de nouveaux vaisseaux, leur maintien et l'inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales. C'est pourquoi le VEGF est devenu une cible pharmacologique.

Le bevacizumab commercialisé sous le nom d'Avastin® est un anticorps monoclonal capable de se lier au VEGF circulant et d'empêcher la fixation au récepteur, bloquant donc l'activité physiologique du VEGF.(36)Il a une indication en traitement métastatique.

3.3.3.2 Les anti-HER2

Le gène HER2 (HumanEpidermalgrowth factor Receptor 2) est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein. Cette amplification est donc à l'origine de la surexpression de sa protéine HER2 qui est associée à un pronostic défavorable. La protéine HER2 est composée d'un domaine extracellulaire, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase, responsable de la régulation en aval, des cascades de signalisation impliquées dans la croissance cellulaire, la prolifération, la différenciation, la néo-angiogenèse et la lutte contre l'apoptose. HER2 ne se fixe pas à un ligand spécifique mais elle est capable de former des homodimères ou des hétérodimères avec les autres récepteurs de la même famille HER. Après dimérisation, les domaines kinases des récepteurs se phosphorylent afin de s'activer. (36)

Le trastuzumab commercialisé sous le nom d'Herceptin® est un anticorps monoclonal humanisé capable de se fixer au domaine extracellulaire de HER2 entraînant ainsi une activation de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC : AntibodyDependentCellmediatedCytotoxicity), une réduction de l'angiogenèse et une diminution de la réparation de l'ADN. (37) C'est le seul à avoir une indication thérapeutique en traitement adjuvant et métastatique.

Le trastuzumab-emtansine commercialisé sous le nom de T-DM1,Kadcyla® est un anticorps monoclonal couplé à un agent cytotoxique puissant dérivé de la myantansine. Le trastuzumab conserve toute son activité biologique. Après fixation au récepteur HER2, le complexe T-DM1-HER2 est endocyté et dégradé par des lysosomes. Cela permet la libération du métabolite actif et ainsi l'activité biologique du T-DM1, à savoir l'inhibition de la polymérisation micro-tubulaire et l'induction de l'apoptose. (38) Il est utilisé en situation métastatique.

Le lapatinib commercialisé sous le nom de Tyverb® est un inhibiteur des tyrosines kinases des récepteurs HER2. (37) Il est également utilisé en situation métastatique.

Le pertuzumab commercialisé sous le nom de Perjeta® est un anticorps monoclonal humanisé ciblant un épitope de HER2 impliqué dans le processus de dimérisation de HER2 avec les autres récepteurs

HER et donc son activité. C'est également un médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). (39) (40) Il a une indication en situation métastatique.

3.3.3.3 Les autres voies métaboliques

L'évérolimus commercialisé sous le nom d'Afinitor® est un inhibiteur sélectif de mTOR qui appartient à la famille des tyrosines kinases. L'évérolimus entraîne une diminution du taux de VEGF qui potentialise l'angiogénèse tumorale. (36) Il a une indication en situation métastatique.

Le palbociclib est un inhibiteur sélectif et réversible des CDK 4 et 6 (CyclinDependent Kinases 4 et 6) qui sont en aval de nombreuses voies de signalisation conduisant à la prolifération cellulaire. Le palbociclib est utilisé dans les cancers du sein localement avancé ou métastatique avec récepteurs positifs aux œstrogènes, récepteurs négatifs au facteur de croissance HER2 et en association au fulvestrant. (41) (42)

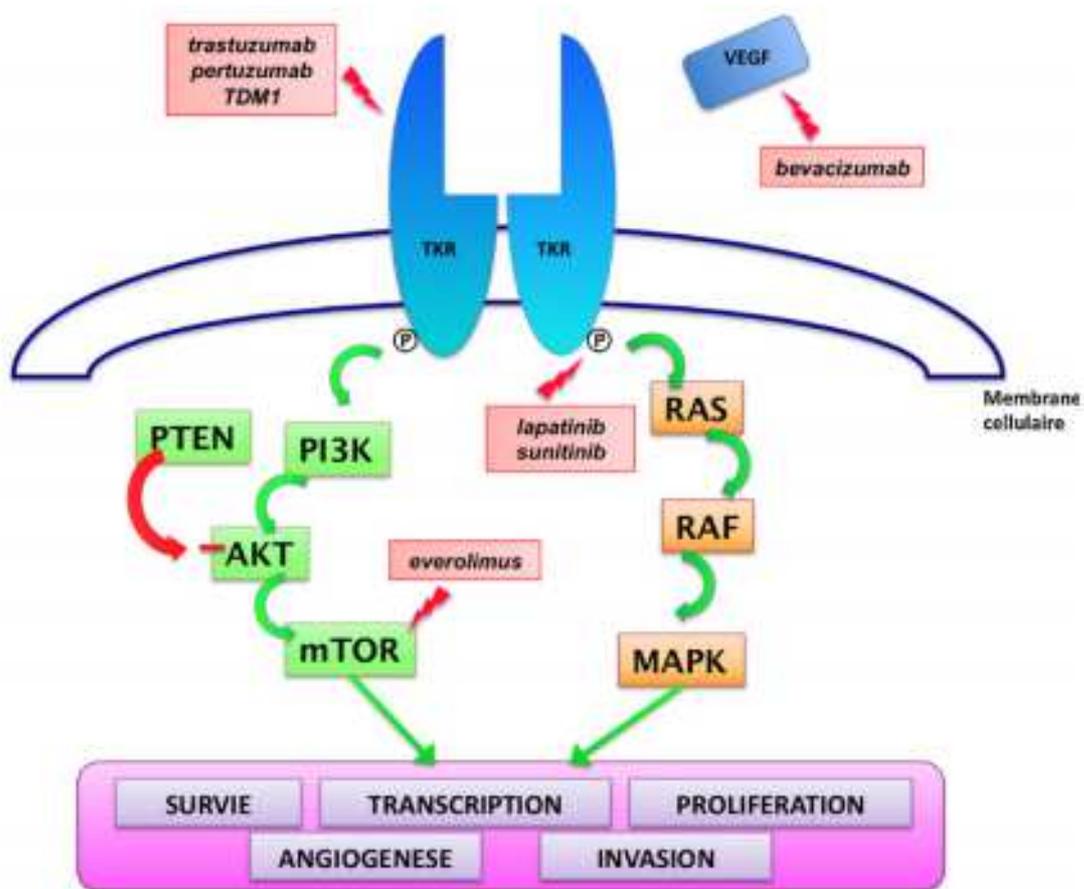


Figure 8 : Principales voies métaboliques visées par les thérapies ciblées dans le cancer du sein d'après « Thérapie ciblée et cancer du sein : état de l'art »

Ce schéma représente les différentes voies métaboliques sur lesquelles les thérapies ciblées exercent leurs actions.

Le schéma suivant montre les phases du cycle cellulaire visées par les traitements des différentes classes de chimiothérapies.

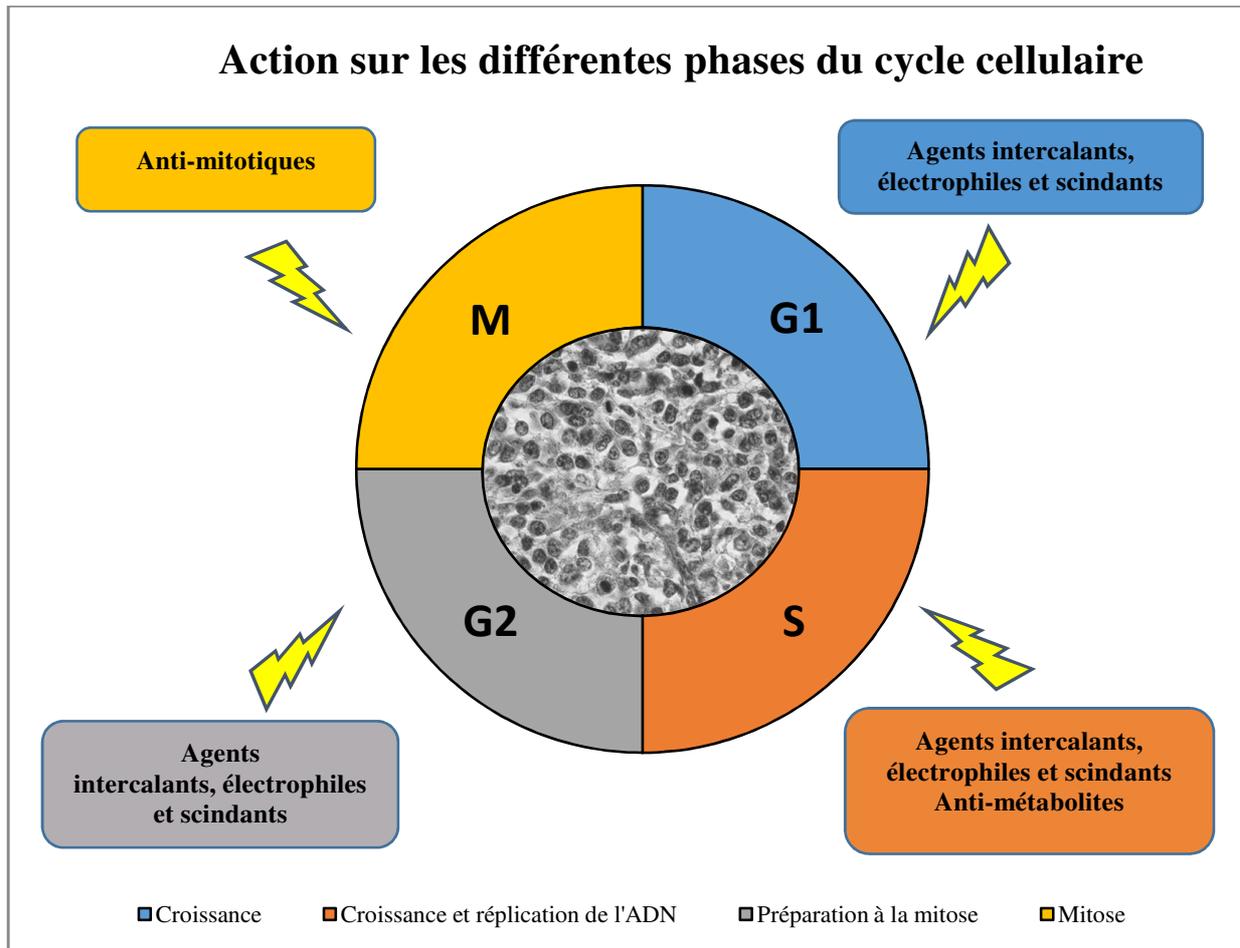


Figure 9 : Action des traitements sur les différentes phases du cycle cellulaire

Les différentes stratégies thérapeutiques médicamenteuses sont résumées dans le tableau suivant. Il présente les différentes molécules existantes ainsi que leur nom de commercialisation, leur mécanisme d'action et leur voie d'administration.

ACTION CENTREE SUR L'ADN						
Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques	Les antimétabolites	Analogie plus ou moins étroite avec la structure des substances endogènes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Agissent en tant qu' inhibiteurs compétitifs de la synthèse de l'ADN et de l'ARN.	Analogues despyrimidines	5-FU Gemcitabine Capécitabine	Fluoro-uracile® Gemzar® Xeloda®	IV IV Orale
			Analogues de l'acide folique	Methotrexate	Ledertrexate®, Methotrexate®	IV/SC/IM
			Inhibiteurs de la ribonucléotidreductase	Gemcitabine	Gemzar®	IV
	Les inhibiteurs des ADN topoisomérases	Stabilisent le complexe de clivage, empêchent l'étape de religation et provoquent la coupure définitive des brins d'ADN	Les inhibiteurs de l'ADN topoisomérase 2	Les intercalants : les antracyclines (doxorubicine, epirubicine)	Adriblastine®, Farmorubicine®	IV
Les dérivés de la podophyllostoxine : l'étoposide				Celltop®, Etopophos®, Etoposide®, Vepeside®	IV	
Les substances réagissant directement avec l'ADN	Les agents intercalants	Provoquent une détorsion de la molécule d'ADN, donc un empêchement de la progression des ARN et ADN polymérases et une inhibition de la réplication et de la transcription	Les anthracyclines	Doxorubicine, epirubicine	Adriblastine®, Farmorubicine®	IV
			Les anthracénediones	Mitoxantrone	Novantrone®	IV

	Les agents électrophiles	Induisent une réaction chimique d'alkylation entraînant la formation de ponts inter/intra brin, la modification chimique des bases, des délétions, des ruptures de liaison phosphates conduisant à des mutations, des cassures aboutissant à la mort cellulaire.	Les moutardes à l'azote	Cyclophosphamide Ifosfamide Melphalan	Endoxan® Holoxan® Alkeran®	IV IV IV/orale
			La mitomycine C	La mitomycine C	Amétycine®	IV
			Les apparentés	Thiotépa	Thiotépa®	IV /IM
Les antimétopiques	Action sur la tubuline : poisons du fuseau qui empêchent la formation du fuseau mitotique et le maintien du cytosquelette	Inhibent la dépolymérisation	Les alcaloïdes de la pervenche : les vinca- alcaloïdes	Vinblastine Vincristine Vindésine Vinorelbine	Velbe® Vincristine®, Onconvin®, Eldisine®, Navelbine®	IV IV IV Orale
		Inhibent la polymérisation	Les taxanes	Paclitaxel Docetaxel	Paclitaxel®, Paxene®, Taxol® Taxotère®	IV IV
ACTION NON CENTREE SUR L'ADN						
L'hormonothérapie	Les inhibiteurs de la sécrétion d'œstrogènes	Exercent un rétrocontrôle négatif au niveau des cellules gonadotropes hypophysaires et donc un blocage de la sécrétion d'œstrogènes	Les progestatifs	Médroxyprogestérone Mégésterol	Dépoprodasone®, Farlutal®, Mégace®	IM Orale
		Stimulent les récepteurs hypophysaires de la LHRH et entraînent une inhibition de la sécrétion FSH/LH	Les analogues de la Gn-RH	Leuproréline	Enantone®	SC/IM
		Bloquent la fabrication d'androgènes mineurs et d'œstrogènes au niveau des surrénales	Les anti-aromatases	Anastrozole Exemestane Letrozole	Arimidex® Aromasine® Fémara®	Orale Orale Orale

	Les inhibiteurs de la liaison aux récepteurs	Inhibent de façon compétitive la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs	Les anti-oestrogènes	Tamoxifène Torémifène Fulvestrant	Nolvadex®, Tamoxifène® Fareston® Falsodex®	Orale Orale IM
Les autres antinéoplasiques	Les inhibiteurs des tyrosines kinases	Inhibent la croissance et la prolifération tumorale	Les inhibiteurs des domaines intra-cellulaires des récepteurs EGFR (erbB1) et HER 2 (erbB2)	Lapatinib	Tyverb®	Orale
			Les inhibiteurs des mTOR	Évérolimus	Afinitor®	Orale
	Les anticorps monoclonaux	Inhibent l'angiogenèse et la prolifération cellulaire	Les inhibiteurs du VEGF	Bevacizumab	Avastin®	IV
			Les inhibiteurs des HER 2	Trastuzumab	Herceptin®	IV/SC
				Trastuzumab-emtansine	Kadcyla®	IV/SC
	Pertuzumab	Perjeta®	IV			

Tableau 7 : Mode d'action des médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein

Du fait d'un nombre accru de femmes atteintes d'un cancer du sein et de la multiplicité des traitements et des modes d'administration, la prise en charge des patientes évolue. En effet, jusqu'à présent, la voie intraveineuse reste la principale modalité d'administration des traitements. Les injections ont lieu à l'hôpital et mobilisent donc des lits au sein des services. S'ajoutent à cela les coûts liés à une telle prise en charge : le transport de la patiente de son domicile à l'hôpital, l'hospitalisation de courte durée, le personnel soignant et le traitement.

Actuellement, il y a une forte volonté nationale de moderniser le système de santé, de développer la prise en charge ambulatoire avec un déploiement de la recherche dans l'élaboration de nouveaux traitements et de nouvelles voies d'administration telles que la voie orale et la voie sous-cutanée. Néanmoins, ce type de prise en charge nécessite une forte implication des patientes qui deviennent actrices de leur traitement. Elles auront besoin d'être « éduquées » par les équipes de soin qui devront être formées au préalable. Grâce à l'amélioration des connaissances dans les domaines oncologiques et génétiques, au développement rapide des innovations aussi bien médicales que technologiques, on assiste à un virage de la prise en charge du cancer du sein vers l'ambulatoire. Cette dernière constitue un enjeu majeur pour le système de santé qui doit s'adapter et s'organiser différemment afin de garantir une coordination et une sécurité des soins.

4. Partie 3 : Le développement de la prise en charge ambulatoire à domicile chez les patients atteints d'un cancer

Grâce à l'élargissement du nombre de thérapeutiques disponibles, on assiste à une prolongation des traitements et à une chronicisation de la pathologie qui permet de plus en plus aux patients de recevoir leur chimiothérapie à domicile. Selon le mode d'administration du traitement, la prise en charge se fera soit dans le cadre d'une Hospitalisation A Domicile (HAD) ou via un réseau de santé, soit par les patients eux-mêmes.

De plus, il y a une volonté nationale d'accroître la qualité de vie et la satisfaction des patients atteints d'un cancer en rendant la prise en charge la plus efficace possible, sans perte de chance, et cela à coût économiquement acceptable pour la collectivité.

L'arrivée de la médecine personnalisée avec de nouvelles formes de chimiothérapies et le développement de l'ambulatoire entraîne une profonde révolution dans le domaine de la cancérologie.

4.1 La prise en charge ambulatoire : définition et cadre légal

Les soins ambulatoires ou de ville sont des soins effectués dans les cabinets de ville, dans les centres de soins ou lors de consultations externes dans les établissements hospitaliers publics et privés par des professionnels de santé libéraux. Il peut également s'agir d'actes d'analyses effectués en laboratoires biologiques et de soins réalisés lors de cures thermales. (43)

La loi santé parle de « virage ambulatoire » qui constitue le passage d'un système de santé hospitalo-centré à un système de santé dans lequel le médecin traitant et les équipes coordonnées autour de lui en sont le centre de gravité. Le but étant d'aboutir à une meilleure organisation de la prise en charge entre la ville et l'hôpital. (44)

Il existe différents modes de prise en charge avec des organisations différentes : l'hôpital avec les hospitalisations de jour, l'HAD et les réseaux de santé. Plusieurs professionnels de santé sont amenés à intervenir au cours de ce mode de prise en charge.

4.1.1 Les types de structures pour une prise en charge ambulatoire

4.1.1.1 L'Hospitalisation à Domicile (HAD)

D'après la loi n° 91-748 du 31 juillet 1991, l'HAD est une alternative à l'hospitalisation en établissement de santé et concerne des patients atteints de maladies graves, aiguës ou chroniques, évolutives et/ou instables et qui, en l'absence d'un tel service, seraient hospitalisés en établissement de santé (circulaire DH/EO2/2000/295 du 30 mai 2000). Elle est soumise à la même législation qu'un établissement de santé et fait l'objet d'une certification par la HAS tous les 4 ans. L'HAD doit être prescrite par un médecin hospitalier ou libéral. (45)

Ces soins à domicile peuvent être de nature médicale ou paramédicale, délivrés sur une période limitée mais révisable en fonction de l'évolution de l'état de santé du patient, de manière continue et coordonnée et sont différents des soins dispensés à domicile, hors HAD, par la complexité et/ou la fréquence des actes. (46)

Les patients pris en charge à domicile doivent bénéficier des mêmes conditions de qualité et de sécurité qu'à l'hôpital, avec une continuité des soins 24h/24 et 7j/7.

En 2015, on compte 308 établissements d'HAD en France ayant assurés 4 629 254 journées d'hospitalisations pour 105 008 patients pris en charge. Ces structures assurant l'hospitalisation à domicile peuvent être publiques (41% des structures d'HAD assurant 26% de l'activité), privées à but non lucratif (41% des structures d'HAD assurant 61% de l'activité) ou privées à but lucratif (18% des structures d'HAD assurant 13% de l'activité). (47)

Les établissements d'HAD doivent être associés à des établissements de santé autorisés (pour le traitement de patients atteints de cancer) pour réaliser la chimiothérapie. (48) La chimiothérapie pratiquée en HAD est essentiellement réalisée en Ile-de-France et en Rhône-Alpes (avec respectivement 37 % et 22 % des journées avec/pour chimiothérapie). 4/5 des journées d'HAD avec un mode de prise en charge pour/avec chimiothérapie concernent 4 types de cancers : les hémopathies (près de la moitié), les cancers du sein, les cancers respiratoires et les cancers digestifs. (49)

4.1.1.2 Les réseaux de santé

Introduits par la loi du 4 Mars 2002, les réseaux de santé constituent l'un des principaux dispositifs de coordination des parcours de soins.

D'après l'article L6321-1 du code de la santé publique, « les réseaux de santé ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations.

Ils sont constitués entre les professionnels de santé libéraux, les médecins du travail, des établissements de santé, des groupements de coopération sanitaire, des centres de santé, des institutions sociales ou médico-sociales et des organisations à vocation sanitaire ou sociale, ainsi qu'avec des représentants des usagers ». (50) Les orientations nationales visant à développer la prise en charge ambulatoire n'ont pas changé. Il apparaît donc nécessaire de faire évoluer leurs missions et de mobiliser leurs compétences acquises pour renforcer la coordination entre ces professionnels de santé de premier recours. En effet, ces derniers connaissent l'environnement sanitaire et social des patients, les professionnels de santé à proximité, ils coopèrent et font le lien avec les autres structures et établissements de santé.

