



HAL
open science

La prise en charge homéopathique des effets indésirables induits par les inhibiteurs de tyrosines kinases : création de fiches conseil à destination des professionnels de santé

Orane Damesin

► To cite this version:

Orane Damesin. La prise en charge homéopathique des effets indésirables induits par les inhibiteurs de tyrosines kinases : création de fiches conseil à destination des professionnels de santé. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01684670

HAL Id: dumas-01684670

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01684670>

Submitted on 15 Jan 2018

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

N°

**LA PRISE EN CHARGE HOMEOPATHIQUE DES EFFETS INDESIRABLES
INDUITS PAR LES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES :
CREATION DE FICHES CONSEIL A DESTINATION DES PROFESSIONNELS
DE SANTE**

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

DAMESIN Orane

[Données à caractère personnel]

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

Le : 29/11/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M le Dr BRETON Jean

Membres :

Mme le Dr JACQUET Marine (directeur de thèse)

Mme le Dr BELLET Béatrice (tuteur de thèse)

Mme le Dr DELACOURT Jessica

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

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	Aurélie	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

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-GIN
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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Jean BRETON, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse, je vous remercie de m'avoir accordé de votre temps afin de partager vos connaissances sur ce sujet.

A Madame le Docteur Béatrice BELLET, pour votre confiance et votre pédagogie tout au long de ces années d'études, un grand merci.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Marine JACQUET, pour avoir accepté d'encadrer ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre écoute et pour le temps que vous m'avez consacré.

A Madame le Docteur Jessica DELACOURT, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je te remercie du fond du cœur pour ta précieuse aide, pour tes nombreux conseils et ton soutien.

A Monsieur le Docteur Serge LEFLOCH qui m'a accompagné pendant toutes ces années d'études, qui m'a formé et fait aimer le métier de pharmacien. Merci pour votre bienveillance.

A toute l'équipe de la pharmacie du Parc à Aix-Les-Bains, je vous remercie pour votre accueil, votre patience et votre générosité. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

A ma maman et mon papa, merci de me soutenir et d'être toujours là pour moi quelque soit les choix que je fais. Je vous dois tout, je n'y serai jamais arrivé sans vous.

A mon frère, merci pour ta joie de vivre, ton amour, notre complicité, rien ne changera jamais.

A ma mamie, pour tout le souci que tu as pour moi... Merci pour ton écoute, ton réconfort et ta force. J'ai encore tant besoin de toi.

Merci à vous tous, famille et amis qui m'avez accompagné durant ces années d'études. Je n'oublierai pas vos nombreux messages de soutien et d'encouragements qui m'ont aidé à traverser des moments parfois de doutes et de difficultés.

A toi, qui m'a fait découvrir autre chose et m'a permis de m'échapper...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	6
TABLE DES ILLUSTRATIONS	11
ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	13

PARTIE I. LES INHIBITEURS DES TYROSINES KINASES PAR VOIE ORALE

I. Les thérapies ciblées	15
1. Définition	15
2. Contexte réglementaire	16
3. Place par rapport aux autres traitements	16
II. Les inhibiteurs des tyrosines kinases par voie orale	17
1. Mode d'action	17
2. Cibles	20
a) Les médicaments ciblant BCR-ABL	20
a.1) Description	
a.2) Molécule et indication	
- IMATINIB (GLIVEC®)	
- DASATINIB (SPRYCEL®)	
- NILOTINIB (TASIGNA®)	
- BOSUTINIB (BOSULIF®)	
- PONATINIB (ICLUSIG®)	
b) Les médicaments ciblant JAK	23
b.1) Description	
b.2) Molécule et indication	
- RUXOLITINIB (JAKAVI®)	

c) Les médicaments ciblant ALK -----	25
c.1) Description	
c.2) Molécule et indication	
- CRIZOTINIB (XALKORI®)	
- CERITINIB (ZYKADIA®)	
d) Récepteurs tyrosine kinase intervenant dans l'angiogenèse -----	27
d.1) Rappel sur l'angiogenèse	
d.2) Le récepteur du facteur de croissance VEGF : VEGFR	
d.2.1) Description	
- VANDETANIB (CAPRELSA®) :	
- AXITINIB (INLYTA®) :	
d.3) Le récepteur du facteur de croissance PDGF : PDGFR	
d.3.1) Description	
d.3.2) Molécules et indication :	
- NILOTINIB (TASIGNA®)	
- DASATINIB (SPRYCEL®)	
- SUNITINIB (SUTENT®)	
- SORAFENIB (NEXAVAR®)	
- IMATINIB (GLIVEC®)	
e) Récepteurs tyrosine kinase HER-----	32
e.1) HER 1 (EGFR)	
e.1.1) Description	
e.1.2) Molécule et indication	
- ERLOTINIB (TARCEVA®)	
- GEFITINIB (IRESSA®)	
e.2) HER 2	
e.2.1) Description	
e.2.2) Molécule et indication :	
- LAPATINIB (TYVERB®)	
f) Récepteurs tyrosine kinase c-KIT -----	36

f.1) Description	
f.2) Molécules et indications	
- IMATINIB (GLIVEC®)	
- SUNITINIB (SUTENT®)	
- REGORAFENIB (STIVARGA®)	
- PAZOPANIB (VOTRIENT®)	

g) Récepteurs tyrosine kinase de Bruton (BTK) -----	39
---	----

g.1) Description

g.2) Molécule et indication :

- IBRUTINIB (IMBRUVICA®)

h) Kinase appartenant à des voies de signalisation intracellulaire -----	40
--	----

h.1) BRAF kinases

h.1.1) Description

h.1.2) Molécules et indications

En monothérapie : DABRAFENIB, SORAFENIB, REGORAFENIB

- DABRAFENIB (TAFINLAR®)
- SORAFENIB (NEXAVAR®)
- REGORAFENIB (STIVARGA®)

En association (MEK): DABRAFENIB + TRAMETINIB

- DABRAFENIB (TAFINLAR®) + TRAMETINIB (MEKINIST®)

PARTIE II. LES EFFETS INDESIRABLES INDUITS PAR LES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASE

I. Les effets indésirables -----	44
1. Définition -----	44
2. Réglementation -----	45
3. Tableau récapitulatif des effets indésirables des ITK -----	46
4. Représentation graphique des fréquences d'effets indésirables	
II. Toxicité hématologique -----	48
1. Anémie -----	48

2. Leucopénie -----	48
3. Thrombopénie -----	49
III. Toxicité cardio-vasculaire -----	49
1. Hypertension artérielle -----	49
2. Troubles du rythme -----	50
3. Thromboses veineuse et artérielles -----	50
4. Aggravation d'une insuffisance cardiaque -----	50
IV. Toxicité métabolique -----	51
1. Modification de la glycémie -----	51
2. Dyslipidémie -----	51
V. Toxicité cutanée -----	52
1. Eruptions cutanées -----	52
2. Xérose -----	52
3. Erythèmes -----	53
4. Hyperpigmentation -----	53
5. Syndrome mains-pieds -----	53
6. Toxicité unguéale -----	54
7. Toxicité des phanères -----	55
VI. Toxicité digestive -----	55
1. Diarrhées -----	55
2. Constipation -----	56
3. Nausées et vomissements -----	56
4. Dysgueusies -----	57
5. Mucite -----	57
VII. Toxicité hépatique et rénale -----	57
1. Anomalies de la fonction hépatique -----	57
2. Anomalies de la fonction rénale -----	58
VIII. Toxicité ophtalmiques -----	58
IX. Toxicité pulmonaire -----	59

PARTIE III. LES CONSEILS HOMEOPATHIQUES

I. Les soins de support -----	60
1. Définition -----	60
2. Place des soins de support dans la prise en charge du cancer	
II. L'homéopathie -----	61
1. Définition et principes généraux -----	61
2. Législation des médicaments homéopathiques -----	62
3. Préparation des souches homéopathiques -----	63
4. Choix du médicament homéopathique -----	65
III. La création et la mise à disposition des fiches conseils -----	66
1. Pour qui et pour quoi -----	66
2. Méthode de réalisation -----	67
3. Les fiches conseils -----	68
CONCLUSION -----	82
BIBLIOGRAPHIE -----	86

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1 : *Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase*
- Figure 2 : *Voies de transmission du signal JAK/STAT en réponse aux cytokines*
- Figure 3 : *Proportion d'ITK (en %) susceptible d'entraîner les différents effets indésirables évoqués.*
- Figure 4 : *Répartition des ITK en fonction du pourcentage de toxicité qu'ils sont susceptibles d'entraîner (tout effets indésirables confondus).*
- Figure 5 : *La fabrication du médicament homéopathique*
- Figure 6 : *Réalisation de la première dilution centésimale hahnemannienne (1 CH)*
- Figure 7 : *Réalisation de la deuxième dilution centésimale hahnemannienne (2 CH) à partir de la première*
- Figure 8 : *Réalisation de la dernière dilution centésimale hahnemannienne (30 CH)*
- Figure 9 : *Schéma de Hering*

TABLE DES ANNEXES

- Annexe 1 : *Formulaire patient de déclaration d'effets indésirables liés aux médicaments*
- Annexe 2 : *Formulaire professionnel de déclaration d'effets indésirables liés aux médicaments*

ABBREVIATIONS

- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ATP : Adénosine Triphosphate
- CPNPC : Cancer du Poumon Non à Petite Cellules
- EGF : Epidermal Growth Factor
- EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
- EML4 : Echinoderm Microtubule associated protein Like 4
- GIST : Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales
- HER : Human Epidermal growth factor Receptor
- ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
- JAK : Janus Kinase
- LAL: Leucémie Aigue Lymphoblastique
- LMC : Leucémie Myéloide Chronique
- MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases
- PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
- PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

INTRODUCTION

Longtemps, le cancer a été une maladie incurable. Aujourd'hui, grâce aux progrès de la médecine, de nombreux cancers sont guéris. Pourtant, l'appellation garde encore de nos jours une charge symbolique puissante, associée à des représentations particulièrement sombres [1].

En 2015, en France, on estime à 385 000 le nombre de nouveaux cas de cancer et à 149 500 le nombre de décès. Les cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate, du sein, du côlon et du poumon [2].

Les médicaments anticancéreux pris par voie orale constituent l'avenir des thérapeutiques médicamenteuses. Leurs développements expliquent qu'ils soient de plus en plus prescrits et qu'ils commencent peu à peu à sortir des réserves hospitalières pour être dispensé dans les pharmacies d'officines. Les professionnels de santé libéraux vont être de plus en plus souvent confrontés à ce type de traitement. En tant que spécialiste du médicament et professionnel de proximité, le pharmacien d'officine se doit d'apporter, lors de chaque dispensation, les informations et les conseils dont a besoin le patient afin d'optimiser l'efficacité de ses traitements et gérer leurs effets indésirables.

C'est dans les années 2000 que les premières autorisations de mise sur le marché des thérapies ciblées sont apparues.

Les deux classes de médicaments qui représentent cette famille thérapeutique sont les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs des enzymes tyrosines kinases. Nous nous intéresserons uniquement à ces derniers dans cette thèse.

Bien que les thérapies ciblées semblent avoir moins de conséquences néfastes sur les cellules saines que les chimiothérapies conventionnelles, elles ne sont cependant pas dépourvues d'effets indésirables.

Aborder une partie de la prise en charge de ces effets nous a paru intéressant afin d'améliorer le confort des patients mais aussi de lutter contre le manque d'observance que la non gestion de ceux-ci peut entraîner. « Il n'existe pas de médecine alternative en cancérologie » mais plutôt des soins de support.

A ce titre, l'homéopathie peut trouver sa place, au côté des traitements allopathiques, dans l'accompagnement des effets indésirables des médicaments anticancéreux [3].

Dans ce contexte-là, cette thèse a pour but d'apporter des aides aux patients mais aussi aux pharmaciens d'officine. Nous présentons dans le travail qui suit, la création et la mise à disposition de fiches conseils résumant la prise en charge homéopathique des effets indésirables induits par les inhibiteurs de tyrosines kinases.

PARTIE I. LES INHIBITEURS DES TYROSINES KINASES **PAR VOIE ORALE**

I. Les thérapies ciblées

1. Définition

La médecine moléculaire ou personnalisée ou dite de "précision" se définit par "toute forme de médecine qui utilise l'information des gènes, des protéines et de l'environnement des personnes pour prévenir, diagnostiquer et traiter les malades" [1]. Elle a pour objectif, grâce à la connaissance des caractéristiques moléculaires précises de la tumeur de chaque patient, de développer un traitement adapté précisément aux anomalies de la tumeur de ce dernier. En effet, Il existe plusieurs sous-types de cancers constitués de différentes cellules cancéreuses présentant chacune des anomalies particulières. On est capable aujourd'hui d'identifier ces anomalies, les thérapies ciblées et l'immunothérapie sont les deux principaux types de traitements de la médecine de précision pouvant les cibler précisément. La croissance et/ou la propagation des cellules tumorales vont tenter d'être bloquées avec l'utilisation des thérapies ciblées qui vont interférer avec des anomalies moléculaires spécifiques ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses [2].

Ces traitements ont également pour but de constituer des groupes de patients ayant les mêmes anomalies moléculaires [1]. On propose alors à ces patients, grâce à la recherche et au cours d'essais cliniques, des nouveaux protocoles ciblés précisément sur leur tumeur et son développement. Ces thérapies, encore en cours de développement, constituent une alternative dans le traitement de nombreux cancers et prennent place notamment lorsque plusieurs lignes de traitements « classiques » ont été mis en œuvre sans résultat ou avec des résultats insuffisants [3].

2. Contexte réglementaire

Les premières autorisations de mise sur le marché des thérapies ciblées ont été acceptées dans les années 2000 [2]. Depuis, une vingtaine de molécules ont été commercialisées dans le but de traiter les cancers.

Aujourd'hui, lors d'essais cliniques, des centaines d'autres médicaments sont à l'étude. Parmi ces traitements, un certain nombre ont déjà prouvé leur efficacité dans la prise en charge d'un type de cancer, la conclusion des essais pourrait permettre d'étendre l'utilisation à d'autres pathologies.

3. Place par rapport aux autres traitements

Les thérapies ciblées sont des traitements anticancéreux développés récemment. Ces molécules ont pour cibles une ou plusieurs voies biologiques spécifiques impliquées dans l'oncogenèse. Par opposition, le mode d'action des chimiothérapies cytotoxiques mais aussi de la radiothérapie est non spécifique. En effet, il passe souvent par le blocage de la division cellulaire, en jouant par exemple directement sur l'ADN pour inhiber la prolifération cellulaire, sans se préoccuper des caractéristiques moléculaires propres de la tumeur [4].

Aujourd'hui, un cancer sur deux est guéri grâce aux thérapeutiques disponibles à savoir la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie. Ces traitements « classiques » sont donc efficaces et suffisants chez un bon nombre de patients [5]. De ce fait, la médecine de précision ne vient pas en remplacement des traitements déjà en place mais elle s'installe dans le but de compléter l'arsenal thérapeutique existant, et notamment la classe des chimiothérapies conventionnelles (cytotoxiques).

En effet, lorsque les traitements « classiques » ne suffisent plus, les thérapies ciblées offrent alors de nouvelles possibilités pour les malades.

Elles sont utilisées seules ou bien en association avec les autres thérapeutiques dans le but de renforcer l'efficacité du traitement, de diminuer ses effets indésirables et de lutter contre les phénomènes de résistance qui pourraient apparaître [6].

Nous nous intéresserons ici uniquement aux thérapies ciblées et plus particulièrement aux traitements appartenant à la classe des inhibiteurs des tyrosines kinases par voie orale.

II. Les inhibiteurs des tyrosines kinases par voie orale

Le suffixe « -nib » caractérise le nom des molécules administrées par voie orale, inhibitrices des protéines à activité tyrosine kinase. Elles peuvent agir au niveau d'un récepteur transmembranaire ou bien au niveau d'une protéine responsable de la transduction d'un signal en aval du récepteur.

A l'opposé des anticorps monoclonaux (suffixe « -mab »), la plupart de ces ITK ne sont pas spécifiques d'une seule cible mais agissent de manière plus ou moins large.

Le SUNITINIB (SUTENT®), par exemple, a pour cible les récepteurs VEGFR-2 mais aussi PDGFR et c-kit. A l'inverse le GEFITINIB (IRESSA®) et l'ERLOTINIB (TARCEVA®) inhibent spécifiquement la tyrosine kinase du récepteur de l'EGF [4].

1. Mode d'action

Des altérations au sein de l'ADN (mutations ponctuelles, translocations...) peuvent perturber le fonctionnement cellulaire. La multiplication et la prolifération anarchique de certaines cellules font partie des perturbations pouvant être observées et ont souvent pour résultat, le développement, la croissance et la propagation d'une tumeur.

Les thérapies ciblées ont été développées dans le but d'interagir spécifiquement avec ces anomalies moléculaires et d'inhiber les mécanismes de l'oncogenèse en bloquant la transmission de certains signaux de division ou de prolifération pour stopper la croissance et la propagation de la tumeur.

Les thérapies ciblées par voie orale visent principalement des enzymes que l'on appelle : « tyrosines kinases ».

Les tyrosines kinases sont souvent des enzymes associées à ces récepteurs. Elles sont capables de phosphoryler une (des) tyrosine(s) dans une protéine dans le but de transférer un groupement phosphate d'une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) vers un résidu tyrosyl d'une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire. Cette réaction a lieu en intracellulaire suite à la fixation du ligand en extracellulaire qui conduit à la dimérisation de deux récepteurs tyrosines kinases et à leurs phosphorylations réciproques. Des voies de signalisation intracellulaires sont alors activées et elles peuvent entraîner des modifications au niveau notamment des phénomènes de progression, de survie, de multiplication, de différenciation cellulaire, d'apoptose...

Le développement d'un certain nombre de tumeurs fait suite à l'activation d'un ou plusieurs récepteurs tyrosines kinases comme le VEGFR, le PDGFR, l'HER 1, l'HER 2 et le C-kit. Ils sont donc de plus en plus pris comme cibles dans les traitements anticancéreux [7].

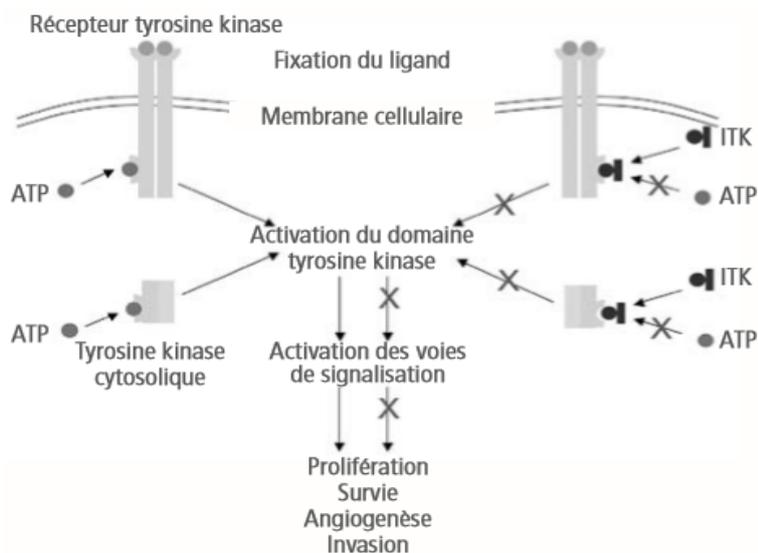


Figure 1 : *Mode d'action des inhibiteurs de tyrosines kinases* [10].

Le fonctionnement des médicaments ITK repose sur une fixation de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP du récepteur. Ainsi, ils bloquent l'activation enzymatique des sites tyrosines kinases et la signalisation cellulaire en aval est donc interrompue. De ce fait, le contrôle de la prolifération cellulaire est alors retrouvé [7].

De plus, lorsqu'une tumeur atteint une certaine taille, elle ne bénéficie plus d'un réseau sanguin suffisant pour s'alimenter notamment en oxygène. Elle développe alors de nouveaux vaisseaux sanguins pour continuer sa croissance. Ce phénomène est appelé néo-angiogenèse. En plus de permettre à la tumeur de s'accroître, ces vaisseaux sanguins vont également offrir au cancer la possibilité de métastaser vers d'autres organes.

