Impact d'un parcours personnalisé de soins des patients sous thérapies anti cancéreuses orales : étude monocentrique et point de vue des médecins généralistes

Mathias Brehon

▶ **To cite this version:**

Mathias Brehon. Impact d'un parcours personnalisé de soins des patients sous thérapies anti cancéreuses orales : étude monocentrique et point de vue des médecins généralistes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02088857

HAL Id: dumas-02088857

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088857

Submitted on 3 Apr 2019

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.

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

Impact d'un parcours personnalisé de soins des patients sous thérapies anti cancéreuses orales : étude monocentrique et point de vue des médecins généralistes

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 25 Octobre 2018

Par Monsieur Mathias BREHON

Né le 5 février 1990 à Sobral (BRESIL)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COSTELLO Régis	**Président**
Madame le Professeur DUFFAUD Florence	**Assesseur**
Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice	**Assesseur**
Madame le Docteur CHEBREK Safia	**Directeur**
Madame le Docteur GUILLOT Laure	**Assesseur**

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

Impact d'un parcours personnalisé de soins des patients sous thérapies anti cancéreuses orales : étude monocentrique et point de vue des médecins généralistes

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 25 Octobre 2018

Par Monsieur Mathias BREHON

Né le 5 février 1990 à Sobral (BRESIL)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COSTELLO Régis	**Président**
Madame le Professeur DUFFAUD Florence	**Assesseur**
Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice	**Assesseur**
Madame le Docteur CHEBREK Safia	**Directeur**
Madame le Docteur GUILLOT Laure	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Etudes : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Véronique VITTON
* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :
* Communication : Laetitia DELOUIS
* Examens : Caroline MOUTTET
* Logistique : Joëlle FRAVEGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy

CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger
FIECHI Marius

MM FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs — DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs — MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs — O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs — P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs — C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président — F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs — A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs — H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur — W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs — S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs — E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs — D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs — P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs — M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur — T. MARRIE (Canada)
Sir — G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur — M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur — L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur — A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur — S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
DESSI Patrick
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain Surnombre
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRILLO Jean-Marie Surnombre
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
MATONTI Frédéric
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE *A TEMPS PARTIEL*

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VALLI Marc
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Au Professeur Régis COSTELLO,
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

Au Professeur Fabrice BARLESI,
C'est un grand honneur de vous avoir dans mon jury, je vous en remercie infiniment.

Au Professeur Florence DUFFAUD,
Vous avez accepté de juger mon travail, soyez assurée de toute ma gratitude.

Au Docteur Laure GUILLOT,
Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Travailler à tes côtés m'a fait apprécier la Médecine Générale et fut une excellente rencontre.

Au Docteur Safia CHEBREK,
Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Tu as été présente tout au long de ce travail qui n'aurait pas été aussi complet sans tes conseils. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés tant sur ce travail que dans le service hospitalier.

Au Docteur Borhane SLAMA, avec qui j'ai eu plaisir à travailler. Merci pour ta confiance et ton soutien.

Au Docteur Cédric MERCIER, avec qui tout a commencé à mon début d'internat. Tu as su révéler en moi une réelle vocation pour l'hématologie et la cancérologie. Je te suis infiniment reconnaissant.

Merci aussi à l'ensemble des médecins avec qui j'ai pu travailler au cours de mon internat et auprès desquels j'ai énormément appris et plus particulièrement : le docteur Nawel BELMECHERI, le docteur Maria CAPPIELO , le docteur Nathalie RAMIREZ, le docteur Myriam PALOMARES, le Professeur Hervé CHAMBOST, le docteur Claire GALAMBRUN, le docteur Isabelle THURET, le docteur Nicolas ANDRE, le docteur Arnaud VERSCHUUR, le docteur Angélique ROME, le docteur Gabriel REVON RIVIERE, le docteur Sandrine VISENTIN.

Merci à tous les médecins généralistes qui ont répondu au questionnaire.

A mes parents, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir guidé pour le mieux. Merci pour votre soutien et vos encouragements.

A mes amis, merci de m'avoir supporté durant ces derniers mois.

Je tenais particulièrement à remercier Guillaume, pour tes conseils, ton soutien infaillible et sans qui l'analyse statistique de ce travail n'aurait pas vu le jour.

A Lucile, pour tes paroles motivantes. Nous avions commencé cette aventure ensemble, nos parcours se sont séparés mais notre amitié est toujours aussi forte.

A Maxime, pour m'avoir supporté pendant toutes ces années (surtout ces derniers mois) et soutenu dans tous mes projets. Merci pour tes talents de mise en page.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION *- 5 -*

I. CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE *- 5 -*

I. 1. Épidémiologie des cancers en France **- 5 -**

I. 1. a. Dernières données sur les cancers en France - 5 -

I. 1. b. Situation internationale : comparaison - 5 -

I. 1. c. Objectifs épidémiologiques des « Plan Cancer » - 6 -

I. 1. d. Coûts des hospitalisations liées au cancers et des traitements anticancéreux - 8 -

I. 1. e. Cancérologie et médecine générale - 9 -

I. 2. Organisation des soins en cancérologie **- 11 -**

I. 2. a. Réglementation des soins en cancérologie - 11 -

I. 2. b. Prise en charge des cancers et parcours de soins - 12 -

I. 2. c. Cancérologie et établissements de médecine, chirurgie, obstétrique - 14 -

I. 3. Le médecin généraliste : son rôle dans la prise en charge des thérapies orales **- 15 -**

II. LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX MEDICAMENTEUX *- 15 -*

II. 1. La chimiothérapie **- 15 -**

II. 1. a. Historique de la chimiothérapie - 15 -

II. 1. b. Les différentes classes de chimiothérapie - 18 -

II. 2. Les thérapies ciblées **- 27 -**

II. 2. a. Les inhibiteurs de tyrosine-kinase - 28 -

II. 2. b. Les inhibiteurs du gène de fusion BCR-Abl - 32 -

II. 2. c. Les anti-angiogéniques - 33 -

II. 2. d. Les inhibiteurs du protéasome - 34 -

II. 3. L'immunothérapie **- 35 -**

II. 3. a. Les anticorps monoclonaux - 35 -

II. 3 b. Les inhibiteurs de point de contrôle - 38 -

II. 3. c. CAR T cells - 40 -

II. 3. d. Vaccins et virus oncolytiques - 43 -

II. 4. Place des anticancéreux oraux dans le parcours de soins **- 45 -**

II. 4. a. Bénéfices de la voie orale - 45 -

II. 4. b. État des lieux des anticancéreux par voie orale et évolution depuis 2010 - 45 -

II. 4. c. Problématiques des anti-cancéreux par voie orale - 47 -

II. 5. Les effets indésirables des ITK **- 49 -**
II. 5. a. Effets et prise en charge - 49 -
II. 5. b. Les interactions médicamenteuses - 56 -
III. 1. Contexte et objectifs du parcours THEO **- 59 -**
III. 2. Contenu du classeur PPS THEO **- 61 -**
III. 3. Caractéristiques de l'étude **- 63 -**
III. 4. Description de la population **- 63 -**
III. 5. Modalités de recueil des données et traitements des résultats **- 64 -**
III. 5. a. Recueil initial de données - 64 -
III. 5. b. Élaboration et envoi des questionnaires aux médecins généralistes - 64 -
III. 6. Recherche bibliographique **- 65 -**
III. 6. a. Sources - 65 -
III. 6. b. Thèmes et mots-clés - 65 -
III. 7. Méthologie statistique **- 66 -**
III.7.a Analyse descriptive - 66 -
IV. 1. Statistiques **- 67 -**
IV. 1. a. Impact sur le taux d'hospitalisation et la durée moyenne de séjour - 71 -
IV. 1. b. Spécificité des traitements associés - 71 -
IV. 2. Point de vue des médecins généralistes sur l'outil PPS **- 72 -**
V. DISCUSSION ***- 74 -***
V. 1. Dossier Communicant de Cancérologie **- 74 -**
V. 2. Réflexion sur l'amélioration de l'organisation **- 75 -**
V. 2. a. Formation initiale des futurs médecins généralistes et FMC - 75 -
V. 2. b. Système d'aide à la décision médicale (SADM) - 75 -
V. 2. c. Télémédecine et outils connectés - 77 -
CONCLUSION ***- 78 -***
BIBLIOGRAPHIE ***- 80 -***
ANNEXES ***- 84-***
GLOSSAIRE ***- 96-***

TABLEAUX

Tableau 1: Les agents alkylants - 19 -
Tableau 2 : Les agents intercalants - 21 -
Tableau 3 : Doses cumulatives maximales des anthracyclines - 21 -
Tableau 4 : Les antimétabolites - 22 -
Tableau 5 : Les inhibiteurs de topo-isomérases - 23 -
Tableau 6 : Les poisons du fuseau - 24 -
Tableau 7 : Principaux inhibiteurs des tyrosine kinases étudiés - 31 -
Tableau 8 : Anticorps monoclonaux disponibles (aout 2017) - 38 -
Tableau 9 : Inhibiteurs de points de contrôle et dates d'AMM - 40 -
Tableau 10 : CAR-T cells, indications et date d'autorisation par la FDA - 42 -
Tableau 11 : Les effets secondaires des ITK et leur fréquence de survenue - 50 -
Tableau 12 : Grading du syndrome mains pieds selon le CTCAE - 51 -
Tableau 13 : Exemple de prise en charge de l'HTA sous anti-angiogénique - 54 -
Tableau 14 : Exemple de prise en charge des lésions cutanées secondaires aux antiangiogéniques - 55 -
Tableau 15 : Principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 (substrats, inhibiteurs et inducteurs : liste non exhaustive (d'apres l'ANSM)) - 57 -
Tableau 16 : Interactions médicamenteuses des ITK métabolisés - 58 -
Tableau 17 : Tests de comparaison utilisés selon les variables - 67 -
Tableau 18 : Résultats globaux de l'impact sur le taux d'hospitalisation et la durée moyenne de séjour - 68 -
Tableau 19 : Résultats dans le groupe Hématologie - 69 -
Tableau 20 : Résultats dans le groupe Oncologie - 70 -
Tableau 21 : Arguments avancés par les médecins traitants en fonction de leur avis concernant le contenu du classeur PPS THEO - 73 -

FIGURES

Figure 1: Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus pour les années 2011, 2012, 2013, 2014 - 9 -
Figure 2 : Frise chronologique de l'évolution des traitements anticancéreux - 18 -
Figure 3 : Répartition des anticancéreux par voie orale autorisés entre 2010 et 2015 en fonction de leur classe pharmacologique - 28 -
Figure 4 : Principe des CAR-T cells - 41 -
Figure 5 : Principe de la vaccination thérapeutique antitumorale - 44 -
Figure 6 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période 2010-2015 - 46 -
Figure 7 : Nombre de malades traités par un anticancéreux par voie orale entre 2014 et 2015 - 46 -
Figure 8 : Exemple de modèle de parcours de soins de patient sous thérapie orale - 49 -
Figure 9 : Syndrome mains pieds - 51 -
Figure 10 : Cadiotoxicités des ITK - 53 -
Figure 11 : Exemple de surveillance thyroidienne sous ITK - 56 -
Figure 12 : Parcours de soins du patient sous thérapie orale au CH d'Avignon - 61 -

INTRODUCTION

I. CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE

I. 1. Épidémiologie des cancers en France

I. 1. a. Dernières données sur les cancers en France

En 2017, en France métropolitaine, on a estimé à 400 000 le nombre de nouveaux cas de cancers. Entre 2005 et 2012, le taux d'incidence du cancer a baissé chez les hommes (-1,3 % par an) et tend à se stabiliser chez les femmes (+0,2 %). Les cancers les plus fréquents restent celui de la prostate (48 427 nouveaux cas) chez l'homme, devant les cancers du poumon et colorectaux, avec un âge médian au diagnostic de 68 ans. Chez la femme, les cancers du sein (58 968 nouveaux cas) sont les plus fréquents devant les cancers colorectaux et du poumon, avec un âge médian au diagnostic de 67 ans.