Depuis 2012, toutes les régions sont couvertes par un réseau régional de cancérologie. (9) En Isère, le réseau de santé consacré au cancer se nomme le Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes. Ce réseau permet de coordonner et d'harmoniser les pratiques professionnelles au niveau de l'Isère pour garantir une prise en charge optimale des patients « avec une équité dans l'accès aux soins, une prise en charge précoce, un accès aux meilleurs traitements connus et à l'innovation et un accompagnement de qualité visant à atténuer les souffrances physiques et psychologiques tout au long de la prise en charge et à favoriser la réinsertion après la maladie ». (51)

Le Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes

Le Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes compte 66 établissements adhérents. Il est composé de 65 membres actifs représentés par les établissements et structures autorisées à pratiquer l'oncologie, de la Ligue Nationale contre le Cancer, des Unions Régionales des Professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers), du CISS-RA (collectif inter associatif sur la santé Auvergne Rhône-Alpes) et de la GCS Plateforme SISRA (groupement de coopération sanitaire qui a déployé la plateforme informatique Système d'Information de Santé en Rhône-Alpes qui met à disposition des professionnels de santé des outils permettant de partager en toute sécurité des données nécessaires à la prise en charge des patients). Ainsi tout professionnel de santé muni de sa carte de professionnel de santé pourra, avec le consentement du patient, accéder aux informations relatives à sa prise en charge telles que les comptes-rendus d'hospitalisation, d'examen et ordonnances. Cela permet de coordonner le parcours de soin des patients. (52) (53)

Il travaille sur plusieurs axes autour desquels s'articulent différentes missions. Les missions principales du RRC-RA sont la promotion et l'amélioration de la qualité en cancérologie, la coordination opérationnelle des activités de cancérologie en réseau, la promotion d'outils de communication au sein de la région, l'aide à la formation continue des professionnels, le recueil et l'analyse régionale des données relatives à l'activité de soins ainsi que l'évaluation des pratiques en cancérologie, l'information du public et des professionnels, notamment sur l'offre de soins en région, et la mise en œuvre du Dossier Commun de Cancérologie (DCC). (51)

Le RRC-RA met à la disposition des professionnels de santé les référentiels régionaux qui aident à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients mais aussi au suivi afin de garantir une qualité et une cohérence des pratiques médicales au plus proches des données scientifiques actuelles. Ces référentiels tiennent compte des recommandations nationales et des consensus régionaux de parcours de soins. (54)

Le pharmacien d'officine a la possibilité de faire partie d'un réseau régional de cancérologie.

4.1.1.3 Les services de soins infirmiers à domicile (SSIAD)

Les Services de Soins Infirmiers A Domicile sont composés de différents acteurs : infirmiers, aides-soignants, aides médico-psychologiques, pédicures/podologues, ergothérapeutes ou encore psychologues. Ils assurent des soins infirmiers, des soins de toilette et d'hygiène corporelle. C'est l'infirmier du service qui supervise et coordonne les différentes interventions réalisées. Il peut au besoin établir un projet individualisé de soins. Une prescription médicale relative à ce service ouvre le droit à la prise en charge par l'Assurance Maladie. Le but de ce SSIAD est de garantir la continuité des soins. (55)

A leurs côtés, on retrouve également les prestataires de services.

4.1.1.4 Les prestataires de services

Ce sont des entreprises, souvent privées, spécialisées dans la technologie médicale des soins à domicile qui coordonnent et organisent la prise en charge à domicile des patients. Ils leur fournissent différents services tels que la vente ou la location de matériel médical (lit médicalisé, fauteuil roulant), l'installation d'équipements spécialisés (par exemple pour l'assistance respiratoire) et de produits ou services de nutrition et perfusion. (56)

4.1.2 Les types de soins réalisés

4.1.2.1 La chimiothérapie

La chimiothérapie occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique des cancers. Lorsqu'elle est réalisée sous forme d'injections intraveineuses, elle nécessite la présence d'un personnel soignant qualifié et est généralement réalisée au sein d'un établissement de santé, souvent en Hôpital De Jour (HDJ), mais peut aussi être réalisée à domicile. En 2013, plus de 2 486 000 hospitalisations comprenant une chimiothérapie ont été réalisées dans des établissements de santé. 89,8% de ces chimiothérapies ont été réalisées en séances d'HDJ. Les autres ont été réalisées au cours d'un séjour hospitalier. (49)

De nombreux acteurs interviennent au cours d'une administration de chimiothérapies à domicile : oncologues et médecins coordinateurs, pharmaciens et préparateurs au sein des PUI, cadres de santé, infirmiers salariés et libéraux et transporteurs.

Bien que le rôle de chacun soit clairement défini et réglementé, d'autres modalités seraient à prendre en compte dans le cadre d'une administration à domicile. En effet, toutes les molécules de chimiothérapies ne peuvent pas être administrées à domicile, tout comme tous les patients atteints d'un cancer ne peuvent pas ou ne veulent pas recevoir leur traitement à domicile. C'est l'oncologue qui, au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) après avoir évalué les risques, en avoir informé les patientes et recueilli leur consentement libre et éclairé, jugera du caractère opportun ou non de la prescription de chimiothérapie à domicile.

Critères d'éligibilité des molécules anticancéreuses administrables à domicile (hors celles par voie orale)	Critères d'éligibilité des patientes à la prise en charge à domicile
<ul style="list-style-type: none">○ La stabilité physico-chimique de la préparation○ La toxicité immédiate○ La durée de perfusion	<ul style="list-style-type: none">○ La préférence des patientes et de leur entourage pour l'HAD○ Le statut psychologique○ L'adhésion aux soins○ L'état de santé○ La disponibilité des professionnels de santé○ La sécurité et l'hygiène du domicile

Tableau 8 : Critères d'éligibilité des molécules anticancéreuses et des patientes à la prise en charge ambulatoire

La chimiothérapie à domicile se révèle être d'un véritable intérêt pour les patients en leur conférant un meilleur confort et en leur évitant une trop grande fatigue physique et psychique liées aux déplacements répétés vers des établissements de santé, notamment pour les personnes habitant à une distance importante des centres de soins. De plus, on évite également la saturation des plateaux techniques et des équipes préparant les chimiothérapies.

Cependant, ce type de traitement n'est pas sans risque car il s'agit d'une administration de produits potentiellement iatrogéniques qui nécessite une organisation précise et un encadrement strict répondant à des normes garantissant la qualité et la sécurité des patients et du personnel soignant. C'est pourquoi, la réalisation de chimiothérapies à domicile doit être pertinente. Sa faisabilité doit prendre en compte le circuit du médicament avec sa préparation, son transport et son administration. Aussi, il faut composer avec le besoin de personnel soignant et leurs disponibilités, les contraintes liées à l'environnement des patients (règles de sécurité sanitaire, présence des aidants) sans oublier la problématique de l'élimination des déchets. Lorsque la chimiothérapie se présente sous forme orale, la présence de personnel soignant à domicile n'est pas nécessaire. En effet, une fois la prescription réalisée par le médecin, la dispensation du médicament de chimiothérapie et l'information se font la plupart du temps par le pharmacien d'officine. L'administration se fait quant à elle par les patients eux-mêmes. Ces derniers deviennent donc responsables de leur traitement et occupent une place centrale dans leur propre prise en charge. (48)

4.1.2.2 Les soins de support

On entend par soins de support l'ensemble des soins nécessaires aux patients tout au long de la maladie ainsi que pendant le suivi. Il s'agit par exemple de médicaments contre la douleur, contre la fatigue, contre la dénutrition, contre les effets indésirables des médicaments anticancéreux mais aussi des moyens d'aide contre les difficultés sociales et les souffrances physiques ressenties par les patients suite à des modifications corporelles. Ils peuvent également être un accompagnement de fin de vie. (57) Les soins de support sont associés aux soins spécifiques mis en place pour lutter contre le cancer (chimiothérapies, radiothérapies, hormonothérapies) et sont indissociables d'une prise en charge de qualité.

Ils sont pour la quasi-totalité disponibles en pharmacie d'officine. Ces soins de support peuvent être prescrits par les spécialistes mais aussi par les médecins traitants et se révèlent être un accompagnement essentiel pour les patients. Ils sont réalisés à domicile, le plus souvent par les patients eux-mêmes. Cependant, les professionnels de santé libéraux ont un rôle principal dans la prise en charge à domicile, notamment dans la prise en charge de la douleur. En particulier, les infirmiers sont les plus présents aux côtés des patients, parfois quotidiennement. Il en va de soi que c'est à eux d'évaluer la douleur et d'écouter les patients. Au besoin, ils peuvent prévenir le médecin traitant d'un éventuel besoin d'ajustement de posologie ou modification de traitement.

Economiquement, les soins de support permettent de diminuer les hospitalisations qui découleraient de leur absence. Pourtant, cette activité n'est pas reconnue financièrement, ce qui entraîne des disparités d'accès aux soins de support. (58)

Différentes structures permettent aux patients de recevoir leurs traitements chez eux. Cependant, pour qu'ils bénéficient des mêmes conditions de qualité et de sécurité qu'à l'hôpital, il faut que l'équipe médicale qui les prend en charge à domicile soit clairement informée du traitement et des conditions dans lesquelles ils doivent le recevoir. La communication entre les professionnels de santé hospitaliers et libéraux est primordiale ; l'administration des traitements et l'élimination des déchets qui en découlent doivent être prévues.

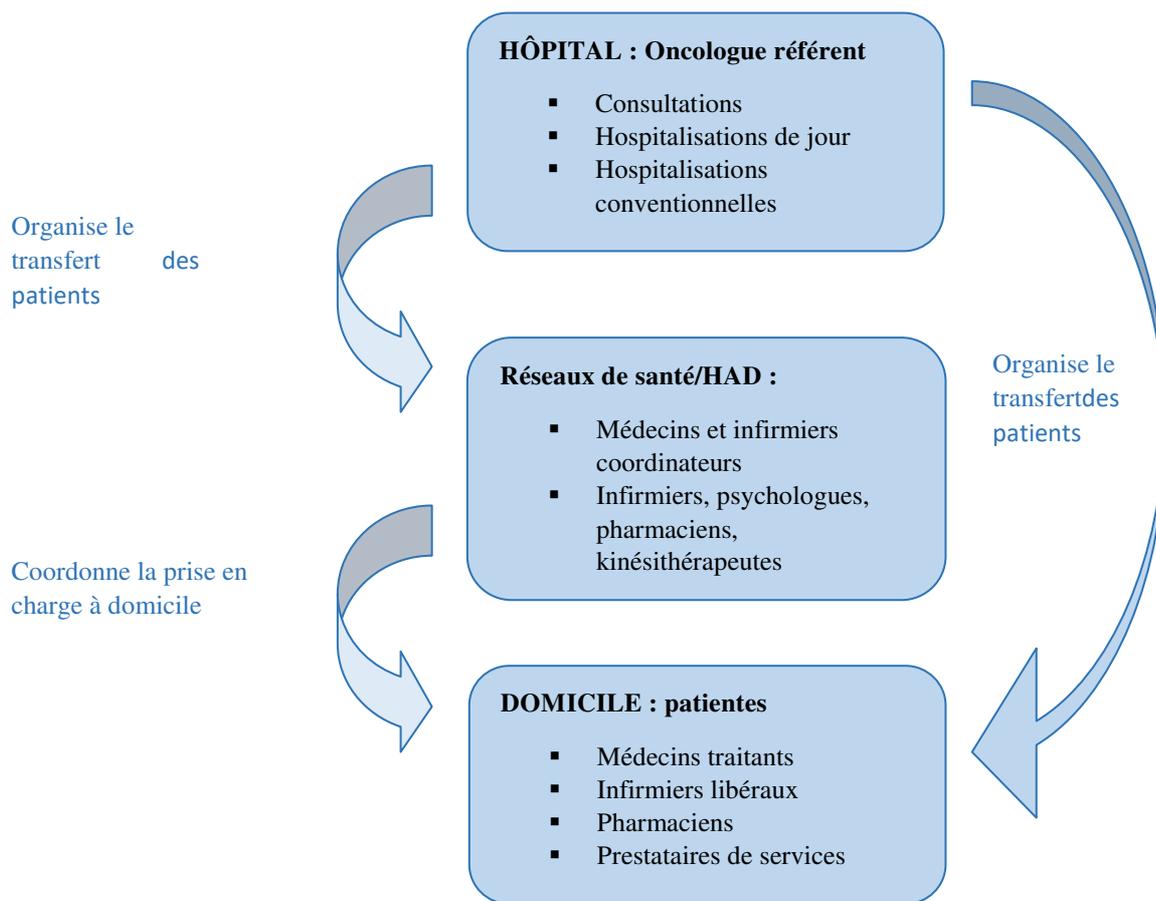
4.2 Les aspects organisationnels de la prise en charge ambulatoire

4.2.1 La coordination entre les professionnels de santé

L'implication des professionnels de santé de premiers recours (médecins, pharmaciens, kinés, infirmiers libéraux, ...) et des patients eux-mêmes est de plus en plus importante dans le cadre de la prise en charge ambulatoire. C'est pourquoi une coordination et une communication entre la ville (avec les médecins, les pharmaciens, les infirmiers) et les établissements de santé sont impératives, tant au niveau de la qualité que de la sécurité des soins. Tous les acteurs intervenant dans la prise en charge des patients doivent travailler ensemble. Cela passe par la formation, le partage des informations, et la communication des professionnels entre eux. Le but étant d'avoir une prise en charge optimale en veillant à la sécurité et à la qualité des soins, au respect des prescriptions et des recommandations nationales, au suivi et à la gestion des traitements.

Il est impératif de renforcer la coordination ville-hôpital et de déployer des outils de communication entre ce réseau pour permettre un meilleur accompagnement des patients dans le parcours de soins. Les patients ont besoin d'être informés et d'entendre le même discours de la part des professionnels de santé qui les suivent. Cependant, malgré leur proximité avec les patients, en particulier le médecin traitant et le pharmacien d'officine, n'ont encore pas une place centrale dans la prise en charge des soins de ces patients. (59) La coordination des acteurs n'est pas encore optimale, le manque de communication est trop présent. Les informations circulent difficilement.

Le schéma ci-dessous résume l'organisation de la prise en charge ambulatoire des patients.



La communication entre l'hôpital et la pharmacie de ville pourrait être un axe intéressant à développer. Dans l'hypothèse où le pharmacien d'officine recevrait de manière anticipée l'ordonnance de sortie des patientes, il pourrait commander les traitements nécessaires (souvent non tenus en stock du fait de leurs prix très élevés) et ainsi les dispenser aux patientes le jour de leur sortie. De cette façon, la continuité des soins est assurée.

Les ARS, en association avec les réseaux régionaux de cancérologie, travaillent à la mise en œuvre d'outils informatiques permettant le partage et l'échange d'informations entre les établissements de santé et les professionnels libéraux concernés. Ces outils doivent être sécurisés et garantir la confidentialité des données. Le Dossier Communicant en Cancérologie (DCC), le Dossier Médical Partagé (DMP) ainsi que la messagerie sécurisée constituent ces supports de partage et d'échange dont l'enjeu principal est la communication des informations nécessaires au suivi des patientes entre les professionnels de santé. Ils permettent donc aux professionnels d'échanger les données médicales concernant les comptes-rendus d'examen, les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), d'avoir accès aux recommandations nationales et régionales au niveau de la pratique clinique mais aussi d'avoir accès aux registres des essais cliniques dans lesquels peuvent être inclus les patients. (9)

Des fiches PPS (Programme Personnalisé de Soins) rendant compte du parcours de soins avec le calendrier prévisionnel de la prise en charge thérapeutique sont élaborées pour les patients. Elles doivent donc être compréhensibles par ces derniers. Ces fiches sont également transmises au médecin traitant afin de l'informer de la prise en charge proposée. Le nombre de patients bénéficiant d'une fiche PPS augmente progressivement et a plus que doublé entre 2009 et 2012 (passant de 54 560 personnes à 167 931 personnes tout type de cancer confondus. (9)

La communication entre les professionnels de santé intervient donc à différents niveaux de la prise en charge des patients. La coordination entre la ville et l'hôpital nécessite du personnel dédié à cette activité. Le temps consacré à cette coordination est important à la fois pour les médecins oncologues et autres professionnels (pharmaciens de ville, infirmiers libéraux). C'est la difficulté que rencontrent certains établissements. En termes de prise en charge médicamenteuse, elle commence par la préparation des chimiothérapies destinées à être transportées à leur domicile. En effet, certains médicaments de chimiothérapies doivent être préparés à l'avance dans des conditions d'hygiène et de sécurité qui nécessitent réglementairement des locaux spécialisés, appelés Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques, qui se trouvent généralement dans des hôpitaux.(59) Une fois prêtes, ces préparations doivent être transportées chez les patients dans les temps impartis afin de respecter le schéma de prise prescrit.

4.2.2 L'acheminement des cytotoxiques au domicile des patients (hors voie orale)

La plupart du temps, les médicaments sont administrés sous forme de perfusion à une posologie variable et adaptable en fonction de la tumeur et des caractéristiques anthropométriques des patients. C'est pourquoi, les industriels pharmaceutiques ne proposent pas de forme directement prête à l'emploi. L'administration des chimiothérapies intraveineuses à domicile n'est possible qu'après reconstitution au sein des unités de reconstitution centralisées de cytotoxiques des PUI des établissements de santé afin de répondre aux mêmes conditions de sécurité et de qualité des unités cliniques d'HDJ. Ceci peut être un frein lorsque les horaires des PUI ne sont pas compatibles avec la stabilité des préparations. (48)

L'autre difficulté rencontrée lors de l'administration des chimiothérapies à domicile est l'acheminement des médicaments cytotoxiques au domicile des patients. Il peut être réalisé par des transporteurs privés, par des coursiers ou des infirmiers salariés de l'HAD, ou encore des infirmiers libéraux si et seulement si ces derniers récupèrent le médicament à la PUI avant d'effectuer leur tournée. Le transport du cytotoxique se fait dans des boîtes réfrigérées (si besoin) sécurisées contenant un témoin de température. Le coût du transport est cependant très variable (éloignement géographique du domicile, transport réfrigéré ou non). Ces difficultés d'approvisionnement vont conduire au stockage et au transport des médicaments cytotoxiques par les infirmiers libéraux impliqués dans la

prise en charge à domicile des patients sous chimiothérapies. (59) Ces derniers effectuent notamment les soins nécessaires à l'administration des traitements médicamenteux dont les chimiothérapies. (60)

4.2.3 La présence du personnel soignant au domicile des patients

Suivant les thérapeutiques prescrites au cours de la prise en charge, le personnel soignant intervient ou non au domicile des patients.

Les aides-soignants se rendent au domicile des patientes afin de leur apporter l'aide nécessaire à la réalisation des actes de la vie quotidienne si besoin (toilette, courses, cuisine, ménage). Ils font le lien avec l'infirmier et la pharmacie en cas de problèmes (approvisionnement ou mauvaise gestion des traitements, plaies).

Le médecin traitant peut lui aussi se rendre au domicile des patients dans le cadre d'une simple consultation ou d'une consultation de suivi. Il examine alors les patientes comme il le ferait au sein du cabinet médical. Il est le prescripteur principal qui coordonne les soins autour des patients.

Les infirmiers occupent une place centrale dans la prise en charge. Ils ont plusieurs missions dont les prélèvements pour examens biologiques, réalisation de pansements simples ou complexes, protocoles d'antibiothérapie, et de façon plus générale le suivi et la veille clinique des patients avec la surveillance de leur évolution. Ils font le lien entre les patientes et le médecin traitant quant à la gestion, à l'administration et à la surveillance des traitements. Ils peuvent également faire le lien entre les patients et la pharmacie dans le cadre de renouvellement ou de dispensation des traitements. Lorsque des traitements de support (morphiniques contre la douleur par exemple) ou des soins infirmiers sont prescrits, ils sont amenés à se rendre au domicile du patient quotidiennement ou plusieurs fois par semaine. Ils passent donc un certain temps auprès des patients et leur présence s'avère nécessaire à une prise en charge optimale. (59) Pour les formes intraveineuses, ils assurent le relais ambulatoire des cures de chimiothérapies initiées à l'hôpital. Bien que l'administration de chimiothérapies soit perçue comme professionnellement valorisantes par les infirmiers formés à ces injections et qu'il n'y ait pas d'absence de couverture du territoire grâce aux infirmiers libéraux, elle nécessite leur présence plus ou moins longue au domicile des patients. C'est pourquoi, que ce soit pour des raisons tarifaires et/ou de disponibilités, tous les infirmiers ne sont pas en mesure d'assurer l'administration de chimiothérapies à domicile.

Lorsqu'il s'agit de médicaments de chimiothérapie, les formes disponibles par voie orale ne requièrent pas la présence de soignants auprès des patientes lors de l'administration. Ces derniers suivent le schéma de prescription et ainsi gèrent leur traitement eux-mêmes.

Quels que soient les médicaments administrés ou actes réalisés, cela entraîne la production de déchets qui devront être éliminés.

4.2.4 L'élimination des déchets

4.2.4.1 Les déchets des patients

L'élimination des déchets concerne tous les médicaments à usage humain périmés ou non, entamés ou non mais également les déchets d'activité de soins. Il peut s'agir de formes solides tels que des comprimés, des gélules, de la poudre; de formes liquides tels que des sirops et les ampoules. Les cartons d'emballage des médicaments ainsi que les notices d'utilisation sont à éliminer dans les poubelles du tri sélectif du domicile des patients.

Dès lors qu'un traitement est terminé ou interrompu, les patients sont invités à rapporter les médicaments non utilisés dans leur pharmacie d'officine qui a obligation de les collecter.

L'association Cyclamed met à disposition des officines des cartons spéciaux destinés à la récupération des médicaments non utilisés ou périmés en vue de leur élimination à la fois dans le respect des règles environnementales et à des fins de valorisation énergétique. (61)

Les patients traités en ambulatoire par chimiothérapies per os ont donc la possibilité d'éliminer leurs médicaments par le biais des pharmacies d'officines. Cela leur évite une accumulation de traitements non utilisés dans leur armoire à pharmacie ainsi qu'un éventuel risque de confusion.

En effet, depuis Décembre 2012, la réglementation prévoit que tous les objets piquants, tranchants et coupants produits par les patients en auto-traitement doivent être éliminés par l'organisme DASTRI qui met à disposition de ces derniers des collecteurs sécurisés. Ces BAA (Boîtes A Aiguilles) sont distribuées gratuitement aux patients via les pharmacies d'officine. Une fois remplies, les collecteurs peuvent être ramenés dans les pharmacies volontaires ou être déposés dans les points de collecte. En effet, si ces DASTRI étaient mis dans les cartons Cyclamed, ils constitueraient un danger en raison des risques (infectieux, mécanique) qu'ils entraînent pour le personnel officinal mais également les chauffeurs/livreurs des grossistes chargés de manipuler les cartons. (62)

4.2.4.2 Les déchets des professionnels de santé libéraux

Lorsqu'une injection est réalisée au domicile des patients par un professionnel de santé, c'est à ce dernier de prendre en charge les seringues et aiguilles utilisées pour l'acte de soin. Il s'agit d'une obligation professionnelle. (63)

Le développement de la voie ambulatoire demande une réorganisation et une optimisation du fonctionnement du système de soins actuel. En effet, pour permettre une prise en charge à domicile efficace et dans les mêmes conditions de qualité et de sécurité qu'en établissements hospitaliers, il faut repenser et améliorer les relations entre la ville et l'hôpital avec la mise en place d'outils de communication et de personnel dédié à cette coordination. Le rôle des professionnels de santé de premier recours qui occupent une place centrale dans ce mode de prise en charge doit être renforcé. Les industries pharmaceutiques ont également un rôle à jouer dans le développement de nouveaux

médicaments et notamment sur leurs formes galéniques et leur voie d'administration. Ce sont ces innovations pharmaceutiques qui permettent de plus en plus cette prise en charge ambulatoire à domicile. L'objectif final serait une prise en charge à domicile par les patients eux-mêmes, sans l'obligation d'intervention d'un professionnel de santé. Au-delà des aspects organisationnels, les aspects financiers sont également à étudier. En effet, les coûts doivent être acceptables pour la société afin d'assurer cette prise en charge à domicile de façon pérenne.