Pour lutter contre cela, des ITK induisant également une inhibition de l'angiogenèse et de la diffusion métastatique ont été développés [8].

2. Cibles

La découverte de voies de signalisation impliquées dans la cancérogénèse a conduit à la notion de « cible » thérapeutique et au développement des « thérapies ciblées ».

Elles sont présentes et actives au sein des cellules normales pour réguler les processus de croissance et de différenciation cellulaire de façon physiologique.

Au niveau des tissus cancéreux, des dérégulations de la signalisation sont constatées, ce qui poussent les chercheurs à faire de ces acteurs cellulaires des cibles privilégiées.

Cependant il est difficile de cibler l'ensemble des voies impliquées dans le développement d'un cancer d'autant plus que les tumeurs sont dotées d'une importante instabilité entraînant des mutations pouvant donner des phénomènes d'échappements. Nous allons voir par la suite, que pour tenter de couvrir un maximum de mécanisme, les chercheurs ont développé des ITK multicibles [4].

a) Les médicaments ciblant BCR-ABL

a.1) Description

BCR-ABL n'est pas un récepteur tyrosine kinase mais une tyrosine kinase cytoplasmique circulante [9]. Sa présence est à l'origine du développement de la leucémie myéloïde chronique qui représente 7% à 15% du nombre total de leucémies. Dans plus de 95% des cas, les patients atteints de LMC sont porteurs d'une anomalie cytogénétique caractéristique : le chromosome Philadelphie ou chromosome 22 qui a subi une translocation réciproque avec le chromosome 9 [7]. Ce phénomène entraîne la formation de l'oncogène *Bcr-Abl* par fusion du gène *BCR* du chromosome 22 avec la tyrosine kinase *ABL* du chromosome 9. La traduction de ce gène donne la protéine Bcr-Abl munie d'une activité tyrosine kinase.

Il en découle une importante dérégulation de la signalisation intracellulaire responsable notamment d'une augmentation de la prolifération et d'une inhibition de l'apoptose des cellules souches hématopoïétiques [7].

L'allogreffe de moelle osseuse constitue le seul traitement curatif mais cette thérapeutique est réservée aux patients répondants aux critères d'inclusion qui ont un âge inférieur à 50 ans et la présence d'un donneur HLA compatible.

Des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl par voie orale ont été développés dans le but de bloquer la protéine de fusion Bcr-Abl [7].

a.2) Molécule et indication

- IMATINIB (GLIVEC®)

L'IMATINIB (GLIVEC®) est le chef de file de cette nouvelle classe thérapeutique d'inhibiteur oral. Il a la capacité d'inhiber spécifiquement l'activité kinase de la protéine de fusion Bcr-Abl [7], [10].

La prolifération est alors inhibée et l'apoptose activée dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives.

Il s'agit d'une molécule de première génération indiquée dans le traitement de la LMC. Il assure une survie de 8 ans chez 90% des patients [11]. En cas de non réponse à l'IMATINIB (GLIVEC®), un traitement par ITK de seconde génération représenté par le DASATINIB (SPRYCEL®) ou le NILOTINIB (TASIGNA®) doit être proposé au patient.

- DASATINIB (SPRYCEL®)

Il fait également partie du groupe de médicaments ciblant la protéine kinase Bcr-Abl produite par les cellules leucémiques. La multiplication incontrôlée de celles-ci est alors inhibée par cette molécule [11].

Le DASATINIB (SPRYCEL®) est indiqué dans la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique ainsi que dans la LAL [12].

- NILOTINIB (TASIGNA®)

Le NILOTINIB (TASIGNA®) agit aussi en inhibant la protéine kinase appelée Bcr-Abl. Il aide à contrôler la propagation des cellules leucémiques. [11].

Ce médicament est indiqué dans la LMC en phase chronique et accélérée, chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'IMATINIB. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en phase blastique ne sont pas disponibles [13].

- BOSUTINIB (BOSULIF®)

C'est un type d'ITK qui bloque l'action des Bcr-Abl pour empêcher les cellules cancéreuses de se développer.

Le BOSUTINIB (BOSULIF®) est indiqué pour traiter la LMC et est utilisé chez les patients qui ne peuvent pas être traités avec un autre traitement ou chez les patients dont l'état ne s'est pas amélioré avec un autre traitement [11].

- PONATINIB (ICLUSIG®)

Il est un inhibiteur puissant de la protéine-kinase Bcr-Abl. En effet, il bloque l'activité de la tyrosine kinase du gène *Abl* ainsi que celle du mutant *Abl* T315I. Cette mutation est présente sur certaines formes de LMC, qui sont alors résistantes aux traitements par IMATINIB (GLIVEC®). PONATINIB (ICLUSIG®) est utilisé, entre autre, pour traiter la LMC qui présente cette mutation caractéristique [11].

Le PONATINIB (ICLUSIG®) est indiqué chez les patients atteints de LMC en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance ou une intolérance au DASATINIB (SPRYCEL®) ou au NILOTINIB (TASIGNA®) et pour qui un traitement antérieur par IMATINIB (GLIVEC®) n'est pas cliniquement approprié, ou qui exprime la mutation T314I.

Il est aussi utilisé dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie chez les patients qui présentent une résistance ou une intolérance au DASATINIB (SPRYCEL®) ou qui exprime la mutation T314I [7], [14].

b) Les médicaments ciblant JAK

b.1) Description

JAK ou Janus Kinase est une protéine dotée d'une activité tyrosine kinase. Les deux formes, JAK1 et JAK2 participent à la signalisation de différents facteurs de croissances et de cytokines jouant un rôle dans l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. En réponse à la fixation de cytokines sur le récepteur membranaire, les voies de transmission du signal JAK/STAT entraînent une activation des protéines STAT. Ces dernières sont ensuite dirigées dans le noyau où elles permettent l'activation transcriptionnelle de gènes [18].

Le développement de la maladie de Vaquez ou polyglobulie essentielle est lié à une dérégulation de cette signalisation JAK.

Les chercheurs pensent que cette dérégulation repose sur plusieurs faits : une activation de la voie JAK/STAT par des cytokines circulantes, des mutations activatrices telles que *JAK2* V617F et l'inactivation de mécanismes régulateurs négatifs. La mutation (*JAK2* V617F) est retrouvée chez plus de 95% des patients atteints de la maladie de Vaquez [15]. Cette maladie est un syndrome myéloprolifératif qui est susceptible d'entraîner des thromboses à court terme et à plus long terme, de se transformer en leucémie aigüe ou en myélofibrose.

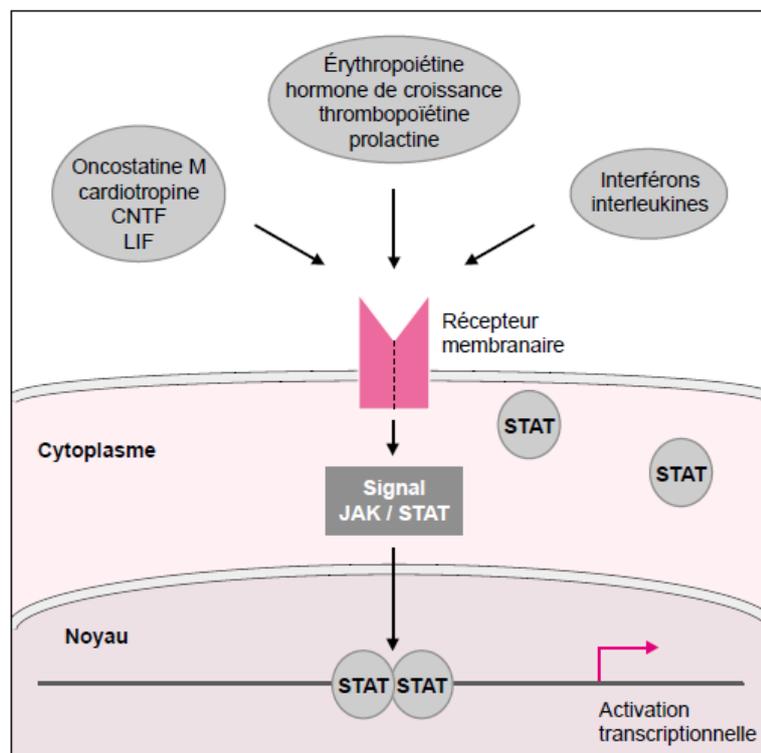


Figure 2 : Voies de transmission du signal JAK/STAT en réponse aux cytokines [18].

b.2) Molécule et indication

- RUXOLITINIB (JAKAVI®)

Il s'agit d'un agent antinéoplasique, administré par voie orale, qui inhibe de façon sélective les Janus kinases JAK1 et JAK2.

La cascade de signalisation JAK/STAT est inhibée de même que la prolifération cellulaire dépendante des cytokines [16].

Le RUXOLITINIB (JAKAVI®) est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle [17].

Plus récemment, cette molécule a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement en deuxième ligne des patients atteints de la maladie Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'HYDROXYUREE (HYDREA®) [15]. Il est le seul inhibiteur ciblant JAK à bénéficier d'une AMM.

c) Les médicaments ciblant ALK

c.1) Description

L'ALK est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, impliqué dans la cancérogenèse [18].

Une translocation entre le gène *ALK* qui code pour le domaine tyrosine kinase intracytoplasmique et le gène *EML4* qui code pour le domaine coiled coil aminoterminal nécessaire à l'activation d'ALK est à l'origine d'une anomalie génétique du gène codant pour la kinase ALK.

Cette transformation ALK est à l'origine d'une activation constitutive et permanente de la protéine tyrosine kinase par la dimérisation du domaine tyrosine kinase, indépendante de toute liaison à un ligand. Ce phénomène est responsable de la prolifération et de la survie des cellules tumorales ainsi que de leur progression possible vers d'autres tissus [19].

ALK est une cible thérapeutique idéale car elle est en général exprimée à des taux importants dans les tumeurs et en plus, la protéine normale est absente ou exprimée à de très faibles taux dans les cellules neuronales, ce qui permet d'espérer peu d'effets indésirables à la suite des thérapies ciblant ALK [20].

c.2) Molécule et indication

- CRIZOTINIB (XALKORI®)

Le CRIZOTINIB (XALKORI®) est un agent antinéoplasique, inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase ciblant la mutation ALK ainsi que celui du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met) [20]. En effet, ce médicament pris par voie orale entraîne un blocage de la croissance et une induction de l'apoptose des cellules tumorales contenant l'anomalie ALK (dont EML4-ALK) ou présentant une amplification des locus géniques *ALK* ou *Met* [21].

Il est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un CPNPC ALK-positif et avancé [22] [18].

Le CRIZOTINIB (XALKORI®) est aussi utilisé dans le traitement des patients adultes ayant un CPNPC localement avancé ou métastatique avec réarrangement de *ROS1* (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase) chez des patients en situation d'impasse thérapeutique [22].

- CERITINIB (ZYKADIA®)

Le CERITINIB (ZYKADIA®) est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase d'ALK de deuxième génération, administré par voie orale également. Contrairement au CRIZOTINIB (XALKORI®), cette molécule n'a pas d'activité sur MET et ROS1 [23], [24].

En 2015, il a obtenu une AMM conditionnelle dans le traitement des CPNPC avancés avec anomalie du gène *ALK* chez les patients ayant reçu un traitement préalable par CRIZOTINIB (XALKORI®) [22].

d) Récepteurs tyrosines kinases intervenant dans l'angiogénèse

d.1) Rappel sur l'angiogénèse

L'angiogénèse est un processus complexe qui survient dans de nombreux états physiologiques et physiopathologiques. Il s'agit d'un remodelage d'un réseau vasculaire primitif qui consiste à former de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants [7], [25].

Ce mécanisme est également observé lors de situation pathologique comme la croissance d'une tumeur. Ce phénomène a lieu en plusieurs étapes. Au stade précoce du développement tumoral, les vaisseaux sanguins présents physiologiquement suffisent à alimenter la tumeur en oxygène et en nutriments. A ce stade, il n'y a pas de formation de nouveaux vaisseaux et l'équilibre est respecté entre apoptose et prolifération tumorale [25]. Il s'agit de la phase de dormance, avasculaire [9].

Au-delà d'une certaine taille, les besoins nécessaires à la croissance de la tumeur solide augmentent et donc celle-ci se retrouve en situation d'hypoxie [7]. Différents signaux au sein de la tumeur vont, pour répondre à ce manque, entraîner un déséquilibre en faveur des facteurs pro-angiogéniques par rapport aux facteurs anti-angiogéniques [9]. Cette étape est appelée le switch angiogénique [25]. Le VEGF est un facteur de croissance pro-angiogénique clé de l'angiogénèse normale et pathologique sécrété par la majorité des tumeurs en situation d'hypoxie [7]. La fixation de cet acteur sur les récepteurs à activité tyrosine kinase VEGFR 1 et 2, présents sur les cellules endothéliales des vaisseaux de la tumeur, entraîne la formation de néovaisseaux anormaux qui vont permettre à la tumeur d'augmenter sa croissance et éventuellement de faciliter la diffusion de métastases vers d'autres organes [9], [25].

Il s'agit de la phase vasculaire. La recherche s'est donc peu à peu intéressée à ces facteurs et les a choisis comme cible thérapeutique pour lutter contre l'angiogenèse.

Les inhibiteurs de l'angiogenèse présentent plusieurs avantages [25] :

- L'universalité : l'angiogenèse est un processus commun à toutes les tumeurs solides,
- L'absence de résistance : il est possible de voir apparaître des résistances de la part des cellules cancéreuses vis-à-vis des traitements que l'on n'observe pas au niveau des cellules de l'endothélium vasculaire,
- Une meilleure tolérance : l'effet thérapeutique est basé sur la pharmacologie et non sur une toxicité.

d.2) Le récepteur du facteur de croissance VEGF : VEGFR

d.2.1) Description

Parmi les facteurs angiogéniques identifiés, le VEGF est le plus puissant et le plus spécifique vis-à-vis de l'endothélium vasculaire. Il contrôle la prolifération et la perméabilité vasculaires [7]. De plus, il est le premier à être sécrété par la tumeur [9]. Il y a six ligands différents, notés de VEGF-A à VEGF-E susceptibles de se fixer de façon spécifique sur trois récepteurs du VEGFR notés de VEGFR-1 à VEGFR-3 localisés sur les cellules endothéliales [7]. Les récepteurs 1 et 2 sont principalement impliqués dans l'angiogenèse tandis que le récepteur 3 serait responsable, lui, de la lymphangiogenèse ainsi que de l'angiogenèse embryonnaire [7], [9], [25].

La liaison du VEGF au VEGFR-2 ou récepteur Kinase Domain Region (KDR) induit l'activation et l'autophosphorylation des domaines tyrosine kinase intracellulaires et déclenche la signalisation cellulaire en cascade [7].

De ce fait, l'activation du VEGFR-2 provoque la prolifération, la migration des cellules endothéliales, ainsi que leur perméabilité et leur survie.

De plus, la fixation du VEGF au VEGFR-1 ou récepteur fms-like TKI (FLT1) est impliquée dans la perméabilité vasculaire et donc la migration des cellules endothéliales [7], [25].

d.2.2) Molécules et indications

- VANDETANIB (CAPRELSA®)

Le VANDETANIB (CAPRELSA®) est un inhibiteur mixte de la tyrosine kinase des récepteurs à l'EGF, au VEGF et du Ret, actif par voie orale.

Il est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde agressive et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique [25].

- AXITINIB (INLYTA®)

Il s'agit d'un ITK, actif par voie orale et sélectif des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3).

L'AXITINIB (INLYTA®) est indiqué en traitement de seconde ligne dans le cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par SUNITINIB (SUTENT®) [25].

d.3) Le récepteur du facteur de croissance PDGF : PDGFR

d.3.1) Description

Le PDGF est également un facteur de croissance qui intervient dans l'angiogenèse tumorale.

Il est impliqué dans la phase de maturation de celle-ci qui a pour but de reconstituer la membrane basale autour des nouveaux vaisseaux pour permettre leur stabilisation. Il induit aussi le recrutement et la différenciation de cellules progénitrices mésenchymateuses en péricytes pour assurer une enveloppe péricytaire aux nouveaux capillaires [9], [25].

Il existe deux types de récepteurs tyrosines kinases membranaires PDGFR, notés PDGFR- α et PDGFR- β . Leur activation entraîne la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaires [7]. Bien que le rôle du facteur PDGF dans l'angiogenèse semble moins important que celui du VEGF, il reste une cible importante pour le développement de nouvelles thérapies spécifiques par voie orale [7].

d.3.2) Molécules et indication

- NILOTINIB (TASIGNA®)

Il s'agit d'un inhibiteur de la protéine kinase Bcr-Abl ainsi que des récepteurs PDGFR et c-KIT.

Ce traitement est indiqué dans la LMC chromosome Ph⁺ nouvellement diagnostiquée et dans les LMC en phase chronique et phase accélérée.

- DASATINIB (SPRYCEL®)

Le DASATINIB (SPRYCEL®) est un inhibiteur des kinases SRC, Bcr-Abl, c-KIT mais aussi des récepteurs de l'éphrine (EPH) et des récepteurs PDGFR [7].

Il est indiqué dans le traitement de la LMC en phase chronique ou accélérée, en cas de résistance ou d'intolérance à l'IMATINIB (GLIVEC®) et de la LAL à chromosome Philadelphie (Ph⁺) [7], [9].

- SUNITINIB (SUTENT®)

Le SUNITINIB (SUTENT®), médicament à prendre par voie orale, est un ITK multicible. En effet, il agit au niveau des récepteurs au PDGF mais aussi de ceux du VEGF, puis du récepteur FLT3 ainsi que de la kinase c-KIT [7]. Il lutte contre le processus d'angiogenèse dans le but de diminuer la croissance de la tumeur puis la progression métastatique du cancer [25].

Cette thérapie spécifique est utilisée dans le traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique chez l'adulte après échec d'un traitement par l'interféron alpha ou l'IL-2 (interleukine 2) ; des GIST malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par IMATINIB (GLIVEC®) bien conduit dû à une résistance ou à une intolérance [9] ; des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie [25].

- SORAFENIB (NEXAVAR®)

Il s'agit d'un inhibiteur multi kinases des récepteurs RAF, VEGFR et PDGFR administré par voie orale. C'est une thérapie ciblée anticancéreuse qui inhibe la prolifération tumorale en diminuant l'angiogenèse tumorale [7]. De plus, il entraîne de façon sélective la mort des cellules cancéreuses par apoptose [25].

Le SORAFENIB (NEXAVAR®) est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2, ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés. Il est également homologué pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires primitifs [7], [9].

- IMATINIB (GLIVEC®)

L'IMATINIB (GLIVEC®) inhibe les processus cellulaires contrôlés par les tyrosines kinases de plusieurs récepteurs membranaires et en particulier de c-KIT, Bcr-Abl et PDGFR. Il est administré par voie orale. En 2002, cette thérapie ciblée a révolutionné le traitement des patients atteints de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée ou en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha [7], [25].

Il est également indiqué dans le traitement des GIST malignes porteuses de mutations de *kit* non résécables et/ou métastatiques ainsi que dans la LAL, les syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasiques, hyperéosinophiliques et les dermatofibrosarcomes *protuberans* [9].

e) Récepteurs tyrosines kinases HER

La famille HER regroupe les récepteurs à l'EGF divisés en quatre sous type différents : EGFR ou HER1, cErbB2 ou HER2, HER3 et HER4 [7]. La dimérisation et l'autophosphorylation de ces récepteurs nécessitent obligatoirement la fixation du ligand sauf pour HER2 qui est déjà sous une forme permettant la dimérisation [7].

La voie Raf/Ras/MAP kinase et la voie PI3 kinase/AKT sont les deux principales voies de signalisation intracellulaires déclenchées à la suite de la phosphorylation de ces récepteurs. Leur activation entraîne, en outre, l'inhibition de l'apoptose, la motilité cellulaire ainsi que l'invasion.

La production du VEGF, facteur clé de l'angiogenèse, est aussi activée par ces voies de signalisation [7].