On estime à 150 000 par an le nombre de décès liés au cancer. Toutefois, la baisse du taux de mortalité amorcée depuis 1980 se poursuit quel que soit le sexe (-1 % par an pour les femmes et -1,5 % par an pour les hommes). Le cancer du poumon chez l'homme (84 000 cas) avec un âge médian de décès de 73 ans, et le cancer du sein chez la femme (66 000 cas) avec un âge médian de décès de 77 ans, demeurent les plus meurtriers [1].

I. 1. b. Situation internationale : comparaison

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde à l'origine de 8,8 millions de décès en 2015. Au niveau international, le cancer du poumon reste le plus meurtrier avec 1,69 million de décès. Il est suivi des cancers du foie (788 000 décès), du cancer colorectal (774 000 décès) et du cancer de l'estomac (754 000 décès).
Le cancer du sein arrive en 5ème position avec 571 000 décès.

Les projections fondées sur les estimations de GLOBOCAN 2012 anticipent une augmentation de 19,3 millions de nouveaux cas de cancer par an d'ici à 2025. Les raisons de cette augmentation sont la croissance démographique et le vieillissement de la population mondiale. Plus de la moitié de

tous les cancers (56,8%) et des décès par cancer (64,9%) en 2012 ont été enregistrés dans les régions les moins développées du monde. Ces proportions augmenteront encore d'ici à 2025 [2].

En 2013, l'OMS a lancé son *Plan d'action mondial pour la lutte contre les maladies non transmissibles* qui a pour objectif d'ici 2025 de réduire de 25% la mortalité prématurée secondaire au cancer, aux maladies cardiovasculaires, au diabète et aux maladies respiratoires chroniques [3].

En mai 2015, 16 nouveaux médicaments anticancéreux ont été ajoutés à la dernière édition de la liste modèle OMS des médicaments essentiels [4].
Parmi les nouveaux médicaments anticancéreux, on trouve l'imatinib (*Glivec*®) (inhibiteur de tyrosine kinase, utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique), le rituximab (*Mabtera*®)) (anticorps monoclonal anti CD20, pour certains types de lymphomes non hodgkiniens) et le trastuzumab (*Herceptin*®) (utilisé dans le traitement d'un sous-type fréquent de cancer du sein cancer du sein surexprimant HER2, responsable de 20% à 25% des cas de ce cancer).

I. 1. c. Objectifs épidémiologiques des « Plan Cancer »

Plan cancer I : 2003-2007 [5]

Dès le premier Plan cancer, la coordination des soins a été identifiée comme une priorité. Il vise à mettre en place une coordination systématique des acteurs de soins, à l'hôpital et en ville, par la généralisation des réseaux de cancérologie, et une régulation graduée des structures de soins.
C'est l'instauration d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) obligatoire avec la mise en place d'un parcours thérapeutique personnalisé pour chaque patient.

Les Centres de Coordination en Cancérologie (3C) sont créés afin d'effectuer la coordination médicale au sein de l'établissement (ou du réseau).

Il favorise le suivi de proximité par les médecins traitants avec une meilleure insertion dans les réseaux de soins en cancérologie et enviseage déjà la mise en place du Dossier Communicant de Cancérologie (DCC).

La mesure 32 du premier Plan cancer impose l'identification pour chaque patient d'un médecin référent.

Enfin, l'Etat a créé en 2005 l'Institut national du cancer (INCa) qui est une agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer.

Plan cancer II : 2009-2013 [6]

La loi « Hôpital, patients, santé et territoire » a confirmé le rôle pivot du médecin généraliste dans la prise en charge de proximité du patient.

Avec pour objectif d'impliquer le médecin traitant dans la prise en charge et le suivi du patient oncologique, le deuxième Plan cancer a proposé plusieurs mesures afin d'assurer une articulation ville-hôpital plus fluide. Notamment la mesure 18 qui vise à personnaliser la prise en charge du malade et renforcer le rôle du médecin traitant.

Plan cancer III : 2014-2019 [7]

Le troisième Plan cancer fait de la continuité des soins une priorité d'action. Il demande aux hôpitaux et Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de déployer les dispositions nécessaires pour assurer la continuité des soins et renforcer la coordination ville-hôpital. L'utilisation de l'outil numérique de façon sécurisée est encouragée. L'objectif étant un partage de l'information ville-hôpital optimal et fluide. Il est par ailleurs imposé aux établissements la création d'une ligne téléphonique dédiée aux médecins traitants.

Il prévoit de sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales. L'action 3.1 vise à définir les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital. Il implique également de définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile.
L'axe 4 du Plan veut définir et diffuser auprès du public les modalités d'utilisation des chimiothérapies orales, la prévention et la gestion des toxicités et mettre à disposition des patients des informations de bon usage sur les traitements oraux. Il souhaite également développer l'éducation thérapeutique en cancérologie

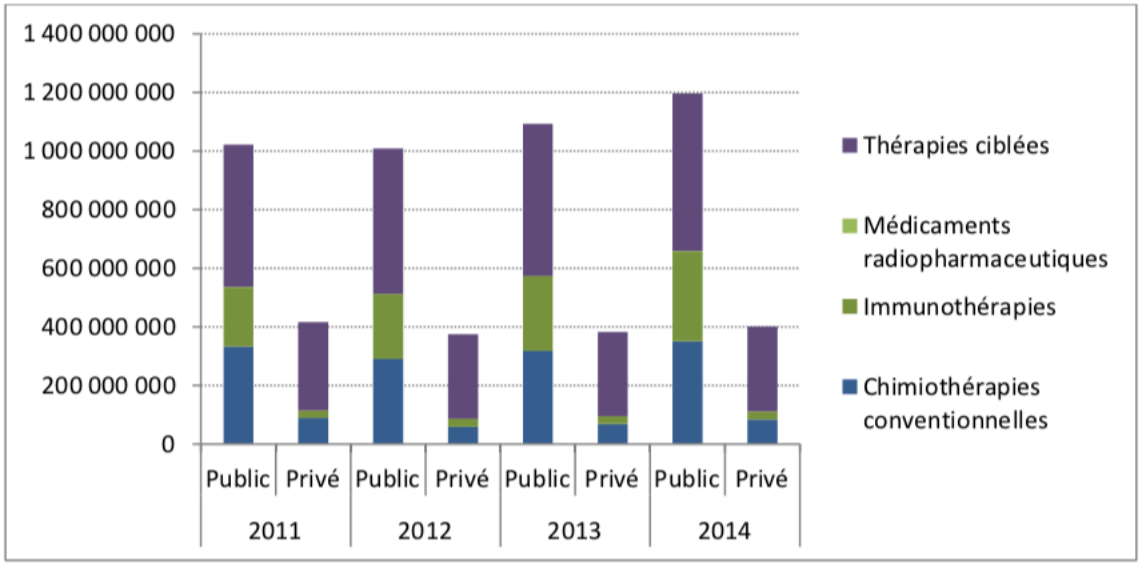
I. 1. d. Coûts des hospitalisations liées au cancers et des traitements anticancéreux

Les dépenses des hospitalisations liées au cancer dans les établissements MCO sont en nette augmentation. Elles représentent 5,9 milliards d'euros pour les dépenses liées au diagnostic, au traitement ou au suivi des personnes atteintes de cancer (hors séances de radiothérapie réalisées dans le secteur libéral et anticancéreux facturés en plus des groupes homogènes de séjours (GHS)). De plus près de 1,7 milliard d'euros (+ 0,7 % par rapport à 2015) ont été dépensés pour les molécules anticancéreuses facturées en plus des prestations d'hospitalisation de court séjour (dont 24,0 % pour le secteur privé commercial).

Toutes pathologies confondues, ces dépenses d'anticancéreux représentent 51,1 % du coût total des molécules onéreuses remboursées en plus des GHS dans le secteur public (dont les CLCC et le secteur privé non commercial) et 83,8 % dans le secteur privé commercial. Les thérapies ciblées représentent 49,2 % des dépenses d'anticancéreux (inscrits sur la liste en sus) pour le secteur public et 72,3 % pour le secteur privé commercial [1].

En 2001, le Haut Conseil de la Santé Public a mené une étude évaluant les réductions de coût envisageables en France, pour un médicament donné, lors du passage de la voie intraveineuse (IV) à la voie orale, dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) et le cancer du sein métastatique. Cette étude avait montré qu'en monothérapie, le prix global du traitement per os était moins coûteux que la voie IV. Cela s'explique par un moindre coût de soins infirmiers comparé à l'hospitalisation de jour, et une diminution du coût des transports sanitaires. L'économie calculée par traitement était de 950 euros en clinique et 1913 euros en hôpital et Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) [8].

Le montant consacré à des médicaments anticancéreux a augmenté entre 2013 et 2014 (+ 122.3 millions d'euros, soit +8.3 %). La répartition des variations de dépenses s'est répartie ainsi : +52,4 millions d'euros (soit +18,6%) pour les immunothérapies, +47,7 millions d'euros (soit +12,4%) pour la chimiothérapie conventionnelle et +21,9 millions d'euros (soit +2,7%) pour les thérapies ciblées.



Données PMSI ; traitement INCa

Figure 1: Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus pour les années 2011, 2012, 2013, 2014

Les thérapies ciblées représentent à elles seules 45% du montant consacré aux anticancéreux de la liste en sus.

Considérant uniquement les thérapies ciblées orales dont le prix en France est fixé, le prix moyen mensuel de ce type de traitement est environ de 3 693 euros (minimum 1 802 euros et maximum 7 133 euros pour un patient de 70 kg pour 1m70). La thérapie ciblée par voie orale dont le prix mensuel moyen est le plus élevé est le dabrafenib. L'imatinib, principale thérapie ciblée délivrée en officine, représente à elle seule près de 185 millions d'euros et 12,6 % des dépenses d'anticancéreux en officine [9].

I. 1. e. Cancérologie et médecine générale

Le médecin traitant a une place centrale puisqu'il intervient aussi bien dans l'urgence que dans la durée. Il est le référent de proximité du patient et de son entourage car il connaît son parcours de vie et ses habitudes.

D'après le rapport de la Commission d'orientation sur le Cancer de 2002 [10]et selon une étude du CREDES (« Clientèle et motifs de recours en médecine libérale en France ») : « En 100 séances, les généralistes comme les spécialistes détectent un peu plus de 2 tumeurs (2,2). 71 % des

tumeurs sont observées chez les généralistes et 29% chez les spécialistes. Chez les seuls généralistes, on comptabilise 3,1 tumeurs pour 100 visites (dont plus des 2/3 sont malignes) et 1,8 pour 100 consultations chez les spécialistes (dont un peu plus du tiers sont malignes). Il peut s'agir d'un même patient pour plusieurs visites ou consultations. » [11]

Selon une enquête réalisée et publiée en novembre 2008 par la Ligue contre le cancer concernant « la perception du cancer, de la lutte contre le cancer et de la relation aux malades du cancer » auprès de 200 médecins généralistes (représentativité de l'échantillon assurée par la méthode des quotas appliquée aux variables suivantes : ancienneté d'exercice, médecine libérale ou centre de santé) : 65 % d'entre eux comptent moins de 10% de patients atteints de cancer dans leur patientèle, 21% en comptent entre 11 et 30%, et seulement 2% en comptent entre 31 et 50%. Mais cette enquête montre également que la proportion de la patientèle consultant en lien avec le cancer est très clairement en hausse depuis quelques années. En 2007, les médecins généralistes suivent en moyenne 19,8 patients atteints de cancer [12].