4.3 Les aspects financiers de la voie ambulatoire

Les données de la littérature relatives aux coûts financiers en fonction du mode de prise en charge sont peu nombreuses et ne s'adaptent pas vraiment au modèle d'organisation du système de soins français. Il existe également de nombreux biais dans les études réalisées. En effet, seuls les coûts liés à la chimiothérapie en hospitalisation sont le plus souvent étudiés, délaissant ceux liés aux ré-hospitalisations suite à des complications ainsi que ceux liés aux traitements inter-cures reçus à domicile. Alors que ces mêmes soins, lorsqu'ils sont réalisés dans le cadre d'HAD ou de réseau de santé, apparaissent dans le coût de la prise en charge. Les études de satisfaction des patientes sont d'un faible niveau de preuve et ne concernent que de faibles échantillons. L'analyse de la littérature et des études comparées montrent des résultats d'évaluation des coûts fortement dépendant du contexte de prise en charge, des protocoles prescrits et des aspects organisationnels parfois non transposables au système de santé français.

4.3.1 Les sources de financement

4.3.1.1 Les sources de financement des structures

Plusieurs sources de financement sont possibles pour les réseaux de santé. En effet, il peut s'agir de financements pluriannuels (enveloppe réseau de l'ONDAM, subventions de l'Etat et des collectivités territoriales) ou conjoncturels (sur le Fonds d'Aide à la Qualité des Soins de Ville). La principale source de financement de la coordination du parcours de soins via les réseaux de santé provient du FIQCS (Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins de ville). Le FIR (Fonds d'Intervention Régional), créé par l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale pour l'année 2012 et qui se substitue au FICQS est à l'origine de l'allocation des ressources aux réseaux. (60) (64)

Les moyens de réalisation des HAD en termes de personnel et en termes financiers sont négociés dans le cadre de contrats d'objectifs et sont conclus entre l'Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH) et les promoteurs du projet. Le financement de l'activité d'HAD est défini dans l'objectif des dépenses de médecine chirurgie obstétrique (ODMCO). Il est composé de 3 enveloppes avec les tarifs

correspondant aux journées d'hospitalisations à domicile (Groupe Homogène de Tarif), aux médicaments en sus ainsi qu'aux dotations qui correspondent à des Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC) ou au Fonds d'Intervention Régional (FIR). Le montant de ces dotations est fixé par arrêté. (60) Le financement actuel ne tient pas compte du travail de coordination nécessaire ni des caractéristiques cliniques des patientes ce qui constitue un frein à leur admission en HAD, notamment lorsque le traitement comprend des molécules onéreuses.

4.3.1.2 Les sources de financement des molécules onéreuses

Le financement des molécules onéreuses peut :

- Etre compris dans les tarifs Groupes Homogènes de Séjour (GHS) pour les établissements hospitaliers (MCO) ou Groupes Homogènes de Tarifs (GHT) pour les HAD ;
- Relevé d'une liste de médicaments qui ouvre droit à un paiement en sus par l'Assurance Maladie. Cette liste est limitée, respecte le Contrat de Bon Usage des Médicaments et est réalisée pour des médicaments onéreux pouvant induire des hétérogénéités au niveau des tarifs par séjour. Elle est enrichie par les nouvelles spécialités pharmaceutiques. Toutefois, après généralisation de leur utilisation, elles seront intégrées dans les tarifs GHS et GHT. Parmi cette liste de médicaments facturés en sus figurent le bevacizumab, le trastuzumab, le trastuzumab emtansine et le pertuzumab. Pour le moment, seul le trastuzumab est éligible à une administration à domicile. (60) (49)

Bien qu'il y ait des différences de prix au niveau des médicaments entre les structures, le problème que rencontrent les HAD dans le financement des médicaments serait plutôt lié à une insuffisance du forfait journalier pour couvrir le coût réel du médicament. Avec la T2A, les molécules onéreuses sont exclues du forfait HAD, c'est l'Assurance Maladie qui les prend en charge séparément. C'est le cas du trastuzumab. Cela permet d'harmoniser les modes de financement entre HAD et hôpitaux et de ne plus refuser le transfert des patients vers une prise en charge à domicile au seul motif du coût des médicaments.

En 2005, la HAS réalise un rapport sur les aspects économiques associés à la réalisation des chimiothérapies à domicile. Cette étude compare principalement les différents coûts de prise en charge en HDJ et hospitalisations conventionnelles, en HAD et en réseaux de santé. Cette comparaison fondée sur une analyse critique de la littérature internationale, sur une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations pour le coût de la prise en charge hospitalière, et sur des données de l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé sur la chimiothérapie, a montré que la chimiothérapie est majoritairement réalisée à l'hôpital et est encore peu développée à domicile.

L'évaluation économique compare les différentes interventions de santé en se basant sur leurs résultats et leurs coûts respectifs. Du fait de la complémentarité des deux types de prise en charge, elle s'avère difficile à réaliser. (60)

4.3.2 Comparaison des coûts selon le mode de prise en charge

Pour comparer les coûts d'une hospitalisation, il faut impérativement déterminer une prise en charge de référence afin de s'en servir de comparateur. Hors, la chimiothérapie peut être réalisée soit en hospitalisation complète soit en hospitalisation de jour.

4.3.2.1 Les coûts mesurés

Il existe différents types de coûts pour comparer les modes de prises en charge.

- Les coûts directs valorisant la totalité des ressources (marchandes ou non) consommées par la prise en charge de la maladie ou de ses effets indésirables. Il peut s'agir d'actes médicaux (tels que des hospitalisations, des soins ambulatoires ou des médicaments) ou non médicaux (frais de transports non médicalisés, adaptation du domicile).
- Les coûts indirects valorisant la totalité des ressources qui concernent des activités tels que les actes de soins et de ménage.
- Les coûts intangibles valorisant les conséquences immatérielles de la pathologie que ce soit sur les patientes elles-mêmes ou sur leur entourage (douleur, stress, souffrance).

Ces coûts varient selon le mode de prise en charge. L'externalisation de la prise en charge hospitalière vers une structure ambulatoire peut diminuer les coûts en transférant des coûts hospitaliers vers des structures externes. Cependant, pour l'Assurance Maladie, ce transfert de coûts peut être neutre voire entraîner des coûts plus élevés si le tarif de la prise en charge à domicile est plus élevé qu'à l'hôpital ou si ce dernier n'obtient pas une diminution des coûts escomptés. (60)

Pour évaluer les coûts plus précisément, il faudrait établir un cahier des charges dans le but de définir les dispositifs à inclure dans les champs d'observation. Des études complémentaires sont à mener.

4.3.2.2 Les modalités de tarification de la chimiothérapie

La tarification de la chimiothérapie est très différente en fonction des modes de prise en charge.

En hospitalisation conventionnelle, c'est l'activité de chimiothérapie qui est financée et qui est codée par 4 codes de Groupes Homogènes de Séjour (GHS). Différents tarifs sont appliqués en fonction des secteurs hospitaliers.

Pour l'heure les modes de tarification des HAD et des hospitalisations conventionnelles sont très difficilement comparables. L'acte de chimiothérapie réalisé dans le cadre d'HAD est codé dans le PMSI en mode de prise en charge : soit principal (MPP) soit associé (MPA). Le Mode de Prise en

charge Principal concerne la consommation de ressources la plus importante, c'est-à-dire tous les frais principaux (personnels, location de matériel, médicaments). Le Mode de Prise en charge Associé concerne les autres modes de prises en charge entraînant une consommation moins importante de ressources que le Mode de Prise en charge Principal. Pour les patients sous chimiothérapies orales (hors médicament soumis à la réserve hospitalière), il n'est pas toujours possible de les coder en MPP ou en MPA alors que ces médicaments représentent un coût prohibitif pour la structure d'HAD. A l'inverse, quand le codage est possible pour les médicaments oraux soumis à la réserve hospitalière, leur coût reste trop important par rapport au tarif journalier perçu. (60)

La prise en charge en HAD pour chimiothérapie comprend l'examen clinique, la vérification des critères biologiques préalables à l'administration de la chimiothérapie, son administration, la surveillance post-chimiothérapie ainsi que le suivi et la gestion des effets indésirables.

Le coût de la prise en charge associé à la chimiothérapie varie en fonction du stade de la maladie, des éléments socio-démographiques, de l'état de santé des patientes et de leur autonomie, des protocoles de traitement, du niveau d'activité de la structure de prise en charge ainsi que des coûts locaux.

La comparaison quantitative du nombre de séances de chimiothérapies réalisées au sein d'établissements hospitaliers avec le nombre de places disponibles en HAD ou avec le nombre de patients pris en charge via un réseau de santé est difficile. Les patients ne sont pas traités par les mêmes protocoles et l'unité de mesure n'est pas la même. Des spécificités particulières à l'administration des chimiothérapies sont mises en œuvre en fonction de la structure de prise en charge, ce qui impacte fortement les paramètres de l'analyse et de l'évaluation économique.

Bien que la majorité des administrations de chimiothérapies injectables ait lieu en hospitalisation, aucune donnée ne permet de mesurer un lien entre le nombre de places, les dépenses consacrées et un indice de besoin éventuel.

Dans les établissements de santé, on calcule le coût d'une séance de chimiothérapie alors qu'au sein des structures d'HAD, ce sont des facturations à la journée. Cependant, certains actes tels que la visite du médecin traitant ne peuvent pas être facturés à la journée et doivent être comptés séparément. Il serait plus opportun d'évaluer le coût d'un cycle (comprenant plusieurs séances de chimiothérapies sur un ou plusieurs jours). Une cure correspondrait à plusieurs cycles. Ces différences terminologiques ne permettent pas de comparer les résultats de certaines études. (60)

Quelle que soit la complexité de la prise en charge, le niveau de financement de l'HDJ est identique et il n'y a un qu'un seul tarif pour une séance de chimiothérapie. Cette modalité tarifaire n'incite donc pas les établissements prescripteurs à externaliser la chimiothérapie.

Les médecins prescripteurs doivent coordonner le transfert des patients vers l'HAD, valider les protocoles et assurer à la fois la gestion des effets indésirables alors que ce travail n'est pas rémunéré. Ils augmentent donc leur charge de travail et perdent le bénéfice du codage de chimiothérapie.

4.3.2.3 Comparaison des coûts en hospitalisation à domicile via l'HAD par rapport à l'hospitalisation conventionnelle

Les données de la littérature ont montré qu'en termes de coûts directs les structures d'HAD étaient moins coûteuses que les établissements de santé mais les résultats dépendaient des protocoles mis en œuvre et des aspects organisationnels. Par conséquent, certains résultats portant sur des études étrangères ne sont pas transposables à notre système de santé. Une seule étude réalisée en France présentait des résultats nuancés ne permettant pas de définir la structure la plus avantageuse. (60)

En hospitalisation conventionnelle, le codage en Groupe Homogène de Séjours (GHS) permet d'affecter un coût complet. On utilise une échelle de la base nationale de coûts correspondant à ceux observés dans un échantillon d'établissements volontaires. Cependant, plusieurs études montrent que ce codage en GHM est insuffisant par rapport au coût réel d'une chimiothérapie. En effet, les établissements bénéficient de crédits spécifiques afin d'accompagner l'augmentation des dépenses liée à l'administration de nouvelles molécules. De plus, dans le cadre de la T2A les médicaments onéreux sont financés séparément donc les coûts par GHM ne sont plus des coûts complets.

En hospitalisation à domicile dans le cadre de l'HAD, le coût est calculé par séance de chimiothérapie. Un séjour en HAD comprend l'administration de la chimiothérapie mais aussi la surveillance post-chimiothérapie. (60)

La prise en charge en HAD apparaît généralement moins coûteuse que la prise en charge hospitalière conventionnelle en HDJ. Cependant, selon les modes de tarification et les protocoles concernés, elle peut devenir plus cher, notamment quand les patients restent hospitalisés en HAD entre les injections de chimiothérapies. De plus, en fonction des molécules concernées (tarification en sus ou non), des intervalles entre les administrations, du transport du médicament reconstitué et du temps salarié, le coût de production des séjours en HAD sont difficiles à estimer.

4.3.2.4 Comparaison des coûts en hospitalisation à domicile via les réseaux de santé par rapport à l'hospitalisation conventionnelle

Les réseaux n'existent pas en tant que tels à l'étranger donc aucune donnée de la littérature internationale n'a été retrouvée. D'après 5 études nationales, la prise en charge de la chimiothérapie dans le cadre des réseaux de ville est moins coûteuse.

Dans le cadre d'un réseau, l'organisation varie d'une structure à une autre et l'intervention d'un certain nombre d'acteurs avec un rôle plus ou moins important est possible. En effet, on retrouve généralement une cellule coordinatrice qui met en relation les établissements hospitaliers et les professionnels libéraux. Des associations comme la Ligue contre le cancer peuvent être mobilisées. Ainsi, au vu des diversités organisationnelles, la conséquence sur les coûts est importante et donc l'analyse en est compliquée (coûts liés à la pharmacie, coûts hospitaliers variables selon le protocole).

Aucun article comparant le coût de la prise en charge en HAD par rapport à la prise en charge en réseau n'a pu être identifié dans la littérature française. (60)

En conclusion, le coût de la chimiothérapie en hospitalisation conventionnelle complète ou de jour apparaît plus élevé que celui de la chimiothérapie à domicile. Cependant, il faut s'interroger sur la durée réelle du séjour qui ferait basculer les résultats en faveur de la chimiothérapie en hospitalisation. De plus, les prestations fournies ne sont pas identiques dans les deux modes de prise en charge, les patients ne sont pas forcément comparables (certains protocoles nécessitant des soins plus importants ne sont pas réalisés à domicile). Il faut également tenir compte des frais supplémentaires (molécules onéreuses, transports des patients). Les médicaments réservés à l'usage hospitaliers ne peuvent être utilisés que dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle ou via une structure d'HAD. Cette dernière se procure alors le médicament au sein de la PUI. Le coût des médicaments apparaît plus élevé dans le cadre d'une HAD mais les frais de préparation ne sont pas pris en compte dans les coûts hospitaliers, il serait judicieux de les ajouter afin de les comparer.

Finalement, aucune publication ne permet de conclure précisément en faveur d'une prise en charge plutôt qu'une autre. Les protocoles étudiés étaient obsolètes, un effet contextuel influençait les résultats, la mise en place de la T2A modifie les résultats obtenus peu comparables jusqu'à présent (étude de la prise en charge globale versus acte isolé). A l'avenir, des études devront être réalisées et utiliser une unité de mesure commune, comparer des coûts et non des tarifs, être menées sur les mêmes protocoles utilisant les mêmes moyens (techniques et professionnels).

4.3.3 Les impacts de la prise en charge ambulatoire en oncologie sur les établissements de santé

Le développement de la prise en charge ambulatoire devrait avoir un impact sur l'activité des services d'oncologies au sein des hôpitaux. En effet, on devrait observer une diminution des séjours hospitaliers et hospitalisations pour chimiothérapies, une baisse des files d'attente de patients qui n'étaient pas traités rapidement grâce à la libération d'un certain nombre de places, un accès aux soins plus rapprochés du domicile des patients traités jusque-là dans d'autres structures.

Il est difficile de tirer des conclusions sur les implications financières de la chimiothérapie réalisée en ambulatoire dans le cadre du système de soins actuel.

4.4 Etat des lieux et perspectives de la prise en charge ambulatoire

Comparativement au nombre total de chimiothérapies réalisées en hospitalisations conventionnelles, celles réalisées en HAD sont encore peu développées et réparties de façons inégales sur le territoire avec la présence de zones blanches où cette activité est complètement inexistante. (59)

Cependant les récentes avancées thérapeutiques avec le développement de la voie orale et de la voie-cutanée qui facilitent l'administration de la chimiothérapie, la prise en charge dans le cadre ambulatoire devient moins complexe.

4.4.1 Contexte actuel

Actuellement, la prise en charge ambulatoire est limitée par de nombreux freins. En effet, les modalités de tarification de l'HDJ incitent peu à l'externalisation de l'activité quand celles de l'HAD conduisent à une perte (préparations au sein des PUI facturées à l'HAD, durée et distance d'acheminement des produits importantes et molécules non facturées en sus).

Afin de promouvoir la prise en charge à domicile et notamment la réalisation de chimiothérapie, différents leviers à développer ont été identifiés. La volonté du prescripteur est primordiale. Cependant, ces derniers associent encore trop souvent l'HAD à la prise en charge des patients en fin de vie bénéficiant de traitements palliatifs. (59) Les prescripteurs connaissent mal cette modalité de prise en charge, qui bénéficie de la même technicité, qualité et sécurité des soins qu'à l'hôpital.

La décision d'une prise en charge ambulatoire ne doit plus seulement découler d'une saturation des places en HDJ ou d'une fréquence importante des injections qui rendent les transports des patients compliqués.

Au niveau de l'HAD, certains protocoles de chimiothérapies ne sont pas mis en œuvre ou trop peu car ils sont trop coûteux du fait du prix élevé des médicaments par rapport au tarif moyen finançant les structures. Même si les HAD consacraient leur financement uniquement à l'achat des médicaments, le coût réel ne serait pas couvert.

Au niveau des réseaux de santé, la problématique de la tarification se pose également quant au travail des infirmiers qui ne sont pas suffisamment rémunérés par rapport à la charge de travail et aux distances parcourues. En effet, la réalisation de la chimiothérapie à domicile nécessite une disponibilité importante de la part des infirmiers qui peuvent se rendre au domicile des patients plusieurs fois par jour, la réalisation de gestes plus techniques et plus intenses nécessitant une formation particulière, la reconstitution éventuelle du médicament cytotoxique ainsi que son administration, ou le transport de ce dernier, la nécessité de posséder du matériel particulier relatif à l'administration du médicament de chimiothérapie et à son élimination, sans compter l'éloignement possible du domicile des patients par rapport au réseau couvert par les infirmiers. (59)

Le mode de tarification des établissements de santé n'encourage pas au développement de l'HAD. Tout d'abord, quelle que soit la complexité de la prise en charge, le niveau de financement obtenu en HDJ est identique. Ensuite, les oncologues voient leur charge de travail augmentée (coordination et validation des protocoles d'HAD, gestion des effets indésirables) sans pour autant ne percevoir de

rémunération. Les établissements de soins ne bénéficient pas non plus du codage de la séance de chimiothérapie. Par conséquent, cela n'incite donc pas les prescripteurs à externaliser les patients en HAD.

4.4.2 L'avenir de la prise en charge ambulatoire

4.4.2.1 Le rôle du pharmacien d'officine

La mission principale du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer est l'accompagnement personnalisé pour les traitements par voie orale, les traitements de support (facteurs de croissance, antiémétiques, antalgiques). A la sortie d'hospitalisation des patients, le pharmacien doit expliquer le détail du traitement prescrit : indication, posologie, effets indésirables, interactions majeures avec d'autres traitements ou aliments. L'automédication et les médecines complémentaires doivent être abordées car parfois incompatibles avec le traitement prescrit. Il doit pouvoir répondre à toutes les questions des patients et réaliser des entretiens pharmaceutiques si besoin. De par sa proximité et sa facilité d'accès, le pharmacien est l'interlocuteur privilégié des patients. Il est le professionnel le plus au contact des patients et c'est à lui que revient la mission de suivi et de gestion des effets indésirables. Il a également un rôle important dans l'accompagnement et le soutien moral et psychologique des patients et de son entourage. Une rémunération pourrait être mise en place pour les futures missions éventuelles.

4.4.2.2 La tarification

Le Plan cancer prévoit des mesures concernant l'évolution de la tarification avec la mise en place d'un forfait de suivi par le médecin généraliste (épisodes inter-hospitaliers, traitements à domicile, suivi post-thérapeutique), le financement des molécules de chimiothérapies dites onéreuses dans les mêmes conditions à l'hôpital qu'à domicile (actuellement la prise en charge est identique entre l'hôpital et les HAD publiques pour les molécules en sus des GHS), un forfait versé aux réseaux afin de réaliser le traitement primaire par une ou plusieurs structures du réseau et de s'organiser en opérateurs de soins afin de garantir la prise en charge complète des patients. (5) De nouveaux modes de tarification des HAD sont prévus dans le cadre de la réforme T2A afin d'harmoniser la prise en charge aussi bien sur le territoire qu'en fonction des structures (tarif journalier comprenant le protocole de soins principal, le protocole associé, le degré de dépendance et la durée de la prise en charge).

Les activités de coordination réalisées par les professionnels de santé hospitaliers qui orientent leurs patients vers une prise en charge à domicile doivent être prises en compte dans la revalorisation des actes médicaux.

4.4.2.3 La répartition territoriale des structures d'HAD et des réseaux de santé

La volonté que l'accès aux soins soit le même pour tout le monde passe par le développement géographique des réseaux de santé et des structures d'HAD. En effet, la répartition est inégale et il existe de véritables zones blanches. Hors dans certaines zones, le coût du transport ainsi que celui de l'hébergement pourraient se révéler être un déterminant majeur du choix de la prise en charge à domicile. Avant tout développement, l'analyse de l'offre de soins déjà existante en termes de chimiothérapies ainsi que sa répartition géographique est primordiale. L'offre et les besoins doivent être en adéquation.

Toutefois, en cas d'urgence suite à une complication survenue au domicile des patients, l'existence de « lits de repli » est à envisager. Une unité spécifique de gestion des entrées imprévues pourrait être créée, évitant ainsi une perte de temps avec un passage par les urgences. Cette éventualité engage cependant la mobilisation de ressources financières nécessaires à cette activité alors que l'établissement prescripteur de la prise en charge à domicile peut être éloigné du lieu de vie des patients. (59)

Une unité centralisée pour la reconstitution des médicaments cytotoxiques pourrait également être mise en place afin de définir clairement le circuit du médicament anticancéreux en fonction des zones géographiques. Cependant au vue des coûts d'installation de ces unités, cette hypothèse paraît difficilement réalisable.