Dans un nombre important de cancers dont les cancers du sein, des poumons, des ovaires et des reins, des mutations induisent une activation constitutive ou une surexpression des récepteurs. On peut donner comme exemples d'altérations, la surexpression de HER-2 dans les cancers du sein, la mutation de *KIT* dans les GIST et la fusion *bcr-abl* dans les LMC [10].

C'est pour ces raisons que la recherche s'est tournée vers le développement de molécules inhibitrices ciblant ces récepteurs. Les anticorps monoclonaux et les ITK sont les deux grandes familles pharmacologiques allant dans ce sens.

e.1) HER 1 (EGFR)

e.1.1) Description

L'EGFR, également appelé ErbB1 ou HER1, est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire à l'EGF exprimé par de nombreuses cellules normales et jouant un rôle notamment dans la différenciation épithéliale [4]. Cette famille est caractérisée par un domaine extracellulaire riche en cystéine, un domaine transmembranaire, et un domaine intracellulaire porteur d'une activité tyrosine kinase intrinsèque. Les principales voies de signalisation en aval de ce récepteur sont la voie PI3K-Akt et la voie Stat, qui favorisent toutes deux la survie cellulaire, et la voie des MAP kinases (Ras-Raf-Mek-Erk), qui favorise la prolifération cellulaire [10]. Les ITK ont pour cible le domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase de l'EGFR.

Des surexpressions de HER 1 sont observées dans un bon nombre de cancers du poumon, ORL et du côlon qui sont parmi les cancers les plus fréquents dans le monde [7]. Les chercheurs ont constaté que cette suractivation entraînait une inhibition de l'apoptose, un déclenchement de la division cellulaire ainsi qu'une augmentation de l'expression des facteurs de l'angiogenèse comme le VEGF [9].

e.1.2) Molécule et indication

Les molécules par voie orale disponibles sont le GEFITINIB (IRESSA®) et l'ERLOTINIB (TARCEVA®), indiquées et disposant d'une AMM dans les CPNPC [9].

- ERLOTINIB (TARCEVA®)

L'ERLOTINIB (TARCEVA®) est un ITK du récepteur HER 1 du facteur de croissance épidermique EGFR qui agit en inhibant la phosphorylation intracellulaire du récepteur [26].

Il s'agit d'une thérapie ciblée anticancéreuses utilisée en monothérapie dans trois types de situations pour le traitement de cancers pulmonaires non à petites cellules.

L'ERLOTINIB (TARCEVA®) est indiqué en première ligne dans le traitement des CPNPC chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR.

Il peut également être administré en deuxième ligne, sans mutation de l'EGFR, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie [27] [28].

Enfin, dans les formes avancées ou métastatiques, il peut être utilisé en traitement de maintenance.

Cette molécule est aussi indiquée en association à la GEMCITABINE dans le traitement du cancer du pancréas métastatique [29].

- GEFITINIB (IRESSA®)

Le GEFITINIB (IRESSA®) est une molécule qui inhibe sélectivement la tyrosine kinase du récepteur EGFR.

Ce médicament est indiqué dans le traitement des CPNPC avancés ou métastatiques mais peut être utilisé uniquement chez les patients atteints d'une tumeur développant des mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR. Sans cette mutation, aucune activité clinique significative n'a été montrée.

Dans des études précliniques, le GEFITINIB (IRESSA®) a montré une certaine activité sur différentes tumeurs : poumon, prostate, sein, côlon et ovaire [29].

e.2) HER 2

e.2.1) Description

HER2 est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui appartient également à la famille des récepteurs à l'EGF [30].

Le gène *HER2* code pour un récepteur qui n'a pas de domaine de liaison à un ligand cependant HER2 existe sous forme d'hétérodimères avec d'autres membres de la famille de l'EGFR. Cette dimérisation entraîne une liaison du ligand et donc l'activation et l'émission très forte de signaux dans la cellule [31].

Une amplification du gène *HER2*, observée surtout dans les cancers du sein, conduit à une surexpression de la protéine à la surface des cellules et donc à une augmentation de l'activité des cascades intracellulaires.

En effet, la surexpression d'HER2 est caractéristique de 20 à 25% des cancers du sein [32]. Ceci expose les patientes à un phénotype tumoral plus agressif et à un moins bon pronostic [7].

Néanmoins, l'effet positif que rencontrent ces patientes est qu'elles peuvent bénéficier d'un traitement par des thérapies ciblées bloquant spécifiquement ce récepteur.

HER2 se trouve au niveau du chromosome 17. Or, les altérations génomiques rencontrées le plus fréquemment dans les cancers du sein sont la conséquence d'anomalies de nombres des chromosomes. Il est donc important de répertorier les problèmes de nombre du chromosome 17 car ce sont eux qui effectuent des amplifications visant à activer l'oncogène *HER2*. De plus, Le niveau d'amplification de *HER2* dans les cancers du sein est un critère majeur de réponse aux thérapies anti-HER2 [33].

L'amplification et la surexpression de HER2 ont été retrouvées dans de nombreux cancers chez l'homme. Les localisations retrouvées sont le sein, les ovaires, l'endomètre, le col de l'utérus, les poumons, le colon, les tissus mous, l'œsophage, la vessie, le rein, le pancréas, les glandes salivaires, et la thyroïde [31].

e.2.2) Molécule et indication

- LAPATINIB (TYVERB®)

Il s'agit du seul ITK, administré par voie orale, qui cible les récepteurs HER2. Il possède également une activité au niveau du récepteur HER1 [29].

Le LAPATINIB (TYVERB®) dispose d'une AMM et est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs HER2 [34].

Il est utilisé en deuxième intention en cas de résistance ou chez des patients intolérants à l'anticorps monoclonal TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®) [29].

f) Récepteurs tyrosines kinases c-KIT

f.1) Description

Le récepteur c-kit est exprimé dans des GIST, dans la LMC et dans d'autres cancers comme, le neuroblastome, le cancer du poumon à petites cellules ou encore les tumeurs germinales du testicule. Il code pour un récepteur tyrosine kinase transmembranaire. Dans les GIST, une mutation de *c-kit* conduisant à une activation constitutive de la tyrosine kinase de ce récepteur (indépendamment de la liaison à son ligand) est observée. Cette transformation joue un rôle important dans le développement tumoral et en particulier au niveau de la multiplication cellulaire et de l'inhibition de l'apoptose en entraînant le déclenchement de cascades de signalisation intracellulaires telles que PI3K et MAPK [35].

f.2) Molécules et indications

- IMATINIB (GLIVEC®)

Comme nous l'avons vu plus haut, l'IMATINIB (GLIVEC®) est un puissant ITK Bcr-Abl mais également de celles du PDGFR et de c-kit [7]. Dans le traitement de GIST, l'administration orale de ce médicament conduit à une inhibition de la prolifération et à une stimulation de l'apoptose des cellules présentant une mutation de *kit* au sein de la tumeur [7].

L'IMATINIB (GLIVEC®) est utilisé dans le traitement de première ligne des patients atteints de GIST Kit positives non résecables et/ou métastatiques [7], [36].

De plus, l'AMM a été étendue pour le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque significatif de rechute après résection d'une GIST kit positive [7], [36], [37].

- SUNITINIB (SUTENT®)

Le SUNITINIB (SUTENT®), comme nous l'avons vu plus haut, inhibe les tyrosines kinases de différents récepteurs transmembranaires à savoir PDGFR, VEGFR et aussi c-kit. Il est administré par voie orale et joue un rôle dans la croissance et l'angiogenèse des tumeurs dans le but de stopper la progression métastatique de la maladie [38].

Pour rappel, il est utilisé dans les traitements des cancers du rein avancés ou métastatiques, des tumeurs neuro-endocrines du pancréas, non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie ainsi que dans le traitement des GIST malignes non résecables et/ou métastatiques [38].

Dans cette dernière indication, le SUNITINIB (SUTENT®) est une alternative thérapeutique de deuxième ligne en cas de progression de la maladie suite à une résistance ou à une intolérance des patients à l'IMATINIB (GLIVEC®) [37], [38].

- REGORAFENIB (STIVARGA®)

Le REGORAFENIB (STIVARGA®), administré lui aussi par voie orale, est un ITK de plusieurs récepteurs transmembranaires comme PDGFR, VEGFR et c-kit.

Cette thérapie ciblée est indiquée dans le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traitées antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR [39].

De plus, le REGORAFENIB (STIVERGA®) est utilisé en traitement de troisième ligne dans GIST non résécables ou métastatiques en cas de progression, d'intolérance ou de résistance de la maladie aux traitements de première ligne (IMATINIB (GLIVEC®) et de deuxième ligne (SUNITINIB (SUTENT®)) [37], [40], [41].

- PAZOPANIB (VOTRIENT®)

Il s'agit également d'un ITK multicible visant notamment les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium VEGF (VEGFR), du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR) et de c-kit [12].

Il est indiqué en traitement de première ligne des patients atteints de cancer du rein avancé et chez ceux ayant reçu de façon préalable, un traitement par des cytokines [25].

Le PAZOPANIB (VOTRIENT®) est aussi utilisé dans le traitement des patients atteints de sarcome des tissus mous avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant [42].

g) Récepteurs tyrosines kinases de Bruton (BTK)

g.1) Description

L'importance de la tyrosine kinase de Bruton dans le développement et la maturation des lymphocytes B a été mise en évidence lors de la découverte par le Dr Ogden Carr Bruton, des mutations génétiques induisant un déficit immunitaire héréditaire appelé l'agammaglobulinémie liée à l'X (XLA) [43], [44].

Btk n'est pas un récepteur mais une protéine tyrosine kinase cytoplasmique exprimée essentiellement par les cellules hématopoïétiques et qui intervient dans les voies de signalisation intracellulaire en réponse notamment aux récepteurs des cytokines et au récepteur lymphocytaire BCR. Ce dernier est impliqué dans le développement de plusieurs hémopathies malignes à cellules B dont le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire et la leucémie lymphoïde chronique à cellules B. L'activation de Btk au cours de la cascade intracellulaire déclenchée par les récepteurs BCR entraîne une stimulation des voies nécessaires à la circulation, au chimiotactisme et à l'adhésion des cellules B et en particulier des cellules B malignes [45].

g.2) Molécule et indication

- IBRUTINIB (IMBRUVICA®)

L'IBRUTINIB (IMBRUVICA®) est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de BRUTON, pris par voie orale [46]. Cette molécule, forme une liaison covalente au niveau du site actif de la BTK, ce qui inhibe de façon prolongée l'activité enzymatique. Ce processus bloque la prolifération, la survie et la migration des cellules B malignes. L'occupation, par l'IBRUTINIB (IMBRUVICA®) du site d'activation de la Btk ne semble pas avoir d'impact sur le lymphocyte B normal.

En effet, les lymphocytes B malins des leucémies présentent souvent une activité permanente des voies de signalisation du BCR à la différence des lymphocytes B normaux [43], [47].

Il est indiqué en première ligne pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur ou s'il existe une délétion du chromosome 17p ou une mutation de *TP53* [46].

L'IBRUTINIB (IMBRUVICA®) est aussi utilisé pour les traitements des lymphomes à cellules du manteau en rechute ou réfractaires et des leucémies lymphoïdes chroniques en rechute ou réfractaires [43].

Enfin, il est indiqué pour le traitement des patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée [48].

h) Kinase appartenant à des voies de signalisation intracellulaire

h.1) BRAF kinases

h.1.1) Description

BRAF est une sérine/thréonine kinase appartenant à la famille des protéines RAF kinases. Ces dernières sont impliquées dans la cascade de signalisation intracellulaire dite des MAPK indispensable à la croissance, la prolifération, la différenciation, la mobilité et la survie cellulaires.

BRAF est le principal activateur de MEK, kinase située en aval des protéines RAF dans la voie des MAPK et joue un rôle majeur dans la transduction du signal au sein de cette voie.

Dans une cellule normale, la voie des MAPK est activée, entre autres, par la fixation d'un facteur de croissance.

La mise en évidence d'anomalies moléculaires du gène *BRAF* a permis d'expliquer la formation de plusieurs types de cancers comme le mélanome, les cancers colorectaux, les cancers de la thyroïde, les adénocarcinomes pulmonaires et les carcinomes ovariens.

Les mutations oncogènes de *BRAF* (V600E et V600K) activent de façon importante la sérine/thréonine kinase de la voie des MAP kinases (mitogen-activated protein kinases) ce qui stimule la voie RAF/MEK/ERK en l'absence de facteurs de croissance [49], [50].

Le criblage pharmacologique a permis le développement de molécules inhibant de façon spécifique l'activité sérine-thréonine kinase de la protéine BRAF mutée.

Ces molécules font désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de prise en charge des patients mutés *BRAF* atteints de cancer [49].

h.1.2) Molécules et indications

En monothérapie : DABRAFENIB, SORAFENIB, REGORAFENIB

- DABRAFENIB (TAFINLAR®)

Le DABRAFENIB (TAFINLAR®) est un inhibiteur puissant et sélectif de la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de la mutation V600E [50].

Il est utilisé en monothérapie dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 [53].

Avant de prendre ce traitement, un test validé doit confirmer que les patients sont bien atteints d'une tumeur avec mutation BRAF V600.

Le DABRAFENIB (TAFINLAR®) est également indiqué en association au TRAMETINIB (MEKINIST®) dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 [54].

- SORAFENIB (NEXAVAR®)

Le SORAFENIB (NEXAVAR®), administré par voie orale, est un inhibiteur multikinases agissant de deux façons différentes. Il exerce un effet antitumoral à la fois en bloquant directement la prolifération cellulaire et aussi en ayant une action anti-angiogénique [55], [56]. Il inhibe de façon non sélective les protéines kinases CRAF, BRAF, et BRAF mutée V600E. Et comme nous l'avons vu plus haut, il inhibe également les tyrosines kinases des VEGF et du PDGF ainsi que de c-kit.

Le SORAFENIB (NEXAVAR®) est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement précédent à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés [55].

Il est également utilisé dans les traitements du carcinome hépatocellulaire et du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié et réfractaire à l'iode radioactif [57].

- REGORAFENIB (STIVARGA®)

Comme nous l'avons vu dans la partie sur le récepteur c-kit, le REGORAFENIB (STIVARGA®), administré par voie orale est un inhibiteur important de plusieurs protéines kinases, et notamment celles des récepteurs VEGFR1, PDGFR ainsi que celles des oncogènes *KIT*, *BRAF* et *BRAF* muté V600E.

Cette molécule est indiquée dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR, de GIST non résecables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par IMATINIB (GLIVEC®) et SUNITINIB (SUTENT®) ou en cas d'intolérance à ces traitements [58].

En association (MEK): DABRAFENIB + TRAMETINIB

- DABRAFENIB (TAFINLAR®) + TRAMETINIB
(MEKINIST®)

Le TRAMETINIB (MEKINIST®) est aussi un inhibiteur de la protéine kinase MEK administré par voie orale. Comme l'association COBIMETINIB/VEMURAFENIB (COTELLIC®/ZELBORAF®), l'association TRAMETINIB/DABRAFENIB (MEKINIST®/TAFINLAR®), est un traitement de première ligne des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Ces thérapies ciblant MEK ont été développées dans le but d'inhiber la voie des MAP kinase en aval de BRAF [50].

Si la mutation BRAF V600 est détectée, le traitement de première intention des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique est une bithérapie associant un inhibiteur de BRAF et un inhibiteur de MEK: TRAMETINIB/DABRAFENIB (MEKINIST®/TAFINLAR®). Ces associations ne sont pas recommandées en deuxième ligne de traitement chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de BRAF en monothérapie en première ligne de traitement [59].

PARTIE II. LES EFFETS INDESIRABLES INDUITS PAR LES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES

I. Les effets indésirables

1. Définition

Un effet indésirable se définit comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique » [65] [66].

Un effet indésirable attendu est un « effet dont la survenue peut être expliquée par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament. Ils peuvent apparaître de manière assez fréquente et sont détectés la plupart du temps dès les essais cliniques et avant même l'autorisation de mise sur le marché du médicament [65].

Un effet indésirable inattendu est un « effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne peut être expliquée par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament et ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit » [66]. Ils correspondent à des effets secondaires rares, non prévisible et non détecté au cours des phases d'essais cliniques [65].

Un effet indésirable grave est un « effet entraînant le décès ou mettant le pronostic vital en jeu ou entraînant une invalidité ou une incapacité significative ou entraînant (prolongeant) une hospitalisation ou entraînant une anomalie ou malformation congénitale [65].

2. Réglementation

Les effets secondaires identifiés lors des essais cliniques ou plus tardivement après la mise sur le marché des médicaments sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces derniers. L'ensemble des professionnels de santé et en particulier le pharmacien doivent s'y référer pour pouvoir donner des indications et des conseils précis au patient quant à la tolérance des molécules lors des étapes de prescription, de dispensation et d'administration des médicaments.

En effet, le pharmacien d'officine doit porter une attention toute particulière aux plaintes des patients souffrant d'effets secondaires suite à la prise de leur traitement dans le but de leur apporter des solutions à la fois préventives et curatives.

De plus, le pharmacien a l'obligation comme tous professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable grave et tout effet indésirable inattendu d'un médicament au centre de pharmacovigilance de leur région [65]. Les patients peuvent, également, déclarer eux-mêmes l'effet indésirable dont ils ont été victime.

3. Tableau récapitulatif des effets indésirables de chaque ITK étudiés

	Anémie	Leucopénie	Thrombopénie	HTA	Trouble du rythme	Thrombose veineuse, artérielle	IC	Modification glycémie	Dyslipidémie	Eruptions cutanées	Xérose
AXITINIB (INLYTA®)	x			x						x	x
BOSUTINIB (BOSULIF®)					x	x	x				x
CERITINIB (ZYKADIA®)								x			
CRIZOTINIB (XALKORI®)	x										
DABRAFENIB (TAFINLAR®)											
DASATINIB (SPRYCEL®)	x	x	x	x	x					x	x
ERLOTINIB (TARCEVA®)										x	x
GEFITINIB (IRESSA®)										x	x
IBRUTINIB (IMBRUVICA®)	x	x	x					x		x	x
IMATINIB (GLYVEC®)	x	x	x					x		x	x
LAPATINIB (TYVERB®)										x	x
NILOTINIB (TASIGNA®)	x	x	x	x	x	x		x	x	x	
PAZOPANIB (VOTRIENT®)											
PONATINIB (ICLUSIG®)				x		x		x	x		
REGORAFENIB (STIVARGA®)					x					x	x
RUXOLITINIB (JAKAVI®)	x								x		
SORAFENIB (NEXAVAR®)		x	x	x						x	x
SUNITINIB (SUTENT®)	x	x	x	x						x	x
VANDETANIB (CAPRELSA®)					x			x	x		

	Hyper-pigmentation	Syndrome mains-pieds	Unguéale	Alo-pécie	Diarrhées	Constipation	Nausées, vomissements	Dysgueusie	Mucites	Hépatique	Rénale	Ophtalmique	Pulmonaire
AXITINIB (INLYTA®)		x		x	x		x						
BOSUTINIB (BOSULIF®)					x						x		
CERITINIB (ZYKADIA®)							x			x			
CRIZOTINIB (XALKORI®)					x	x	x			x		x	x
DABRAFENIB (TAFINLAR®)		x			x								
DASATINIB (SPRYCEL®)				x	x		x		x			x	x
ERLOTINIB (TARCEVA®)			x	x	x		x		x	x		x	x
GEFITINIB (IRESSA®)			x	x	x		x		x	x		x	x
IBRUTINIB (IMBRUVICA®)				x	x					x			
IMATINIB (GLYVEC®)				x	x		x			x		x	
LAPATINIB (TYVERB®)		x	x	x	x		x		x				x
NILOTINIB (TASIGNA®)				x	x		x						
PAZOPANIB (VOTRIENT®)		x	x	x	x								
PANATINIB (ICLUSIG®)		x											
REGORAFENIB (STIVARGA®)					x				x	x			
RUXOLITINIB (JAKAVI®)					x					x			
SORAFENIB (NEXAVAR®)		x	x	x	x		x		x		x		
SUNITINIB (SUTENT®)	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x
VANDETANIB (CAPRELSA®)			x	x									

4. Représentation graphique des fréquences d'effets indésirables

A Partir des données des RCP de chaque molécule, nous avons pu déterminer les fréquences des différents effets indésirables. Par exemple, parmi les ITK considérés dans ce travail, on constate que 80% ont comme effet indésirable la survenue de diarrhée.