La place des médecins généralistes dans la coordination des soins et le suivi des patients est essentielle. Le médecin traitant reste le point de repère médical du malade en dehors de l'hôpital. Les médecins traitants sont confrontés aà la prise en charge des effets secondaires des traitements mais aussi au traitement de la douleur, à l'accompagnement de fin de vie, aux soins palliatifs et à l'accompagnement de l'entourage.

Pour finir, afin de permettre un meilleur suivi global des patients en ville (coordination des soins infirmiers, organisation du retour au domicile…), la coordination ville-hôpital doit être renforcée notamment dans le cadre des réseaux de soins.

I. 2. Organisation des soins en cancérologie

I. 2. a. Réglementation des soins en cancérologie

Depuis la circulaire de 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, toute activité de soins du cancer est soumise à une réglementation précise afin d'éviter la perte de chance pour le patient.

Le Décret n°2007-388 du 21 mars 2007 - art. 1 du Code de la santé publique a institué la notion de critères d'agrément délivrés aux Etablissements de Soins et à certains de leurs services pour la pratique de la chimiothérapie [13].

Les conditions pour l'obtention de cet agrément peuvent se résumer à :

- La présence d'au moins un médecin qualifié ou compétent,
- La participation aux réunions de concertation pluridisciplinaire,
- Des informations claires dans le dossier du patient,
- Un programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient,
- L'accès à la pose de site veineux implantable,
- La formation adéquate des personnels soignants,
- Une démarche qualité comprenant des réunions pluriprofessionnelles de morbi-mortalité d'événements sentinelles,
- L'évaluation des pratiques professionnelles,
- Des restrictions pour la pratique de certains types de chimiothérapie : sarcomes des os et des parties molles, tumeurs germinales,
- Une unité centralisée de chimiothérapie et rôle renforcé du pharmacien hospitalier, notamment par la rédaction des protocoles de l'établissement bien documentés,
- La possibilité de réaliser des chimiothérapies en urgence,
- Si possible la prescription informatisée (ou sur feuilles standardisées).

Certaines chimiothérapies peuvent être réalisées à domicile par des professionnels libéraux ou en hospitalisation à domicile (HAD). Celles-ci sont encadrées par un arrêté du 24 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste du code de la santé publique [14].

Enfin, les soins de support comprennent l'ensemble des soins et le soutien nécessaires aux personnes atteintes de cancer tout au long de la maladie. Tout patient doit avoir accès à ces soins qui peuvent en cas de besoin, s'articuler avec une démarche palliative.

I. 2. b. Prise en charge des cancers et parcours de soins

Au 1er janvier 2017, 886 établissements disposaient d'une ou plusieurs autorisations délivrées par l'Agence Régionale de la Santé (ARS) pour traiter le cancer. Face à un nombre croissant de patients à prendre en charge, les effectifs des professionnels de la cancérologie sont en progression. Au 30 juin 2017, le Répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS) compte 1106 oncologues médicaux, soit +9 % par rapport à 2015 ; 895 radiothérapeutes, soit +8 % par rapport à 2015 et 1 651 anatomopathologistes, soit +5 % par rapport à 2015.
28 plateformes de génétique moléculaire hospitalières sont réparties sur l'ensemble du territoire avec 140 000 tests de génétique moléculaire réalisés en 2016 pour 83 000 patients.
970 485 dossiers ont été enregistrés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) par les réseaux régionaux de cancérologie (RRC) en 2016, soit trois fois plus qu'en 2005.
250 258 Programmes Personnalisés de Soins (PPS) ont été remis aux patients en 2016 [15].
Le PPS est destiné et est remis à tous les malades dès le début de leur prise en charge. Relais immédiat du dispositif d'annonce, il permet de formaliser la proposition de prise en charge thérapeutique. Il devient le support essentiel de la personnalisation du parcours de soins, portée par la mesure 18 du Plan cancer 2009-2013.
Intégrant un volet social, il doit permettre également de repérer précocement les difficultés et de mettre en œuvre l'accompagnement social du malade. Une fois la phase active des traitements terminée, le PPS sera relayé par le programme personnalisé de l'après cancer (PPAC) conduit avec et par les médecins traitants et signe l'entrée dans une nouvelle période de la prise en charge : l'après cancer.
Le PPS constitue une des conditions transversales de qualité, rendues obligatoires dans le cadre du dispositif d'autorisation des établissements de santé pour la pratique de la cancérologie.

Un contenu minimum indispensable du PPS a ainsi été défini suite à plusieurs modèles de PPS, élaborés soit par des réseaux régionaux de cancérologie soit par des établissements de santé, après

validation par le Comité des malades et des usagers de l'INCa et soumission à une large consultation des professionnels de santé dans les régions.

Il comprend :

- Les informations relatives au malade et à l'établissement de santé de référence,
- Le nom, prénom du (de la) patient(e),
- Le nom de jeune fille,
- La date et lieu de naissance,
- Le N°d'identification,
- Le code postal de résidence,
- Les coordonnées de la personne de confiance, et sa présence lors de la remise du programme de soins,
- La date de la consultation d'annonce,
- La date de remise du programme, et coordonnées du médecin l'ayant remis au patient,
- Les coordonnées de l'établissement de santé et le nom du 3C de rattachement.

Le volet soins comprend le calendrier prévisionnel de soins et de suivi, le plan théorique de traitement accepté par le patient et son organisation (durées prévisibles d'hospitalisation, date et lieux des différentes phases de traitement,...), ainsi que les différents bilans prévus et leur fréquence; les documents transmis au médecin traitant ainsi que leur date de transmission : proposition de la RCP, le PPS, le compte-rendu opératoire, le compte-rendu d'anatomopathologie, le compte-rendu d'examens complémentaires (biologie, scanner, IRM...), la lettre de sortie d'hospitalisation, etc.

Le volet social comporte les coordonnées de la personne ayant réalisé le bilan social ainsi que celle de l'assistante sociale, les informations relatives au bilan social réalisé suite à l'annonce et aux consultations sociales réalisées pendant le parcours de soins, en particulier la consultation sociale de mi-parcours. Les actions mises en œuvre à la suite de l'évaluation sociale (signalement, plan d'aide,...) pourront être mentionnées avec l'accord du malade, de même que les mesures entreprises dans le cadre de la préparation de l'après cancer et notamment les éléments liés à l'emploi.

Une partie du PPS pourra comporter les coordonnées des différents intervenants, hospitaliers et de proximité, impliqués dans la prise en charge sanitaire et sociale du malade.

Il s'agit des coordonnées :

- du ou des médecins spécialistes référents,

- de l'infirmière d'information et de coordination,
- du médecin traitant,
- du pharmacien de ville,
- du laboratoire d'analyses médicales,
- des réseaux de santé territoriaux,
- d'autres intervenants de ville (infirmière, masseur-kinésithérapeute, …),
- des structures d'HAD ou de l'hôpital de proximité,
- des associations de malades,
- des organismes sociaux (CAF, CPAM, assistante sociale de secteur, CCAS, maison départementale du handicap, numéro Santé Info Droit),
- ou de tout autre contact pouvant être utile au malade ainsi qu'à son entourage, en particulier lors des périodes de retour au domicile [16].

I. 2. c. Cancérologie et établissements de médecine, chirurgie, obstétrique

En 2016, 1,2 million de personnes ont été hospitalisées en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer, soit une augmentation de 10 % par rapport à 2011 (hors activité de radiothérapie dans le secteur privé libéral).

L'âge médian de l'ensemble des personnes traitées pour cancer en 2017 est de 67 ans chez les femmes et de 68 ans chez les hommes.

En 2016, près de 7,1 millions d'hospitalisations (séances et séjours) en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer (hors activité de radiothérapie en secteur privé libéral) ont été réalisées.

La cancérologie représente près d'un quart de l'activité hospitalière globale : 48,3% des séances, 10,0% des hospitalisations ambulatoires et 13,7% des hospitalisations complètes.

2 538 329 séances et 258 429 séjours de chimiothérapie ont été réalisés en 2016.

L'activité de chimiothérapie (en termes de séances et de séjours) représente 39,4% de l'activité hospitalière totale en cancérologie (hors activité de radiothérapie du secteur privé libéral).

L'activité de chimiothérapie pour traitement de cancer est assurée à plus de 50% par les centres hospitaliers (29,3% pour les CH et 23,5 % par les CHU-R), 27,2 % par des établissements privés commerciaux et 14,2 % par les centres de lutte contre le cancer (CLCC) [1].

I. 3. Le médecin généraliste : son rôle dans la prise en charge des thérapies orales

Le développement des thérapies ciblées orales implique un glissement de la prise en charge de l'hôpital vers la ville avec, par conséquent, un rôle encore plus important du médecin généraliste. Le Plan Cancer III spécifie les actions à mener pour le domaine des thérapies orales :

L'action 3.1 vise à définir les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital. Il s'agit d'établir des guides nationaux précisant les modalités d'utilisation des chimiothérapies orales, les conditions de prévention et de gestion des toxicités afférentes à ces médicaments sur la base des travaux déjà initiés en région par les OMéDIT et RRC.

Au regard des effets secondaires des nouvelles molécules et de leur prix, il est nécessaire de renforcer l'encadrement du bon usage des médicaments en ville.

L'action 3.2 vise à adapter les organisations à l'essor des chimiothérapies orales. Dans un appel à projets dédiés, les expérimentations des modalités organisationnelles de prise en charge des patients sous chimiothérapie orale s'appuyant sur différents acteurs de santé en ville et à l'hôpital sont encouragées. Elles comprennent une évaluation médico-économique des différents modèles organisationnels. Dans ce cadre, l'étude des différentes modalités de financement pour l'activité de prescription de chimiothérapie orale et de suivi à distance des patients en articulation avec la ville est fortement souhaitée ; par exemple une forfaitisation ou une valorisation de la consultation de prescription d'une chimiothérapie orale.

II. LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX MEDICAMENTEUX

II. 1. La chimiothérapie

II. 1. a. Historique de la chimiothérapie

Le terme de « chimiothérapie » a été inventé au début des années 1900 par Paul Ehrlich et se définissait, jusqu'aux années 1960, par utilisation de produits chimiques pour traiter des maladies. En 1908 la preuve de l'efficacité des modèles animaux pour tester l'activité potentielle des produits chimiques a permis l'utilisation de modèles de lapins pour traiter la syphilis.

Paul Ehrlich met au point un composé arsenical, le Salvarsan, qu'il administre aux lapins contaminés par la syphilis et de la trypanosomiase. Ce composé arsenical est considéré comme le premier agent chimiothérapeutique moderne.

A partir de 1910 ont débuté les premiers essais cliniques sur les animaux qui ont permis le développement de modèles de recherche de produits chimiques efficaces contre le cancer.