4.4.2.4 La formation des professionnels de santé

Les HAD et les réseaux de soins doivent posséder des compétences internes en cancérologie afin de développer cette activité. Le personnel médical appartenant à ces structures doit pouvoir bénéficier de formations spécifiques et de formations continues afin de se spécialiser dans le domaine. (59)

Bien que bénéficiant d'une formation initiale à la chimiothérapie dans le cadre de leurs études, les compétences des infirmiers en matière de chimiothérapie à domicile devraient être mieux diffusées grâce à une formation continue avec une amélioration du dispositif et de son contenu. L'infirmier a un rôle central dans la prise en charge à domicile des patients, tant au niveau médical par l'administration des médicaments, la manipulation du matériel, la surveillance d'éventuelles complications, l'enseignement aux patientes et à leur entourage des gestes techniques, qu'au niveau social et psychologique. De plus, une lourde responsabilité pèse sur les infirmiers puisqu'à chaque prescription de chimiothérapie à domicile, ils valident la prescription avec le nom du produit, des doses prescrites et de leur mode d'administration, du nombre de cures et de séances d'entretien des cathéters prévues, des modalités de mise en œuvre des traitements ainsi que des précautions et surveillances nécessaires. Ils doivent également informer l'assurance maladie du protocole choisi par le médecin.

4.4.2.5 La rédaction de référentiels et standards de prise en charge à domicile

Afin de garantir la qualité et la sécurité des prescriptions et des administrations, l'élaboration de guides de bonnes pratiques sur les chimiothérapies à domicile doit être envisagée.

Quel que soit le type de structure de prise en charge, la coordination est une nécessité. Ces structures sont complémentaires les unes des autres, c'est pourquoi des chimiothérapies réalisées jusqu'ici à l'hôpital pourraient désormais être réalisées à domicile, toujours avec la priorité d'une prise en charge globale des patients (préférences, évolution du traitement, évolution de la pathologie).

Il est également important de clarifier la responsabilité de chaque acteur à chaque étape de la prise en charge des patients car ils sont nombreux à intervenir au cours de ce processus. La coordination et la communication entre professionnels de santé est à renforcer davantage.

4.4.2.6 L'investigation clinique à domicile : exemple d'IC@dom

IC@dom est la première structure d'investigation clinique à domicile validée par l'ARS. Cette structure commerciale est associée à la structure de soins à domicile AGIR@dom. AGIR@dom, association développée depuis 40 ans, est constituée d'un réseau de médecins spécialistes des pathologies chroniques (pneumologues, endocrinologues, cardiologues) et d'oncologues. Elle permet le retour et le maintien à domicile des patients et leur propose de participer aux nouvelles évaluations de traitements. Cela a un intérêt pour les patients mais également pour les protocoles de recherche clinique afin d'inclure rapidement un grand nombre de patients dans les études. Un partenariat étroit avec les structures de recherche clinique et les acteurs de recherche et développement publics et privés est nécessaire, tant au niveau français qu'europpéen.

IC@dom propose aux investigateurs cliniques de réaliser divers suivis de paramètres d'intérêt tels que des mesures anthropométriques, des prises de sang, des recueils d'urines, ou des poses d'Holter tension et rythme. Amener la recherche clinique au plus près des patients permet de réaliser un suivi au plus proche de la réalité. Avec un accès au personnel médical et paramédical 24h/24 et 7j/7, on peut imaginer que la déclaration des effets indésirables médicamenteux lors d'essais cliniques serait plus complète et documentée. Aussi, une démocratisation de ces investigations cliniques à domicile offrirait une meilleure accessibilité aux nouveaux protocoles de recherche pour les malades.

Au départ, les patients pris en charge sont des patients atteints de pathologies respiratoires (apnée du sommeil, BPCO). Depuis quelques années, des études ont été développées sur d'autres pathologies chroniques comme le diabète par exemple. Tous les patients ont besoin d'être traités de façon continue et suivis tout au long de leur pathologie. Cela s'adresse aux pathologies chroniques mais également aux événements aigus survenant au cours de décompensation de la pathologie chronique (exacerbations de BPCO, décompensation du diabète, de maladies cardiovasculaires). (65)

Le domicile du patient devient donc à la fois son lieu de vie, de soins et un terrain d'investigations cliniques.

L'oncologie est une spécialité pour laquelle un grand nombre d'investigations cliniques et protocoles de recherches sont menées en France et dans le reste du monde. Ainsi, nous pouvons imaginer que les patientes atteintes d'un cancer du sein pourraient bénéficier de ces investigations cliniques à domicile, via un tel réseau, car de nombreuses études sont en cours actuellement. Cela permettrait d'une part aux patientes de bénéficier d'un suivi régulier par des oncologues sans avoir l'obligation de se déplacer dans des centres hospitaliers et d'autre part aux investigateurs de mener leurs études. De plus, de précieuses données médico-économiques ainsi que sur la satisfaction de volontaires pourraient être récoltées et venir ainsi combler le manque de données fiables et représentatives de cette population que nous avons pu évoquer précédemment.

4.5 La place de la prise en charge ambulatoire dans le cancer du sein

A l'heure actuelle, les chimiothérapies intraveineuses réalisées dans le cadre d'un traitement de cancer du sein sont encore administrées que majoritairement dans des structures hospitalières. Cela peut s'expliquer par la complexité de la mise en œuvre de la chimiothérapie à domicile ainsi que des freins qui en découlent (vus précédemment). Seuls, les soins de support sont pratiqués à domicile. On peut imaginer qu'à terme, certaines thérapeutiques sortiront du cadre hospitalier pour être réalisées en ambulatoire au domicile des patientes.

4.5.1 Les soins de support

Les soins de support d'un traitement contre le cancer du sein sont les mêmes que ceux qui sont réalisés dans le cadre des cancers en général (vus au paragraphe 4.1.2.2 de la partie 3). Ils sont pratiqués tout au long de la maladie ainsi que pendant le suivi. On peut noter une singularité dans les soins de support du cancer du sein qui font suite à la mastectomie. La mastectomie concerne 1 femme sur 3 atteintes d'un cancer du sein. (23) Pour beaucoup d'entre elles, la mastectomie devient la préoccupation principale, plus que le cancer lui-même. Ces femmes n'acceptent pas d'être mutilées, elles craignent de perdre leur féminité, elles n'acceptent pas leur nouvelle image et craignent le regard des autres. (23)(66) Toutefois, des solutions existent telles que la reconstruction chirurgicale, les prothèses externes et soutien-gorge adaptés (disponibles en officine), tatouages tridimensionnels. (23)

4.5.1 L'administration des chimiothérapies

4.5.2.1 La voie intraveineuse

La plupart des chimiothérapies sont administrées à l'hôpital par voie intraveineuse. Pour ce faire, avant la première cure de chimiothérapie, la patiente se fait poser sous la peau, au cours d'une intervention chirurgicale, avec une chambre implantable dans la veine cave supérieure, appelée voie centrale. Cette dernière reste en place pendant toute la durée du traitement anticancéreux. A chaque

perfusion, les traitements sont administrés à travers la peau dans la chambre implantable. La durée totale du traitement ainsi que le mode d'administration varient en fonction de la stratégie thérapeutique choisie. Chaque cure est suivie d'une période de repos. Les schémas d'administration dépendent des protocoles de traitement. Généralement, 4 à 6 cures espacées de 3 semaines entre elles sont nécessaires. (67)

Bien que réalisées à l'hôpital sous le contrôle de l'équipe médicale, les perfusions de cytotoxiques sont contraignantes pour les patientes qui doivent se déplacer, être disponibles et faire face parfois aux craintes liées aux injections.

4.2.9.1. La voie orale

La première molécule utilisée dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein et s'administrant par voie orale à avoir été mise sur le marché est le tamoxifène. Dès la fin des années 90, la voie orale s'est rapidement développée et en 1995, on compte 12 molécules cytotoxiques per os (toutes indications de cancer confondues).

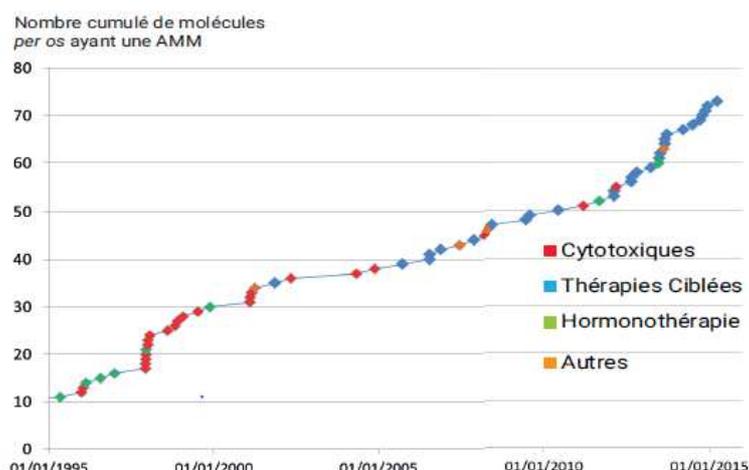


Figure 10 : Evolution du nombre de molécules disponibles par voie orale dans le traitement du cancer_d'après « la chimiothérapie orale du cancer en 2014, INCA, publié en 12/2015 »

Fin 2014, près de 73 molécules sont disponibles sous forme orale dont la moitié sont des thérapies ciblées (toutes indications de cancer confondues). Actuellement, environ 5% des médicaments de chimiothérapie sont disponibles per os et 20 à 25% de ceux en cours d'évaluation dans des essais cliniques se présentent par voie orale. (68)

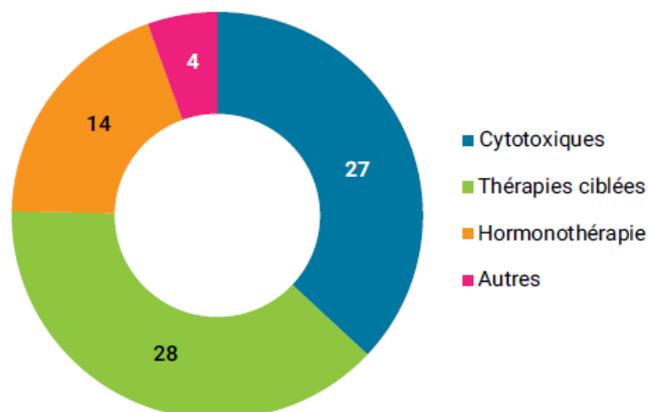


Figure 11 : Répartition des chimiothérapies orales d'après « la chimiothérapie orale du cancer en 2014, INCA, publié le 12/2015 »

Le choix de la voie orale se fait en premier lieu selon le positionnement du médicament dans la stratégie thérapeutique mais tient également compte des critères d'éligibilité de l'HAS tels que le type de chimiothérapie, le type de cancer, du patient et de son entourage. Le traitement par voie orale doit répondre à des conditions de sécurité et de qualité comparables à celles d'un traitement lors d'une hospitalisation conventionnelle. (69)

Depuis quelques années, les médicaments disponibles par voie orale dans le cancer du sein métastatique (capecitabine et inhibiteurs des tyrosines kinases) sont de plus en plus nombreux. Ainsi, le nombre de patientes recevant un traitement par voie orale a donc progressé de façon significative. Cela s'explique par une augmentation remarquable des molécules disponibles par voie orale, par une durée de traitement de plus en plus longue (en effet, le traitement reste généralement inchangé jusqu'à progression de la maladie, résistance ou intolérance à la molécule) et par un élargissement du panel de soins thérapeutiques avec une utilisation séquentielle ou en association avec des molécules de l'arsenal thérapeutique déjà existant. L'implication des patientes dans leur traitement per os devient donc primordiale, d'où la nécessité d'un accompagnement suffisant et personnalisé voire de l'éducation thérapeutique avec le pharmacien d'officine. En effet, bien que l'administration soit facilitée, la responsabilité des patientes est augmentée. Les patientes deviennent actrices de leur propre prise en charge. Il est impératif qu'elles aient bien assimilé l'intérêt du traitement, la modalité d'administration particulière des traitements (traitements discontinus, modalités d'administration par rapport aux repas) émanant d'une prescription souvent complexe, ainsi que la prise en charge des effets indésirables. Les patientes doivent connaître la prise en charge préventive et curative de ces effets. Elles doivent également savoir détecter les signes d'alertes nécessitant l'appel à un médecin ou la venue à l'hôpital.

La voie orale confère un certain confort pour les patientes qui n'apprécient pas l'environnement hospitalier. Ce mode d'administration médicamenteux permet aux patientes de développer à la fois leur autonomie et leur qualité de vie tout en bénéficiant d'une efficacité équivalente à la voie intraveineuse. (70)

Le tableau suivant présente les molécules disponibles par voie orale et leur(s) indication(s) dans la prise charge du cancer du sein.

Classe	Princeps (DCI)	Indications	Officine/Rétrocession hospitalière
Chimiothérapies			
Antimétabolites : Analogues des bases pyrimidiques	Xeloda®(capécitabine) 150mg ou 500mg	<ul style="list-style-type: none"> ➤ En association avec le docétaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline ➤ En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée 	Officine
Inhibiteurs des topo-isomérase	Celltop®(étoposide) 25mg ou 50mg	En deuxième intention : <ul style="list-style-type: none"> ➤ En cas d'échec et en association à d'autres thérapeutiques 	Officine
	Navelbine® (vinorelbine) 20mg ou 30mg	<ul style="list-style-type: none"> ➤ En monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique 	Officine
Agents alkylants : Moutarde à l'azote	Alkeran®(melphalan) 2mg	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinome du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical 	Officine
	Endoxan®(cyclophosphamide) 50mg	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires 	Officine
Inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK)	Afinitor®(évérolimus) 2,5mg ou 5mg ou 10mg	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. 	Officine

	<p>Tyverb® (lapatinib) 250mg</p>	<p>Tyverb est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) : en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ En progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique ➤ En association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie ➤ En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée 	<p>Officine</p>
--	---	---	-----------------

	<p>Ibrance® (palbociclib) 75, 100, 125 mg</p>	<p>Ibrance® est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ En association avec un inhibiteur de l'aromatase ➤ En association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie <p>Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline</p>	<p>Rétrocession hospitalière</p>
<p>Hormonothérapies</p>			
<p>Inhibiteurs de l'aromatase</p>	<p>Arimidex®(anastrozole) 1mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ➤ Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ➤ Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans 	<p>Officine</p>

	Aromasine® (exemestane) 25mg	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène ➤ Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes 	Officine
	Femara®(létrazole)2,5mg	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ➤ Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans ➤ Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée ➤ Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes 	Officine
Anti-œstrogènes	Fareston®(torémigène) 60mg	➤ Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée	Officine
	Nolvadex®(tamoxifène) 10mg ou 20mg	Traitement du carcinome mammaire : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences) ➤ Soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. 	Officine
Progestatifs	Megace®(megestrol) 160mg	➤ Traitement palliatif des carcinomes du sein	Officine

Tableau 9 : Les médicaments de chimiothérapie disponibles per os et leurs indications dans la prise en charge du cancer du sein

La prise en charge ambulatoire s'inscrit dans la modernisation de notre système de santé et on assiste à un virage de la prise en charge anticancéreuse qui est de moins en moins centrée sur le milieu hospitalier et qui s'oriente progressivement vers le milieu ambulatoire. Ces avancées nécessitent une restructuration du système de santé. Ce nouveau type de prise en charge impacte sur la capacité des établissements de santé (lits, effectifs) qui doit être réévaluée et réorganisée ainsi que sur son dimensionnement en termes de personnel médical. Les professionnels de santé libéraux sont de plus en plus impliqués dans les traitements et les suivis des patientes. Il y a donc urgence à améliorer la coordination des différents acteurs intervenant dans la prise en charge, à former les professionnels de santé de premier recours, à impliquer les patientes et de leur entourage dans la prise en charge avec le développement de programmes d'éducation thérapeutique. Si la prise en charge ambulatoire vise à améliorer le confort et la qualité de vie des patientes, elle n'est pas sans difficulté. Pour les patientes, la compréhension des informations fournies, l'adhésion aux traitements et la gestion des effets indésirables sont à appréhender pour que cette nouvelle prise en charge soit optimale et garantisse la qualité et la sécurité nécessaire et attendue. Pour les professionnels, la formation et la rédaction de référentiels et guide de bonnes pratiques est primordiale. Ils ont affaire à de « nouvelles » pathologies qu'ils n'avaient pas pour habitude de prendre en charge jusque-là, et à des traitements qu'ils connaissent peu. De plus, ces traitements peuvent être toxiques et nécessitent une gestion et manipulation minutieuse avec une réalisation et une élimination dans des conditions de sécurité. La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein ne cesse d'évoluer et de nombreux changements sont encore à venir dans les prochaines années. En effet, le développement de la médecine personnalisée, grâce aux progrès réalisés dans les domaines génétiques et biologiques, a permis de développer les thérapies ciblées ; la chirurgie ambulatoire est de plus en plus importante ; les nouvelles voies d'administration (orale et sous-cutanée) rendent la chimiothérapie possible à domicile. Ainsi, la prochaine partie de document sera consacrée aux nouvelles modalités d'administration des chimiothérapies dans le cancer du sein, notamment avec l'étude d'un exemple : le développement de l'Herceptin® par voie sous-cutanée.

5. Partie 4 : Perspectives de développement de la prise en charge ambulatoire avec l'émergence d'une nouvelle voie d'administration : exemple de l'Herceptin® sous-cutané

5.4 La voie sous-cutanée

Actuellement dans la prise en charge du cancer du sein, une seule molécule de chimiothérapie a été développée par voie sous-cutanée, il s'agit du trastuzumab. En effet, depuis sa première autorisation de mise sur le marché en 1998, le trastuzumab est devenu une pierre angulaire de la prise en charge du cancer du sein, en transformant cette pathologie aigue en pathologie chronique pour la plupart des patientes. L'administration sous-cutanée vient s'inscrire dans un continuum de la prise en charge (voir les indications au paragraphe 5.2.4).

La voie sous-cutanée est une voie parentérale extravasculaire permettant l'administration de médicaments par injection continue ou discontinue dans l'hypoderme.

L'absorption des principes actifs est plus lente que par voie intramusculaire car la perfusion tissulaire est plus faible. Le volume d'injection administrable varie en fonction du patient et du site d'injection. Généralement, les injections sont réalisées dans 4 principaux sites à savoir la face externe des bras, la face supéro-externe des cuisses, les régions sus et sous-épineuses des omoplates et la région abdominale. On évitera les zones où le tissu cutané est très mince et celles où il y a présence d'œdèmes. Les effets indésirables liés à la voie sous-cutanée dépendent des propriétés galéniques du médicament et du débit de perfusion. Il peut s'agir de réactions locales (rougeurs, douleur, gonflement), d'abcès lorsque le site d'injection n'est pas changé régulièrement ou de nécroses. (71)

Facteurs	Vitesse d'absorption	Raisons
Sites d'injections		
Tissu-conjonctif important	↓	Crée une barrière à la diffusion
Tissu conjonctif peu vascularisé	↓	Crée une surface d'absorption faible
Médicaments		
Principe actif à poids moléculaire élevé	↓	Petites molécules absorbées par le capillaires / grosses molécules absorbées par les vaisseaux lymphatiques
Volume d'injection important	↓	Compression mécanique des capillaires

Coefficient de partage augmenté	↓	Meilleure diffusion des solutions aqueuses que des solutions lipophiles
Additifs		
Anesthésiques locaux/adrénaline	↓	Créent une vasoconstriction
Refroidissement au niveau du site d'injection	↓	Crée une vasoconstriction
Présence de hyaluronidases	↑	Les additifs augmentent l'étalement du dépôt
Mouvements au site d'injection	↑	La chaleur augmente la vascularisation

Tableau 10 : Facteurs influençant la vitesse d'absorption de la voie sous-cutanée tiré de « Administration de médicaments par voie sous-cutanée des HUG 2013 »

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Traitement par anticoagulant : risque d'hématomes minimes à doses prophylactiques et plus importants à doses thérapeutiques	Infections cutanée diffuses
Troubles de la coagulation	
Situations nécessitant un traitement d'urgence	
Mauvaise circulation sanguine périphérique	
Troubles hydro-électrolytiques sévères	

Tableau 11 : Contre-indications à la voie sous-cutanée tiré de « Administration de médicaments par voie sous-cutanée des HUG 2013 »

La voie sous-cutanée présente de nombreux avantages. En effet, elle offre la possibilité aux patientes de réaliser leur chimiothérapie à domicile par du personnel médical ou paramédical libéral ou par les patientes elles-mêmes, et leur confère donc une certaine autonomie dans la gestion de leur traitement. Aucune reconstitution de produits n'est nécessaire, un flacon correspond à une injection unique. Cela pourrait être encore facilité par l'arrivée du dispositif à usage unique ou de seringues pré remplies. De plus, la voie sous-cutanée permet une durée d'administration réduite à 5 minutes et présente moins d'effets indésirables liés aux traitements. Il n'y a plus de déplacements réguliers vers des structures hospitalières, la qualité de vie des patientes est donc moins impactée négativement. La fatigue liée aux transports est diminuée et un gain de temps est réalisé.

Bien que nécessitant une organisation particulière, l'administration sous-cutanée leur permet également de réaliser leurs injections ailleurs que chez elles et n'est plus un frein pour la vie sociale des patientes.

Cependant, des inconvénients sont également à prendre en compte. Certaines patientes peuvent se sentir seules et perdues face à leur traitement puisqu'elles deviennent actrices de leur propre prise en charge. Elles peuvent avoir peur de réaliser les injections elles-mêmes. Des déchets de soins seront produits par ces injections et la gestion de ces derniers sera à la charge de la patiente. Tout le matériel piquant et tranchant devra être éliminé selon la voie des DASRI et les flacons vides de médicaments par la filière du Cyclamed. La question de l'observance se pose donc ici (d'où les critères d'éligibilité des patients à la prise en charge à domicile). L'organisation du suivi va être importante. Bien qu'administrable à domicile, il ne faut pas banaliser ce traitement qui reste de la chimiothérapie.

5.2 L'étude d'un exemple : l'Herceptin® sous-cutanée

L'Herceptin® par voie sous-cutanée est un médicament dont le titulaire de l'AMM est le laboratoire pharmaceutique Roche® (Bâle, Suisse).