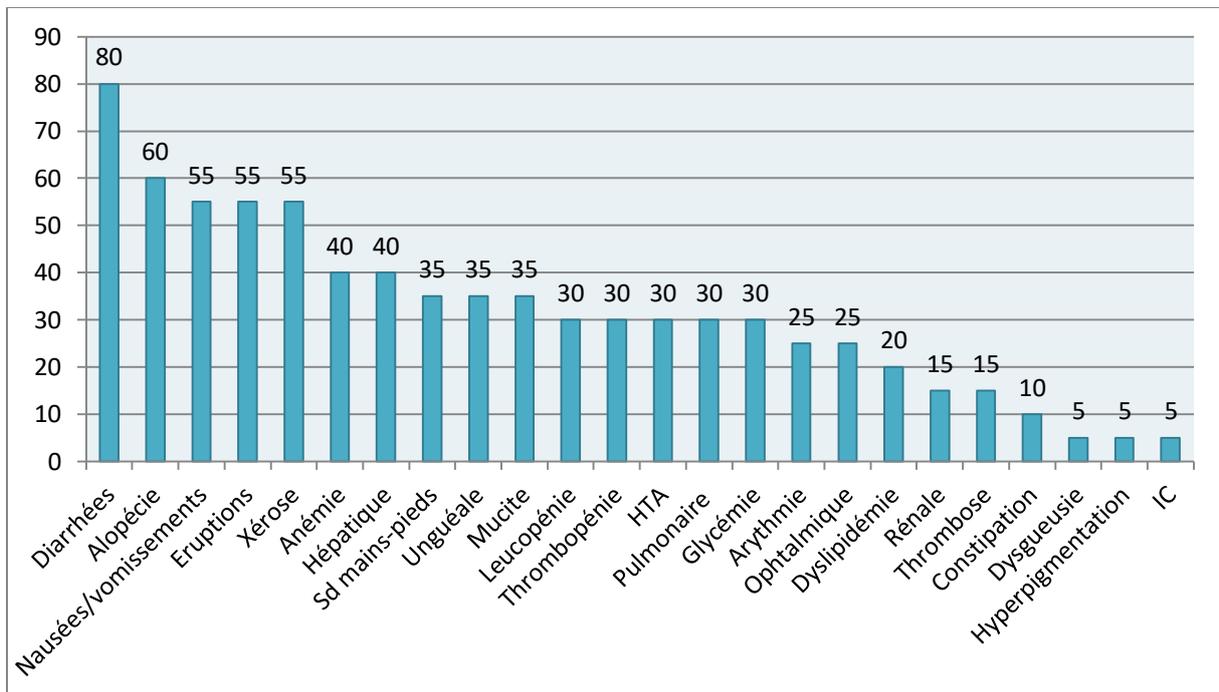


Figure 3 : Proportion d'ITK (en %) susceptible d'entraîner les différents effets indésirables et différentes toxicités évoqués.

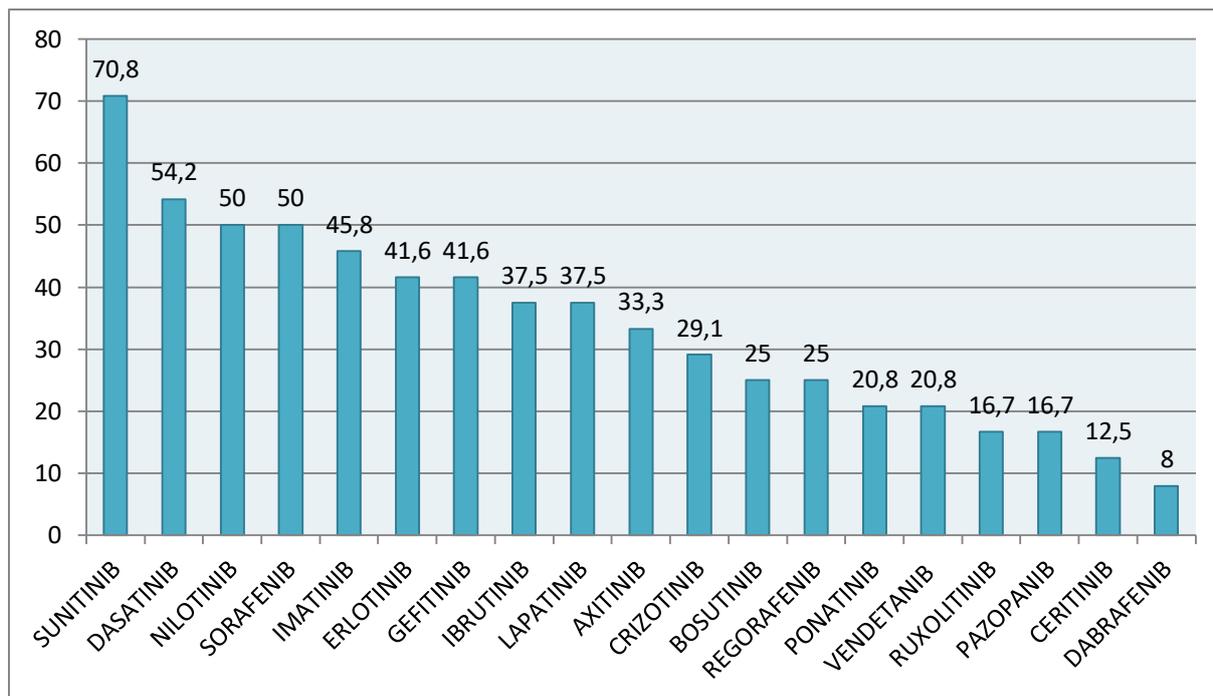


Figure 4 : Répartition des ITK en fonction du pourcentage de toxicité qu'ils sont susceptibles d'entraîner (tout effets indésirables confondus).

II. Toxicité hématologique

La toxicité hématologique ou myélotoxicité correspond à la destruction des cellules souches sanguines situées au niveau de la moelle osseuse à savoir les globules rouges, les globules blancs et/ou les plaquettes. On emploie le terme d'aplasie médullaire lorsque ces trois lignées sont touchées en même temps [67].

1. Anémie

L'anémie se caractérise par une diminution du nombre de globules rouges et/ou du taux d'hémoglobine (inférieur à 13g/dL chez l'homme et inférieur à 12g/dL chez la femme). Cela entraîne comme principal symptôme une importante asthénie [67]. Une pâleur cutanée et une dyspnée peuvent également être observées lors de la survenue de cet effet indésirable [68].

2. Leucopénie

La leucopénie se traduit par une diminution du nombre de globules blancs appelés aussi leucocytes pouvant conduire à une plus grande susceptibilité de l'organisme aux infections [67], [69].

- Les lymphopénies sont une diminution du nombre de lymphocytes en dessous de 1 G/L [70].
- Les neutropénies sont caractérisées par une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles en dessous de 1,5 G/L [70].

L'apparition d'une fièvre peut être le signe d'une lymphopénie ou d'une neutropénie [67]. Il est important de savoir identifier les signes d'alerte d'apparition d'une infection mais aussi de sensibiliser les patients à leur reconnaissance : fièvre supérieure à 38,5°, toux sèche ou productive, douleurs mictionnelles, diarrhées, rougeur et œdème cutané [71].

3. Thrombopénie

La thrombopénie correspond à une diminution du nombre de plaquettes sanguines (inférieur à 150 000/mm³). Ces dernières interviennent dans la coagulation. Lorsque leur nombre passe en dessous de 150 000/mm³, le risque d'hémorragie est augmenté. Il s'agit d'ailleurs du principal symptôme associé à ce déficit. Celle-ci peut se produire au niveau du nez, des gencives et de façon plus grave au niveau du tube digestif ou du cerveau [67].

III. Toxicité cardio-vasculaire

Certains ITK peuvent non seulement entraîner une toxicité cardiovasculaire mais aussi aggraver des atteintes cardiovasculaires préexistantes.

1. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle correspond à une « augmentation anormale de la pression du sang sur la paroi des artères » supérieure ou égale à 140/90 mm Hg. Cette élévation représente un facteur de risque cardiovasculaire majeur [72], [73], [74]. Les maux de tête, l'insomnie, la nervosité, les saignements de nez et les bourdonnements d'oreille sont les principaux symptômes traduisant cet effet. Cependant dans la majorité des cas, l'hypertension artérielle n'est pas ressentie par le patient et est découverte lors d'un examen médical [75], [76].

L'administration d'un ITK peut entraîner une hypertension artérielle mais c'est aussi la toxicité cardiovasculaire de ce type de traitement qui peut être renforcée par la présence d'une hypertension artérielle préexistante.

Nous pouvons conseiller aux patients de disposer d'un appareil d'auto mesure tensionnel dès l'instauration du traitement ou de venir se faire contrôler la tension à l'officine.

2. Troubles du rythme

En temps normal, le cœur bat à un rythme régulier compris entre 60 et 80 battements par minute.

Une modification anormale de cette fréquence entraîne ce que l'on appelle un trouble du rythme. Si le cœur se met à battre trop lentement ou au contraire trop rapidement, l'expression pathologique du trouble sera différente [77]. La bradycardie est la principale pathologie survenant après la prise de certain ITK.

On parle de bradycardie lorsque l'on observe un ralentissement du rythme cardiaque et que la fréquence de battement du cœur passe en dessous de 60 par minute [78]. Les symptômes traduisant ce phénomène sont une asthénie, un essoufflement, des vertiges et parfois, une hypotension orthostatique [79].

3. Thromboses veineuses et artérielles

Une thrombose correspond à la formation d'un caillot dans un vaisseau artériel ou veineux conduisant à l'interruption partielle ou totale de la circulation sanguine. Elle touche le plus souvent les membres inférieurs. La principale complication est l'embolie pulmonaire lorsque le caillot sanguin remonte vers le cœur et bouche une artère pulmonaire [80], [81].

Un essoufflement, des œdèmes, une rougeur et une douleur au niveau de la jambe peuvent être les symptômes d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire [82].

En prévention de cet effet indésirable, il est conseillé de porter des chaussettes de contention.

4. Aggravation d'une insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque traduit l'incapacité du cœur d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme [83]. Dans le but de compenser ce déficit, le cœur va fournir davantage d'effort pour augmenter à la fois sa fréquence et son débit.

Au bout d'un certain temps, des modifications telles qu'une hypertrophie ou un épaississement des parois ventriculaires peuvent être observées.

Les principaux signes d'alerte pouvant faire révéler une insuffisance cardiaque sont notamment un essoufflement, une dyspnée, une fatigue, des œdèmes, une prise de poids, des palpitations ... [83].

Les patients présentant une insuffisance cardiaque peuvent voir leur état s'aggraver sous ITK.

IV. Toxicité métabolique

1. Modification de la glycémie

Des variations de la glycémie peuvent être observées sous ITK en particulier chez les patients diabétiques [84].

Une hyperglycémie se traduit par une augmentation de la glycémie supérieure à 1,26 g/L [85].

Les patients ne ressentent pas toujours les signes d'hyperglycémie. En effet les symptômes tels qu'une fatigue, une soif et des urines abondantes peuvent apparaître tardivement [86].

Une hypoglycémie correspond à une diminution de la glycémie en dessous de 0,7 g/L. Les symptômes faisant évoquer cet effet comme une sueur, une pâleur, une sensation de faim, des vertiges ou encore une tachycardie sont généralement mieux ressentis par les patients [87], [86].

2. Dyslipidémie

Les ITK peuvent également entraîner des anomalies du bilan lipidique se traduisant par une modification des valeurs du cholestérol total, des fractions HDL-cholestérol ou LDL-cholestérol ou encore des triglycérides [88].

Une hypercholestérolémie, traduite par une augmentation du LDL-cholestérol, ainsi qu'une hypertriglycéridémie sont parfois observées.

V. Toxicité cutanée

1. Eruptions cutanées

Des éruptions cutanées peuvent apparaître entraînées dans les quinze jours suivant l'administration d'ITK. Trois manifestations différentes peuvent être observées.

Premièrement, le « rash acnéiforme », généralement visible au niveau du visage, du cuir chevelu ou encore de la partie supérieure du corps [89]. Une altération de la sensibilité apparaît au départ puis le rash cutané conduit à la survenue de lésions papulo-pustuleuses folliculaires et érythémateuses. Un prurit, une rougeur et parfois des douleurs peuvent être associées à ces éruptions [89], [90]. La deuxième forme clinique des rashes est une dermatite séborrhéique caractérisée par un érythème et une xérose localisée au niveau du visage.

Troisièmement, il est possible d'observer une éruption de type allergique avec prurit affectant le visage, les bras et les jambes.

Dans le but de prévenir l'apparition de ces effets indésirables, il est conseillé d'utiliser un savon doux type syndets ainsi qu'un produit émollit plusieurs fois par jour sur le visage et le corps. De plus, l'exposition au soleil est à limiter dès l'instauration du traitement. Pour se faire, il est recommandé de protéger les zones exposées par un écran solaire indice 50.

2. Xérose

La xérose se manifeste par une importante sécheresse cutanée entraînant une desquamation de l'épiderme. Cet effet indésirable se traduit par une peau en écaille rappelant la dermatite atopique et l'apparition d'un prurit.

Des fissures douloureuses peuvent également apparaître au niveau des doigts et des talons [90].

Cet effet secondaire peut être limité en utilisant un savon doux type syndets ou bien une huile de bain pour la toilette. Il est recommandé de supprimer tous les produits corporels qui contiennent de l'alcool.

De plus, le prurit entraîné par la xérose peut être soulagé grâce à l'application de compresses froides.

3. Erythèmes

Des érythèmes, lésions faisant penser à un coup de soleil peuvent apparaître suite à l'administration d'un ITK. Il s'agit de plaques plus ou moins rouges pouvant être accompagnées de vésicules. Cet effet indésirable est généralement la cause d'une sensibilité de la peau au soleil, majorée par les médicaments, elle est aussi appelée photosensibilité [89].

Tout comme dans la xérose, il est conseillé d'appliquer des crèmes anti-irritations sur l'ensemble du corps. Le port de vêtements en coton est à privilégier par rapport aux vêtements en synthétique.

4. Hyperpigmentation

L'hyperpigmentation correspond à un changement de la coloration de la peau et/ou des ongles. L'apparition, de manière définitive ou non, de tâches brunâtres traduit cet effet au niveau cutané [89].

5. Syndrome mains-pieds

Le syndrome main-pied ou érythrodysthésie palmo-plantaire est une réaction inflammatoire qui se manifeste par l'apparition, au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, de rougeurs, de fourmillements, d'oedèmes, d'une sécheresse de la peau, voire de petites bulles ou de cloques. Ces signes peuvent s'accompagner de picotements, de tiraillements, d'engourdissements et de sensations douloureuses. Le bout des doigts et le talon des pieds peuvent devenir sensibles et entraîner des difficultés pour l'usage des mains et pour la marche. Ces symptômes peuvent apparaître de manière brutale et régresser en quelques semaines [89].

Cet effet indésirable apparaît environ deux à trois semaines après la prise de certaines thérapies ciblées [91].

Pour prévenir ce syndrome, une crème émolliente sans alcool peut être appliquée de manière quotidienne sur les mains et les pieds. Il est également important de se protéger de toute blessure par le port de chaussures confortables et couvrantes. Enfin, éviter toute activité traumatisante pour les mains et les pieds.

Trois stades d'évolution peuvent être rencontrés :

- Le grade 1 se traduit principalement par des rougeurs, des gonflements, des fourmillements et une sensation de brûlure. Il n'y a pas à ce stade de douleurs empêchant la réalisation des activités de la vie quotidienne.
- Le grade 2 implique des œdèmes, des cloques, possiblement des saignements et des douleurs. Les activités ne sont toujours pas affectées à ce stade.
- Le grade 3 est le stade le plus avancé avec une peau sèche et la présence d'une desquamation. A ce stade, les patients ont du mal à effectuer les activités de la vie quotidienne et notamment la marche [91].

6. Toxicité unguéale

Des stries, des ondulations et même un décollement de l'ongle peuvent apparaître suite à la prise orale des ITK. Ce phénomène est appelé toxicité unguéale. En plus de la douleur que cela peut provoquer chez le patient, le risque d'infection est nettement augmenté au niveau du pourtour de l'ongle [89]. Deux types d'affections sont décrits : les paronychies et les hémorragies sous unguéales.

Les paronychies se manifestent par une inflammation du pourtour des ongles traduite cliniquement par une rougeur, un œdème et une peau fragilisée avec des fissures [90]. Elles surviennent relativement tardivement après l'instauration des ITK et sont souvent persistante malgré un traitement.

Les hémorragies sous unguéales sont induites plus rapidement et se traduisent cliniquement par l'apparition de stries longitudinales foncées localisées sous la partie distale des ongles.

Ce symptôme peut être en partie prévenu grâce à quelques conseils. En effet, on peut conseiller de mettre des gants pour faire la vaisselle, se couper les ongles à ras et extraire les ongles incarnés.

7. Toxicité des phanères

Les ITK peuvent entraîner, suite à leur administration, une toxicité au niveau des cheveux.

En effet, une alopécie peut être observée chez un grand nombre de patients. Il s'agit de la « Chute partielle ou complète des cheveux et, parfois, des poils » [92], [93]. Cet effet secondaire arrive assez tardivement, environ trois à quatre mois après le début du traitement [94].

Une modification de la texture des cheveux peut aussi être constatée. Les cheveux deviennent alors duveteux, plus fragiles, plus secs, plus bouclés et difficile à coiffer.

Certaines molécules peuvent entraîner une trichomégalie ciliaire. Il s'agit d'un allongement anarchique des cils. Ce phénomène peut être observé après plusieurs mois de traitement.

VI. Toxicité digestive

1. Diarrhées

Les molécules de thérapies ciblées entraînent fréquemment l'apparition d'une diarrhée [95]. Celle-ci se définit par une augmentation du nombre de selles quotidiennes atteignant au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour l'individu [95], [96]. Cet effet indésirable peut entraîner une déshydratation, un déséquilibre électrolytique et une fatigue importante. De plus, d'autres symptômes peuvent être associés aux selles molles. En effet, il est possible de voir apparaître des flatulences, des ballonnements, des douleurs abdominales ou encore un amaigrissement [97].

La diarrhée apparaît de façon transitoire à l'instauration du traitement ou dans les semaines qui suivent son administration.

Lorsque les premières diarrhées apparaissent, il est conseillé de privilégier les bananes et le riz dans l'alimentation et de supprimer les produits laitiers, les aliments gras, épicés et difficile à digérer jusqu'à une semaine après la guérison. Concernant l'hydratation, il est important de boire 3 à 4 litres par jour et d'utiliser une solution de réhydratation orale le cas échéant.

2. Constipation

La constipation correspond à une diminution de la fréquence des selles à moins de trois par semaine associée à une difficulté d'évacuation en raison du caractère dur et sec des selles [98]. Les symptômes associés à cet effet secondaire sont, entre autre, des ballonnements, des crampes, des gaz mais aussi une perte d'appétit et une pression rectale [99]. L'absence de prise en charge de cet effet peut conduire à la formation d'un fécalome et d'une occlusion intestinale bloquant alors toute expulsion.

Privilégier une alimentation riche en fibres et boire au moins 2 litres d'eau par jour pour lutter contre la constipation. Une activité physique régulière et adaptée est aussi à conseiller.

3. Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements sont des effets secondaires qui se manifestent fréquemment à la suite de la prise de thérapie ciblée.

Cet effet indésirable peut être divisé en deux catégories en fonction des symptômes et de leur durée.

- Les nausées ou vomissements aigus apparaissent dans les minutes ou dans les heures qui suivent la prise de la molécule. En général, ils disparaissent rapidement.
- Les nausées ou vomissements tardifs se manifestent plus de 24 heures après l'administration et peuvent durer jusqu'à une semaine [100].