Fin novembre 1943, les allemands bombardèrent le port de Bari en Italie du sud. On apprit plusieurs années après que l'un des navires était rempli de 60 tonnes de gaz moutarde. Dans les jours qui suivirent il y eut de nombreux morts. L'analyse des échantillons de peau des victimes, permit d'observer une importante hypoplasie lymphoïde associée à une myélosuppression.

Des essais sur des souris montrèrent que l'addition de gaz moutarde diminuait la taille des tumeurs lymphomateuses. Le traitement fut appliqué à d'autres malades avec le même résultat. Les résultats ne furent publiés que 3 ans après pour des raisons de confidentialité demandé par l'armée. Cependant lors des essais à plus grande envergure, on découvrit que les effets de rémission étaient brefs et que les lymphomes reprenaient de plus belle. De plus les effets secondaires bruyants et immédiats entrainaient une mortalité majeure.

En 1947, Sydney Farber mis au point le méthotrexate, qui agissait à l'inverse du folate en bloquant le mécanisme de reproduction de l'ADN. Ce produit utilisé sur des enfants leucémiques amena effectivement des rémissions. Mais cela ne les guérissait pas et ils mourraient peu après. En 1951 apparait la 6-mercaptopurine (6-MP), qui agit selon un procédé proche du méthotrexate. Cependant les rémissions ne se comptaient qu'en semaines [17].

Au fur et à mesure des essais cliniques furent mis au point des protocoles de chimiothérapies associant plusieurs molécules anticancéreuses permettant une augmentation du taux de rémission et leur maintien dans le temps.

En 1957 on observe une augmentation de l'absorption et de l'utilisation de l'uracile par l'hépatocarcinome du rat par rapport aux tissus normaux. Cela conduit à la synthèse de 5-fluorouracile par fixation d'un atome de Fluor en position 5 de la base uracile pyrimidique.

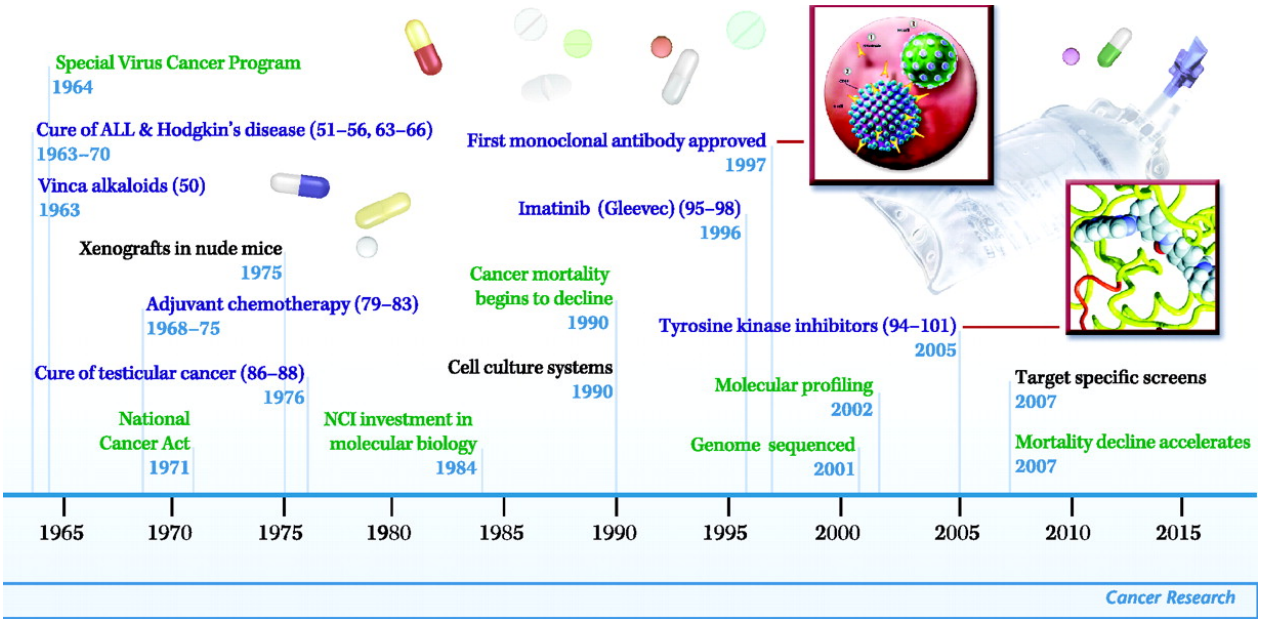
Le 5-FU a un large spectre dans les tumeurs solides et reste la pierre angulaire du traitement du CCR.

La société Eli Lilly exploita les alcaloïdes naturels de Vinca découverts dans la pervenche de Madagascar. Cette pervenche produit deux principes actifs : la vinblastine et la vincristine, isolés entre 1958 et 1965. En 1963, mise en évidence de l'activité des alcaloïdes végétaux de Vinca rosea

(Vincristine) dans la leucémie et la maladie de Hodgkin et découverte de l'activité de la procarbazine dans la maladie de Hodgkin.

A partir des années 90, évolution de la stratégie médicamenteuse avec l'apparition de tests contre des cibles spécifiques à l'aide d'anticorps monoclonaux et de thérapies ciblées.

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase oraux) ou d'inhibiteurs extracellulaires (médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux injectables) [18].



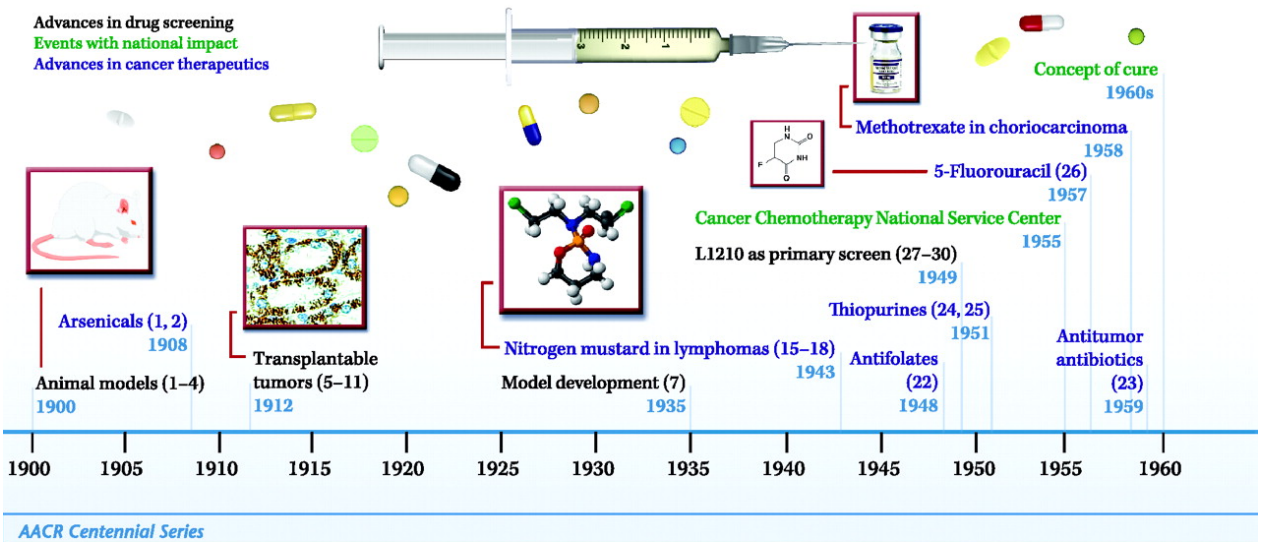


Figure 2 : Frise chronologique de l'évolution des traitements anticancéreux

L'arrivée de l'Imatinib (thérapie ciblée par voie orale) en 2001 a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et a permis sa chronicisation. Depuis, d'autres traitements oraux de seconde puis de troisième génération ont été commercialisés et sont proposés aux patients en échec de traitement ou ne le tolérant plus.

II. 1. b. Les différentes classes de chimiothérapie

- LES AGENTS ALKYLANTS –

Les agents alkylants sont des composés organiques capables d'induire l'alkylation de molécules biologiques. L'alkylation correspond au transfert d'un groupement alkyle (hydrocarbonné, R-CH2) d'une molécule électrophilique sur des molécules riches en électrons (ADN, ARN, protéines) entrainant la formation de liaisons covalentes (adduits covalents) provoquant des cassures de l'ADN.

L'action des agents alkylants est non dépendante du cycle cellulaire.

Moutardes azotées	Melphalan, Chlorambucil, Caryolysine, Estramustine, Oxazaphosphorines (Cyclophosphamide et Ifosfamide)
Alkyl sulfonates	Busulfan
Nitrosurées	BCNU, CCNU, Fotémustine, Streptozotocine
Triazènes	Procarbazine, Dacarbazine, Temozolomide
Aziridines et époxides	Thiotépa, Mitomycine C
Alkylant du sillon mineur de l'ADN	Trabectidine
Sels de platines	apparentés alkylants (pas ajout groupement alkyle : ajout atome platine) Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine

Tableau 1: Les agents alkylants

Les indications anticancéreuses sont multiples : lymphomes malins non hodgkinien, cancer du sein, cancers bronchiques, cancers ovariens, cancers ORL...

Ils entrainent une immunosuppression.

Les **oxazaphosphorines** ont une toxicité principalement vésicale par formation d'acroléine pouvant entrainer une cystite hémorrragique. La prévention de cette complication est systématique via une hyperhydratation et une diurèse forcée par mesna (*Uromitexan*®)

Le **Chlorambucil** (*Chloraminophène*®) est un antinéoplasique cytostatique alkylant du groupe des moutardes azotées. Il pénètre dans la cellule par simple diffusion. Il a une action immunosuppressive sélective de la lignée lymphoïde.

Le chlorambucil est donc utilisé dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes malins non hodgkiniens et les maladies de Hodgkin.

La **Trabectédine** (Yondelis®) est un alkylant du sillon mineur de l'ADN.

Elle provoque la dépression de gènes de réparation de l'ADN (transcription-coupled NER) qui entraine des cassures simples brins de durée prolongée.

Sa toxicité est principalement hépatique et médullaire.

La classe des agents alkylants comprend également les Sels de platine.

Le **Cisplatine** est une molécule majeure utilisée dans la prise en charge des cancers bronchiques, ORL et ovariens.

Cependant cette molécule présente une toxicité rénale majeure pouvant entrainer une nécrose tubulaire. Sa prévention s'effectue par une hyperhydratation classiquement effectuée 12h avant et 6h après la perfusion de chimiothérapie.

Le cisplatine présente aussi une neurotoxicité et ototoxicité à détecter de façon précoce.

Le **Carboplatine** présente une néphrotoxicité moindre mais nécessite tout de même une surveillance de la fonction rénale. Sa prescription s'effectue en AUC (aire sous la courbe), exprimée en mg/ml x minutes.

Enfin, seul l'**Oxaliplatine**, utilisé dans le traitement du cancer colo-rectal, ne présente pas de néphrotoxicité.

Les triazènes greffent un groupe méthyl sur l'atome d'oxygène 6 de la base guanine. Ces agents méthylants sont des agents alkylants particuliers.

La **Streptozocine** (Zanosar®) appartient aux Nitrosurées.

Elle a une action ciblée sur les îlots bêta de Langerhans (tumeurs carcinoïdes pancréatiques) et entraine donc un risque d'hyperglycémie.