5.5.1 Les patientes éligibles

Le proto-oncogène HER2 est impliqué dans la synthèse d'HER2, protéine de surface et récepteur à activité tyrosine kinase. Il transmet des signaux cellulaires et est impliqué dans la régulation de la croissance, de la division et de la différenciation cellulaire.

L'amplification de gène HER2, présent sur le chromosome 17, conduit à la surexpression de la protéine HER2 et donc à son activation continue qui se traduit par la persistance des signaux cellulaires de croissance pouvant entraîner la formation de tumeurs solides dites HER2 positives. La surexpression d'HER2 est associée à un développement de tumeurs peu différenciées avec un taux de prolifération élevé. Cette amplification génique d'HER2 est un facteur prédictif de mauvais pronostic et est associée à un risque élevé de récurrences.

HER2 est surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein.

Pour être éligibles au traitement par Herceptin®, les patientes doivent surexprimer la protéine HER2 ou présenter une amplification du gène HER2. La surexpression de la protéine HER2 est détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés. L'amplification du gène HER2 est détectée par la méthode FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) ou par CISH (Chromogenic In Situ Hybridisation) sur des fragments tumoraux fixés.

Afin de bénéficier du traitement, les patientes doivent présenter :

- Une forte surexpression d'HER2 avec un score 3+ par IHC : coloration forte de toute la membrane dans plus de 10% des cellules tumorales. Un résultat de l'IHC douteux sera confirmé par FISH.
- Ou un résultat positif par FISH ou CISH :
 - Par FISH : le rapport du nombre de copies du gène HER2 par cellules tumorales sur le nombre de copies du chromosome 17 est supérieur ou égal à 2 ; ou s'il y a plus de 4 copies du gène HER2 par cellules tumorales si le contrôle du chromosome 17 n'est pas utilisé.
 - Par CISH : s'il y a plus de 5 copies du gène HER2 par noyau dans plus de 50% des cellules tumorales. (72)

5.2.2 L'intérêt de la voie d'administration

La formulation galénique permet de recevoir une injection sous-cutanée toutes les 3 semaines avec un temps d'administration diminué à 5 minutes maximum et ainsi d'améliorer à la fois le confort et l'adhésion des patientes vis-à-vis du traitement. (73)

5.2.3 La formulation galénique

Une enzyme clé, la hyaluronidase (rHuPH20 : hyaluronidase recombinante humaine) est utilisée pour la formulation sous-cutanée du trastuzumab. La matrice extracellulaire de l'hypoderme est constituée de fibres de collagène et d'élastine mais également d'un gel viscoélastique contenant principalement de l'acide hyaluronique. L'hypoderme est donc une barrière à la diffusion des anticorps monoclonaux, molécules de haut poids moléculaire. La rHuPH20 va diminuer, par hydrolyse transitoire de l'acide hyaluronique, la viscosité de la matrice sous-cutanée et entraîner l'ouverture des espaces interstitiels, permettant ainsi d'administrer un volume de cytotoxique plus important (5mL) et de faciliter sa diffusion systémique. (73) (74)

La matrice extracellulaire est réparée dans les 24 heures.

5.2.4 Les indications

Cancer du sein précoce HER2 +
Situation néoadjuvante-adjuvante
<ul style="list-style-type: none">❖ En association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin®, chez les patientes ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.
Situation adjuvante
<ul style="list-style-type: none">❖ Après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.❖ Après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le plactaxel ou le docétaxel.❖ En association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.
Cancer du sein métastatique HER2 +
<ul style="list-style-type: none">❖ En monothérapie, chez les patientes déjà prétraitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes. Les patientes répondeuses à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.❖ En association avec le paclitaxel, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquelles le traitement par anthracycline ne peut pas être envisagé.❖ En association avec le docétaxel, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.❖ En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Figure 12 : Les indications de l'Herceptin® par voie sous-cutanée

5.2.5 La posologie

La dose d'injection sous-cutanée est de 600mg/5mL toutes les 3 semaines quel que soit le poids corporel de la patiente. Une dose de charge au début du traitement n'est pas nécessaire. En cas d'oubli d'une administration, il est recommandé d'injecter la dose suivante de 600mg dès que possible sachant que 3 semaines d'intervalle sont nécessaires entre 2 administrations consécutives.

A titre de comparaison, la posologie du trastuzumab par voie intraveineuse est de 8 mg/kg/administration en dose de charge et de 6 mg/kg/administration en entretien toutes les 3 semaines. Le nombre d'injections est compris entre 17 et 52 sur une année (en fonction du protocole de traitement les patientes reçoivent soit 1 injection par semaine soit une injection toutes les trois

semaines). La première AMM avait une indication d'administration hebdomadaire qui n'est pratiquement plus utilisée.

5.2.6 L'injection sous-cutanée

L'injection de trastuzumab sous-cutané se fait dans les cuisses en alternant les côtés droit et gauche. Les nouvelles injections se font à au moins 2,5 centimètres de l'ancien site. Il ne faut jamais réaliser une injection sur une peau rouge, sensible ou dure. La durée d'injection doit être comprise entre 2 et 5 minutes. En cas de traitements concomitants par voie sous-cutanée, il est recommandé de changer de site d'injection.

Lors de la primo injection qui a lieu à l'hôpital, les patientes doivent rester sous surveillance pendant 6 heures contre 2 heures pour les administrations suivantes afin de repérer tout signe éventuel de réactions liées à l'injection. (73)

5.2.7 La place de l'Herceptin® par voie sous-cutanée au niveau international

Pays	Prise en charge	AMM ou utilisation restreinte
Autriche	Oui	AMM
Allemagne	Oui	
Danemark	Oui	
Italie	En cours	
Espagne	En cours	
Finlande	Oui	
Grande-Bretagne	Oui	
Pays-Bas	Oui	
Portugal	Oui	
Suède	Oui	
Etats-Unis d'Amérique	Non	Demande d'AMM non déposée
Canada	Non	Demande d'AMM retirée
Suisse	Non	Demande d'AMM retirée
Japon	Non	Demande d'AMM non déposée
Chili	En cours	Depuis le 09/10/13, disponible dans le secteur privé pour l'indication de cancer du sein HER2 + précoce

Tableau 12: La place du trastuzumab par voie sous-cutanée dans le monde_d'après« l'avis de la Commission de la Transparence en 04/2014 »

Il n'y a aucune information sur la raison du retrait des demandes d'AMM au Canada et en Suisse.

5.2.8 L'apport de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse

Rappelons que la surexpression du récepteur HER2 ainsi que l'amplification du gène HER2 signent un cancer du sein de mauvais pronostic. Environ 15% des patientes présentant un cancer du sein précoce et 30% des patientes avec un cancer du sein à un stade avancé sont HER 2 positives. Cela représente approximativement 10 000 cas de cancers du sein surexprimant chaque année.

L'Herceptin® indiquée dans les cancers du sein HER2 positifs a permis de prolonger la survie globale des patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique.(75) Les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce et traitées par Herceptin® en situation néo-adjuvante et adjuvante ont également vu leur survie augmentée. (76)

Type de voie	Intraveineuse	Sous-cutanée
Test HER2	Obligatoire avant le début du traitement.	
Dose de charge	4 à 8mg/kg selon le schéma d'administration.	Non.
Posologie	2mg/kg toutes les semaines ou 6mg/kg toutes les 3 semaines suivant le schéma d'administration.	600mg/5mL.
Durée d'injection	90 minutes pour la dose de charge et 30 minutes pour les suivantes.	2-5 minutes.
Surveillance	Au moins 6 heures après le début de la primo injection et pendant 2 heures après les administrations suivantes.	
Durée du traitement	Jusqu'à progression de la maladie pour un cancer du sein métastatique. Pour une durée de 1 an ou jusqu'à rechute si elle intervient avant la fin de la durée de 1 an de traitement pour les cancers du sein précoces.	
Site d'administration	Dans la chambre implantable.	Dans les cuisses.
Présentation	Flacon de 150mg de poudre lyophilisée blanche à jaune pâle pour solution à diluer pour perfusion. La solution reconstituée contient 21mg/mL de trastuzumab.	Flacon contenant 600mg de trastuzumab dans 5mL de solution prête à l'emploi.

Conservation	Entre +2°C et +8°C Une fois sortie du réfrigérateur, conservation < 30°C et administration dans les 6 heures. Après transfert dans la seringue, stabilité pendant 48h entre +2°C et +8°C et h à température <30°C.
	48 heures après reconstitution à une température comprise entre +2°C et +8°C.
Identité administrative	Liste I.
	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
	Agrément aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100%.

Tableau 13 : Comparaison de la forme IV et de la forme sous-cutanée du trastuzumab

5.2.9 Les études et les résultats de l'Herceptin® par voie-cutanée

Développer une formulation sous-cutanée du trastuzumab entrainerait une diminution du temps :

- De préparation par le personnel soignant pharmaceutique (dose unique de 600 mg qui correspond à un flacon entier)
- D'administration du produit

La nécessité de poser une chambre implantable permettant l'accès veineux serait supprimé. Cela faciliterait donc l'administration du trastuzumab ainsi que l'optimisation des ressources médicales.

5.2.9.1. Etude BP22023 : recherche de la dose de trastuzumab sous-cutané permettant une exposition et une tolérance équivalentes au trastuzumab intraveineux

L'étude BP22023 est une étude ouverte de phase I/Ib réalisée en deux parties (partie 1 : recherche de dose équivalente ; partie 2 : confirmation de la dose trouvée), chez des volontaires sains masculins et des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif. L'objectif principal est de rechercher et de confirmer la dose de trastuzumab sous-cutané permettant une exposition équivalente au trastuzumab intraveineux en analysant et en comparant les AUC SC et SC. L'objectif secondaire est d'évaluer la sécurité et la tolérance de la dose de trastuzumab sous-cutané en comparant les deux formulations d'Herceptin® (la formulation sous-cutanée contenant de la hyaluronidase humaine recombinée). (77)

Cette étude a été menée dans deux centres de Nouvelle-Zélande et dans un centre en Australie.

Les volontaires masculins sains devaient être âgés de 18 à 45 ans avec un IMC compris entre 18 et 32 kg/m², sans antécédent cardiaque et avoir un FEVG > 60% pour être éligibles à l'étude. Ils ne devaient

avoir reçu aucun traitement par trastuzumab, anthracyclines ou autres cardiotoxiques. Les patientes éligibles à l'étude devaient être âgées d'au moins 18 ans et être atteintes d'un cancer du sein précoce et invasif HER 2 positif, non métastatique, opérable. Les patientes devaient également avoir été traitées par chirurgie puis par chimiothérapie adjuvante sous trastuzumab et de la radiothérapie si possible. La dernière injection de trastuzumab devait avoir eu lieu au moins 5 mois avant l'étude. Les critères d'exclusion incluaient des résultats positifs au test de l'hépatite B et/ou C et/ou du VIH, les femmes enceintes et allaitantes. Toutes les participantes à l'étude devaient être sous contraception à la fois pendant toute la durée de l'étude mais également pendant la période d'élimination du traitement.

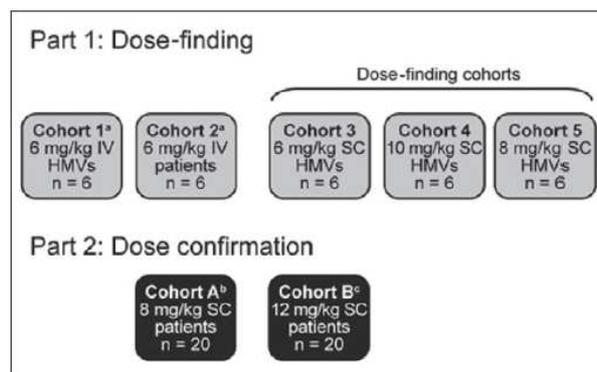


Figure 1. Study design.

Abbreviations: HMVs, healthy male volunteers; IV, intravenous; SC, subcutaneous.

^aReceiving the approved IV infusion dose for trastuzumab.

^bDose level selected from part 1 that had resulted in exposure that is comparable with the approved IV infusion dose of 6 mg/kg trastuzumab.

^cDose level expected to achieve comparable exposure with the IV loading dose of 8 mg/kg trastuzumab.

Figure 13: Design de l'étude BP22023

- **Partie 1 : Recherche de dose**

La cohorte 1 est composée de 6 volontaires sains masculins et la cohorte 2 de 6 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif. Chacune de ces deux cohortes a reçu une dose approuvée de 6mg/kg de trastuzumab intraveineux en 9 minutes. Ces cohortes sont les témoins de l'étude.

La cohorte 3 est composée de 6 volontaires sains masculins recevant une dose de 6mg/kg de trastuzumab sous-cutané, la cohorte 4 est composée de 6 volontaires sains masculins recevant une dose de 10mg/kg de trastuzumab sous-cutané et la cohorte 5 est composée de 6 volontaires sains masculins recevant une dose de 8mg/kg de trastuzumab sous-cutané.

Les volontaires des cohortes 3 et 4 ont reçu une seule injection de trastuzumab sous-cutané à la dose la plus acceptable pour eux. La médiane d'injection sous-cutanée était de 2mL/min et le volume injecté variait entre 3,4mL et 11,9mL.

L'analyse des données pharmacocinétiques des cohortes 1 à 4 avait pour but de déterminer la dose de trastuzumab sous-cutanée à confirmer dans la partie 2 de l'étude. Ces données indiquaient qu'une dose sous-cutanée de 8mg/kg de trastuzumab permettait d'obtenir une concentration sérique comparable à une seule injection intraveineuse de 6mg/kg de trastuzumab. Les résultats de la cohorte 5 dans laquelle les volontaires ont reçu une seule dose sous-cutanée de 8mg/kg de trastuzumab ont permis de sélectionner la dose de 8mg/kg à confirmer dans la seconde partie de l'étude.

Au total, 24 volontaires masculins sains ont participé à la partie 1 de l'étude et 42 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce invasif HER2 positif ont participé à la partie 2 dont 6 patientes déjà incluses dans la partie 1. 4 patientes ont reçu un traitement dans les deux parties de l'étude.

- **Partie 2 : Confirmation de dose**

Cette partie de l'étude a été menée sur 2 cohortes A et B de 20 patientes chacune, recevant respectivement 8mg/kg et 12mg/kg de trastuzumab par voie sous-cutanée. Les patientes de la cohorte 1 pouvaient faire partie de la cohorte 2 seulement si les injections sous-cutanées avaient lieu 22 jours après l'administration de trastuzumab intraveineux.

- **Comparaison des deux formulations de trastuzumab**

Une solution prête à l'emploi contenant de la hyaluronidase humaine recombinée rHuPH20 et du trastuzumab a été formulée pour réaliser les administrations sous-cutanée, contenant 120 mg/mL de trastuzumab et 2000 U/mL de rHuPH20. Une personne de 70 kg participant à l'étude recevait un volume de 4,67 mL. L'injection a été réalisée dans la région antérieure de la cuisse des participants 30 minutes après avoir réalisé un test d'hypersensibilité à la rHuPH20 où ils recevaient 3 UI de rHuPH20 soit 0,02 mL. Les participants présentant une réaction d'hypersensibilité au test intradermique devaient être exclus cependant aucun test d'hypersensibilité n'a été positif.

Des échantillons de sérum ont été prélevés sur chaque participant avant l'administration de trastuzumab, dans les heures et les jours qui suivent et jusqu'à 5 mois après, afin d'analyser la concentration de trastuzumab (13 fois pour la voie intraveineuse et 14 fois pour la voie sous-cutanée). Pour tester l'immunogénicité (Ac anti-trastuzumab et Ac anti-rHuPH20), des échantillons de sang ont été analysés avant, pendant et jusqu'à 5 mois après l'administration de trastuzumab.

Les résultats des analyses pharmacocinétiques montrent qu'après une administration intraveineuse de trastuzumab, sa distribution est rapide alors qu'une administration sous-cutanée de trastuzumab se traduit par une absorption lente dans la circulation systémique. L'étape d'élimination est similaire pour les deux voies. L'AUC traduisant l'exposition au trastuzumab est comparable entre les patientes de la cohorte A de la partie 2 qui reçoivent une dose de 8 mg/kg de trastuzumab SC et les patientes de la cohorte 2 de la partie 1 qui reçoivent 6 mg/kg de trastuzumab IV. La Cmax était plus faible pour la voie sous-cutanée ce qui s'explique par une absorption plus lente. La Cmin était comparable entre une dose de 8 mg/kg par voie SC et 6 mg/kg par voie IV. Cet indicateur permettra de calculer la dose fixe

de trastuzumab à administrer par voie sous-cutanée pour obtenir une efficacité équivalente à la voie IV.

Aucun des participants des cohortes 1 et 2 ne présentaient d'Ac anti-trastuzumab contre 8 participants sur 58 recevant du trastuzumab par voie sous-cutanée. Les effets indésirables concernaient tous les participants quel que soit leur statut par rapport aux Ac anti-trastuzumab. 9 participants étaient positifs aux Ac anti-rHuPH20.

Les effets indésirables ont été recensés et classés en 4 catégories : faible, modéré, sévère et engageant le pronostic vital. Le lien entre le traitement et la survenue d'effets indésirables a également été évalué : probable, possible, peu probable et sans lien avec le traitement.

Dans la partie 1, 27 participants sur 30 ont déclaré la survenue d'effets indésirables contre 39 participants sur 40 dans la partie 2. La majorité des effets indésirables étaient de faible intensité (71% pour la partie 1 et 73% pour la partie 2). Moins d'effets indésirables ont été reportés pour la voie sous-cutanée bien que la proportion d'effets indésirables était comparable entre les deux parties de l'étude. L'administration sous-cutanée a bien été tolérée. 18 des 58 personnes recevant du trastuzumab par voie sous-cutanée ont présenté une réaction au point d'injection (érythèmes, décoloration, inconfort).

- **Conclusion :**

L'administration d'une dose de 8 mg/kg de trastuzumab par voie sous-cutanée est équivalente à l'administration d'une dose de 6 mg/kg de trastuzumab par voie intraveineuse.

La formulation sous-cutanée a été bien tolérée avec peu d'effets indésirables comparativement à la formulation intraveineuse.

La non-infériorité d'une dose fixe de trastuzumab sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse sera étudiée au cours d'une étude phase 3.

5.2.9.2. Etude HannaH (BO2227) : évaluation de la non infériorité de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse en situation néo-adjuvante et adjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif

L'étude HannaH est une étude ouverte de phase 3, internationale comparative et randomisée qui fait suite à l'étude BP22023. Son objectif est de démontrer la non-infériorité du trastuzumab par voie sous-cutanée, comparativement à la voie intraveineuse, en évaluant le profil pharmacocinétique (C_{min} avant la chirurgie) et la réponse pathologique complète (pCR) à l'issue des 8 cycles de traitement néo-adjuvant. Sur le plan pharmacocinétique, un échantillon de 130 patientes est nécessaire et la non-infériorité est établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% du ratio de la moyenne géométrique des concentrations minimum (C_{min} SC/C_{min} IV) est supérieure ou égale à 0,8 (analyse per protocole) ; et sur le plan clinique, un échantillon de 552 patientes est nécessaire et la non-infériorité est établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence des

réponses complètes histologiques (pCR SC-pCR IV) est supérieure à 12,5% (analyse per protocole), afin d'obtenir une puissance statistique de 80%.

Secondairement, la survie sans évènement, la survie globale, le temps de réponse, le pourcentage de réponse globale, la tolérance, l'immunogénicité, le profil pharmacocinétique et la réponse pathologique complète totale sont analysés. (78)

Les inclusions ont eu lieu du 19/10/2009 au 01/12/2010. L'étude a été réalisée dans 84 centres répartis dans 24 pays dont 5 centres en France soient 28 patientes. Les caractéristiques des patientes en termes de démographie et de pathologie étaient comparables dans les deux bras au moment de l'inclusion.

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, aucune donnée clinique concernant l'efficacité et la tolérance du de l'Herceptin® sous-cutanée n'est disponible.

Le suivi à long terme de l'étude HannaH est toujours en cours et doit prendre fin en 2017. Une première analyse sera réalisée lorsque les patientes auront atteint deux ans de suivi après la fin du traitement. La deuxième analyse aura lieu après 60 mois de suivi. (78)

L'étude BP22023 a permis de déterminer une dose fixe de 600 mg de trastuzumab à administrer toutes les trois semaines quel que soit le poids de la patiente.

Les patientes éligibles à l'étude devaient être âgées d'au moins 18 ans, atteintes d'un cancer HER2 positif précoce, non métastatique, invasif, incluant les formes inflammatoires, avec une tumeur primaire supérieure à un centimètre de large par échographie ou 2 centimètres par palpations, avoir un score ECOG de 0 ou 1 et une FEVG supérieure ou égale à 55% à l'inclusion.

596 patientes ont été randomisées en deux bras (ratio 1:1). Le traitement néo-adjuvant comportait 8 cycles de chimiothérapies avec 4 cycles de docetaxel 75 mg/m² associé à du trastuzumab toutes les trois semaines suivis de quatre cycles de FEC (fluorouracil 500 mg/m² plus epirubicine 75 mg/m² plus cyclophosphamide 500 mg/m), toujours associé à du trastuzumab, toutes les trois semaines également. Un bras recevait du trastuzumab par voie sous-cutanée à la dose fixe de 600 mg pour un volume de 5 mL tandis que l'autre bras le recevait par voie intraveineuse avec une dose de charge à 8 mg/kg suivie de doses d'entretien à 6 mg/kg. Le trastuzumab sous-cutané était injecté dans la cuisse à l'aide d'une seringue manuelle par une infirmière et sur une durée de cinq minutes. Les sites d'injection alternaient toutes les 3 semaines. A la fin des 8 cycles de chimiothérapies, les patientes subissaient une chirurgie d'exérèse de la tumeur mammaire. Après la chirurgie programmée, les patientes ont continué à recevoir du trastuzumab en monothérapie toutes les trois semaines (traitement adjuvant), tout en conservant la même voie d'administration que lors du traitement néo-adjuvant et cela jusqu'à 1 an de traitement (soit 10 cycles en phase adjuvante et 18 cycles au total).

299 patientes ont reçu du trastuzumab par voie intraveineuse et 297 patientes en ont reçu par voie sous-cutanée.