Les nausées ou vomissements qui apparaissent avant l'administration du traitement sont dits d'anticipation. Ils apparaissent généralement chez des patients ayant déjà présentés cet effet au cours d'une précédente administration. L'organisme répond alors à l'anxiété qu'éprouve le patient en déclenchant l'effet secondaire [100].

Les symptômes accompagnant les nausées et vomissement sont, notamment, une douleur à l'estomac, une production importante de salive, une transpiration et une incapacité à manger ou à boire [101].

Les nausées et vomissements peuvent être prévenus en limitant les aliments gras et épicés ainsi que les boissons gazeuses et le café au lait.

En effet, il est conseillé de privilégier les aliments faciles à digérer (biscottes, potages) et les viandes maigres (veau, poulet).

De plus, il est préconisé de ne pas manger trop chaud et de fractionner les repas.

4. Dysgueusies

La dysgueusie se définit comme une altération du goût et de l'odeur de certains aliments. Une fois dans la bouche, ces derniers peuvent perdre de leur saveur ou bien avoir un goût amer ou métallique. Cet effet entraîne souvent une diminution de l'appétit qui peut conduire elle-même à une dénutrition et à l'apparition d'une perte de poids, surtout chez les patients affaiblis. Cet effet secondaire se résout souvent à l'arrêt du traitement [102].

5. Mucite

La mucite désigne une inflammation des muqueuses qui recouvre le tube digestif. C'est au niveau de la bouche que l'on rencontre le plus fréquemment cet effet indésirable [103], [104], [105]. Plusieurs traitements de thérapies ciblées peuvent induire cet effet secondaire et la sévérité des mucites dépend du type de molécule prescrite et ne sera pas identique d'un patient à un autre [103].

Cliniquement, une mucite se traduit par des ulcérations ressemblant à des aphtes, rouges, œdémateuses et pouvant saigner [106]. En plus de la douleur occasionnée par cet effet secondaire, l'inflammation peut entraîner une diminution de la prise alimentaire et donc une dénutrition conduisant à une perte de poids [106].

Pour prévenir cet effet secondaire il est recommandé d'effectuer une hygiène buccale rigoureuse à l'aide d'une brosse à dent souple et d'un dentifrice doux (sans menthol) après chaque repas. Une alimentation froide, liquide et facile à avaler peut favoriser la guérison par rapport à l'absorption d'aliments acides, salés et trop durs.

VII. Toxicité hépatique et rénale

1. Anomalies de la fonction hépatique

Le foie est l'organe qui métabolise et élimine la majorité des ITK. La toxicité hépatique est suspectée en cas d'anomalie biologique et notamment quand est observée une élévation des enzymes hépatiques à savoir les transaminases (ALAT et ASAT) dont le taux était normal avant de débiter le traitement [107], [108].

L'administration de certaines thérapies ciblées peut entraîner une atteinte hépatique. Néanmoins, il est également possible qu'une insuffisance hépatique préexistante conduise à une accumulation des ITK dans l'organisme et à une augmentation de leur concentration plasmatique [108]. Les symptômes pouvant faire évoquer cet effet indésirable sont notamment des nausées, des vomissements, un ictère et des douleurs abdominales.

2. Anomalie de la fonction rénale

La toxicité rénale ou néphrotoxicité est un effet secondaire pouvant être rencontré suite à l'administration de thérapies ciblées. Ceci peut être expliqué par le fait que les molécules anticancéreuses ont souvent une marge thérapeutique étroite et leur élimination se fait majoritairement par le rein.

Une élévation de la créatinémie révélant une atteinte rénale peut alors être observée chez les patients recevant ces médicaments [109].

Il est conseillé de boire au moins 2 litres d'eau par jour afin de limiter cet effet indésirable.

VIII. Toxicité ophtalmique

La toxicité ophtalmique peut se manifester de différentes façons. Il est possible d'observer des troubles visuels, se manifestant par l'apparition de stries lumineuses ou de flashes dans le champ de vision. Des conjonctivites, kératites ou ulcérations peuvent également survenir suite à la prise d'ITK. Au niveau clinique, les principaux symptômes de ces affections sont un larmoiement, une sécheresse oculaire, une rougeur ou encore des démangeaisons et des douleurs [110].

Des larmes artificielles ou des collyres hydratants peuvent être prescrits en accompagnement des traitements

IX. Toxicité pulmonaire

Des atteintes pulmonaires peuvent apparaître suite à la prise de certains ITK [111], [112].

Elle se présente principalement sous la forme d'une pneumopathie interstitielle. Les symptômes révélant cet effet secondaire sont notamment une toux, une dyspnée et un épanchement pulmonaire ou pleural. L'apparition de cette toxicité est en général rapide après l'instauration du médicament.

PARTIE III. LES CONSEILS HOMEOPATHIQUES

I. Les soins de support

1. Définition

Les soins de support se définissent comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, tout au long de la maladie, conjointement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a ». Ils ont pour but d'apporter des solutions aux patients afin de mieux supporter les conséquences de la maladie [109].

2. Place des soins de support dans la prise en charge du cancer

Pendant longtemps, les équipes soignantes ont eu pour seul but la guérison des patients en instaurant des traitements visant à agir contre le développement et la prolifération des cellules cancéreuses.

Depuis les années 1990, les professionnels de santé s'appliquent à prendre en charge la personne dans sa globalité et à soigner les nombreux symptômes qui accompagnent la maladie. En effet, les soins de support visent à prendre en compte les difficultés physiques et psychiques mais aussi sociales et familiales entraînées par la maladie. La pluridisciplinarité mise en place autour du patient et de sa famille permet de coordonner les différents soins de la prise en charge [110].

Les soins de support apparaissent donc comme des solutions complémentaires aux traitements destinés à soigner la tumeur en tant que telle [111].

Parmi les soins de support, on retrouve entre autres, les thérapies complémentaires. Elles regroupent « des approches, des produits de santé et médicaux qui ne font pas partie de la médecine conventionnelle » [112].

L'homéopathie, les régimes diététiques, la phytothérapie et l'acupuncture sont les thérapies complémentaires les plus utilisées par les patients en France. Les principaux effets recherchés sont une atténuation des effets indésirables du traitement conventionnel, une stimulation du système immunitaire et une augmentation de leur bien être et de leur qualité de vie.

Certains patients, principalement par manque d'information, ont recours à ces thérapeutiques dans le but de guérir la maladie. Le pharmacien d'officine occupe alors une place essentielle pour informer les malades et resituer la place des thérapies complémentaires au côté des traitements conventionnels et non en remplacement de ceux-ci [109].

II. L'homéopathie

1. Définition et principes généraux

L'homéopathie a été créée par le médecin allemand Samuel Hahnemann à la fin du XVIII^e siècle. Il s'agit d'une méthode thérapeutique destinée à : « améliorer l'état de santé d'un malade par l'administration de substances diluées et dynamisées capable de provoquer chez un individu sain une semblable (Homéo) souffrance (Pathos) ». Ce concept découvert il y a plus de 200 ans repose sur l'utilisation de substances thérapeutiques selon les principes spécifiques de « similitude » et de « doses infinitésimales ». La loi de similitude détermine le parallélisme d'action entre le pouvoir toxicologique d'une substance et son action thérapeutique. En effet, le produit homéopathique se définit comme « toute substance capable, à dose pondérale ou toxique, de provoquer des symptômes chez un individu sain.

Celui-ci peut, à dose infinitésimale, guérir ces mêmes symptômes chez un individu malade ». La prise en charge thérapeutique via cette médecine complémentaire a démontré rapidement une efficacité. Cependant au départ, l'utilisation de l'homéopathie fut parfois confrontée à des aggravations plus ou moins fortes des symptômes avant d'obtenir la guérison. C'est pourquoi la prescription de ces traitements s'est faite à des doses de plus en plus faibles.

Autant la notion de similitude ne pose pas de problèmes majeur à la science autant les dilutions infinitésimales ont été et sont encore aujourd'hui la source de toutes les oppositions au maintien et au développement de l'homéopathie [113], [114].

2. Législation des médicaments homéopathiques

La directive 92/73 de la Communauté Economique Européenne et le Code de la Santé Publique L. 511-1 définissent le médicament homéopathique comme « tout médicament, obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre état membre de la communauté européenne ».

Le médicament homéopathique est reconnu officiellement et inscrit à la pharmacopée française depuis 1965.

Afin d'être commercialisé, il doit faire l'objet d'un enregistrement ou obtenir une autorisation de mise sur le marché [115].

Un enregistrement simplifié est permis pour la commercialisation des médicaments homéopathiques destinés à la voie d'administration orale ou externe, sans indication thérapeutique particulière et de la dilution 2 CH à la dilution 30 CH [116].

D'autre part, une autorisation de mise sur le marché est nécessaire pour les spécialités homéopathiques qui revendiquent une indication thérapeutique. Dans les deux cas, les médicaments homéopathiques, une fois commercialisés sont soumis à la pharmacovigilance afin de déterminer le risque d'effets indésirables [116].

3. Préparation des souches homéopathiques

La fabrication du médicament homéopathique suit un schéma rigoureux en plusieurs étapes et se fait à partir de trois types de souches : animales, végétales, minérales et chimiques.



Figure 5 : *La fabrication du médicament homéopathique* [117].

Tout d'abord, une extraction dans un mélange eau-alcool est effectuée à partir des différentes souches homéopathiques pour obtenir une teinture-mère liquide. Ensuite, une étape de dynamisation est réalisée pour parvenir à la première dilution centésimale hahnemannienne. Il s'agit d'une très forte agitation de plusieurs secondes.

La dilution d'une goutte de la première dilution centésimale obtenue à l'étape 3 dans 99 parties de solvants (mélange eau-alcool) suivi d'une nouvelle dynamisation conduit à la deuxième dilution centésimale hahnemannienne. Cette manipulation est répétée plusieurs fois jusqu'à l'obtention du niveau souhaité (par exemple : 9 dilutions centésimale hahnemannienne pour obtenir la dilution 9 CH). Pour terminer, une étape d'imprégnation est effectuée. Elle permet d'incorporer la dilution homéopathique liquide dans un support neutre [113], [117].

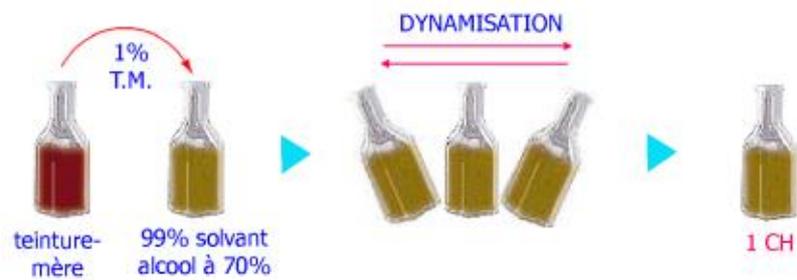


Figure 6 : Réalisation de la première dilution centésimale hahnemannienne (1 CH) [117]



Figure 7 : Réalisation de la deuxième dilution centésimale hahnemannienne (2 CH) à partir de la première [117]

A chaque dilution au centième supplémentaire, on augmente d'un CH.



Figure 8 : Réalisation de la dernière dilution centésimale hahnemannienne (30 CH) [117]

4. Choix du médicament homéopathique

Le choix du médicament homéopathique peut se faire à l'aide du schéma de Hering qui permet d'une part de structurer l'interrogatoire du patient et d'autre part d'apporter les informations nécessaires à la dispensation de la bonne souche homéopathique à la bonne dilution.

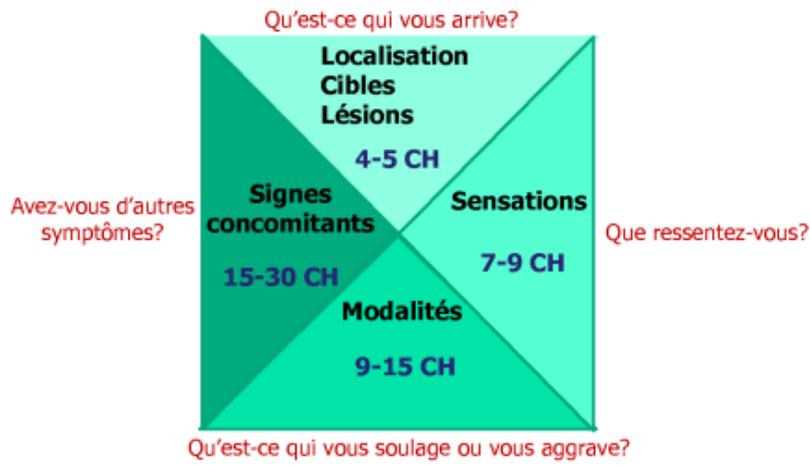


Figure 9 : *Schéma de Hering* [118]

Comme le suggère le schéma de Hering, le choix du médicament homéopathique tient compte de l'aspect et de la localisation des symptômes lésionnels. Mais aussi des différentes sensations exprimées par les symptômes fonctionnels. Et enfin de la réaction générale de l'organisme. En effet, il est important de prendre en compte les facteurs qui soulagent et ceux qui aggravent l'état du patient ainsi que l'ensemble de la symptomatologie.

Les petites dilutions de 4 à 5 CH sont réservées aux symptômes locaux et/ou lésionnels. Les moyennes dilutions de 7 à 9 CH sont plutôt délivrées pour des symptômes fonctionnels et/ou généraux. Et les hautes dilutions de 15 à 30 CH sont réservées aux symptômes algiques ou comportementaux [118].

5. Les avantages et les inconvénients du médicament homéopathique

Après avoir réalisé de nombreuses recherches bibliographiques et après avoir travaillé trois mois dans le service d'oncologie thoracique du CHU de Grenoble, les observations ont montrées qu'il n'existe pas, à ce jour, d'étude clinique prouvant l'efficacité du médicament homéopathique. Ceci constitue un biais important dans la réalisation de cette thèse et plus globalement, lors de la prescription et de la dispensation de cette thérapeutique.

Toutefois la pratique courante montre une utilisation fréquente de l'homéopathie avec souvent une amélioration des symptômes chez les patients.

Cela permet de proposer une thérapeutique présentant moins d'effets indésirables que la phytothérapie par exemple.

En effet, l'utilisation de l'homéopathie ne paraît pas être associée à la survenue d'effets indésirables. De plus, l'unité de pharmacovigilance indique qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses à prendre en compte pour les souches ayant une dilution supérieure à 4 CH. Dans nos fiches conseil, nous ne proposons pas de souches ayant une dilution inférieure à 5 CH.

III. La création et la mise à disposition des fiches conseils

1. Pour qui et pour quoi

En tant que spécialiste du médicament, le pharmacien d'officine se doit de gérer la sécurité d'utilisation des traitements ainsi que leurs risques (effets indésirables, interactions médicamenteuses, inobservances ...).

Nous avons choisi de nous intéresser à la gestion des effets indésirables et plus particulièrement à la prise en charge homéopathique de ces effets. Parfois difficile à trouver et souvent contenues dans des livres faisant plusieurs centaines de pages, il nous a semblé intéressant de proposer un outil facilitant la dispensation de médicaments homéopathiques.

2. Méthode de réalisation

Nous avons choisi d'énoncer les conseils homéopathiques sous la forme de fiches car elles permettent une présentation organisée et synthétique des données et sont pratiques à utiliser au quotidien.

Nous nous sommes concentrés sur les effets indésirables les plus souvent rencontrés suite à l'administration des médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase et avons créé une fiche pour chacun de ces effets secondaires à savoir : Anémie, Leucopénie, Thrombopénie, Troubles cardio-vasculaire, Alopécie, Syndrome mains-pieds, Troubles unguéaux, Xérose cutanée, Constipation, Diarrhées, Mucites, Nausées et vomissements - Dysgueusie, Troubles hépatiques et Troubles rénaux. Les fiches ne permettent pas d'apporter des réponses homéopathiques à tous les effets secondaires rapportés sous inhibiteurs de tyrosine kinase.

Mais nous avons abordé les effets pour lesquels le pharmacien d'officine sera le plus souvent sollicité.

Les fiches peuvent être consultées numériquement, ce qui permet d'obtenir l'information rapidement en restant à proximité du patient, au comptoir et à un moindre coût. Le format papier peut également être intéressant dans le but d'être affiché dans l'officine à côté des rangements d'homéopathie ou bien pour être joint au dossier du patient.

Nous avons choisi une couleur différente pour chaque sphère d'effet indésirable à savoir :

- La couleur orange pour la toxicité hématologique
- La couleur rouge pour la toxicité cardio-vasculaire
- La couleur rose pour la toxicité cutanée
- La couleur verte pour la toxicité digestive
- La couleur violette pour les toxicités hépatique et rénale.

La dénomination de l'effet indésirable est inscrite en haut de la fiche et le nom de la sphère associée est noté dans le bas de la fiche.

3. Les fiches conseils

ANEMIE

**Pâleur du visage et muqueuses décolorées,
Asthénie, atteinte de l'état général, frilosité**

**Bourdonnement d'oreilles,
Vertige, cernes bleuâtres**

CHINA RUBRA [1, 2, 3]
5 à 7 CH, 3 granules 2 fois/jour

Splénomégalie, essoufflement
et dyspnée au moindre effort,
atonie musculaire,
tachycardie, alternance pâleur
et **cyanose** du visage

FERRUM MURIATICUM [1, 2] ou
FERRUM METALLICUM [3]
5 CH, 3 granules 2 fois/jour

KALIUM CARBONICUM [1]
5 CH, 3 granules 2 fois/jour
ou
MANGANUM ACETICUM [2]
15 CH, 3 granule 3 fois/jour

**Amalgissement et
déshydratation**

**Appétit
conservé, soif
importante**

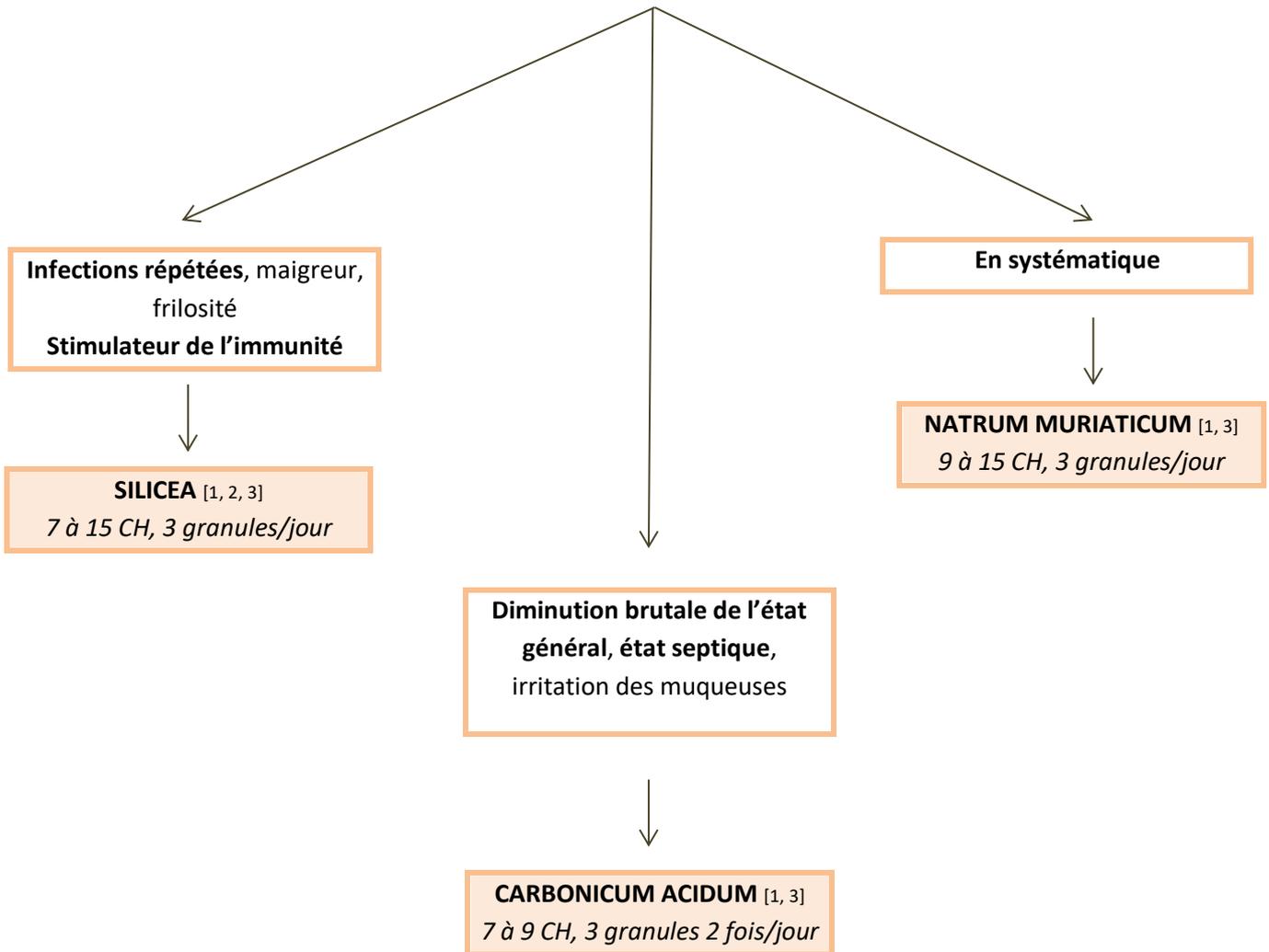
NATRUM MURIATICUM [1, 2]
9 CH, 3 granules/jour