- LES AGENTS INTERCALANTS –

Anthracyclines	Antibiotiques cytotoxiques : Doxorubicine Epirubicine Idarubicine Actinomycine D Pirarubicine
	Formes liposomales : Doxorubicine pégylée *(Caelyx®)* Doxorubicine chlorhydrate *(Myocet®)*
Anthracène-diones	Mitoxantrone *(Novantrone®)*

Tableau 2 : Les agents intercalants

Les anthracyclines viennent s'intercaler dans la double hélice ADN du fait de leur structure plane. Elles ont de très nombreuses indications : cancers du sein, sarcome des os et des parties molles, maladie de Hodgkin, LMNH, tumeurs solides de l'enfant, cancers du poumon, leucémies aiguës et chroniques, cancers de la vessie, cancers de l'ovaire…

Les anthracyclines présentent une cardiotoxicité cumulative.

Il est donc indispensable de respecter la Dose Maximale Cumulative :

	Dose cumulative max
Doxorubicine	550 mg/m²
Epirubicine	900 mg/m²
Daunorubicine	600 mg/m²
Idarubicine	400 mg/m²

Tableau 3 : Doses cumulatives maximales des anthracyclines

Cette cardiotoxicité est liée à un stress oxydatif du myocarde qui induit des radicaux libres dépendants du fer.

Le Dexrazoxane (*Cardioxane*®) permet de limiter cette cardiotoxicité. C'est un analogue de l'EDTA (acide éthylène diamino-tétraacétique). Il est hydrolysé dans les cellules du myocarde en un produit à cycles ouverts (ICRF-198). Ces deux molécules, le dexrazoxane (ICRF-187) et l'ICRF-

198, exercent leur cardioprotection en piégeant les ions métalliques, empêchant ainsi le complexe nocif Fe^{3+}-anthracycline de se former par oxydoréduction des radicaux réactifs.
Ce médicament est également utilisé en cas d'extravasation car les agents intercalants sont vésicants.

La **Mitoxantrone** (*Novantrone*®) appartient aux anthracène-diones.
Elle est utilisée dans le traitement des cancers du sein, de la prostate et des leucémies aigues.
Elle est aussi indiquée dans certaines formes de SEP (*Elsep*®).

- LES ANTIMÉTABOLITES –

Les antimétabolites ont des structures proches des bases puriques, pyrimidiques ou folates entrainant une inhibition de la synthèse des nucléotides de l'ADN.

Antifolates	Méthotrexate
Antagonistes pyrimydiques	5 FU Cytarabine Gemcitabine
Antagonistes puriques	Mercaptopurine Thioguanine Cladribine Fludarabine

Tableau 4 : Les antimétabolites

Le **Méthotrexate** est un antifolate. C'est une molécule centrale dans le traitement de nombreuses hémopathies. Il entraine une immunosuppression.
Sa toxicité rénale nécessite une hyper-hydratation avec alcalinisation des urines ainsi qu'une surveillance attentive de son élimination par dosage de la Methotrexatémie et une supplémentation folinique.

Le **5 fluoro-uracile** est une drogue majeure utilisée dans le traitement du cancer colo-rectal, les autres cancers digestifs et ORL.

Le 5-FU n'étant pas utilisable par voie orale pour des raisons de mauvaise biodisponibilité liée à la présence de dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) intestinale (enzyme du catabolisme du 5-FU), des précurseurs oraux du 5-FU ont été développés : la Capecitabine (*Xeloda*®).
Son association avec l'acide folinique potentialise son action.

- LES INHIBITEURS DE TOPO-ISOMÉRASES –

Les topo-isomérases sont des enzymes de réparation de l'ADN indispensables au cycle cellulaire.

Inhibiteurs de Topoisomérase I	Irinotecan (*Campto®)* Topotecan (*Hycamtin®)*
Inhibiteurs de Topoisomérase II	Epipodophyllotoxines : Etoposide *(Vépeside®)* Teniposide *(Vehem®)*

Tableau 5 : Les inhibiteurs de topo-isomérases

L'action des inhibiteurs de la topoisomérase de type I est d'empêcher la reconstitution du brin de l'ADN après le clivage, inhibant la synthèse correcte de l'ADN.

L'**Irinotecan** (*Campto®)* est indiqué dans le traitement du cancer colo-rectal.
Il peut cependant entrainer un syndrome cholinergique aigu (hypersalivation, hypotension, hypersudation, malaise, troubles de l'accommodation) nécessitant une prémédication par atropine.

Le **Topotecan** (*Hycamtin®)* est quant à lui utilisé dans le traitement des cancers des ovaires avancés et les CBPC.
La forme per os est utilisée dans la prise en charge des cancers bronchopulmonaires à petites cellules en rechute en monothérapie.

Les inhibiteurs de la topoisomérase II permettent la fixation normale de la topoisomérase II malgré une cassure simple brin. Ils entrainent alors la rupture des brins de l'ADN puisque ceux-ci ne peuvent être réparés après le passage d'un double brin de l'ADN.

Le **VP-16** ou **Etoposide** *(Celltop®)* et le **VM-26** ou **Téniposide** sont des alcaloïdes dérivés des podophyllotoxines de la mandragore.
Le VP-16 est un des médicaments les plus utilisés en chimiothérapie cancérologique. Il est indiqué dans les cancers bronchopulmonaires à petites cellules et CBNPC, les cancers du testicule, les leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, les lymphomes malins non hodgkiniens, et les maladies de Hodgkin.

- LES POISONS DU FUSEAU –

Les poisons du fuseau agissent pendant la mitose elle-même, quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long des tubules du fuseau cellulaire, vers un des deux pôles, avant la séparation des cellules. Leur action est ciblée sur la tubuline.
Il n'y a pas de mécanisme de résistance ubiquitaire : possibilité d'efficacité d'un traitement par Taxane chez une personne pré-traitée par Vinca-alcaloïde (ou alcaloïdes de la pervenche).

Alcaloïdes de la pervenche	Vincristine (Oncovin®) Vindésine (Eldisine®) Vinblastine (Velbe®) Vinorelbine (Navelbine®)
Taxanes	Paclitaxel (Taxol®) Docetaxel (Taxotere®)

Tableau 6 : Les poisons du fuseau

Les **Vinca-alcaloïdes** se lient sur la tubuline et empêchent la polymérisation en microtubules et provoque la dépolymérisation des microtubules constitués. Ils arrêtent le cycle cellulaire en phase M. Les alcaloïdes de la pervenche sont principalement utilisés dans le traitement des hémopathies malignes.

La **Vinorelbine** est un vinca-alcaloïde semi synthétique indiqué dans la prise en charge des CBNPC et le cancer du sein.

Ils entrainent une neurotoxicité cumulative irréversible. Leur utilisation par voie intratéchale est donc interdite.

Les **Taxanes** inhibent la dépolymérisation en empêchant la libération des éléments de tubuline et stabilisent les microtubules rigidifiant les cellules atteintes.

Le **Paclitaxel** (Taxol®) est utilisé dans le traitement des cancers du sein, de l'ovaire et bronchiques.
Le **Docetaxel** (Taxotere®) est utilisé dans les cancers du sein, bronchiques et de la prostate...
Les toxicités du Taxol et du Taxotère sont un peu différentes.
Tous les deux ont une toxicité hématologique marquée, portant surtout sur la lignée blanche. Ils entraînent une alopécie marquée.
La toxicité neurologique du Taxol® apparait progressivement. Il existe aussi des phénomènes allergiques prévenus par une prémédication.
Le Taxotère® entraîne, à partir d'une certaine accumulation de dose, l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs puis de tous les organes, pouvant arriver jusqu'à l'anasarque. Une prémédication par les corticoïdes réduit de façon majeure la fréquence de cette complication.
Elle est rarement observée au bout des 6 cures habituelles.

Le **Cabazitaxel** (Jevtana®) est un nouveau taxane, utilisé dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique. Il présente une toxicité digestive (diarrhées).

L'**Eribuline** (*Halaven*®) est extraite d'une éponge marine. Il agit sur la tubuline et donc sur le fuseau mitotique. Il présente une neurotoxixité moindre et est utilisé dans le traitement des cancers du sein après traitement par des anthracyclines et des taxanes.

Vinca-alcaloides et Taxanes sont des agents vésicants nécessitant des précautions d'administration. En cas d'extravasation, un arrêt immédiat de la perfusion et une prise en charge médico-chirurgicale sont indispensables.

- AUTRES MOLECULES –

La **Bléomycine**® est un agent scindant l'ADN.
Elle appartient à la catégorie des antibiotiques cytostatiques : c'est un mélange d'antibiotiques glycopeptidiques, basiques, hydrosolubles, structurellement apparentés et dotés d'un effet cytostatique.
Elle entraine une toxicité pulmonaire (fibrose pulmonaire) nécessitant une surveillance clinique attentive et par EFR.
Elle est utilisée dans le traitement des cancers du testicule, du col de l'utérus, ORL, les lymphomes malins non hodgkiniens, la maladie de Hodgkin et les mésothéliomes pleuraux malins.

La **L-asparaginase** (Kidrolase®) est une enzyme de nature protéique extraite de cultures d'Escherichia coli. Elle détruit par hydrolyse l'asparagine (constituant de base de la substance protéique cellulaire) et entraine donc une inhibition de la synthèse protéique. Les cellules leucémiques ne pouvant effectuer elles-mêmes la synthèse de cet acide aminé doivent utiliser l'asparagine extracellulaire. Celle-ci étant hydrolysée par la L-asparaginase, cette carence entraîne une destruction des cellules cancéreuses.
Du fait de ce mode d'action particulier, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres cytostatiques.
Elle est utilisée dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique et les lymphomes malins non hodgkiniens.
Son principal effet secondaire est la réaction allergique.
Dans ce cas il existe de nouvelles molécules alternatives telles que la Crisantaspase (Erwinase®) (prescription sur ATU nominative) et la Peg-asparaginase (*Oncaspar*®) (prescription sur ATU nominative).

L'**Hydroxycarbamide** *(Hydrea®)* entraîne une inhibition directe de la synthèse de l'ADN en agissant en tant qu'inhibiteur de la ribonucléotide réductase, sans interférer avec la synthèse de l'acide ribonucléique ou celle des protéines.
L'action de l'hydroxycarbamide est rapide. Elle s'exerce essentiellement sur la moelle osseuse. Elle inhibe d'abord la granulopoïèse, puis la thrombocytopoïèse et, en dernier lieu, l'érythropoïèse.

L'hydroxycarbamide est donc utilisée dans la prise en charge des myélofibroses, les polyglobulies primitives et les thrombocytémies essentielles.
Ses effets étant rapidement réversibles après l'interruption du traitement, elle nécessite généralement un traitement d'entretien continu à des doses déterminées en fonction de l'hémogramme.

L'**Anagrelide** (*Xagrid*®) est un inhibiteur de l'AMPc phosphodiestérase, il inhibe sélectivement la lignée plaquettaire sans affecter les autres lignées hématopoïétiques. Il retarde la maturation des mégacaryocytes (diminution du nombre de plaquettes débutant après 7 à 14 jours) sans modifications significatives de la numération leucocytaire. Il est indiqué dans le traitement de la thrombocytémie essentielle.

L'**Amsacrine** (*Amsidine*®) est comme la mitoxantrone une drogue totalement synthétique, dont les propriétés intercalantes sont dues aux trois anneaux chromophores plans. Son action s'exerce essentiellement par inhibition de la topo-isomérase II.
Elle est indiquée dans le traitement des leucémies aigues.

Le **Panobinostat** (*Farydak*®) fait partie d'une nouvelle classe d'antinéoplasiques, les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC), qui maintiennent dans un état "activé" les gènes qui suppriment la division et la croissance des cellules cancéreuses.
Il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieures incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.