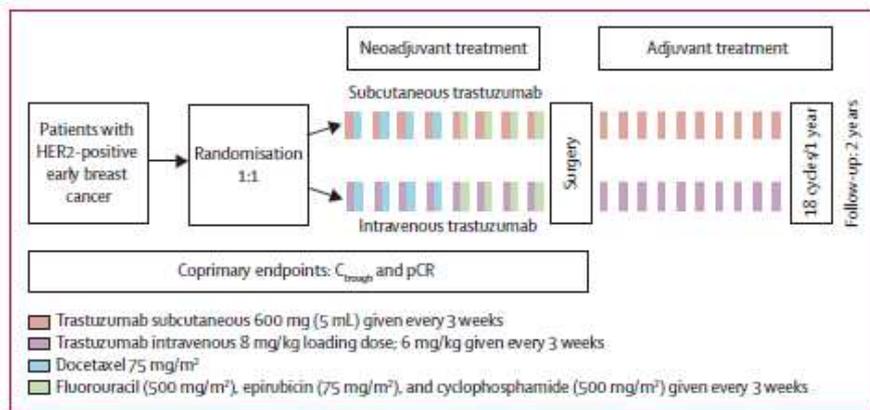


Figure 14 : Schéma de l'étude HannaH

- **Résultats :**

2 analyses ont été réalisées, la première le 12/07/2011 et la deuxième le 09/07/2012.

La première analyse a été réalisée sur la population per protocole pour étudier le profil pharmacocinétique (soit 469 patientes, à savoir 234 dans le bras sous-cutané et 235 dans le bras intraveineux) et la réponse pathologique complète (soit 523 patientes, à savoir 260 dans le bras sous-cutané et 263 dans le bras intraveineux). La population en intention de traiter était composée de 591 patientes (soit 294 dans le bras sous-cutané et 297 dans le bras intraveineux). La durée médiane de suivi des patientes a été de 12 mois (soit 12,4 mois dans le bras sous-cutané et 12,2 mois dans le bras intraveineux).

La deuxième analyse a été réalisée dans le but d'étudier les critères secondaires de l'étude. La durée médiane de suivi des patientes a été de 20 mois (soit 20,4 mois dans le bras sous-cutané et 19,7 mois dans le bras intraveineux).

Au niveau du profil pharmacocinétique, le ratio de la moyenne géométrique des concentrations résiduelles était de 1,33 (IC90% : [1,24 ; 1,44]) ce qui signe la non-infériorité du trastuzumab par voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse. Des analyses de la concentration résiduelle en sous-groupes ont permis de démontrer que le poids des patientes n'influençaient pas les résultats ce qui confirme l'utilisation d'une dose unique de trastuzumab par voie sous-cutanée.

Au niveau de la réponse pathologique complète, il est de 45,4% (IC 95% [39,2% ; 51,7%]) pour les patientes du bras sous-cutané et de 40,7% (IC 95% [34,7% ; 46,9%]) pour les patientes du bras intraveineux. La différence absolue est de 4,7. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence des pCR étant de -4, la non-infériorité en termes d'efficacité, évaluée par la pCR, du trastuzumab par voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse a été démontrée.

Au niveau des critères pharmacocinétiques secondaires, plus de 97% des patientes a atteint une C_{min} > 20 µg/mM qui correspond à la valeur minimale pour laquelle le trastuzumab est efficace.

Au niveau des critères d'efficacité secondaires (survie sans évènement et survie globale), 13 patientes sur 260 dans le bras sous-cutané et 15 patientes sur 263 dans le bras intraveineux ont eu une rechute, une progression de la maladie ou un décès lors de la première analyse. A la seconde analyse, 85% des patientes n'ont pas présenté d'évènement. 7 patientes du bras sous-cutané et 12 patientes du bras intraveineux étaient décédées.

- **Tolérance :**

Au niveau de l'évaluation de la tolérance, la population étudiée est comparable en termes de durée d'exposition à la chimiothérapie et au trastuzumab et correspond aux patientes ayant reçu au moins une dose de trastuzumab sous-cutané ou intraveineux dans au moins une des phases de traitement, soit 595 patientes (297 patientes du bras sous-cutané et 298 patientes du bras intraveineux).

Les effets indésirables rapportés sont de 97,6% dans le bras sous-cutané (290 patientes sur 297) et de 94,6% dans le bras intraveineux (282 patientes sur 298). Plus d'effets indésirables hypertensifs et d'infections des plaies post-opératoires sont survenus dans le bras sous-cutané. Respectivement, 9,8% dans le bras sous-cutané par rapport à 4,7% dans le bras intraveineux et 3,0% dans le bras sous-cutané contre 1,7% dans le bras intraveineux.

Les effets indésirables les plus fréquents (alopécie, nausées, neutropénies, diarrhées) sont similaires dans les deux groupes et ont principalement été rapportés au cours du traitement néo-adjuvant. Les effets indésirables graves (infections, toxicité hématologique, affections cardiaques) sont plus nombreux dans le bras sous-cutané (21,5% soit 64 patientes sur 297 contre 14,1% soit 42 patientes sur 298). Cependant l'intensité des effets indésirables graves (grades 3 à 5) est similaire pour les deux bras (53,5% pour le bras sous-cutané et 52,3% pour le bras intraveineux).

Les arrêts de traitement liés à la survenue d'effets indésirables représentent 5,7% des patientes dans le bras sous-cutané contre 2,7% des patientes dans le bras intraveineux.

Concernant les décès, le pourcentage est similaire entre les deux bras. Il concerne 1,3% des participantes dans le bras sous-cutané et 0,7% des patientes dans le bras intraveineux.

47,8% des patientes appartenant au bras sous-cutané ont rapporté des réactions liées à l'administration du trastuzumab contre 37,2% des patientes recevant le trastuzumab par voie intraveineuse.

Contrairement à la durée d'injection sous-cutanée recommandée, à savoir 5 minutes, la durée moyenne d'administration du trastuzumab par voie sous-cutanée au cours de cette étude a été de 2,96 minutes.

Ces injections ont été plutôt bien tolérées, on note que 33 patientes sur 297 soit 11,1% ont présenté des réactions au site d'injection, d'intensité légère (grade 1).

- **Immunogénicité :**

Afin d'étudier l'immunogénicité, des échantillons ont été prélevés sur les patientes au moment de l'inclusion, à J1 des cycles 2 et 5 (phase néo-adjuvante), 13 et 18 (phase adjuvante) ainsi qu'après la dernière administration de trastuzumab aux mois 3, 6, 12, 18, 24.

Lors de l'inclusion, 16 patientes sur 290 pour le bras sous-cutané contre 18 patientes sur 291 (soit 5,5% et 6,2% respectivement) présentaient des Ac anti-trastuzumab. 7 patientes de chaque bras n'ont pas eu de prélèvement à l'inclusion.

Lors de la deuxième analyse, 2 patientes de chaque groupe n'ayant pas eu de prélèvement, 43 patientes sur 295 pour le bras sous-cutané contre 21 patientes sur 296 pour le bras intraveineux, soit respectivement 14,6% et 7,1% présentaient des Ac anti-trastuzumab. 4 patientes du bras sous-cutané et 2 patientes du bras intraveineux ont développé des Ac neutralisants.

Concernant les Ac anti-rHuPH20, ils ont été retrouvés chez 7,6% des patientes du bras sous-cutané (soit 22 patientes sur 290) au moment de l'inclusion et chez 16,3% (soit 48 patientes sur 295) des patientes lors de la deuxième analyse. Personne n'a développé d'Ac neutralisants.

Notons que nous ne connaissons pas la conséquence clinique de la présence d'Ac anti-rHuPH20 mais que le profil pharmacocinétique, l'efficacité (évaluée par la pCR) et la tolérance du trastuzumab ne semble pas en dépendre.

- **Conclusion :**

En termes de profil pharmacocinétique et d'efficacité, l'administration sous-cutanée pendant 5 minutes d'une dose fixe de 600 mg pour 5 mL toutes les 3 semaines, démontre une non-infériorité par rapport à une administration intraveineuse standard de trastuzumab. Aucune dose de charge n'est nécessaire contrairement à la voie intraveineuse. La médiane de la durée du temps de réponse au traitement était de 6 semaines dans les 2 bras.

Les patientes vont continuer à être suivies jusqu'à 2 ans après la fin du traitement.

La présence d'Ac anti-trastuzumab et anti-rHuPH20 dans les deux bras n'a eu aucun impact sur le profil pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du traitement.

La préférence des patientes pour l'administration du trastuzumab par voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse sera évaluée au cours de l'étude PrefHer.

5.2.9.3. Etude prefHer : Préférences des patientes pour l'administration sous-cutanée de trastuzumab versus l'administration conventionnelle intraveineuse dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2 positif

PrefHer est une étude de phase 2, internationale, multicentrique, ouverte et randomisée, évaluant la préférence des patientes pour l'administration sous-cutanée (en flacon ou à l'aide du dispositif à usage unique) par rapport à l'administration intraveineuse. Cette étude a été réalisée en intention de traiter. (79) (80)

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la proportion de patientes ayant une préférence pour la voie sous-cutanée par deux entretiens téléphoniques. Le premier appel avait lieu avant le début des injections et jugeait des facteurs pouvant influencer la préférence pour une voie d'administration par rapport à une autre. Il devait durer environ 15 minutes et consistait en 37 questions concernant le

traitement néo-adjuvant (types de chimiothérapies, attentes de la voie sous-cutanée par rapport à la voie conventionnelle IV). Le second et dernier appel était réalisé à la fin des 8 cycles, après la période de cross-over, afin de déterminer la préférence finale des patientes entre les deux voies d'administration ainsi que la puissance et les raisons de cette préférence. Il devait durer environ 25 minutes et consistait en 61 questions concernant le type d'accès veineux, les éventuels problèmes rencontrés, l'utilisation du dispositif d'injection unique, le temps de transport dans le centre médical, les relations avec le personnel soignant.

Les objectifs secondaires étudiés ont été les suivants : la sécurité, la tolérance, la survie sans évènement, et l'immunogénicité dans la cohorte utilisant le dispositif d'injection unique ; la satisfaction des professionnels de santé ainsi que le gain de perçu par ces derniers grâce aux injections sous-cutanées de trastuzumab.

Les patientes éligibles à l'étude devaient être âgées d'au moins 18 ans et être atteintes d'un cancer du sein HER2 positif précoce, non métastatique. Elles devaient présenter un score d'ECOG de 0 ou 1, une FEVG > 55% avant la première injection de trastuzumab. Un traitement par radiothérapie ou hormonothérapie était autorisé. Les patientes pouvaient déjà avoir reçu un traitement par trastuzumab (non de novo) ou en être naïves (de novo).

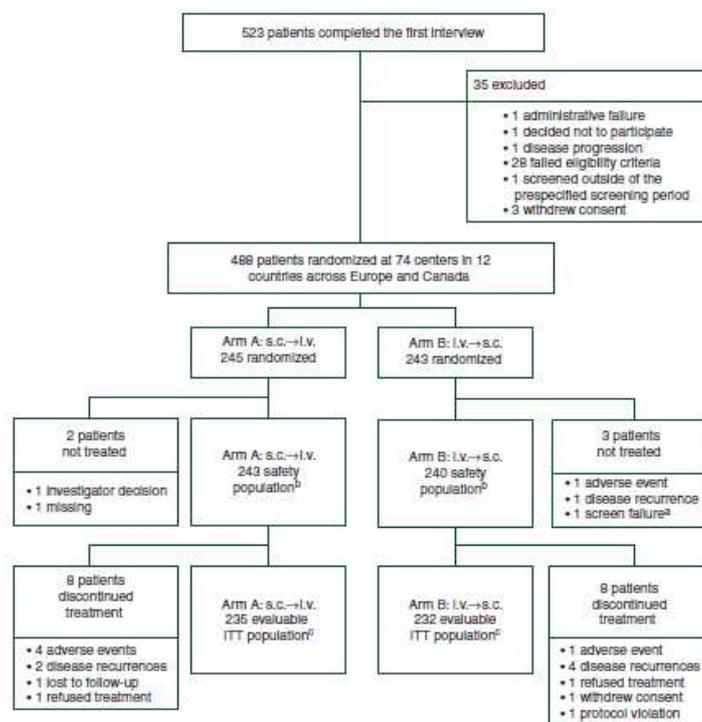


Figure 1. Trial profile. ^aPatient was screened and randomized but was later found to have a left ventricular ejection fraction of 53%. No treatment was given on trial. ^bPatients who received at least one dose of study treatment. ^cPatients who received at least one dose of s.c. trastuzumab and i.v. trastuzumab and completed PINT1 and the primary endpoint question in PINT2. ITT, intention-to-treat; i.v., intravenous; PINT, patient interview; s.c., subcutaneous

Figure 15 : Randomisation des patientes d'après l'étude PrefHer, X.PIVOT-Annal of oncology 2014

Du 27/10/2011 au 3/12/2012, 488 patientes ont été randomisées dans 74 centres de 12 pays à travers l'Europe et le Canada. 483 patientes ont pu participer à l'étude et être réparties en deux cohortes (1 :1). La première cohorte a reçu du trastuzumab par voie sous-cutanée à l'aide d'un dispositif d'injection unique tandis que la deuxième cohorte a reçu le trastuzumab par voie sous-cutanée avec une seringue manuelle. Chaque cohorte a été divisée en deux bras pour recevoir, toutes les 3 semaines, 4 cycles de trastuzumab SC (600 mg/5mL en 5 minutes environ) puis 4 cycles de trastuzumab IV (8 mg/kg pour la dose de charge en 90 minutes et 6 mg/kg pour les doses d'entretien en 30 à 60 minutes) et inversement. A la fin de la période de cross-over, les patientes recevaient encore 10 cycles de trastuzumab (par voie SC pour la cohorte utilisant le dispositif d'administration unique et par voie IV pour la cohorte utilisant la seringue manuelle).

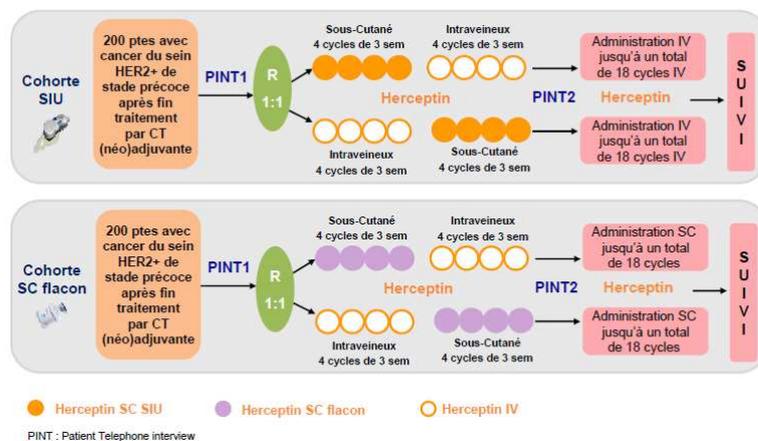


Figure 16 : Design de l'étude PrefHerd'après « soirée thématique régionale à destination des soignants », IRFC, Oncologie

Le bras recevant d'abord du trastuzumab sous-cutané puis du trastuzumab intraveineux était composé de 243 patientes contre 240 dans le bras recevant d'abord du trastuzumab intraveineux puis du trastuzumab sous-cutané.

24 patientes traitées n'ont pas pu recevoir les 8 cycles de trastuzumab durant la période de cross-over. Parmi ces 24 patientes, 8 ont quand même reçu du trastuzumab via les deux modes d'administrations et ont donc été appelés après la période de cross-over. Par conséquent, la population en intention de traiter de l'étude était répartie en 235 patientes recevant d'abord du trastuzumab par voie sous-cutanée puis par voie intraveineuse et de 232 patientes recevant du trastuzumab d'abord par voie intraveineuse puis par voie sous-cutanée.

- **Le dispositif d'injection unique :**

Le dispositif d'injection unique consiste en un dispositif pré-rempli, contenant du trastuzumab sous-cutané, à placer sur la cuisse, et qui délivre la dose automatiquement lorsque la patiente appuie sur

un bouton presseur. Le profil pharmacocinétique et la sécurité de ce dispositif sont comparables à la seringue manuelle. (81)



Figure 17 : Dispositif d'injection à usage unique utilisé par la cohorte 1

- **Préférences des patientes :**

	Voie sous-cutanée	Voie intraveineuse	Pas de préférence
Bras SC→IV	89,8%	8,9%	1,3%
N=235	211	21	3
Bras IV→SC	87,9%	10,3%	1,7%
N=232	204	24	4
Total	88,9%	9,6%	1,5%
N=467	415	45	7

Tableau 14: Préférence des patientes pour le type de voie d'administration, IC à 95%

Les résultats sont comparables dans les deux bras. La puissance de préférence pour la voie sous-cutanée était « très forte » pour 64,9% des patientes, « assez forte » pour 17,3% des patientes et « pas vraiment forte » pour 6,6% des patientes. Concernant la voie intraveineuse, 5,1% des patientes la préféraient de manière « très forte », 2,1% de manière « assez forte » et 2,4% de manière « pas vraiment forte ».

Puissance de préférence	Voie sous-cutanée	Voie intraveineuse
Très importante	64,9%	5,1%
Assez importante	17,3%	2,1%
Peu importante	6,6%	2,4%

Tableau 15 : Puissance de préférence des patientes pour une des deux voies d'administration, IC à 95%

Le gain de temps, de moindres douleurs/inconfort, la facilité d'utilisation, le confort du patient et le moindre stress provoqué par l'injection semblaient être les deux principales raisons orientant vers une préférence pour la voie sous-cutanée.

Concernant les professionnels de santé, sur 235 interrogés, 77% estimaient préférer les administrations sous-cutanées versus 3% pour les administrations intraveineuses. 20% disaient ne pas avoir de préférence pour une voie plutôt qu'une autre.

- **Conclusion :**

Les résultats de cette étude montrent une préférence des patientes pour la voie sous-cutanée, quel que soit le dispositif d'administration, avec le gain de temps comme raison principale de cette préférence. Le développement du dispositif d'injection à usage unique est intéressant pour une éventuelle auto-administration à domicile.

Le personnel soignant semble être également satisfait des administrations par voie sous-cutanée.

Le trastuzumab par voie sous-cutanée semble donc être avantageux autant pour les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif et pour les professionnels de santé.

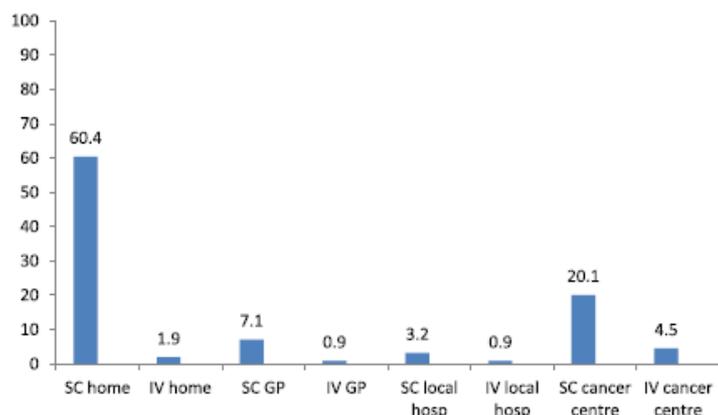


Figure 18 : Réponses des patientes sur leur préférence dans un scénario hypothétique d'une future méthode d'administration du trastuzumab :

Le communiqué de presse du laboratoire Roche®, présenté au congrès européen sur le cancer le 30/09/2013, présente les données issues de l'étude PrefHer. Ces données indiquent la préférence des patientes pour la nouvelle formulation sous-cutanée de l'Herceptin® (homologuée par l'Union Européenne) ainsi que l'économie des ressources qui pourrait être réalisée au sein des hôpitaux européens.

La formulation sous-cutanée de l'Herceptin® est préférée aussi bien des patientes que des professionnels de santé. Elle permet de réduire le temps nécessaire à l'équipe soignante (médecins, pharmaciens, infirmiers) pour administrer le traitement ainsi que le temps que les patientes passent dans les centres de santé pour recevoir le traitement. La majorité des patientes (92%) expliquent également cette préférence par le caractère moins invasif de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse avec moins de douleurs et d'irritations.

Ce gain de temps précieux réalisé pourrait contribuer à améliorer l'efficacité des établissements de santé. En effet, dans l'étude PrefHer, l'administration de l'Herceptin® par voie sous-cutanée a permis de réduire de moitié le temps passé par les patientes en salle de chimiothérapies. Cela se traduit par de potentielles économies en termes de capacité et de ressources pour les hôpitaux et le personnel soignant.

Parallèlement à l'étude PrefHer, une sous étude ergonomique a été menée dans le but de recueillir des données sur le temps consacré par l'équipe soignante aux activités liées aux séances de traitement de chaque patiente. Ce temps d'intervention est calculé par patiente, en additionnant les temps moyens par tâches lorsque l'Herceptin® est administré par voie IV et par voie SC via le dispositif d'injection à usage unique ou via la seringue manuelle.

Les résultats sont présentés ci-dessous, pour la France, la Suisse, le Danemark et l'Italie. (82)

Comparaison entre les groupes de la sous-étude ergonomique	Dispositif d'injection à usage unique	Seringue manuelle
Temps «actif» des professionnels de santé (SC comparé à IV)	Les réductions du temps moyen des professionnels de santé sont comprises entre 16% et 36% pour les dispositifs d'injection à usage unique par rapport à la voie IV. (Suisse-France)	Les réductions du temps moyen des professionnels de santé sont comprises entre 21% et 52% pour les seringues manuelles par rapport à la voie IV. (Danemark-France)
Durée du séjour de la patiente dans le fauteuil	Les réductions relatives du temps moyen passé dans le fauteuil sont comprises entre 65% et 68% pour les dispositifs d'injection à usage unique par rapport à la voie IV. (Suisse/Danemark-France)	Les réductions relatives du temps moyen passé dans le fauteuil sont comprises entre 58% et 79% pour les seringues manuelles par rapport à la voie IV. (France/Italie-Danemark)

Tableau 16: Comparaison du gain de temps des professionnels de santé et des patientes par l'utilisation de la formulation sous-cutanée avec le dispositif d'injection à usage unique et la seringue manuelle d'après le communiqué de presse de Roche 2013

L'administration de l'Herceptin® sous-cutanée permet un gain de temps pour les professionnels de santé et pour les patientes. Cette économie de temps réalisée est plus importante avec la seringue manuelle qu'avec le dispositif d'injection à usage unique.