**Manque d'appétit,
compréhension
ralentie**

CALCAREA PHOSPHORICA [1]
5 à 9 CH, 3 granules 2 fois/jour

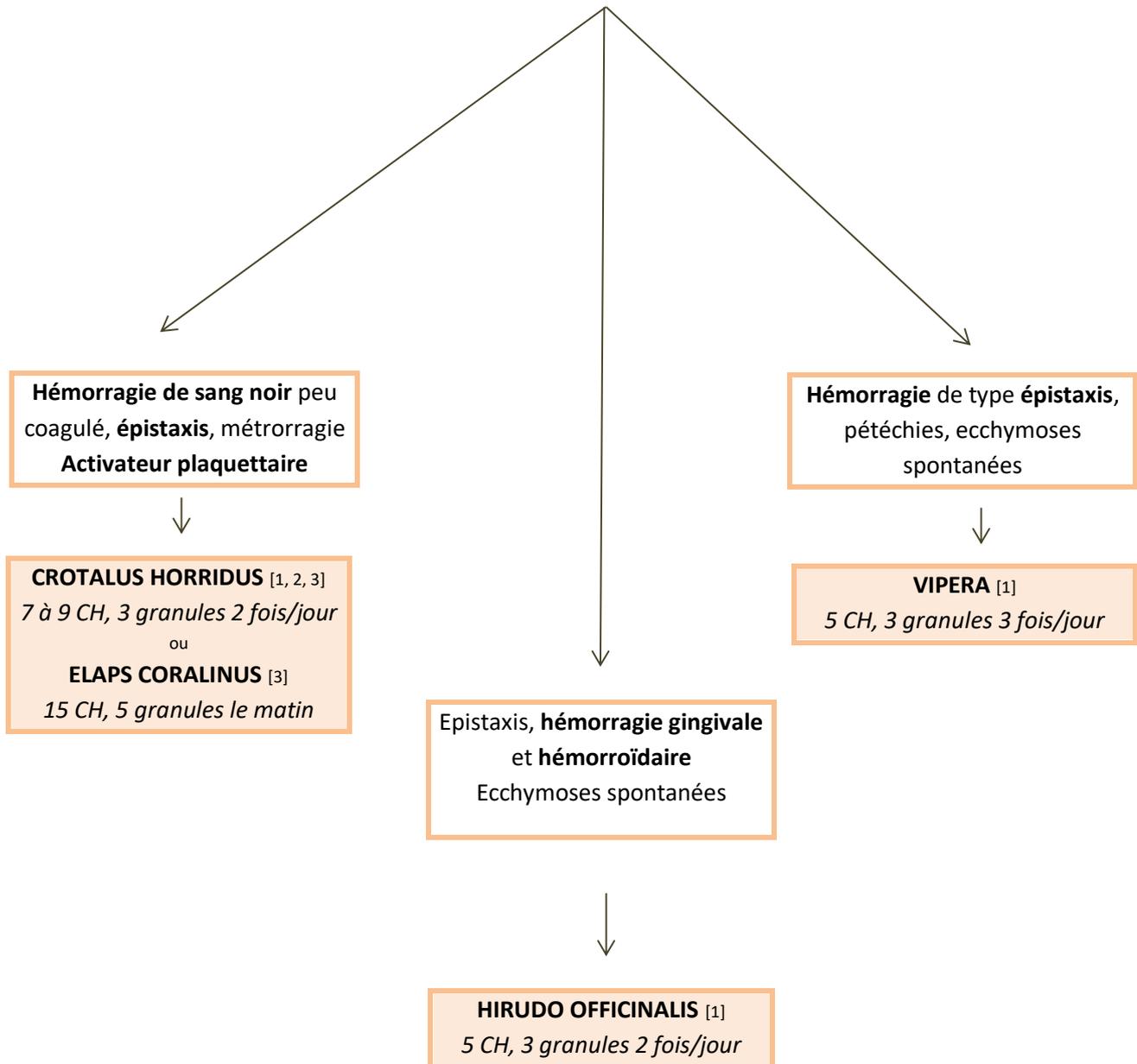
TOXICITE HEMATOLOGIQUE

LEUCOPENIE



TOXICITE HEMATOLOGIQUE

THROMBOPENIE



TOXICITE HEMATOLOGIQUE

TOXICITE CARDIAQUE

Aggravation d'insuffisance
cardiaque

Hypertension artérielle

Sujet jeune,
Insuffisance cardiaque
légère et réversible,
hypotension, œdème,
oligurie

Sujet âgé et anxieux
Insuffisance cardiaque
légère

Sujet âgé

STROPHANTUS [1, 3]
5 à 9 CH, 3 granules 3 fois/jour

CRATAEGUS OXYACANTHA* [1, 3]
5 CH, 3 granules 3 fois/jour ou
KALIUM CARBONICUM [3]
9 CH, 3 granules 3 fois/jour

ARSENICUM IODATUM [1, 3]
5 à 9 CH, 3 granules 3 fois/jour
PHOSPHORUS [3]
15 CH, 5 granules le soir

**Sujet congestif et
pléthorique,** notion de
corticothérapie ou
d'**artériosclérose**

AURUM MURIATICUM [1, 3]
7 à 9 CH, 3 granules 3 fois/jour

Troubles du rythme

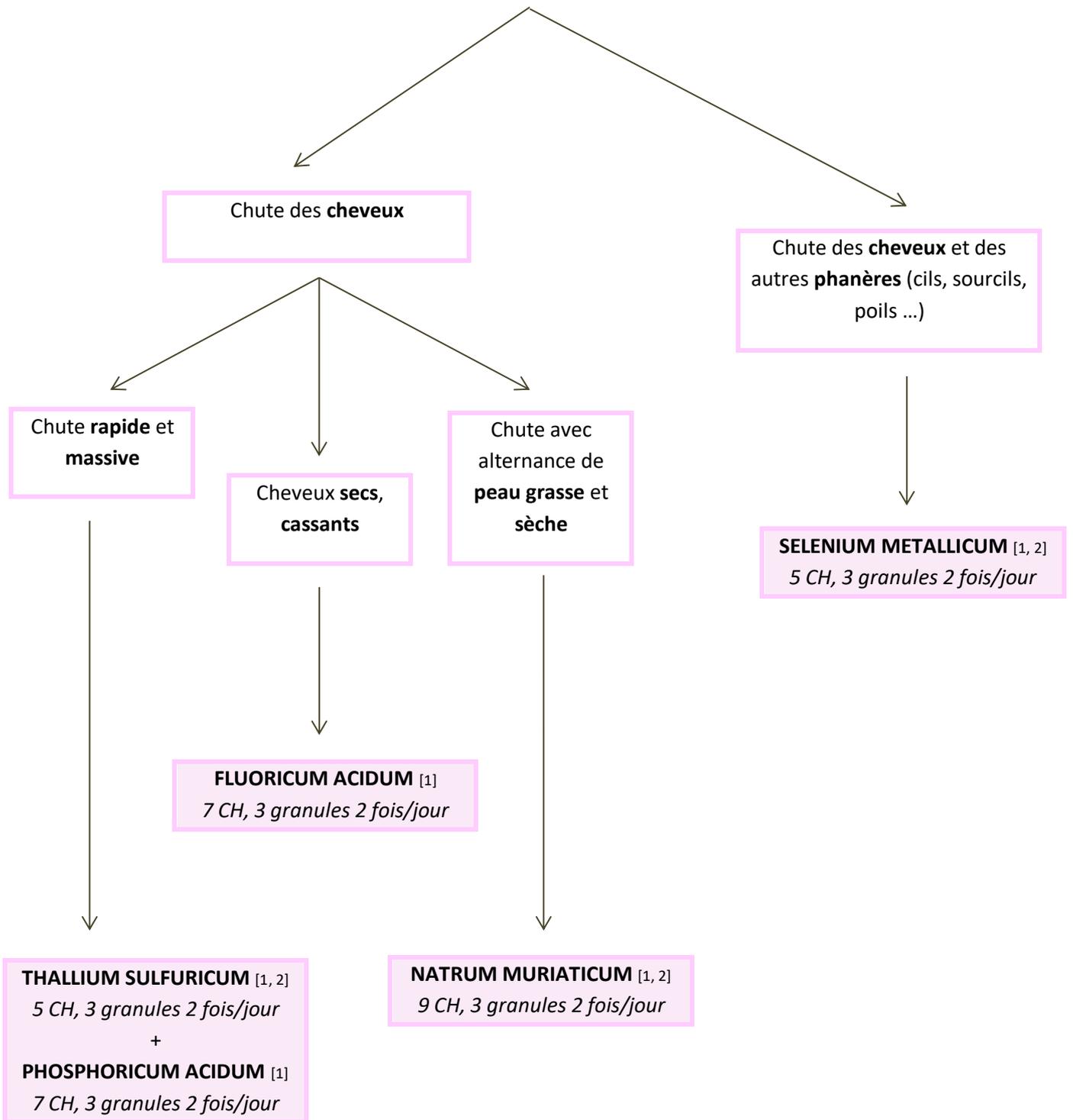
**Douleur cardiaque,
palpitations**

NAJA TRIPUDIANS [3]
15 CH, 3 granules 3 fois/jour
CACTUS GRANDIFLORUS [3]
9 CH, 3 granules le matin

*Médicaments cardiotoniques

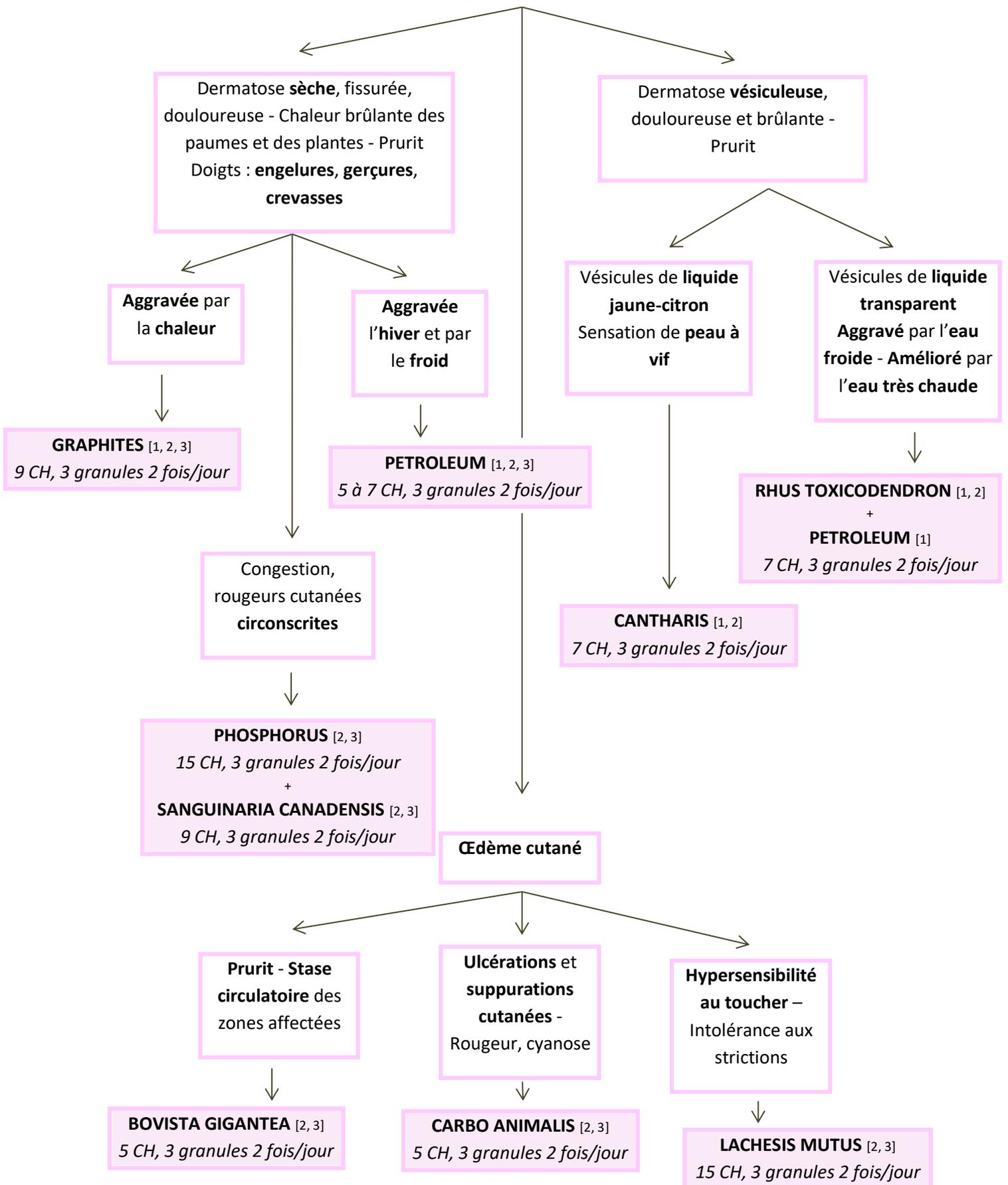
TOXICITE CARDIAQUE

ALOPECIE



TOXICITE CUTANEE

SYNDROME MAINS-PIEDS



TROUBLES UNGUEAUX

Epaissement et déformation de la matrice de l'ongle

Ongles mous, fissurés, cassants

Ongles durs, verrues sous-unguéales

Hippocratisme digital - Bouts de doigt gonflés ou rouges

Douleurs des doigts obligeant à les secouer

CAUSTICUM [1, 2, 3]
5 à 9 CH, 3 granules 2 fois/jour

THUYA [1]

5 CH, 3 granules 2 fois/jour

FLUORICUM ACIDUM [1]

5 à 9 CH, 3 granules 2 fois/jour

Coloration jaunâtre à noirâtre de l'ongle

Troubles digestifs : enduit blanc, épais sur la langue

Inflammation de la matrice de l'ongle - Dermatose distale croûteuse - Excoriation péri unguéale

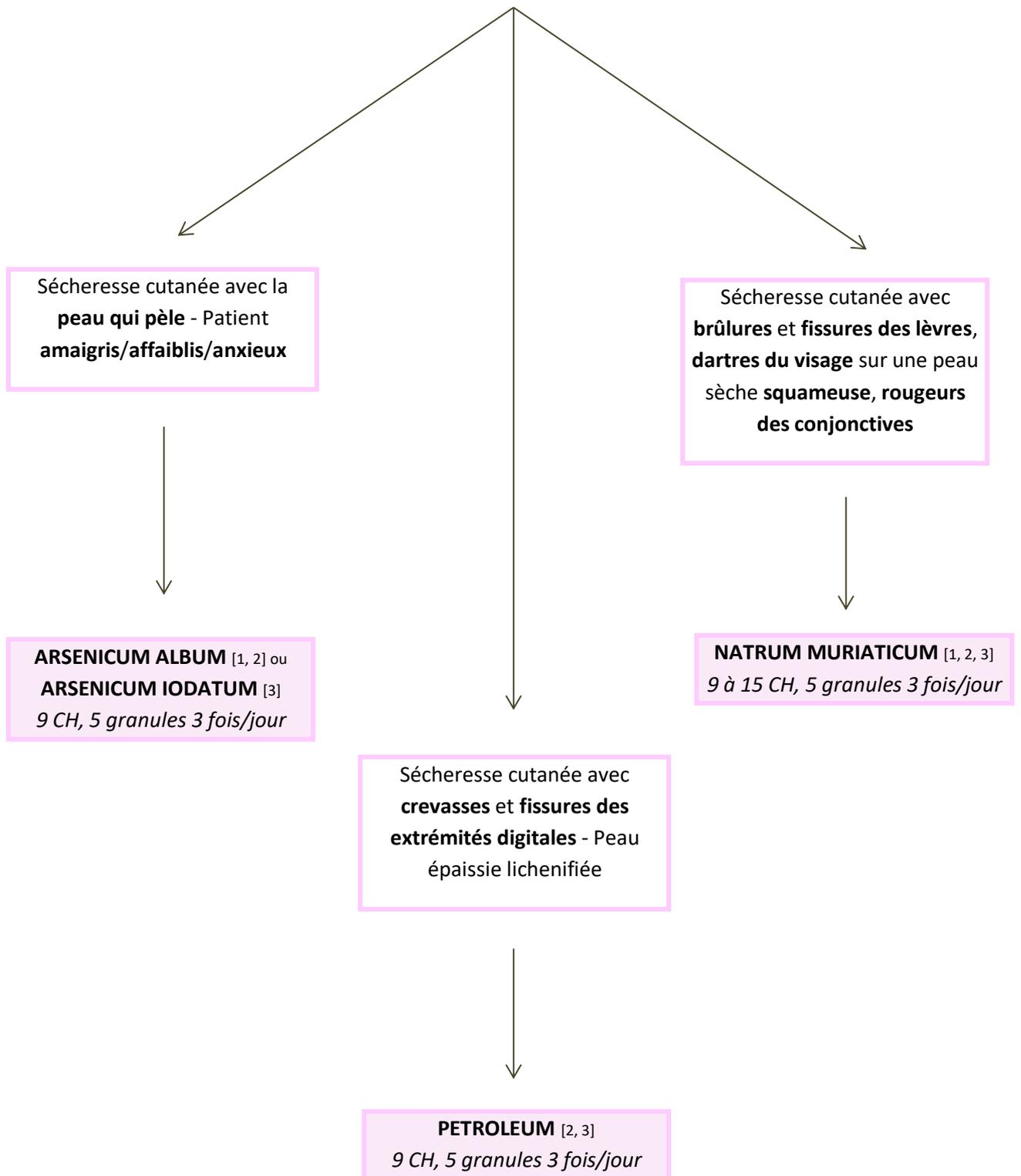
ANTIMONIUM CRUDUM [1, 2]

5 CH, 3 granules 2 fois/jour

GRAPHITES [1, 3]

5 à 9 CH, 3 granules 2 fois/jour

XEROSE CUTANEE



TOXICITE CUTANEE

CONSTIPATION

Exonération difficile et douloureuse

Absence de besoin, selles sèches, dures, noirs, constipation liée aux opiacés (inertie rectale)

Selles grosses, dures et sèches (accumulation dans le rectum)

OPIUM [1, 2, 3]
9 à 15 CH, 3 granules 3 fois/jour

Fissures anales provoquées par l'effort
Chronicité de la maladie

Abdomen sensible à l'effleurement et calmé par la pression forte, soit intense d'eau froide, goût amer, bouche et lèvres sèches

Selles petites, dures, sèches et noires
Contraction anale douloureuse à l'émission

ALUMINA [1, 2]
7 CH, 3 granules 4 fois/jour

BRYONIA [1, 3]
5 à 9 CH, 3 granules 4 fois/jour

PLUMBUM METALLICUM [1]
7 CH, 3 granules 3 fois/jour
+ **SILICEA** [1]
+ **PLATINA** [1]
7 CH, 3 granules 2 fois/jour