II. 2. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs caractéristiques biomoléculaires telles que les translocations spécifiques, les mutations activatrices ou des amplifications géniques.
Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir

d'inhibiteurs intracellulaires (petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase oraux) ou d'inhibiteurs extracellulaires (médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux).

Les thérapies ciblées correspondent à ce que l'on appelle la « médecine de précision ». Ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs. La prescription de ces traitements doit donc être guidée, si possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient.

Parmi les nouveaux traitements oraux du cancer autorisés entre 2010 et 2015, 78% sont des thérapies ciblées *(Figure 3)* [19].

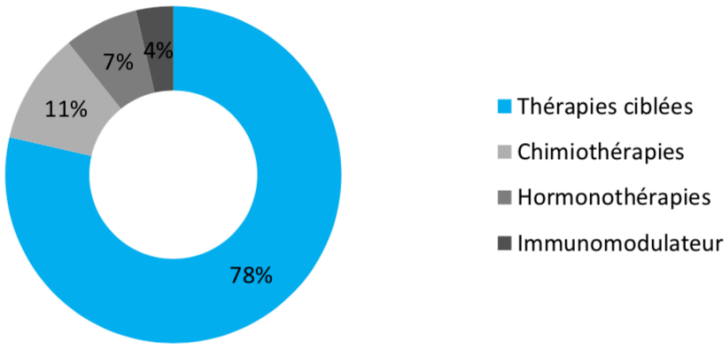


Figure 3 : Répartition des anticancéreux par voie orale autorisés entre 2010 et 2015 en fonction de leur classe pharmacologique

II. 2. a. Les inhibiteurs de tyrosine-kinase

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des petites molécules chimiques actives par voie orale et qui agissent sur le domaine intracellulaire du récepteur. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase bloquent à l'intérieur de la cellule, une enzyme qui est associée au récepteur de l'EGF (Epithelial Growth Factor). Ces enzymes demeurent actives lorsqu'un ligand est fixé sur le récepteur.

La génistéine, extraite du soja, fut le premier composé à montrer une activité inhibitrice de la kinase associée au récepteur de l'EGFR. Par la suite, d'autres composés naturels ont montré leur capacité

à inhiber l'activité de kinases in vitro de certaines cellules comme la staurosponine ou la quercetine. Leur application in vivo ne fut pas concluante.

A la fin des années 1980, les chercheurs sont parvenus à synthétiser des analogues structuraux de ces composés naturels pour avoir des molécules actives in vivo. Cette recherche à permis la synthèse de l'**Imatinib** (*Glivec*®).

L'imatinib est un inhibiteur compétitif de la tyrosine kinase de la protéine de fusion BCR-Abl.

Cette protéine est activée de façon constitutive, ce qui aboutit à une phosphorylation inadaptée et une transmission du signal. L'Imatinib occupe la poche de liaison de l'ATP et bloque la transmission des phosphates vers les résidus tyrosine des molécules sous-jacentes.

Ce dernier fut le premier ITK ayant permis de révolutionner la prise en charge et le pronostic de la leucémie myéloide chronique.

À partir des années 1990, la découverte d'une nouvelle classe inhibant les tyrosines kinases, les 4-anilino-quinazoline a permis la mise au point de nombreuses molécules actives désormais utilisées de façon courante dans le traitement de nombreux cancers.

Le **Géfitinib** (*Iressa*®) est une petite molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Il est donc indiqué dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK [20].

L'**Erlotinib** (*Tarceva*®) est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur de type 1 du facteur de croissance épidermique humain EGFR. Il bloque la phosphorylation intracellulaire de l'HER1/EGFR. Or ce récepteur est surexprimé à la surface des cellules malignes mais est aussi exprimé à la surface des cellules normales.

Ce médicament est indiqué dans le traitement du CBNPC ainsi que dans le cancer du pancréas métastatique.

Le **Cabozantinib** (*Cabometyx*®) inhibe un certain nombre de récepteurs à activité tyrosine kinase impliqués dans la croissance cellulaire, l'angiogenèse tumorale et le remodelage osseux pathologique :

- le récepteur MET (facteur de croissance hépatocytaire)
- les récepteurs VEGF (d'où son indication dans le cancer du rein métastatique)
- le récepteur RET (impliqué dans le cancer de la thyroïde et les néoplasies endocrines multiples)
– le récepteur ROS1 (protéine kinase impliquée dans certains cancers du poumon).

Le **Lapatinib** (*Tyverb*®) est une petite molécule, active par voie orale, qui bloque de manière réversible la tyrosine kinase associée aux récepteurs HER2 (ErbB2) mais aussi au récepteur EGFR ou HER1 (ErbB1).
Il est indiqué en association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique réfractaire, avec surexpression des récepteurs ErbB-2.
De nombreuses études de phases II ou III sont en cours pour les cancers de l'ovaire, du poumon non à petites cellules, ORL, digestifs et les tumeurs cérébrales.

L'**Ibrutinib** (*Imbruvica*®) est un inhibiteur de la protéine kinase de Bruton, impliquée dans la pathogenèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B, dont le lymphome à cellules du manteau, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire et la leucémie lymphoïde chronique.
Il est aussi indiqué dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire et la macroglobulinémie de Waldenström (MW).

Le **Ruxolitinib** (*Jakavi®)* est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2.
Il inhibe la signalisation JAK/STAT et la prolifération cellulaire des cellules hématologiques malignes. Des mutations activatrices de JAK2 (V617F ou exon 12) sont présentes chez plus de 95% des patients atteints de polyglobulie de Vaquez (PV). Chez les patients atteints de myélofibrose (MF), il y a une dérégulation de la voie de signalisation JAK et ce quel que soit le statut mutationnel JAK2-V617F.
Le Ruloxitinib est donc indiqué dans le traitement de ces 2 pathologies.

Le **Régorafénib** (*Stivarga*®) est un agent oral inhibiteur de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (c-KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le microenvironnement tumoral (PDGFR, FGFR).

Il inhibe en particulier la protéine c-KIT mutée bloquant ainsi la prolifération des cellules tumorales et donc le phénomène métastatique.
Le régorafénib est utilisé dans la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Le **Palbociclib** (*Ibrance*®) est une molécule active par voie orale, qui cible les CDK4 et 6 du cycle cellulaire. Ces enzymes sont des kinases impliquées dans le cycle de division cellulaire.
Leur blocage arrête la croissance des cellules tumorales.
En France, ce médicament bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, en association au fulvestrant pour le traitement du cancer du sein localement avancé/métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2-).

Principaux inhibiteurs des Tyrosine kinases étudiés	
Leucémie myéloïde chronique Imatinib (Glivec®) Dasatinib (Sprycel®) Nilotinib (Tasigna®) Ponatinib (Iclusig®) Bosutinib (Bosulif®)	**CBNPC** Géfitinib (Iressa®) Erlotinib (Tarceva®) Afatinib (Giotrif®) Crizotinib (Xalkori®) Ceritinib (Zykadia®) Osimertinib (Tagrisso®)
Autres affections hématologiques Ibrutinib (Imbruvica®) Midostaurine (Rydapt®) Ruxolitinib (Jakavi®)	**Cancer du rein métastatique** Sunitinib (Sutent®) Sorafénib (Nexavar®) Pazopanib (Votrient®) Axitinib (Inlita®) Cabozantinib (Cabometyx®)
Mélanome Vémurafénib (Zelboraf®) Dabrafénib (Tafinlar®) Tramétinib (Mekinist®) Cobimetinib (Cotellic®)	**Cancer de la thyroïde** Lenvatinib (Lenvima®) Vandetanib (Caprelsa®) Cabozantinib (Cabometyx®)
Cancer du sein Lapatinib (Tyverb®) Palbociclib (Ibrance®)	**Cancer du colon** Regorafenib (Stivarga®)
Sarcomes des tissus mous Imatinib (Glivec®)	

Tableau 7 : Principaux inhibiteurs des Tyrosine kinases étudiés

II. 2. b. Les inhibiteurs du gène de fusion BCR-Abl

Après la découverte de l'imatinib, d'autres molécules spécifiques de la tyrosine kinase activée de la protéine BCR-Abl furent développées.
Ainsi le **Dasatinib** (*Sprycel*®) est indiqué dans la LMC à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée (en première ligne), la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'Imatinib, et dans la leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphie positive en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

Le **Nilotinib** (*Tasigna*®) est une petite molécule qui présente une affinité très forte pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant à la fois du BCR-Abl de type sauvage, mais aussi contre 32 des 33 formes mutantes actuellement connues lors de la résistance à l'imatinib.
Il est désormais admis dans le traitement de la LMC en première ligne en France depuis 2016.

Le **Ponatinib** (*Iclusig*®) présente une structure particulière (triple liaison carbone - carbone ou liaison éthynile) qui lui permet de se lier à la protéine BCR-Abl mutée (mutation T315I, qui est la mutation la plus fréquente au cours de la progression de la LMC).
Elle est donc indiquée dans le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, et la LAL Ph+, qui présentent une résistance ou une intolérance aux anti-TKI de deuxième génération.

Enfin, le **Bosutinib** (*Bosulif*®), inhibe la protéine kinase anormale Bcr-Abl mais aussi des kinases de la famille Src, dont Src, Lyn et Hck.
Il est indiqué en deuxième ligne dans le traitement des patients adultes atteints de LMC à chromosome Philadelphie positif en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique, précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase, avec une indication préférentielle en cas de présence d'une mutation T315A, F317L/V/I/C ou Y253H, E255K/V, F359V/C de la protéine BCR-Abl.

II. 2. c. Les anti-angiogéniques

L'angiogenèse correspond au développement de nouveaux vaisseaux à partir du réseau pré-existant. Ce phénomène est nécessaire pour la croissance tumorale et le phénomène métastatique. La tumeur produit un signal (dont le VEGF) qui stimule la prolifération des vaisseaux sanguins avoisinants.

Les thérapies anti-angiogéniques agissent selon deux mécanismes :

- action angiostatique par une inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux afin de bloquer la croissance tumorale
- action angiotoxique par la destruction des vaisseaux tumoraux pré- existants menant à la nécrose tumorale.

Elles ciblent donc des facteurs angiogéniques (VEGF, FGF, PDGF, COX-2), des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs ainsi que des facteurs de survie des cellules endothéliales (VEGF, VEGF-R, Intégrines, Angiopoietin-1) et des MMP (Matrix Metallo Protéases) entraînant une diminution majeure de l'angiogenèse.

Le **Sunitinib** (*Sutent*®) inhibe les tyrosine kinases de récepteurs VEGF-R 1 et 2 impliqués dans l'angiogenèse, récepteurs des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF-R β) et les récepteurs pour c-KIT, FLT3 et RET. L'inhibition de ces kinases entraîne un blocage de la transduction, et de nombreux processus intra-cellulaires comme la croissance cellulaire, la progression tumorale, le développement des métastases et l'angiogenèse.

Le sunitinib entraine une baisse de la perméabilité vasculaire des tumeurs avec une diminution du nombre de micro-vaisseaux dans les tumeurs.

Le **Sorafénib** (*Nexavar*®) est une petite molécule effectuant un blocage des protéines C-RAF et B-RAF. Il bloque également les tyrosine kinases des récepteurs VEGF-R2 et VEGF-R3 entrainant une modification de la vascularisation, et bloque également le récepteur du facteur plaquettaire PDGF-β, ainsi que les récepteurs FLT3 et c-Kit.