Pays	Temps moyen des professionnels de santé (mn)			Temps moyen des professionnels de santé extrapolé (18 cycles, heures)			Temps moyen passé dans le fauteuil		
	IV	SC manuelle	IV-SC	IV	SC manuelle	IV-SC	IV	SC manuelle	IV-SC
Danemark	24,0	18,9	5,1 (21%)	7,2	5,7	1,5	70,9	15,1	55,8 (79%)
France	29,9	14,2	15,7 (53%)	9,0	4,2	4,8	84,0	34,9	49,1 (58%)
Italie	22,7	13,5	9,2 (41%)	6,7	4,1	2,6	64,1	23,8	40,3 (63%)
Suisse	28,7	19,7	9,0 (31,4%)	8,6	5,9	2,7	109,8	31,2	78,6 (72%)

Tableau 17 : Comparaison du temps moyen consacré à l'administration du trastuzumab par les professionnels de santé et du temps passé au fauteuil par les patientes en fonction de la voie d'administration d'après le communiqué de presse de ROCHE 2013

C'est en France que l'économie de temps pour les professionnels de santé est la plus importante. Le passage de l'administration IV à l'administration SC manuelle permet de diviser le temps qui est consacré à cette tâche par les professionnels de santé par deux. Il en est de même pour le temps passé dans le fauteuil par les patientes. Par extrapolation sur l'ensemble du traitement et le nombre de patientes, ce gain de temps précieux permettra à l'équipe soignante de réaliser d'autres tâches. D'autre part, la libération des fauteuils pourra permettre de prendre en charge plus de patientes ou de les mobiliser pour d'autres activités.

La différence avec les autres pays peut s'expliquer par des équipes moins formées ou avec moins d'expérience, des suivis moins importants au niveau hospitaliers (et peut être plus important en ambulatoire).

5.2.9.4. Etude « temps et mouvements » : gain de temps avec le trastuzumab sous-cutané versus le trastuzumab intraveineux

Cette étude d'observation multinationale et multicentrique est réalisée à partir de l'étude PrefHer. Deux types de données concernant le temps ont été observés, entre Décembre 2011 et Septembre 2013, par rapport à l'administration intraveineuse, sous-cutanée avec le système d'injection unique et via une seringue manuelle, à savoir le temps « fauteuil patient » (temps que le patient passe sur le fauteuil d'injection entre le moment où il arrive et celui où il repart) et le temps « actif professionnels de santé » (c'est-à-dire tout type de professionnel de santé impliqué dans le processus de l'administration sous-cutanée ou intraveineuse de trastuzumab). (83)

Tâches	IV	SC
Tâches réalisées par la pharmacie		
Collecte du trastuzumab et des consommables à la pharmacie	×	× ¹
Reconstitution du trastuzumab IV à la pharmacie	×	
Préparation des poches de trastuzumab/SIU à la pharmacie	×	×
Tâches réalisées en salle de traitement		
Installation de l'accès périphérique	×	×
Administration de la pré-médication	×	×
Apporter la poche de perfusion au fauteuil du patient	× ²	
Initiation de la perfusion	×	
Vérification du SIU/apport au fauteuil du patient		×
Injection		×
Surveillance de la perfusion	×	
Débrancher la ligne de perfusion/rinçage/disposition du matériel	×	
Disposition du SIU		×
Surveillance post-perfusion	×	×

1 : Inclus la vérification du fonctionnement du SIU en France 2 : Non demandé en France SIU : système d'injection unique

Tableau 18 : Liste des tâches observées, d'après l'étude « temps et mouvements de Cock.E et al. St. Gallen 2013 »

L'administration sous-cutanée du trastuzumab avec le système d'injection à usage unique permet une diminution du temps « fauteuil patient » par rapport à l'administration intraveineuse (jusqu'à 5 fois plus rapide). De plus, l'utilisation du système d'injection à usage unique en sous-cutané permet un gain de temps « actif » pour les professionnels de santé, qui pour certains, pourrait encore être amélioré avec de l'expérience. Ce gain de temps permis par les injections sous-cutanées de trastuzumab via le dispositif d'injection à usage unique, à la fois pour les professionnels de santé que pour l'occupation des fauteuils par les patientes pourrait accroître l'efficacité des centres hospitaliers et du personnel médical impliqué.

5.2.9.5. Etude safeHer : suivi de la tolérance et de la sécurité d'emploi

SafeHer est une étude internationale de phase 3, multicentrique, non randomisée réalisée en ouvert chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif opérable.

L'objectif principal est d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du trastuzumab administré par voie sous-cutanée soit de manière assistée soit par les patientes elles-mêmes. Les objectifs secondaires étudiés en termes d'efficacité sont la survie sans évènement et la survie globale, la satisfaction des patientes vis-à-vis du dispositif d'injection à usage unique ainsi que l'immunogénicité du trastuzumab sous forme sous-cutanée et de la hyaluronisade rHuPH20.

Les critères d'inclusion mentionnent un âge supérieur à 18 ans, la présence d'un carcinome HER 2 positif, infiltrant non métastatique, avec atteinte ou non des ganglions, et une FEVG supérieure ou égale à 55%. 2500 patientes sont prévues pour participer à cette étude. Les inclusions ont commencé en Mai 2012 et l'étude s'achèvera en Mars 2020.

Les patientes sont partagées en deux cohortes A et B selon le choix de l'investigateur et recevront jusqu'à 18 cycles de trastuzumab par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines. Les patientes de la cohorte A recevront une dose fixe de 600 mg de trastuzumab sous-cutané. L'injection se fera dans la cuisse via une seringue et durera environ 2,5 minutes. Les patientes de la cohorte B recevront la même dose de trastuzumab sous-cutané. L'injection quant à elle aura également lieu dans la cuisse mais sera plus longue, environ 5 minutes et se fera à l'aide du système d'injection à usage unique. Après deux administrations, les patientes qui le souhaitent pourront réaliser elles-mêmes leurs injections avec le dispositif. (84)

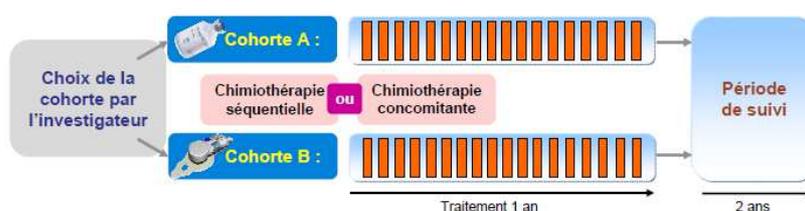


Figure 19 : Design de l'étude SafeHer

5.2.9.6. Etude Metaspher

Metaspher est une étude de phase 3 multicentrique et randomisée, réalisée en ouvert chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif métastatique et répondant à un traitement de première ligne par trastuzumab intraveineux pendant au moins 3 ans, puis traitées par du trastuzumab sous-cutané.

L'objectif principal de l'étude est de déterminer la préférence des patientes vis-à-vis de la voie d'administration du trastuzumab. Elle est réalisée sur 200 patientes réparties dans 70 centres. Les

inclusions ont eu lieu de Mai 2013 à Avril 2014. La dernière visite de la dernière patiente est prévue fin Mai 2018.

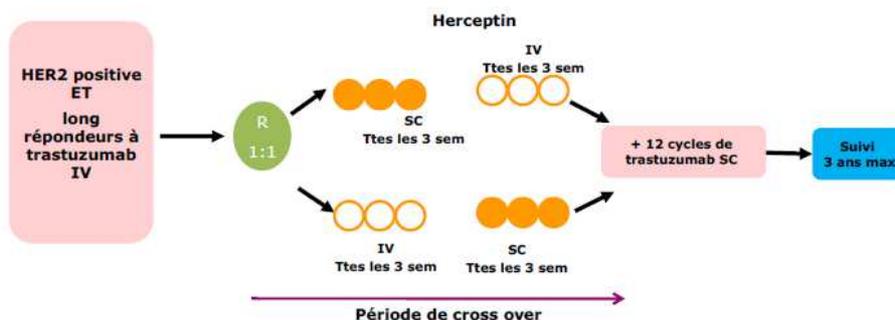


Figure 20 : Design de l'étude Metaspher

Toutes les patientes recevront 18 cycles de trastuzumab dont 15 cycles de trastuzumab sous-cutané et 3 cycles de trastuzumab intraveineux. Le bras A recevra d'abord 3 cycles de trastuzumab par voie sous-cutanée à la dose de 600 mg/5 mL pendant environ 2 à 5 minutes ; puis 3 cycles de trastuzumab par voie intraveineuse à la dose de 6 mg/kg ; puis 12 cycles de trastuzumab sous-cutané à la dose de 600 mg/5 mL pendant environ 2 à 5 minutes. Le bras B commencera par recevoir 3 cycles de trastuzumab par voie intraveineuse à la dose de 6 mg/kg ; puis 3 cycles de trastuzumab par voie sous-cutanée à la dose de 600 mg/5 mL pendant environ 2 à 5 minutes ; puis 12 cycles de trastuzumab sous-cutané à la dose de 600 mg/5 mL pendant environ 2 à 5 minutes.

5.2.9.7. Plans d'études : état des lieux du plan de développement de l'Herceptin® sous-cutané

Le plan de développement du trastuzumab par voie sous-cutanée est toujours en cours. En effet, la phase de suivi de l'essai HannaH n'étant pas terminée, les résultats concernant la survie sans événement et la survie globale étudiées dans les objectifs secondaires seront disponibles à la fin de la période de suivi de 24 mois pour toutes les patientes.

Concernant la commercialisation de l'Herceptin® sous-cutanée, les études d'un système d'injection à usage unique sont toujours en cours. L'étude de phase 1 BO25532 a démontré que les AUC de J0 à J21 et les Cmax du trastuzumab administré par voie sous-cutanée étaient comparables entre la seringue manuelle et le système d'injection à usage unique. (81)

L'étude PrefHer a quant à elle démontré une préférence des patientes et des professionnels de santé pour la voie sous-cutanée peu importe le dispositif d'administration.

Deux études sont toujours en cours, à savoir, l'étude SafeHer qui évalue la tolérance et la sécurité d'emploi du trastuzumab sous-cutané, et l'étude Metaspher qui évalue la préférence des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique pour la voie sous-cutanée ainsi que leur qualité de vie, mais également la préférence et l'expérience des professionnels de santé concernés pour les deux types de voies d'administration.

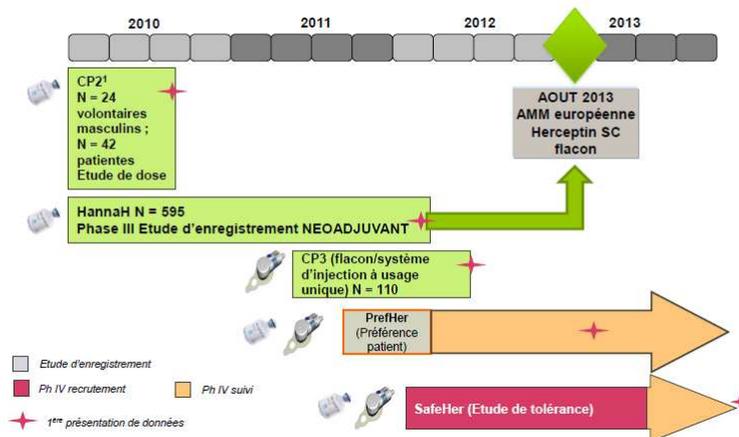


Figure 21 : Plan de développement clinique du trastuzumab SC_d'après la soirée thématique régionale à destination des soignants dans la prise en charge du cancer du sein par le Dr Bazan

Le développement des nouvelles voies d'administration permet d'améliorer le confort et la qualité de vie des patientes grâce à une prise simplifiée des traitements. La voie orale leur permet une administration rapide et facile à domicile. De plus, ces traitements sont pour la plupart disponibles en officines et donc à proximité des patientes. La voie orale est moins coûteuse que la voie intraveineuse car elle ne requière pas la présence de personnel soignant, de soins complémentaires nécessaires à l'administration ou encore d'hospitalisations.

La mise sur le marché de l'Herceptin® auto-injectable va permettre de révolutionner encore un peu plus la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+. La formulation sous-cutanée permet, comme la voie orale, une administration rapide et simplifiée par rapport à la voie intraveineuse. A terme, elle a pour but de permettre une auto-administration à domicile par les patientes elles-mêmes avec le développement du dispositif d'injection à usage unique.

En termes de coûts, des économies pourraient être réalisées. Au niveau des établissements de santé, des gains de temps seraient à observer à la fois pour le personnel soignant et les patientes. En effet, l'administration sous-cutanée est plus rapide que l'administration intraveineuse. L'équipe médicale passe donc moins de temps à préparer les patientes à recevoir le traitement et en conséquence, les patientes passent moins de temps au fauteuil. L'élaboration de seringues pré-remplies ou d'un dispositif d'injection à usage unique permettrait également d'économiser du temps sur la préparation du médicament.

La dernière partie de ce travail est consacrée à l'exemple d'une étude pharmaco-économique comparant l'utilisation du trastuzumab par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée.

5.3 L'étude d'un exemple : l'Herceptin® sous-cutanée : une mini révolution ?

Une étude pharmaco-économique a été réalisée en 2012 à l'Institut Bergonié (3) (établissement privé participant au service public hospitalier et membre de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer), et avait pour but d'évaluer à la fois les gains de temps (patients, médicaux et para-médicaux) et financiers dans la prise en charge du cancer du sein suite à l'arrivée du trastuzumab par voie sous-cutanée. Les résultats ont été obtenus par extrapolation de la voie intraveineuse.

Pour cela, la prise en charge a été divisée en plusieurs étapes : la prescription médicale à l'aide du logiciel informatique ; sa validation pharmaceutique informatique ; la préparation du médicament par les préparateurs (comprenant la sortie des étiquettes, la saisie sur le logiciel informatique, la fabrication, l'étiquetage des poches, leur vérification et leur libération) ; le transport du médicament de l'URCC à l'hôpital de jour par les coursiers ; la préparation des patientes par l'infirmière avant l'administration du médicament ; la perfusion et le « débranchement » des patientes à la fin de la perfusion.

Ces étapes ont été chronométrées pour la voie intraveineuse chez 8 patientes recevant une dose de charge et 8 patientes recevant une dose d'entretien et également chez 8 patientes pour la voie sous-cutanée.

Le gain de temps a été divisé en 3 catégories :

- Le « temps de travail effectif du personnel » qui correspond au temps de travail minimal de chaque professionnel médical et paramédical impliqué dans l'une des étapes d'administration du trastuzumab.
- Le « temps d'occupation du fauteuil » qui correspond au temps de présence du patient à l'hôpital du moment de sa prescription à la fin de l'administration du médicament.
- Le « temps d'attente du patient » qui correspond à la durée d'attente du patient du moment de sa prescription à la fin de l'administration du médicament.

Le gain de temps a été étudié à partir du temps moyen passé pour chaque étape sur le nombre total d'injections de trastuzumab par voie intraveineuse sur l'année 2012. L'hypothèse que toutes les patientes traitées par voie intraveineuse passeraient à la voie sous-cutanée a été posée pour calculer le temps annuel passé pour cette voie d'administration.

Le gain financier permis par la voie sous-cutanée a été calculé à partir du « gain de temps de travail effectif » et du coût horaire du personnel.

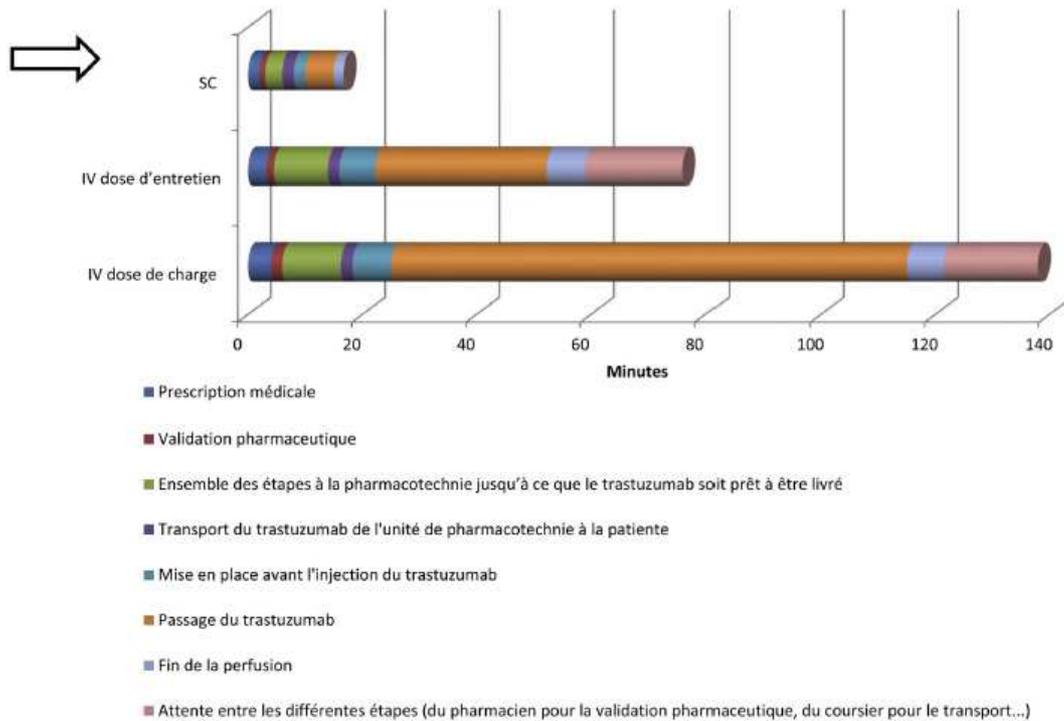


Figure 22 : Temps nécessaire pour chaque étape liée à l'administration de trastuzumab d'après l'étude pharmaco-économique de V.Lieutenant, 2015

On note que l'administration sous-cutanée permet une réduction de 77% du temps par rapport à la voie intraveineuse lors de la dose de charge et de 58% lors de la dose d'entretien. Les raisons principales sont la courte durée d'administration du trastuzumab par voie sous-cutanée (5 minutes contre 30 à 90 minutes pour la voie intraveineuse) et sa fabrication plus rapide. Cela explique donc la diminution du « temps d'occupation du fauteuil » par les patientes. A cela s'ajoutent également la réduction du temps de mise en place du patient ainsi que sa désinstallation au fauteuil et celle correspondant à la pharmacotechnie.

Le temps nécessaire à chaque étape pour l'administration du trastuzumab a été calculé sur l'année 2012 dans le but d'évaluer l'impact de la voie sous-cutanée aussi bien au niveau de l'établissement de soins que sur le temps de travail du personnel impliqué. Ces calculs ont été réalisés sur 276 patientes ce qui représentent 2497 injections de trastuzumab intraveineux soient 2307 doses d'entretien et 190 doses de charge.

	Trastuzumab IV dose de charge (en minutes)	Trastuzumab IV dose d'entretien (en minutes)	Trastuzumab SC (en minutes)	Gain de temps potentiel par rapport à la dose de charge (en minutes)	Gain de temps potentiel par rapport à la dose d'entretien (en minutes)
Prescription médicale	4	3,25	2	2	1,25
Validation pharmaceutique	2	1,25	1	1	0,25
Ensemble des étapes à la pharmacotechnie jusqu'à ce que le trastuzumab soit prêt à être livré	10,25	9,5	3	7,25	6,5
Transport du trastuzumab de l'unité de pharmacotechnie à la patiente	2	2	2	0	0
Mise en place avant l'injection du trastuzumab	6,75	6,25	2	4,75	4,25
Passage du trastuzumab	90	30	5	85	25
Fin de la perfusion	6,5	6,75	1,75	4,75	5
Attente entre les différentes étapes (du pharmacien pour la validation pharmaceutique, du coursier pour le transport...)	16,5	17	15,75	0,75	1,25
Total	138	76	32,5	105,5	43,5

Tableau 19: Temps passé à l'hôpital par les patientes pour chaque étape de l'administration de trastuzumab d'après l'étude pharmaco-économique de V.Lieutenant, 2015

	Trastuzumab IV (en heures)	Trastuzumab SC (en heures)	Gain de temps potentiel (en heures)
Prescription médicale	137,63	83,23	54,40
Validation pharmaceutique	54,40	41,62	12,78
Ensemble des étapes à la pharmacotechnie jusqu'à ce que le trastuzumab soit prêt à être livré	397,73	124,86	272,87
Transport du trastuzumab de l'unité de pharmacotechnie à la patiente	83,23	83,23	0
Mise en place avant l'injection du trastuzumab	261,69	83,23	178,46
Passage du trastuzumab	1438,50	208,08	Pas de gain direct
Fin de la perfusion	280,12	72,83	207,29
Total	2653,30	697,08	1956,22

Tableau 20 : Temps annuel passé par le personnel (para)médical pour chaque étape de l'administration de trastuzumab pour les voies intraveineuse et sous-cutanée d'après l'étude pharmaco-économique de V.Lieutenant, 2015

Toutes professions confondues, le temps annuel en personnel nécessaire pour les administrations intraveineuses de trastuzumab représentent un total de 2653 heures contre 697 heures pour les administrations sous-cutanées.

Ce sont les infirmiers et les préparateurs en pharmacie qui sont les plus concernés par ce gain « de temps de travail effectif », avec, respectivement, un gain de 178 heures et de 273 heures par année.

Pour les préparateurs, la voie intraveineuse signifie une reconstitution puis une dilution du médicament dans le soluté de perfusion alors que la voie sous-cutanée ne demande qu'une simple remise en seringue. Pour les infirmiers, la voie-cutanée ne nécessite pas de branchement et de

débranchement particulier contrairement à la voie intraveineuse. Cependant, ils doivent être présents aux côtés des patientes pendant toute la durée de l'injection sous-cutanée (5 minutes).

Prix en euros HT	Prix du matériel Voie intraveineuse	Prix du matériel Voie sous-cutanée	Prix du matériel commun par voie intraveineuse pour une polychimiothérapie
Set de pose de la perfusion	2,7238		2,7238
Aiguille de Hubert sécurisée	3,228		3,228
NaCl 250 mL	0,684		
Duoperf	2,58		
Perfuseur site Y	0,42		0,42
Pochon de rinçage de 50 mL NaCl 0,9 %	0,6228		
Set de débranchement	2,7		2,7
Robinet 3 voies luer lock	0,213		0,213
Seringue 30 mL luer lock pour la préparation	0,408		
Aiguille 18G pour préparation	0,072	0,072	0,072
Seringue 10 mL luer lock pour préparation		0,1289	0,1289
Bouchon		0,12	0,12
Aiguille pour SC 23G		0,0178	0,0178
Total pour une injection	13,6516	0,3387	9,6235
Total sur l'année 2012	34 088 euros	708 euros	3917 euros

Tableau 21 : Coûts annuels (2012) des consommables pour l'injection de trastuzumab selon la voie d'administration d'après l'étude pharmaco-économique de V.Lieutenant, 2015

Lorsqu'on regarde le coût annuel des consommables pour chaque voie d'administration, on s'aperçoit que la véritable économie est réalisée à ce niveau. En effet, quand le prix d'une injection sous-cutanée est d'environ 34 centimes d'euros, celui pour une injection intraveineuse est multiplié par plus de 40 avec presque 14 euros. Cela représente une diminution de 97,5% des dépenses liées aux consommables.