Ballonnement, syndrome occlusif

Selles incomplètes,
Faux besoins d'aller à la selle,
Hémorroïdes internes

RAPHANUS SATIVUS [3]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

NUX VOMICA [2]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

TOXICITE DIGESTIVE

DIARRHÉE

**Diarrhées douloureuses,
abondantes et impérieuses**

Diarrhées indolores mais
épuisantes physiquement
et psychologiquement
Ballonnement de tout
l'abdomen

**Diarrhées matinales de selles
fétides aqueuses**, douleur de la
fosse iliaque droite, sensation de
vide abdominal, teint ictérique
Améliorées par la **friction** et la
position couchée sur le ventre

PODOPHYLLUM PELTATUM [1, 2]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

Diarrhées cholériformes
avec **déshydratation** aigue
par perte liquidienne, **pâleur**
du visage et **sueurs froides**,
crampes abdominales

VERATRUM ALBUM [1, 2]
9 CH, 3 granules 4 fois/jour

CHINA RUBRA [2, 3] +
PHOSPHORICUM ACIDUM [2]
9 à 15 CH, 3 granules 3 fois/jour

Insécurité sphinctérienne avec
émission involontaire (pendant un
gaz) de selles immédiatement
après avoir mangé ou bu,
Hémorroïdes douloureuses en
grappe de raisin

ALOE [1, 2]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

Odeur nauséabonde,
soulagement par **boissons** et
aliments chauds

ARSENICUM ALBUM [2, 3]
9 à 15 CH, 3 granules 3 fois/jour

TOXICITE DIGESTIVE

MUCITES

Lésions buccales

Aphtes

Ulcérations dans toute la bouche ; lèvres sèches

Ulcérations profondes à bords réguliers ; membrane jaunâtre

BORAX [1]

5 CH, 3 granules 4 fois/jour

NATRUM MURIATICUM [1]

ou

SULFURICUM ACIDUM [2, 3]

7 à 9 CH 3 granules/jour

KALIUM BICHROMICUM [2, 3]

9 CH, 3 granules 4 fois/jour

Gingivite, parodontose, hémorragie, mauvaise haleine

Liseré blanchâtre,

salivation profuse, épaisse, adénopathie cervicale fréquente et douloureuse

Liseré bleuâtre,

douleurs brûlantes et lancinantes

CARBO VEGETABILIS [1]

5 CH, 3 granules 4 fois/jour

MERCURIUS SOLUBILIS [1] ou

MERCURIUS CORROSIVUS [2, 3]

7 à 9 CH, 3 granules 4 fois/jour

KREOSOTUM [1, 2, 3]

5 à 7 CH, 3 granules 4 fois/jour

Lésions péri-buccales

Goût métallique

RHUS TOXICODENDRON [1]

5 CH, 3 granules 2 fois/jour

Langue et sécrétions jaunâtre ; mucosités épaisses, visqueuses

HYDRASTIS [1, 2]

5 CH, 3 granules 2 fois/jour

Perlèche fissurée, douloureuse, saignant facilement

NITRICUM ACIDUM [1, 2]

7 CH, 3 granules 4 fois/jour

+ CONDURANGO [1, 2]

5 CH, 3 granules 4 fois/jour

TOXICITE DIGESTIVE

NAUSEES ET VOMISSEMENTS - DYSGUEUSIE

Nausées améliorées par les vomissements

Oui

Enduit blanc-jaunâtre à la base de la langue, hypersensibilité aux odeurs

NUX VOMICA [1, 2, 3]
7 CH, 3 granules 4 fois/jour

Non

Langue propre, Sensation de dérangement gastrique, Visage pâle, cernes bleuâtres

IPECA [1, 2, 3]
5 CH, 3 granules 3 fois/jour

Nausées améliorées par l'air frais

Oui

Sensation de déséquilibre, Visage pâle, sueurs froides

TABACUM [1]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

Non

Dégoût de la nourriture, goût métallique, salivation anormale, Visage pâle, malaise

COCCULUS INDICUS [1, 2, 3]
5 à 9 CH, 3 granules 4 fois/jour

Nausées améliorées en mangeant

Oui

Intolérance aux odeurs, Prise de nourriture (aliments acides) en dehors des repas

SEPIA [1] ou
COLCHICUM AUTUMNALE [2, 3]
7 à 9 CH, 3 granules 4 fois/jour

Hyperémotivité

IGNATIA AMARA [2]
15 CH, 3 granules 4 fois/jour

Non

Dégoût de la nourriture, sensation de satiété
Enduit épais laiteux blanchâtre couvrant toute la langue

ANTIMONIUM CRUDUM [1]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

Vomissements très violents douloureux et pré-syncopaux, sueurs froides, malaise

VERATRUM ALBUM [1]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

TOXICITE HEPATIQUE

Ictère, hépatomégalie, ↑ enzymes hépatiques

Goût amer

Langue chargée d'un **enduit épais blanchâtre**, éructations, **sensation de satiété**, médicament pour « faire digérer »

ANTIMONIUM CRUDUM [1]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour
+ **NUX VOMICA** [1, 2]
7 à 9 CH, 4 granule 3 fois/jour

Selles décolorées et urines pigmentées

PHOSPHORUS [1, 2, 3]
9 à 15 CH, 3 granules/jour

Désir d'épices et de boissons froides, dégoût pour les **aliments chauds, salés**

CHINA [1, 2]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

Nausées à la palpation du foie, vomissements bilieux

CARDUUS MARIANUS [1]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

Douleur hépato-vésiculaire

Douleur irradiant l'**omoplate**, odeur fécaloïde de l'haleine, langue jaune, désir d'aliments chauds

Douleur du **lobe gauche du foie**, aggravé couché sur le côté, besoin de manger en dehors des repas

Douleur irradiant les **épaules**
Maigreux, ulcères

HYDRASTIS CANADENSIS [1, 2]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

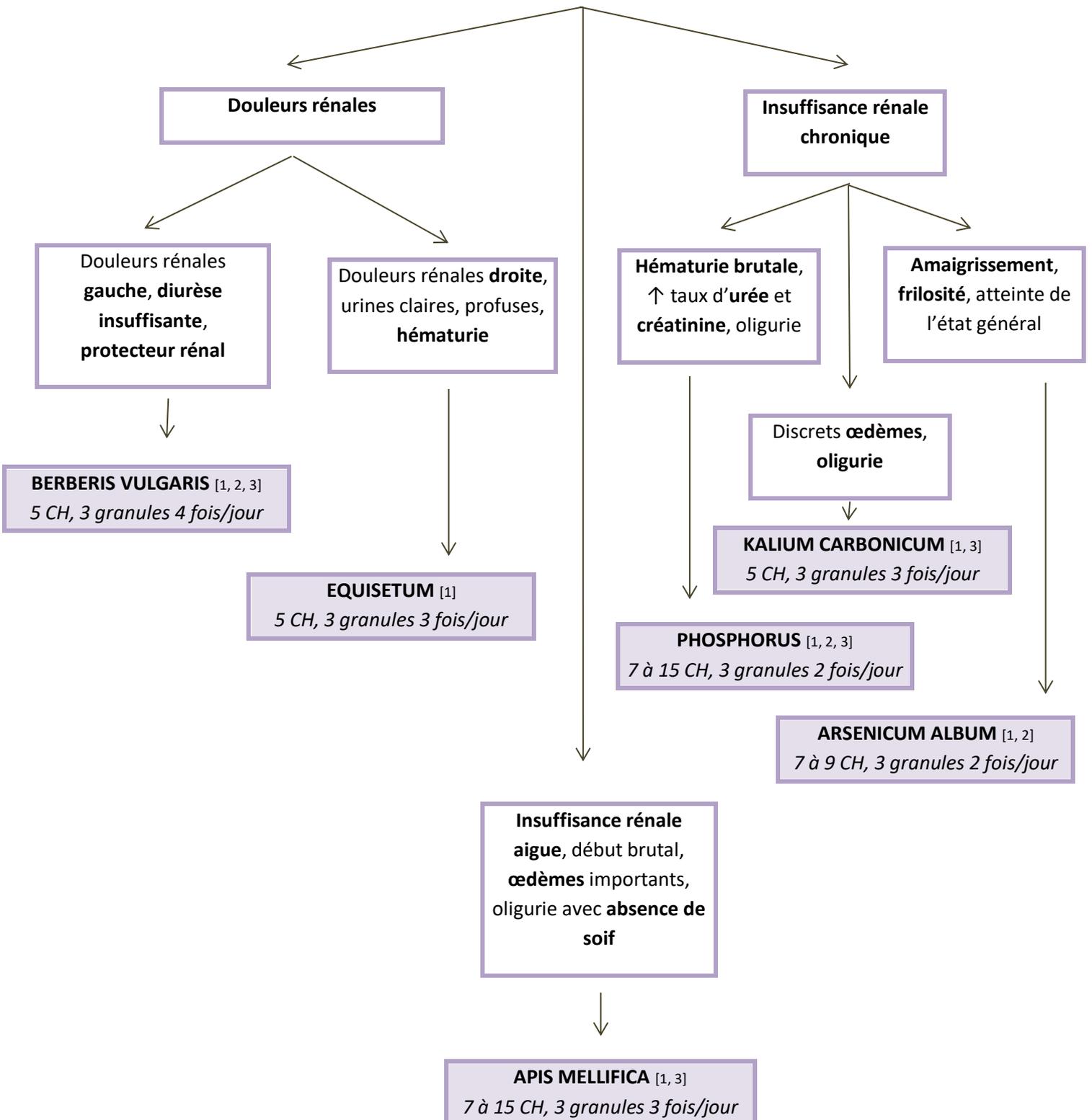
Faim impérieuse, Aversion pour les **aliments gras** et le **vin**, pesanteur **sous-hépatique**, aggravation en fin d'après-midi

LYCOPODIUM CLAVATUM [1, 2, 3]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour
15 CH, 1 dose/semaine

CHELIDONIUM MAJUS [1, 2, 3]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

CHELONE GLABRA [1]
5 CH, 3 granules 4 fois/jour

TOXICITE RENALE



TOXICITE RENALE

CONCLUSION

Les thérapies anticancéreuses administrées par voie orale n'ont cessé de se développer depuis les années 2000. Leur mise sur le marché a permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients en leur permettant de prendre leurs traitements à domicile.

Cependant, bien qu'ayant un mode d'action plus ciblé que les chimiothérapies classiques, ces médicaments exposent également les patients à de nombreux effets indésirables.

C'est à partir de ce constat que les travaux de cette thèse sont apparus utiles dans le but d'apporter aux pharmaciens d'officines un outil aidant à améliorer et faciliter les conseils associés à la dispensation des traitements anticancéreux.

L'absence d'interaction médicamenteuse, l'absence d'effet indésirable et son très faible coût font de l'homéopathie la médecine complémentaire la plus utilisée en France. C'est pour cette raison que nous avons choisi de s'intéresser spécifiquement à ce type de soin de support en créant des fiches sous forme d'arbre décisionnel permettant d'effectuer ainsi le choix thérapeutique le plus adapté. Celles-ci énoncent, les différentes souches homéopathiques à conseiller en réponse aux principaux effets indésirables induits par les médicaments inhibiteurs de tyrosines kinases.

Les médicaments homéopathiques ne soignent pas le cancer mais permettent de mieux traverser cette épreuve, notamment en diminuant les effets secondaires des traitements conventionnels indispensables.

Le pharmacien d'officine se doit de rappeler cette notion au patient à chaque fois qu'il en a l'occasion. En effet, à chaque dispensation et renouvellement d'ordonnance, le principal enjeu est de recentrer le patient sur la prise en charge traditionnelle choisie pour lutter contre la maladie.

De plus, afin de favoriser l'observance et d'améliorer la compliance du patient vis-à-vis des traitements conventionnels, il est indispensable de l'aider à la gestion de son traitement [2].

La prise en charge des cancers implique de plus en plus de professionnels de santé. Ceux-ci se doivent donc de travailler ensemble afin de donner les meilleures chances au patient. De ce fait, lorsqu'un conseil homéopathique par exemple, est dispensé, il est important d'en informer les soignants qui entourent le malade.

Actuellement, la recherche en homéopathie est axée principalement sur trois points : parvenir à déterminer le mécanisme d'action des dilutions infinitésimales, évaluer cliniquement l'efficacité thérapeutique de cette classe de médicaments chez l'être humain et prouver d'un point de vue pharmaco-épidémiologique, l'intérêt des médicaments homéopathiques en terme de santé publique et de dépense de santé.

Que l'on soit partisan ou opposé à l'utilisation de l'homéopathie, il est de notre devoir d'informer de manière impartiale et de répondre de manière efficace aux demandes des patients souhaitant utiliser ce type de médication en accompagnement de ses traitements.

THÈSE SOUTENUE PAR : Orane DAMESIN

TITRE : LA PRISE EN CHARGE HOMEOPATHIQUE DES EFFETS INDESIRABLES INDUITS PAR LES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES :
CREATION DE FICHES CONSEIL A DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

CONCLUSION :

Les thérapies anticancéreuses administrées par voie orale n'ont cessé de se développer depuis les années 2000. Leur mise sur le marché a permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients en leur permettant de prendre leurs traitements à domicile.

Cependant, bien qu'ayant un mode d'action plus ciblé que les chimiothérapies classiques, ces médicaments exposent également les patients à de nombreux effets indésirables.

C'est à partir de ce constat que les travaux de cette thèse sont apparus utiles dans le but d'apporter aux pharmaciens d'officines un outil aidant à améliorer et faciliter les conseils associés à la dispensation des traitements anticancéreux.

L'absence d'interaction médicamenteuse, l'absence d'effet indésirable et son très faible coût font de l'homéopathie la médecine complémentaire la plus utilisée en France. C'est pour cette raison que nous avons choisi de s'intéresser spécifiquement à ce type de soin de support en créant des fiches sous forme d'arbre décisionnel permettant d'effectuer ainsi le choix thérapeutique le plus adapté. Celles-ci énoncent, les différentes souches homéopathiques à conseiller en réponse aux principaux effets indésirables induits par les médicaments inhibiteurs de tyrosines kinases.

Les médicaments homéopathiques ne soignent pas le cancer mais permettent de mieux traverser cette épreuve, notamment en diminuant les effets secondaires des traitements conventionnels indispensables.

Le pharmacien d'officine se doit de rappeler cette notion au patient à chaque fois qu'il en a l'occasion. En effet, à chaque dispensation et renouvellement d'ordonnance, le principal enjeu

est de revenir le patient sur la prise en charge traditionnelle choisie pour lutter contre la maladie. De plus, afin de favoriser l'observance et d'améliorer la compliance du patient vis-à-vis des traitements conventionnels, il est indispensable de l'aider dans la gestion de toutes les difficultés rencontrés avec ceux-ci.

La prise en charge des cancers implique de plus en plus de professionnels de santé. Ceux-ci se doivent donc de travailler ensemble afin de donner les meilleures chances au patient. De ce fait, lorsqu'un conseil homéopathique par exemple, est dispensé, il est important d'en informer les soignants qui entourent le malade.

Actuellement, la recherche en homéopathie est axée principalement sur trois points : parvenir à déterminer le mécanisme d'action des dilutions infinitésimales, évaluer cliniquement l'efficacité thérapeutique de cette classe de médicaments chez l'être humain et enfin, prouver d'un point de vue pharmaco-épidémiologique, l'intérêt des médicaments homéopathiques en terme de santé publique et de dépense de santé.

Que l'on soit partisan ou opposé à l'utilisation de l'homéopathie, il est de notre devoir d'informer de manière impartiale et de répondre de manière efficace aux demandes des patients souhaitant utiliser ce type de médication en accompagnement de leurs traitements.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 8/11/17 .

LE DOYEN


Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE


Dr. Jean BRETON

BIBLIOGRAPHIE

- [1] «Inca : Institut National du Cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>. [Accès le 30 08 2017].
- [2] «Inca : Institut National du Cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>. [Accès le 30 08 2017].
- [3] J. L. Bagot, «Cancer et homéopathie,» *Actualité médicale*, n° %113109.
- [4] «Institut national du cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>. [Accès le 3 mars 2017].
- [5] «Info cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/donnees-generales.html>. [Accès le 15 mars 2017].
- [6] «Fondation ARC pour la recherche sur le cancer - Les thérapie ciblées,» [En ligne]. Available: <http://www.fondation-arc.org/Face-au-cancer/les-therapies-ciblees.html>. [Accès le 17 mars 2017].
- [7] V. Thibaud, B. Delphine et G. Rosine, «Thérapeutiques ciblées "pour les nuls" : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF».
- [8] «Fondation ARC pour la recherche sur le cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Quelle-place-par-rapport-aux-autres-traitements>. [Accès le 17 mars 2017].
- [9] «Fondation ARC pour la recherche sur le cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.fondation-arc.org/Face-au-cancer/les-therapies-ciblees.html>. [Accès le 23 mars 2017].
- [10] M. J.L, «Tyrosine kinase inhibitors in oncology,» *La Lettre du Cancérologue*, vol. Vol. XVII , n° %1n° 7, septembre 2008.
- [11] «Institut national du cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action> . [Accès le 1 mars 2017].
- [12] Z. Nathalie, *Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale : quel type d'outil pour le pharmacien d'officine ?*, 2012.
- [13] C. A, «EGFR plays a key-role in the pathogenesis and treatment of non-small-cell lung cancer,» *La Lettre du Pneumologue*, vol. Vol. X , n° %1n° 6, 2007.
- [14] «European society for medical oncology, Leucémie myéloïde chronique : un guide pour les patients,» [En ligne]. Available: <http://www.esmo.org/content/download/6600/115001/file/FR-LMC-Guide-pour-les-Patients.pdf>. [Accès le 4 avril 2017].

- [15] «Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées : traitement anticancéreux par voie orale,» [En ligne]. Available: <http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/traitements-anti-cancereux-fiches-d-informations/voie-orale.html>. [Accès le 12 février 2017].
- [16] «Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence TASIGNA,» 2008. [En ligne]. Available: <http://www.has-sante.fr>. [Accès le 12 avril 2017].
- [17] «Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence ICLUSIG,» 2015. [En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2012842. [Accès le 4 avril 2017].
- [18] M.-L. VIGNAIS, «Protéines JAK et STAT dans la transmission du signal cellulaire,» *médecine/sciences*, vol. 13, pp. 1277-84.
- [19] «Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence : JAKAVI,» 2013. [En ligne]. Available: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/jakavi-ins--avis2-ct12530.pdf>. [Accès le 10 avril 2017].
- [20] «Vidal - substances - RUXOLITINIB,» [En ligne]. Available: <https://www.vidal.fr/substances/23487/ruxolitinib/#mecanisme>. [Accès le 21 avril 2017].
- [21] «OMEDIT: Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique - JAKAVI,» 2014. [En ligne]. Available: <http://www.omedibretagne.fr/lrportal/accueil/cancer/boite-outil/chimio-per-os>. [Accès le 25 janvier 2017].
- [22] V. R, G. N et M. J, «Indication and management of tyrosine kinase inhibitors in non small cell lung cancer,» *La Lettre du Pharmacologue*, vol. Vol. 26, n° %1n° 3, 2012.
- [23] L. S, M.-M. L et M.-F. A, «ALK gene rearrangement in non-small-cell lung carcinoma,» *Correspondances en Onco-Théranostic*, vol. Vol. I, n° %1n° 3, 2012.
- [24] K. A, D. G, L. C, B. P et L. L, «ALK oncogene and translocations in hematology,» *Correspondances en Onco-Théranostic*, vol. Vol. I, n° %1n° 3, 2012.
- [25] «Résumé des caractéristiques du produit - XALKORI,» [En ligne]. Available: http://www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136171/anx_136171_fr.pdf. [Accès le 8 avril 2017].
- [26] «Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence - XALKORI,» 2013. [En ligne]. Available: «Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence - XALKORI,» http://www.pfizer.fr/sites/default/files/content_types/xalkori_at_2013-04-03.pdf. [Accès le 4 avril 2017].
- [27] G. L. E, F. V et W. M, «Modalités d'utilisation du ceritinib (Zykadia®), inhibiteur de ALK de 2ème génération, dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé, -

<http://hal.upmc.fr/hal-01231450> - Consulté le,» *HAL*, n° %1hal-01231450 disponible sur <http://hal.upmc.fr/hal-01231450> - Consulté le 05/04/17, 2015.