Il est indiqué dans le carcinome hépatocellulaire ainsi que le cancer du rein métastatique.

Le **Pazopanib** (*Votrient*®) est un inhibiteur de la tyrosine-kinase par voie orale des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR2, ainsi que VEGFR1 et VEGFR3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFRα et PDGFRβ) et du récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT).
Il inhibe l'auto-phosphorylation du VEGFR2 induite par le VEGF.
Il est indiqué dans le cancer du rein métastatique en première ligne, ainsi que les sarcomes des tissus mous.

Le **Pomalidomide** (*Imnovid*®) a à la fois une action cytotoxique directe, en induisant l'apoptose des cellules malignes myélomateuses par son interaction avec la protéine cereblon (CRBN) intervenant dans l'ubiquitinylisation dans la voie du protéasome, ainsi qu'une inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α et IL-6) et les ostéoclastes, et une stimulation de l'immunité dépendant des cellules T et des cellules NK. Enfin il effectue également une action d'inhibition de l'angiogenèse (inhibition de la migration et de l'adhésion des cellules endothéliales).
Présentant une structure chimique très proche de la thalidomide, il fait probablement courir les mêmes risques tératogènes. Il est donc indispensable d'en informer les patient(e)s et de mettre en place une contraception efficace.
Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib.

II. 2. d. Les inhibiteurs du protéasome

Les protéasomes sont des complexes enzymatiques multiprotéiques qui ont pour fonction principale de dégrader les protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes de manière ciblée par protéolyse.
Des inhibiteurs transitoires ont été synthétisés : les plus étudiés actuellement, les acides boroniques, bloquent l'activité thréonine protéase par inhibition de l'activité chymotrypsine ce qui aboutit à une diminution de la dégradation des protéines régulant le cycle cellulaire (IκBα, cycline E, p53 ou p27). Cela arrête le cycle cellulaire tumoral et conduit à l'apoptose.

Le **Bortézomib** (*Velcade*®) a été spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S. Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui dégrade les protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse.
Le bortézomib est utilisé dans la prise en charge du myélome multiple et des lymphomes à cellules du manteau. Il bénéficie également d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France dans la prise en charge des amyloses et de la maladie de Randall.

L'**Ixazomib** (*Ninlaro*®) est un nouvel inhibiteur du protéasome sous forme orale, hautement sélectif et réversible.
Il se lie de façon préférentielle et inhibe l'activité chymotrypsique de la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S.
Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple des os.

II. 3. L'immunothérapie

II. 3. a. Les anticorps monoclonaux

La transduction du signal cellulaire est stimulée par des facteurs de croissance épithéliaux (HER, EGF, VEGF).
Les anticorps monoclonaux compétitifs des facteurs de croisssance viennent bloquer la transduction du signal cellulaire.
Ce blocage entraine alors une diminution de la prolifération cellulaire et une augmentation de l'apoptose.

Le **Trastuzumab** (*Herceptin*®) est le premier anticorps monoclonal utilisé pour traiter les patientes atteintes de certains cancers du sein.
C'est un anticorps monoclonal, de type IgG1, humanisé, qui bloque la protéine membranaire HER2 (anciennement appelée ErbB2).

Ce récepteur intervient également dans les mécanismes de réparation des cardiomyocytes ce qui explique sa cardiotoxicité.
Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2.
Le traitement est alors poursuivi jusqu'à progression de la maladie.

Un nouveau composé, le **Trastuzumab-Emtansine** (*Kadcyla*®) est un composé hybride comprenant un agent anti-microtubule, l'emtansine, conjugué à l'anticorps monoclonal.
Le but est ainsi de cibler spécifiquement les cellules HER2 positives en y couplant un agent cytotoxique.
Il est indiqué dans le traitement des cancers du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

Le **Pertuzumab** (*Perjeta*®) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 ciblant aussi l'ErbB. Il empêche la dimérisation de l'HER2 avec l'HER3.
Il est indiqué dans le traitement des cancers du sein HER2+ en rechute après traitement par Trastuzumab.

Le **Cétuximab** (*Erbitux*®) est un anticorps monoclonal chimérique de la catégorie des immunoglobulines IgG1 qui cible le récepteur de l'EGFR ou ErbB1, HER1.
Il entraîne une inhibition de la croissance tumorale limitant l'invasion tumorale et les métastases, la réparation cellulaire et l'angiogenèse.
Il est indiqué dans le traitement de certains cancers épidermoïdes ORL et des cancers colorectaux métastatiques avec gène KRAS non muté de type sauvage.

Le **Panitumumab** (*Vectibix*®) est un anticorps monoclonal humain synthétisé à partir d'une immunoglobuline de type IgG2.
Il est indiqué pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté, après échec des protocoles de chimiothérapie FOLFIRINOX.

Le **Bevacizumab** (*Avastin*®) est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), situés à la surface des cellules endothéliales. Il est constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murine.
Il est indiqué en première ligne du cancer du côlon ou du rectum métastatique, dans le cancer du sein métastatique, le CBNPC, le cancer du rein avancé et/ou métastatique et le cancer épithélial de l'ovaire.

Le **Rituximab** (*Mabthéra*® ou *Rituxan*®) est un anticorps monoclonal anti CD 20 chimérique murin humanisé.
Il est actif contre les cellules malignes présentant l'antigène CD 20 (lymphocytes B).
Il est indiqué dans le traitement des lymphomes folliculaires de stade III-IV, les lymphomes B diffus à grandes cellules, les lymphomes du manteau ou lymphomes de la zone marginale CD20 positif, les lymphomes lymphocytiques et la leucémie lymphoïde chronique.

L'**Obinutuzumab** (*Gazyvaro*®) est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé.
Il est indiqué en association au chlorambucil en première ligne dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) inéligibles à la fludarabine à pleine dose et dans le lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou après traitement par rituximab.

L'**Alemtuzumab** (*Mabcampath*®) est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé spécifique de la glycoprotéine CD 52 située à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins ainsi que des monocytes, thymocytes et macrophages.
Il provoque la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52, par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps.
Il est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique devenue résistante aux alkylants et à la fludarabine.

Anticorps monoclonaux disponibles en thérapeutique (Août 2017)	
Lymphomes Rituximab (Mabthéra®) Ibritumab tiuxétan (Zevalin®) Brentuximab (Adatris®) (Hodgkin) Nivolumab (Opdivo®)	**Cancer du sein** Trastuzumab (Herceptin®) Trastuzumab Emtasin (Kadcyla®) Pertuzumab (Perjeta®)
Leucémie lymphoïde chronique Alemtuzumab (Mabcampath®) Ofatumumab (Anzerra®) Obinutuzumab (Gazyvaro®)	**Cancers gastro-intestinaux** Cétuximab (Erbitux®) *(cancer du colon)* Panitumumab (Vectibix®) *(cancer du colon)* Nivolumab (Opdivo®) *(cancer du poumon)* Ramucirumab (Cyranza®) *(cancer de l'estomac)*
Leucémie aiguë Gemtuzumab (Mylortag®) Blinatumomab (Blincyto®) Inotozumab (Ozagamicin®) *(LAL)*	**Mélanome** Ipilimumab (Yervoy®) Nivolumab (Opdivo®) Pembrolizumab (Keytruda®)
Myélome Daratumumab	**Divers** Bevacizumab (Avastin®) *(anti-angiogénique)* Catumaxomab (Removab®) *(ascite récidivante)* Nivolumab (Opdivo®) *(cancer du rein)*

Tableau 8 : Anticorps monoclonaux disponibles (Août 2017)

II. 3 b. Les inhibiteurs de point de contrôle

Au 1er février 2018, cinq inhibiteurs de point de contrôle sont autorisés dans l'Union européenne pour sept types de cancers différents. Les localisations concernées par les AMM de ces différents médicaments sont présentées dans le tableau ci-après, couplées à la date d'obtention de l'indication. Ces AMM sont soutenues par des essais cliniques pivots démontrant pour plus de la moitié le prolongement de la survie globale avec un traitement par inhibiteur de point de contrôle, par rapport à un traitement de référence.

L'**Ipilimumab** (*Yervoy*®) est un anticorps monoclonal qui interagit avec l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), lequel est un régulateur négatif de l'activation des cellules T. Il bloque spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4 conduisant à une activation des cellules T, à leur prolifération et à l'infiltration des tumeurs par les lymphocytes, aboutissant à la mort des cellules tumorales. Le mécanisme d'action de l'ipilimumab est donc indirect, en activant la réponse immunitaire via les cellules.
Il est indiqué dans le traitement du mélanome avancé.

Le **Nivolumab** (*Opdivo*®) est un anticorps monoclonal humain de type IgG4, qui se lie au récepteur PD-1 (*programmed death*-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.
Le récepteur PD-1 est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T.
La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2 entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines.
Il est indiqué dans le traitement des mélanomes, les CBNPC, les carcinomes urothéliaux, les cancers épidermoïdes ORL, les carcinomes à cellules rénales et les lymphomes de Hodgkin.

Le **Pembrolizumab** (*Keytruda®)* est également un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1. Il agit selon le même mécanisme que la Nivolumab et est indiqué dans les mélanomes, les CBNPC et les lymphomes de Hodgkin.

L'**Atézolizumab** (*Tecentriq®)* est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, qui se lie directement à PD-L1 et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.
Il empêche donc l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactive la réponse immunitaire antitumorale sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante. L'atézolizumab n'affecte pas l'interaction PD-L2/PD-1, permettant de maintenir les signaux inhibiteurs médiés par celle-ci.
L'atézolizumab est utilisé dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux et les CBNPC.

	INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE				
	anti-CTLA-4	anti-PD-1		anti-PD-L1	
Types de cancer	**Ipilimumab (Yervoy®)**	**Nivolumab Opdivo®)**	**Pembrolizumab (Keytruda®)**	**Avelumab (Bavencio®)**	**Atezolizumab (Tecentriq®)**
Mélanome	2011	juin-15	juil-15		
Cancer bronchique non à petites cellules		oct-15	août-16		sept-17
Carcinome à cellules rénales		avr-16			
Lymphome de Hodgkin classique		nov-16	mai-17		
Cancer épidermoïde de la tête et du cou		avr-17			
Carcinome urothélial		juin-17	août-17		sept-17
Carcinome à cellules de Merkel				sept-17	

Tableau 9 : Inhibiteurs de points de contrôle et dates d'AMM

II. 3. c. CAR T cells

La thérapie cellulaire par cellules CAR-T est une nouvelle approche du traitement du cancer. Le principe général est d'utiliser les propres cellules immunitaires de l'organisme du patient pour éliminer les cellules cancéreuses.

Pour rappel, les cellules impliquées dans la réponse immunitaire adaptative sont les lymphocytes T et les lymphocytes B. D'une part, les lymphocytes T reconnaissent les cellules ayant un pouvoir pathogène afin de les détruire et d'autre part, les lymphocytes B sont les cellules produisant des anticorps, dont le rôle est de détecter un organisme étranger puis de le neutraliser en se liant à lui. L'anticorps sécrété est spécifique d'un type d'organisme étranger, appelé alors antigène.

On prélève donc les cellules T du patient atteint de cancer par aphérèse puis on les modifie génétiquement pour produire un récepteur spécifique des cellules T. Les cellules T réceptrices de l'antigène chimèrique résultantes (CAR T cells en anglais) qui réagissent au cancer sont ensuite restituées au patient par transfusion et celles-ci migrent naturellement dans la moelle osseuse.