En partant du principe que le trastuzumab peut être associé à d'autres chimiothérapies et que certains consommables seront donc communs, le budget consommable pour l'année 2012 est de 86%. Le retrait de la chambre implantable plus précocement pourrait également impacter sur le coût.

Les étapes ont été chronométrées en un temps idéal, c'est-à-dire avec un déroulement optimal sans interruption. Cela pourra varier d'un établissement de soins à un autre, notamment en fonction des équipements aussi bien informatique que médicaux et de la sollicitation du personnel. De plus, certaines patientes ne pourront ou ne voudront pas bénéficier de la voie sous-cutanée.

Le gain de temps infirmiers et préparateurs pourrait servir à d'autres activités ou à augmenter le rendement journalier des activités actuelles (gestion des stocks à la pharmacie, préparations de médicaments anticancéreux, ...).

De plus, l'administration du trastuzumab par voie sous-cutanée présente un réel intérêt à différents niveaux : une meilleure anticipation des séances d'administration des médicaments avec la préparation des seringues la veille des injections, la préparation des salles et des fauteuils dédiés à la voie sous-cutanée en Hôpital De Jour (HDJ) ; ainsi qu'une amélioration du confort des patientes qui passent beaucoup moins de temps à l'hôpital. En effet, les patientes gagnent 1 heure 45 minutes par rapport à la voie intraveineuse en dose de charge et 42 minutes en dose d'entretien.

La délocalisation d'un préparateur en HDJ pour préparer les seringues d'injection permettrait également de gagner du temps au niveau du transport des chimiothérapies et ce dernier pourrait également en préparer à l'avance. Cependant, la conservation n'est actuellement que de 48 heures entre +2°C et +8°C.

Les études en cours sur un système d'injection à usage unique laissent imaginer une autre économie de temps, en personnel car il n'y aurait plus besoin de préparer les seringues, et financier (transport, personnel paramédical) car les patientes auraient la possibilité de réaliser les injections elles-mêmes et à domicile. Grâce à une simplification de la prise en charge, le confort et la qualité de vie des patientes en seraient davantage améliorés.

La voie sous-cutanée révolutionne la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cette simplification a des conséquences à différents niveaux. Les systèmes de soins et notamment les Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) ont besoin de s'adapter, tant à la gestion du personnel, de ses activités et des équipements (unité de pharmacotechnie, protocoles de prescription

des chimiothérapies) qu'aux niveaux des stocks de médicaments (il faut ajouter la voie sous-cutanée à la voie intraveineuse et envisager l'arrivée de biosimilaires).

5. DISCUSSION

Le développement de la prise en charge ambulatoire est nécessaire au vu de l'augmentation croissante de l'incidence des cancers en France. Elle permettrait de faire face aux tensions relatives à l'offre de soins et apporterait pour un certain nombre de patients un réel bénéfice sur la prise en charge en termes de qualité de vie et de confort. Cependant, les nouvelles voies d'administration dans la prise en charge ambulatoire sont-elles un espoir réel ou sont-elles freinées par de nombreux doutes ?

Le développement de l'Herceptin® administrée voie sous-cutanée apparaît comme une révolution de la prise en charge en offrant aux patientes la possibilité de réaliser leur chimiothérapie à domicile et par elles-mêmes. Le système d'injection à usage unique promet une facilité et une rapidité d'utilisation. Cependant, le laboratoire Roche® rencontre actuellement des problèmes techniques quant au développement de ce dispositif. La formulation de seringues pré-remplies serait une alternative intéressante mais là aussi, des interrogations demeurent. En effet, l'existence de ces seringues prêtes à l'emploi pourrait orienter la prescription vers une prise en charge majoritairement à domicile.

Hors, certains établissements de santé sont réticents à cette hypothèse pour plusieurs raisons :

- D'une part, cela diminuerait leur tarification qui est liée à leur activité. L'effet « pervers » de la T2A n'incite donc pas les établissements prescripteurs à externaliser la prise en charge ce qui engendre une première limite à la prise en charge ambulatoire des patients cancéreux.
- D'autre part, les professionnels de santé hospitaliers devront également répondre aux demandes des professionnels de ville et donc consacrer une partie de leur temps à l'activité de coordination nécessaire qui en découlerait. L'activité de l'établissement serait donc augmentée sans qu'une rémunération ne soit perçue pour autant.

Enfin, le trastuzumab possède une double indication « traitement adjuvant » et « traitement métastatique ».

- En situation adjuvante, il y a en général 3 administrations (voire 6) en association à la chimiothérapie puis 14 administrations (éventuellement 11), à raison d'une administration toutes les 3 semaines où l'Herceptin® est administrée seule. Ce sont sur ces 14 administrations où la demande des patientes est la plus fréquente pour être traitées à domicile. Le bénéfice en terme de qualité de vie pour les patientes et de coûts pour la société serait le plus important. Pour cela il faut que la coordination ville-hôpital fonctionne bien ce qui nécessite la mise en place de professionnels dédiés à la coordination. Certains établissements évoquent toujours la « fuite » d'une partie de leur activité en ville et y sont réticents malgré une surcharge du nombre de patients dans les hôpitaux de jour de cancérologie.

- En situation métastatique, l'Herceptin® est le plus souvent associé à d'autres traitements qui peuvent nécessiter une prise en charge hospitalière (pose de chambre implantable en établissement de santé, perfusions intraveineuses de médicaments cytotoxiques, radiothérapie). Dans ce cas la voie sous cutanée permet uniquement un gain de temps pour les patientes, les préparateurs en pharmacie et les infirmières.

Il est donc le plus souvent associé à d'autres traitements qui peuvent nécessiter une prise en charge hospitalière (pose de chambre implantable en établissement de santé, perfusions intraveineuses, radiothérapie). Par conséquent, nous pouvons nous interroger sur la justification d'une telle voie d'administration dans cette indication, tant sur le plan économique que sur le plan du confort des patients si ceux-ci doivent tout de même être hospitaliser dans le cadre de leur prise en charge globale. Ainsi, la question reste complexe et la réorganisation du système de soins à mettre en place ainsi que les moyens financiers à engager pour le déploiement de la prise en charge ambulatoire sont un frein certain à son développement.

6. CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Nathalie DUVILLARD

TITRE :

PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DES PATIENTS CANCEREUX : EXEMPLE DU
CANCER DU SEIN

CONCLUSION :

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes et est une des premières causes de mortalité. Sa prise en charge évolue et la place de l'ambulatoire est de plus en plus importante dans la stratégie thérapeutique. Elle représente une alternative à l'hospitalisation conventionnelle, quand cette dernière n'est pas impérative, et tous les patients atteints d'un cancer doivent y avoir accès. Les professionnels de santé sont encouragés à proposer cette prise en charge à domicile quand le rapport bénéfice-risque est favorable.

Les intérêts d'une telle prise en charge se retrouvent à différents niveaux : elle améliore le confort et la qualité de vie des patients, elle évite la saturation des plateaux techniques et des équipes médicales impliquées dans la prise en charge hospitalière, et elle répond à la volonté des pouvoirs publics d'accroître l'efficacité de la prise en charge des patients atteints d'un cancer en améliorant la qualité des soins et la satisfaction des patients à coût identique ou coût réduit.

Les enjeux de son développement sont à la fois financiers, organisationnels et sanitaires. Ce virage ambulatoire a des impacts réglementaires, tarifaires, économiques et également scientifiques. Il nécessite la modification des comportements et des pratiques professionnelles actuelles. Les professionnels de santé libéraux jouent un rôle majeur dans la prise en charge ambulatoire aux côtés des patients qui occupent une place centrale dans la gestion de leurs traitements, en devenant davantage acteur de leur prise en charge.

Le développement de la prise en charge ambulatoire doit s'appuyer sur une meilleure coordination des acteurs, sur une diffusion facilitée d'informations et sur la mise en place de formations concernant l'accompagnement personnalisé des patients. Le développement de programmes d'éducation thérapeutique doit être encouragé afin d'assurer l'observance et l'adhésion médicamenteuse garantes de l'efficacité des traitements.

De plus, ces dernières années, on note l'arrivée sur le marché d'un nombre important de molécules administrées par voie orale dont des thérapies ciblées. Ces innovations pharmaceutiques, sources d'amélioration de la durée et de la qualité de vie des patients, présentent une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables. Cela oblige les établissements de santé à repenser leur organisation et à mieux gérer l'articulation avec les professionnels de santé libéraux assurant le suivi des patients.

Dans les années à venir, la voie ambulatoire représentera une place importante dans la prise en charge du patient atteint de cancer pour les laboratoires pharmaceutiques. Leur recherche s'orientera davantage vers le développement de nouvelles molécules prometteuses administrables par voie orale ou vers la (re)formulation galénique de traitements. La modification de la forme d'administration ainsi que la création de dispositifs d'administration simplifiée devraient permettre à terme que la chimiothérapie soit principalement réalisée à domicile et par les patientes elles-mêmes, sans l'intervention des professionnels de santé libéraux.

De plus, grâce aux progrès thérapeutiques, on assiste à une chronicisation de la maladie. On peut donc s'attendre à une explosion de la voie ambulatoire pour la prise en charge des cancers dans les années à venir. La recherche clinique pourrait également se faire à domicile et être gérée soit par les professionnels libéraux soit par les prestataires de services qui élargissent leurs missions, tout en gardant un lien avec l'hôpital. Cela suppose donc de mettre au point des outils de communication interprofessionnels performants.

La prise en charge du cancer est un enjeu de santé publique. Les dépenses liées aux actions de lutte contre le cancer et le coût des innovations thérapeutiques interrogent la capacité du système de protection sociale français actuel à financer la prise en charge du cancer de façon pérenne. De nombreuses incertitudes demeurent quant aux économies budgétaires envisagées en santé dans les années futures. Néanmoins, il semble clair que le développement des prises en charge à domicile sera encouragé.

Il sera intéressant d'étudier les mesures et les actions prévues dans le prochain Plan Cancer en espérant une implication plus importante du pharmacien d'officine. Dans la prise en charge des patients, il intervient directement, de la dispensation des traitements à l'accompagnement du patient, et joue le rôle d'intermédiaire entre les patients, les médecins, les infirmiers et les prestataires de services. Sa place dans la prise en charge est à préciser et à approfondir. Mais d'ores et déjà, des entretiens pharmaceutiques pourraient être mis en place pour que le pharmacien joue son rôle principal : l'éducation thérapeutique des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 02/05/2017

LE DOYEN

Pour la Présidence
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE



Dr. Marie JOYEUX FAURE

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Cancer [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
2. Les cancers en France en 2015 - L'essentiel des faits et chiffres - Ref : ETKAFRSYN16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 13]. Available from: [http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-2015-L-essentiel-des-faits-et-chiffres](http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2015-L-essentiel-des-faits-et-chiffres)
3. Lieutenant V, Toulza É, Pommier M, Lortal-Canguilhem B. Herceptin® (trastuzumab) par voie sous-cutanée : une mini révolution ? Étude pharmaco-économique. Bull Cancer (Paris). 2015 Mar;102(3):270–6.
4. La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après cancer », collection Études et enquêtes, INCa, juin 2014.
5. Les 17 objectifs du Plan - Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Mar 12]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan>
6. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 13]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
7. Les cancers en France, l'essentiel des faits et chiffres - Edition 2015 - INCa, Juillet 2015.
8. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
9. Les cancers en France - Edition 2014 - INCa, Janvier 2015.
10. Classification du CIRC | Cancer et environnement [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>
11. Quelques chiffres - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 20]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres>
12. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France. Collection Rapports et Synthèses, INCa, Novembre 2010.
13. A. Cowppli-Bony, Z. Uhry, L. Remontet, AV. Guizard, N. Voirin, A. Monnereau, AM. Bouvier, M. Colonna, N. Bossard, AS. Woronoff, P. Grosclaude Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2016. 274 p.
14. Bases moléculaires et cellulaires_Jean Breton_2013.
15. Les traitements des cancers du sein-INCa-Octobre 2013.

16. Cancers du sein - Les maladies du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 20]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
17. About UICC | UICC [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://www.uicc.org/about-uicc>
18. Les stades du cancer - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 20]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-stades-du-cancer>
19. ZAKI A, EL FIKRI A. Apport du couple écho-mammographie dans le diagnostic des cancers du sein A propos de 100 cas. [cited 2016 Nov 20]; Available from: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2015/these67-15.pdf>
20. Les grades du cancer - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>
21. Grades du cancer du sein - Société canadienne du cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/grading/?region=on>
22. Facteurs de risque - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque>
23. Cancer du sein, Se reconstruire après une mastectomie-Rapport 2014 de l'Observatoire sociétal des cancers.
24. Diagnostic - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic>
25. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé-Dépistage et prévention du cancer du sein-HAS, Février 2015.
26. Questions/réponses-Participation au dépistage du cancer du sein : recommandations de la HAS pour les femmes de 50 à 74 ans. HAS, Février 2012.
27. Affection de longue durée (ALD) - Prise en charge financière | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Vos-demarches/Demarches-sociales/Prise-en-charge-financiere/Affection-de-longue-duree-ALD#toc-la-participation-forfaitaire-et-la-franchise-medicale%20;%20%20http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree/les-ald-exonerantes.php>
28. Le suivi - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Le-suivi>
29. Facteurs pronostiques - Société canadienne du cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/staging-and-grading/prognostic-factors/?region=qc>

30. Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
31. Radiothérapie - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>
32. Chimiothérapie - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie>
33. Singh G. Oophorectomy in Breast Cancer—Controversies and Current Status. *Indian J Surg.* 2012 Jun;74(3):210–2.
34. Lambertini M, Del Mastro L, Viglietti G, Pondé NF, Solinas C, de Azambuja E. Ovarian Function Suppression in Premenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Mar 12];18(1). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-017-0442-8>
35. Hormonothérapie - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
36. Molnar-Stanciu D, Guimas V, Bensalem A, Thiery-Vuillemin A. Thérapie ciblée et cancer du sein: état de l'art. *Pathol Biol.* 2012;60(4):254–63.
37. Browne BC, O'Brien N, Duffy MJ, Crown J, O'Donovan N. HER-2 signaling and inhibition in breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009;9(3):419–38.
38. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):1.
39. Bidard FC, Pierga JY. Pertuzumab: une nouvelle option thérapeutique dans le traitement des cancers du sein HER2. *Lett Cancérologue.* 2012;21(10):492–6.
40. Harbeck N, Beckmann MW, Rody A, Schneeweiss A, Müller V, Fehm T, et al. HER2 Dimerization Inhibitor Pertuzumab - Mode of Action and Clinical Data in Breast Cancer. *Breast Care.* 2013;8(1):49–55.
41. PALBOCICLIB 75 mg, 100mg et 125 mg, gélules - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/PALBOCICLIB-nbsp-75-mg-100mg-et-125-mg-gelules>
42. RCP du palbociclib [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fd6177df4ae5ef52e82cb3ada65b6d54.pdf
43. Définition - Soins ambulatoires | Insee [Internet]. [cited 2016 Nov 28]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1401>
44. Intervention de Marisol Touraine - Conférence de presse - Loi de santé, lundi 9 mars 2015 - Discours - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cited 2016 Nov 28].

Available from: <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/intervention-de-marisol-touraine-conference-de-presse-loi-de-sante-lundi-9-mars>

45. MESH0030242 - cir_15980.pdf [Internet]. [cited 2017 Jan 9]. Available from: http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_15980.pdf
46. Code de la santé publique - Article R6121-4-1 | Legifrance [Internet]. [cited 2017 Jan 9]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026362713&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
47. L'hospitalisation à domicile en 2015-FNEHAD 2016, édition 2016.
48. Note de cadrage « Pertinence du développement de la chimiothérapie en Hospitalisation à Domicile : analyse économique et organisationnelle »_HAS / Service évaluation économique et santé publique / Novembre 2013.
49. Situation de la chimiothérapie des cancers, état des lieux et des connaissances, INCa, juillet 2015
50. Code de la santé publique - Article L6321-1 | Legifrance [Internet]. [cited 2017 Feb 6]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006691334&dateTexte=&categorieLien=cid>
51. Présentation | Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes [Internet]. [cited 2017 Feb 6]. Available from: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/presentation.aspx>
52. Qui sommes-nous ? « GCS SISRA [Internet]. [cited 2017 Feb 6]. Available from: <https://www.sante-ra.fr/sisra/qui-sommes-nous/>
53. SISRA à votre service – patients et usagers « GCS SISRA [Internet]. [cited 2017 Feb 6]. Available from: <https://www.sante-ra.fr/accueil/sisra-a-votre-services-patients-et-usagers/>
54. Pourquoi un référentiel régional ? | Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes [Internet]. [cited 2017 Feb 6]. Available from: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/pourquoi-referentiel-regional.aspx>
55. Soins infirmiers domicile - Soins à domicile | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Apr 2]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Votre-prise-en-charge/Soins-a-domicile/Soins-infirmiers-domicile>
56. La prise en charge à domicile - Soins à domicile | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Apr 2]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Votre-prise-en-charge/Soins-a-domicile/La-prise-en-charge-a-domicile>
57. Types de soins - Soins de support | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 May 13]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Types-de-soins>
58. Quelle prise en charge des cancers en 2020 ? De la chirurgie ambulatoire aux soins de support : les six tendances les plus structurantes pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer à horizon 2020. Dossier de presse UNICANCER, 10/2013
59. « Conditions du développement de la chimiothérapie en Hospitalisation à Domicile : Analyse économique et organisationnelle ». HAS / Service évaluation économique et santé publique / Janvier 2015

60. Analyse comparée de la chimiothérapie anticancéreuse administrée à l'hôpital ou prise en charge à domicile : aspects économiques et organisationnels. HAS / Service Évaluation médico-économique et santé publique / Juin 2005
61. Cyclamed - Les médicaments périmés ou non = retour en pharmacie [Internet]. [cited 2017 Feb 27]. Available from: <http://www.cyclamed.org/>
62. Collecte des DASRI par l'organisme DASTRI - Médicaments périmés ou non = retour en pharmacie - Cyclamed [Internet]. [cited 2017 Mar 19]. Available from: <http://www.cyclamed.org/collecte/dasri>
63. DASRI, Les déchets d'activité de soins à risques des professionnels libéraux de santé. DDASS et DRASS de Lorraine / Novembre 2007
64. Guide méthodologique, Améliorer la coordination des soins : comment faire évoluer les réseaux de santé ?. Direction générale de l'offre de soins, Octobre 2012.
65. IC@dom. | Agir à Dom. [Internet]. [cited 2017 May 13]. Available from: <http://www.agiradom.com/nos-savoir-faire/icadom/>
66. « La vie deux ans après un diagnostic de cancer -De l'annonce à l'après cancer », collection Études et enquêtes, INCa, juin 2014.
67. Les traitements des cancers du sein, collection Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2013.
68. Traitement cancer - La chimiothérapie orale | Roche [Internet]. [cited 2017 Mar 13]. Available from: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitement-chimiotherapie/chimiotherapie-orale.html>
69. HAS : Conditions et développement de la chimiothérapie en hospitalisation à domicile : analyse économique et organisationnelle-janvier 2015.pdf.
70. La chimiothérapie orale du cancer en 2014, Notes d'analyse. INCa, Décembre 2014.
71. Medic_voieSC.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 21]. Available from: http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/medic_voieSC.pdf
72. Résumé des caractéristiques du produit_Trastuzumab (Herceptin®), Laboratoire ROCHE SAS.
73. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : Avis 2 avril 2014. HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable Flacon de 6 ml (CIP : 34009 585 576 9 9), Laboratoire ROCHE SAS.
74. Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/Ib Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(2):192–201.
75. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Dec 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821453>
76. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783–92.

77. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/Ib trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positi... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Nov 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1177%2F0091270012436560>
78. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim S-B, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869–78.
79. Pivot X, Gligorov J, Muller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients’ preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol.* 2014 Oct 1;25(10):1979–87.
80. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):962–70.
81. Wynne CJ, Ellis-Pegler RB, Waaka DS, Schwabe C, Lehle M, Heinzmann D, et al. Comparative pharmacokinetics of subcutaneous trastuzumab administered via handheld syringe or proprietary single-use injection device in healthy males. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Nov;72(5):1079–87.
82. Communiqué de presse Roche : la nouvelle formulation sous-cutanée d’Herceptin-Laboratoire ROCHE SAS, Bâle, 30/09/2013.
83. De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, Kritikou P, Millar D, et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Med.* 2016 Mar;5(3):389–97.
84. A Safety and Tolerability Study of Assisted- and Self-Administered Subcutaneous Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With Early HER2-Positive Breast Cancer (SafeHer) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 Dec 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566721>



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

NATHALIE DUVILLARD

PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DES PATIENTS CANCEREUX : EXEMPLE DU CANCER DU SEIN

RESUME :

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes et est une des premières causes de mortalité. Sa prise en charge évolue et la place de l'ambulatoire est de plus en plus importante dans la stratégie thérapeutique. Elle représente une alternative à l'hospitalisation conventionnelle, quand cette dernière n'est pas impérative, et tous les patients atteints d'un cancer doivent y avoir accès. Les intérêts d'une telle prise en charge se retrouvent à différents niveaux : elle améliore le confort et la qualité de vie des patients, elle évite la saturation des plateaux techniques et des équipes médicales impliquées dans la prise en charge hospitalière, et elle répond à la volonté des pouvoirs publics d'accroître l'efficacité de la prise en charge des patients atteints d'un cancer en améliorant la qualité des soins et la satisfaction des patients à coût identique ou coût réduit. Les enjeux de son développement sont à la fois financiers, organisationnels et sanitaires. Ce virage ambulatoire a des impacts réglementaires, tarifaires économiques et également scientifiques. Il nécessite la modification des comportements et des pratiques professionnelles actuelles. De plus, grâce aux progrès thérapeutiques, on assiste à une chronicisation de la maladie. On peut donc s'attendre à une explosion de la voie ambulatoire pour la prise en charge des cancers dans les années à venir. De nombreuses incertitudes demeurent quant aux économies budgétaires envisagées en santé dans les années futures.

LES MOTS CLES : Cancer du sein, soins ambulatoires, voies d'administration, pharmacien d'officine

ADRESSE : *[Données à caractère personnel]*

FILIERE : OFFICINE