- [28] S. AT, K. DW et M. R, «Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. ; 370: 1189-97],» *N Engl J Med*, vol. 370, n° %11189-97, 2014.
- [29] «Info cancer - Les inhibiteurs de l'angiogenèse,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-de-l-angiogenese.html> . [Accès le 15 fevrier 2017].
- [30] «Info cancer - Récepteurs EGFR,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-des-facteurs-de-croissance/de-l-egfr.html> . [Accès le 2 avril 2017].
- [31] «Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique - Haute Normandie - TARCEVA,» [En ligne]. Available: http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_525.htm. [Accès le 15 janvier 2017].
- [32] «Institut National du Cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancéreux-par-voie-orale/Molecules-de-E-a-M-d.c.i/Erlotinib>. [Accès le 22 janvier 2017].
- [33] «Info cancer - Les inhibiteurs des facteurs de croissance de l'egfr,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-des-facteurs-de-croissance/de-l-egfr.html>. [Accès le 25 janvier 2017].
- [34] S. MP et L. T. C, «HER2 and breast cancer,» *La Lettre du Cancérologue - Dossier thématique* , vol. Vol XV, n° %1n° 3, 2006.
- [35] L. P.J., «HER-2 et trastuzumab : un nouveau paradigme biologique et thérapeutique dans le cancer du sein,» *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, vol. Vol.26, n° %1n° 1, 2002.
- [36] F. P., C. M. et C. B., «Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER),» *Bulletin du cancer*, vol. 94, n° %1528-44, 2007.
- [37] V.-S. A., «HER2 and breast cancers,» *Correspondances en Onco-Théranostic*, vol. Vol. I , n° %1n° 2 , 2012.
- [38] «Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique,» [En ligne]. Available: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/chimiotherapie-vo-fiches-a-l-attention-des-professionnels-de-sante,370,88749.html>. [Accès le 21 janvier 2017].
- [39] P. B., «Le récepteur KIT dans le séminome du testicule,» *Progrès en Urologie*, Vols. %1 sur %296-99, n° %115, 2005.

- [40] «Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - GLIVEC,» [En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/glivec_-_ct-6889.pdf. [Accès le 14 avril 2017].
- [41] «Société National Française de Gastro-Entérologie – Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif – Chapitre 12 : Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST),» 27 septembre 2016. [En ligne]. Available: http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-12-gist_2016-09-27.pdf . [Accès le 4 avril 2017].
- [42] «Omedit : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique - Fiche SUTENT professionnels de santé - Pays de la Loire,» avril 2014. [En ligne]. Available: http://library.unio-sante.fr/00/00/34/00003492-7a827318fa9825f4c5ec740c67926cc5/sutent-v1_6pro.pdf. [Accès le 27 janvier 2017].
- [43] «Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - STIVARGA,» 14 mai 2014. [En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13240_STIVARGA_PIC_INS_Avis%203_CT13240.pdf. [Accès le 29 mars 2017].
- [44] D. G.D., R. P. et K. Y.K., «Efficacy and safety of regorafenib for Advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib. An international, multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial,» *Lancet*, vol. Vol. 381, n° %1n° 9863, pp. p. 295-302, 2013.
- [45] «Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - STIVARGA,» [En ligne]. Available: https://www.bayer.fr/sites/default/files/documentsproduits/stivarga_at_20151007.pdf. [Accès le 10 avril 2017].
- [46] «Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique - Fiche professionnels Votrient,» [En ligne]. Available: http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/00/66/00006657-ddee814dbb9a876ba25a2a1edd9f923e/votrient-v1_1pro.pdf. [Accès le 24 avril 2017].
- [47] «Info cancer - Les autres cibles moléculaires,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-des-facteurs-de-croissance/d-autres-cibles-moleculaires.html>. [Accès le 13 février 2017].
- [48] F. L., *Thèse : Régulations épigénétiques et rôles de la protéine Btk dans l'expression du TNF-α par la voie des TLRs*, 2013.
- [49] «Résumé des caractéristiques du produit - Ibrutinib,» [En ligne]. Available: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx_129815_fr.pdf. [Accès le 10 mars 2017].
- [50] «Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique - Imbruvica,» [En ligne]. Available: http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/01/58/00015879-ab9d3d026aaef0c99697ac512dc31a86/imbruvica-v1_2-pro.pdf. [Accès le 11 mars 2017].

- [51] «Chemocare,» [En ligne]. Available: <http://www.chemocare.com/chemotherapy/drug-info/ibrutinib.aspx>. [Accès le 20 avril 2017].
- [52] «Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - Ibrutinib,» 2017. [En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15633_IMBRUVICA_PIC_EI_AvisPostAud_CT15633.pdf. [Accès le 13 avril 2017].
- [53] S. V., L. L., M. V. et D. J.P., «Adverse skin reactions induced by BRAF inhibitors : A systematic review,» *Annales de dermatologie et de vénéréologie disponible sur www.em-consulte.com*, n° %1140, pp. 510-520, 2013.
- [54] B. L., *Thèse : Inhibiteurs de BRAF dans le traitement du cancer : Contribution à l'étude des mécanismes de résistance et des effets secondaires paradoxaux.*, 2015.
- [55] «Haute Autorité de la Santé - Commission de la transparence - Tafinlar,» 2014. [En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13242_TAFINLAR_PIC_INS_Avis3_CT13242.pdf. [Accès le 5 février 2017].
- [56] «Haute Autorité de la Santé - Commission de la transparence - Tafinlar,» 2016. [En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15585_TAFINLAR_QD_ADM_Avis2_CT15585.pdf. [Accès le 5 février 2017].
- [57] «Haute Autorité de la Santé - Commission de la transparence - Nexavar,» 2006. [En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2905_nexavar.pdf. [Accès le 17 mars 2017].
- [58] «Résumé des caractéristiques du produit - Nexavar,» [En ligne]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf. [Accès le 19 mars 2017].
- [59] «Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique - Fiche professionnel - NEXAVAR,» [En ligne]. Available: http://www.omedibretagne.fr/lrportal/documents/138946/147512/NEXAVAR+V1_6pro.pdf/ee0e68ba-3a95-476d-bae2-29d81088d6ac. [Accès le 21 janvier 2017].
- [60] «Résumé des caractéristiques du produit - Stivarga,» [En ligne]. Available: http://www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136893/anx_136893_fr.pdf. [Accès le 16 mars 2017].
- [61] «Haute Autorité de Santé - Synthèse d'avis de la commission de la transparence - Cobimetinib,» 2016. [En ligne]. Available: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/cotellic_synthese_ct14929.pdf. [Accès le 8 avril 2017].
- [62] «Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie de Bordeaux,» [En ligne]. Available: <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm>. [Accès le 7 juin 2017].

- [63] «Legifrance,» [En ligne]. Available: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914904&dateTexte=&categorieLien=cid> . [Accès le 7 juin 2017].
- [64] «Fondation ARC pour la recherche sur le cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.fondation-arc.org/Les-principaux-effets-secondaires-de-la-chimiotherapie/chimiotherapie-la-toxicite-hematologique.html#> . [Accès le 07 juin 2017].
- [65] «InfoCancer,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/hematologiques/pourquoi.html> . [Accès le 07 juin 2017].
- [66] «Institut national du cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Chimiotherapie/Effets-secondaires#toc-naus-es-et-vomissements> . [Accès le 14 juin 2017].
- [67] «Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers,» [En ligne]. Available: <http://www.hematocell.fr/index.php/anomalies-cytologiques/22-principales-anomalies-quantitatives-etou-qualitatives-de-lhemogramme/etiologie-dune-anemie-une-leucocytose-leucopenie/80-lymphocytose-lymphopenie> . [Accès le 14 juin 2017].
- [68] «Société canadienne du cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/low-white-blood-cell-count/?region=on> . [Accès le 14 juin 2017].
- [69] «Ameli,» [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypertension-arterielle/definition-facteurs-favorisants> . [Accès le 08 juin 2017].
- [70] «Inserm,» [En ligne]. Available: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hypertension-arterielle> . [Accès le 08 juin 2017].
- [71] «Société Française d'Hypertension Artérielle,» [En ligne]. Available: <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2016/12/RECOMMANDATION-SFHTA-ENTRETIENS-PHARMACEUTIQUES.pdf> . [Accès le 08 juin 2017].
- [72] «Ameli,» [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypertension-arterielle/symptomes-diagnostic> . [Accès le 08 juin 2017].
- [73] «Fédération Française de Cardiologie,» [En ligne]. Available: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/lhypertension-arterielle> . [Accès le 08 juin 2017].
- [74] «La Fédération Française de Cardiologie : Troubles du rythmes,» [En ligne]. Available: <https://www.fedecardio.org/sites/default/files/brochure-troubles-du-rythme.pdf> . [Accès le 08 juin 2017].
- [75] «Ameli,» [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trouble-rythme>

cardiaque/troubles-rythme-conduction-cardiaque . [Accès le 08 juin 2017].

- [76] «Fédération française de cardiologie,» [En ligne]. Available: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/les-troubles-du-rythme-cardiaque> . [Accès le 08 juin 2017].
- [77] «Inserm,» [En ligne]. Available: <https://www.inserm.fr/dossiers-d-information/thrombose>. [Accès le 08 juin 2017].
- [78] «Fédération Française de Cardiologie,» [En ligne]. Available: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/insuffisance-veineuse-les-situations-a-risque>. [Accès le 08 juin 2017].
- [79] «Inserm,» [En ligne]. Available: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/thrombose-veineuse-phlebite> . [Accès le 08 juin 2017].
- [80] «Fédération Française de Cardiologie,» [En ligne]. Available: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/linsuffisance-cardiaque> . [Accès le 08 juin 2017].
- [81] «Institut National du Cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-BCR-ABL-Imatinib-Dasatinib-Nilotinib-Bosutinib-Ponatinib-Medicament-ciblant-JAK-Ruxolitinib-Anticancereux-par-voie-orale-informer-prevenir-et-gerer-leurs-effe>. [Accès le 12 juin 2017].
- [82] «Ameli,» [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-comprendre/definition> . [Accès le 12 juin 2017].
- [83] «Fédération Française des Diabétiques,» [En ligne]. Available: <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/glycemie/hyperglycemie>. [Accès le 12 juin 2017].
- [84] «Ameli,» [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-comprendre/hypoglycemie-hyperglycemie> . [Accès le 12 juin 2017].
- [85] «La dyslipidémie - Vidal,» [En ligne]. Available: https://www.vidal.fr/recommandations/1469/dyslipidemies/la_maladie/. [Accès le 12 juin 2017].
- [86] «Laboratoire Roche,» [En ligne]. Available: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/eruptions-cutanees-cancer.html> . [Accès le 12 juin 2017].
- [87] M.-H. Mailhot, «La prise en charge des toxicités cutanées induites par les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique,» *Pharmactuel* , vol. 45, n° 14, 2012.

- [88] «Laboratoire Roche,» [En ligne]. Available: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/syndrome-main-pied-cancer.html> . [Accès le 12 juin 2017].
- [89] «Institut National du Cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/alopecie> . [Accès le 13 juin 2017].
- [90] «Laboratoire Roche,» [En ligne]. Available: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/perde-de-cheveux-cancer.html> . [Accès le 14 juin 2017].
- [91] «InfoCancer,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/la-perde-des-cheveux.html> . [Accès le 13 juin 2017].
- [92] «Laboratoire Roche,» [En ligne]. Available: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/diarrhee-cancer.html> . [Accès le 14 juin 2017].
- [93] «Organisation Mondiale de la Santé,» [En ligne]. Available: <http://www.who.int/topics/diarrhoea/fr/> . [Accès le 14 juin 2017].
- [94] «Société canadienne du cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/diarrhea/?region=on> . [Accès le 14 juin 2017].
- [95] «Ameli,» [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/constipation-adulte/definition-symptomes-facteurs-favorisants> . [Accès le 14 juin 2017].
- [96] «Société canadienne du cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/constipation/?region=on> . [Accès le 14 juin 2017].
- [97] «Laboratoire Roche,» [En ligne]. Available: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/nausees-vomissement-cancer.html> . [Accès le 14 juin 2017].
- [98] «Société canadienne du cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/nausea-and-vomiting/?region=on> . [Accès le 14 juin 2017].
- [99] « Société canadienne du cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/taste-changes/?region=on> . [Accès le 14 juin 2017].
- [100] «Centre d'Enseignement et de Développement de l'Homéopathie,» [En ligne]. Available: http://www.cedh.org/data/file/w_fichetherapeutique_pdf_fr_13_141002024313.pdf . [Accès le 15 juin 2017].

- [101] «InfoCancer,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/mucite-et-aphtes.html> . [Accès le 15 juin 2017].
- [102] «Institut national du cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Chimiotherapie/Effets-secondaires#toc-naus-es-et-vomissements> . [Accès le 14 juin 2017].
- [103] «Laboratoire Roche,» [En ligne]. Available: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/mucites-traitement-cancer.html> . [Accès le 14 juin 2017].
- [104] F. R. Michèle BOIRON, Les dossiers de l'expert : Accompagnement en oncologie, 2014.
- [105] «Institut National du Cancer,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblants-BCR-ABL-Imatinib-Dasatinib-Nilotinib-Bosutinib-Ponatinib-Medicament-ciblants-JAK-Ruxolitinib-Anticancereux-par-voie-orale-informer-prevenir-et-gerer-leurs-effets>. [Accès le 15 juin 2017].
- [106] « InfoCancer,» [En ligne]. Available: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/renaux.html> . [Accès le 10 juillet 2017].
- [107] «Monographie Iressa,» [En ligne]. Available: <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/Iressa%20-%20Monographie.pdf> . [Accès le 10 juillet 2017].
- [108] «Le Cancer.fr,» [En ligne]. Available: <http://lecancer.fr/congres/wclc-2015/9-septembre/pneumopathies-interstitielles-sous-crizotinib-rares-mais-graves/> . [Accès le 10 juillet 2017].
- [109] «Institut National du Cancer,» [En ligne]. Available: https://onco.revuesonline.com/images/communiqués/INCa_Reco_EGFR_2016_FINAL.pdf . [Accès le 10 juillet 2017].
- [110] «Association Francophone des Soins Oncologique de Support,» [En ligne]. Available: <http://www.afsos.org/les-soins-de-support/mieux-vivre-cancer/> . [Accès le 09 10 17].
- [111] «La ligue contre le cancer,» [En ligne]. Available: <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/soins-de-support-2009-08.pdf> . [Accès le 09 10 17].
- [112] «E-cancer,» [En ligne]. Available: <http://moyenspouragir.e-cancer.fr/les-soins-de-support-chapitre24.html> . [Accès le 09 10 17].
- [113] «Association Francophone des Soins Oncologiques de Support,» [En ligne]. Available: http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/THERAPIES_COMP_J2R_2012_12_07.pdf . [Accès le 09 10 17].

- [114] C. BOIRON, *Recherche en homéopathie*, 2016.
- [115] «Association Francophone pour l'Enseignement et la Recherche en Pharmacognosie,» [En ligne]. Available: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Bailleul_Homeopathie/co/Contenu_hist.html. [Accès le 30 10 17].
- [116] «Association Francophone pour l'Enseignement et la Recherche en Pharmacognosie,» [En ligne]. Available: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Bailleul_Homeopathie/co/Contenu_legislation.html . [Accès le 30 10 17].
- [117] «Ministère des Solidarités et de la Santé,» [En ligne]. Available: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques> . [Accès le 30 10 17].
- [118] «Association Francophone pour l'Enseignement et la Recherche en Pharmacognosie,» [En ligne]. Available: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Bailleul_Homeopathie/co/Contenu_fabrication.html . [Accès le 30 10 17].
- [119] «Association Francophone pour l'Enseignement et la Recherche en Pharmacognosie,» [En ligne]. Available: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Bailleul_Homeopathie/co/Contenu_principes.html. [Accès le 30 10 17].
- [120] «Résumé des caractéristiques du produit - Zelboraf,» [En ligne]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf. [Accès le 6 avril 2017].
- [121] «Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - Zelboraf,» 2012. [En ligne]. Available: http://roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Zelboraf/Zelboraf_SC_03-10-2012.pdf. [Accès le 9 avril 2017].
- [122] D. C., R. E. et F. S., «La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR,» *Cancéro dig*, vol. Vol. 1, n° %1N° 3, pp. 187-189, 2009.
- [123] «Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence - Afinitor,» 2016. [En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14349_AFINITOR_PIS_RI_Avis1_CT14349.pdf. [Accès le 12 avril 2017].
- [124] «Résumé des Caractéristiques du Produit - Afinitor,» [En ligne]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135037/anx_135037_fr.pdf. [Accès le 25 avril 2017].
- [125] «Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique - Fiche professionnel - Afinitor,» [En ligne]. Available: <http://www.omedit->

paysdelaloire.fr/files/00/01/58/00015895-80a6239acc4015f2c9d82f252945ca31/afinitor-v1_7pro.pdf. [Accès le 21 avril 2017].

- [126] «European medicines agency - Afinitor,» [En ligne]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Accès le 12 avril 2017].
- [127] J.-L. Bagot, L'homéopathie dans les soins de support en cancérologie - La Formation Médicale Continue du CEDH.
- [128] J.-C. K. e. F. Roux, Accompagnement en oncologie - Homéopathie : les dossiers de l'expert, 2016.

Livre servant à la création des fiches conseils :

[1] Livre de Jean-Lionel Bagot : L'homéopathie dans les soins de support en cancérologie. La Formation Médicale Continue du CEDH.

[2] Livre de Michèle Boiron et François Roux : Accompagnement en oncologie. Homéopathie : les dossiers de l'expert.

[3] Livre de Jean-Claude Karp et François Roux : Traitements de support homéopathiques en cancérologie. La Formation Médicale Continue du CEDH

[4] Livre de Christian Boiron : Recherche en homéopathie

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire patient de déclaration d'effets indésirables liés aux médicaments



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre



N° 15031*03

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable
Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids _____ kg Taille _____ m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ ans	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) <i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i> <input type="checkbox"/> par le père	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____
Antécédents du patient		

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

Événement indésirable	Évolution
Date de survenue _____ Jour mois année _____ Durée de l'effet _____ ans Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i>	<input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles _____ <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) : NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser : _____

Annexe 2 : Formulaire professionnel de déclaration d'effets indésirables liés aux médicaments



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique



N° 10011*06

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration.** Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age [] ans</p>	<p><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> directement</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p style="margin-left: 20px;"><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	---	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** _____ préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--



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 ».

Orane DAMESIN

**LA PRISE EN CHARGE HOMEOPATHIQUE DES EFFETS INDESIRABLES
INDUITS PAR LES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES :
CREATION DE FICHES CONSEIL A DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE
SANTE**

RESUME : Les thérapies anticancéreuses administrées par voie orale et plus particulièrement les médicaments inhibiteurs des tyrosines kinases n'ont cessé de se développer depuis les années 2000. Leur mise sur le marché a permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients en leur permettant de prendre leurs traitements à domicile. Cependant, bien qu'ayant un mode d'action plus ciblé que les chimiothérapies classiques, ces médicaments exposent également les patients à de nombreux effets indésirables. Les médicaments homéopathiques ne soignent pas le cancer mais permettent de mieux traverser cette épreuve, notamment en diminuant les effets secondaires des traitements conventionnels indispensables. C'est pour cette raison que nous avons choisi de s'intéresser spécifiquement à ce type de soin de support en créant des fiches sous forme d'arbre décisionnel permettant d'effectuer ainsi le choix thérapeutique le plus adapté. Celles-ci ont pour but d'apporter aux professionnels de santé un outil aidant à améliorer et faciliter les conseils associés à la dispensation des traitements anticancéreux. Chaque fiche énonce les différentes souches homéopathiques à conseiller en réponse aux principaux effets indésirables induits par les médicaments inhibiteurs de tyrosines kinases.

MOTS CLES : inhibiteurs de tyrosines kinases, effets indésirables, médicaments homéopathiques, soin de support

FILIERE : Officine