Il faut alors apprendre aux cellules immunitaires à reconnaître le cancer, les cultiver et les configurer afin de pouvoir les réinjecter aux patients par simple transfusion.

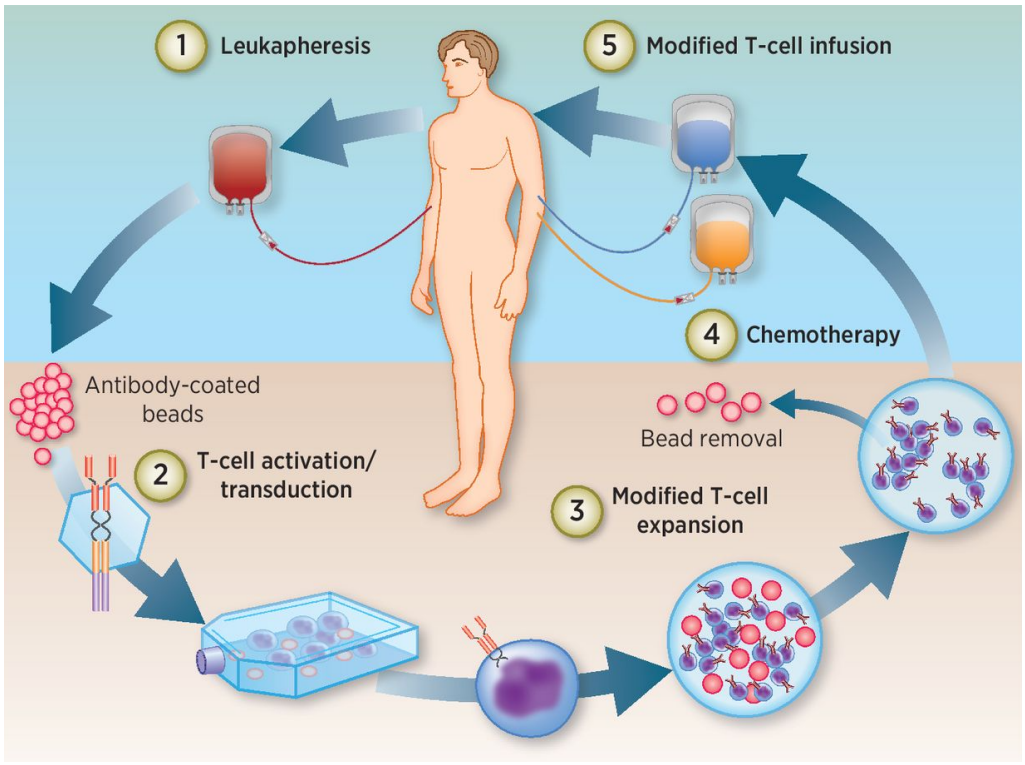


Figure 4 : Principe des CAR-T cells

Le défi est de réussir à programmer ces cellules afin qu'elles continuent de se développer dans l'organisme et rester suffisamment longtemps dans l'organisme pour continuer à contrôler la maladie du patient à long terme.

La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé l'autorisation de mise sur le marché américain de deux cellules CAR-T.

Le **Tisagenlecleucel** (*Kymriah*®) fut la première cellule CAR-T à avoir recu l'agrément de la FDA dans le traitement des lymphomes à grandes cellules B et la leucémie aiguë lymphoblastique de type B [21].

L'**Axicabtagene ciloleucel** (*Yescarta*®) est la deuxième immunothérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, également dirigée contre le CD19 ayant reçu l'agrément de la FDA. Elle est indiquée dans le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique [22].

Molécule (Nom de spécialité)	Localisations concernées par les indications américaines*	Date d'autorisation par la FDA
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	LAL de type B Lymphome diffus à grandes cellules B	30-août-17
Axicabtagene ciloleucel (Yscarta®)	Lymphome diffus à grandes cellules B	18-oct-17

Tableau 10 : CAR-T cells, indications et date d'autorisation par la FDA

Au vu du taux de réponse très prometteur, l'arrivée des cellules CAR-T sur le marché européen fait l'objet de beaucoup d'attente.

Cependant, ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires qui peuvent être sévères, voire mortels.

L'un des effets toxiques graves associés aux CAR-T cells est le syndrome de relargage de cytokines. Ce syndrome est le résultat de l'activation des cellules T ; sa présence indique donc aussi une réponse positive au traitement. Les cellules CAR-T réinjectées qui entrent en contact avec leurs cibles sont rapidement activées et entraine la production de grandes quantités de cytokines (messagers chimiques qui aident les cellules T à accomplir leurs actions). Le syndrome de libération de cytokines peut causer une forte fièvre, une hypotension ou une hypoxie qui peut nécessiter la mise en place de mesures réanimatoires.

De par son mécanisme d'action ciblée sur les lymphocytes B, l'aplasie des cellules B est un effet indésirable auquel on peut s'attendre. Cette aplasie entraîne un risque infectieux majeur et nécessite donc une prophylaxie par perfusions d'immunoglobulines.

Un autre effet secondaire connu du traitement par cellules CAR-T est le syndrome de lyse tumorale. Il s'agit d'un ensemble de complications métaboliques (hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphatémie et hypocalcémie) qui apparaît habituellement au début du traitement lorsqu'un grand nombre de cellules tumorales sont détruites. La prévention de cette complication s'effectue par une bonne hydratation ainsi qu'une surveillance biologique attentive. Si un syndrome de lyse apparait, un traitement immédiat doit être mis en place afin de corriger les troubles ioniques et un transfert en réanimation doit être discuté en fonction du degré de gravité.

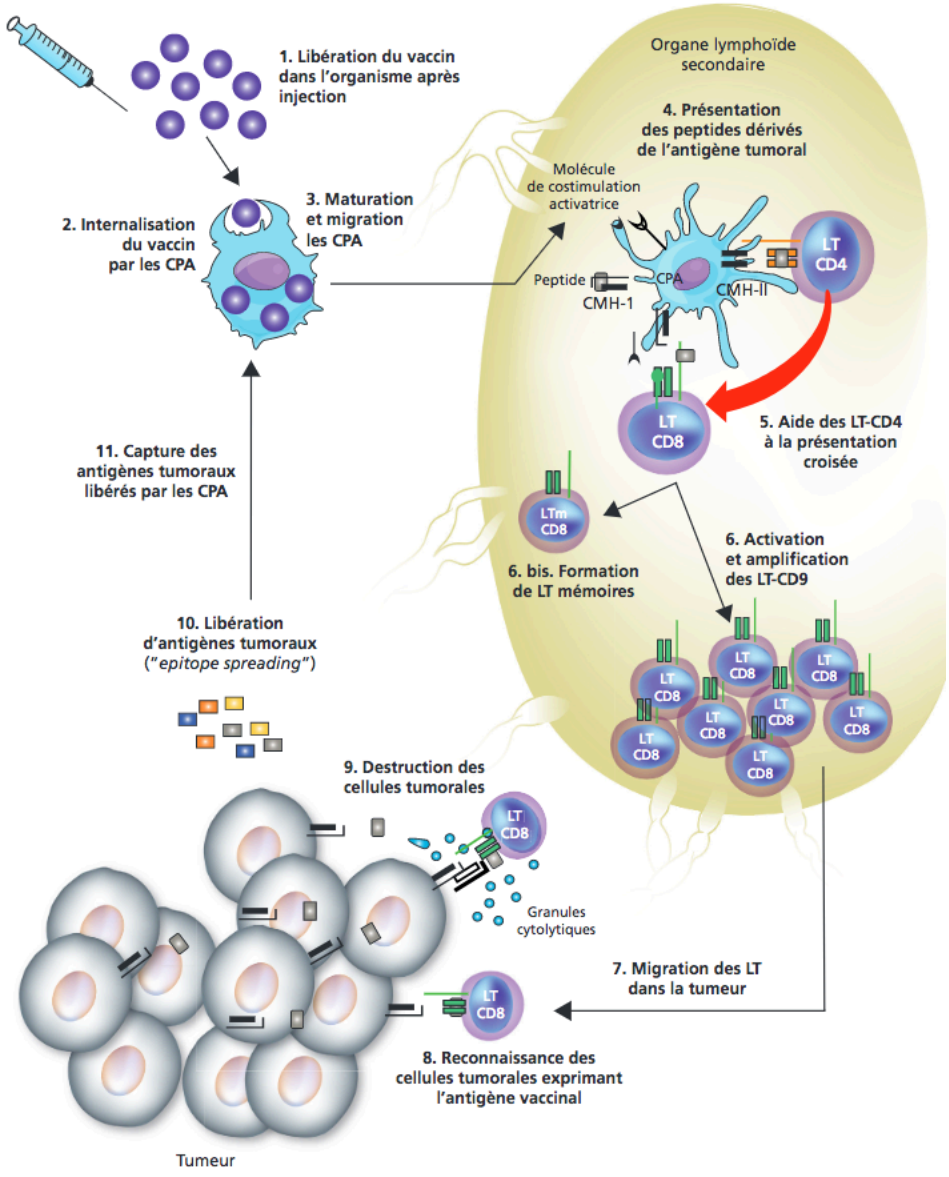
La question du remboursement et de la prise en charge par les autorités de santé nationales restent aussi à régler. En effet, si une seule injection suffit, elle est actuellement facturée aux Etats-Unis entre 373.000 et 475.000 dollars (lorsque le traitement a réussi).

II. 3. d. Vaccins et virus oncolytiques

La vaccination est le procédé d'immuno-stimulation active spécifique le plus connu.
Elle est utilisée de facon préventive. La vaccination antitumorale stimule la fabrication des lymphocytes mémoires autorisant une réponse efficace au moment de l'agression par l'agent identifié. Elle est utilisée quand l'apparition d'un cancer a pour origine une infection virale comme pour les cancers du col de l'utérus et les cancers ORL secondaires au Papillomavirus (HPV) [23].
Elle est désormais également utilisée à visée curative.

Le **TG4010** est un vaccin thérapeutique exprimant l'antigène MUC1 et la cytokine Interleukine-2 (IL2) qui stimule le système immunitaire. Il est en cours de développement pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.
Le **TG4001** est un virus de la vaccine recombinant (souche Modified Vaccina Virus Ankara) exprimant les oncoprotéines E6 et E7 inactivées du Papillomavirus humain de type 16. Ces oncoprotéines sont impliquées dans la régulation de la croissance des cellules tumorales et de la cytokine humaine Interleukine-2 (IL2) impliquée dans la régulation du système immunitaire [24].

Des essais en association avec des inhibiteurs de points de contrôle sont en cours pour le traitement des cancers induits par HPV [25].



CPA : cellules présentatrices d'antigènes ; LT : lymphocyte T ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; LTm : lymphocyte T mémoire.

Figure 5 : Principe de la vaccination thérapeutique antitumorale

Les virus oncolytiques sont une nouvelle classe de médicaments d'immunothérapie.

Ils visent à favoriser la destruction directe des cellules tumorales par réplication des virus modifiés et l'induction d'une immunité antitumorale innée et adaptative. En réponse à une infection par un virus oncolytique, les cellules tumorales libèrent des cytokines inflammatoires (interférons de type ROS et de type I) qui vont entainer la réponse immunitaire.

Ainsi plusieurs virus oncolytiques sont en cours de développement et essais.

Le **Pexa-Vec** (JX594/TG6006) est un virus modifié associé au gène GM-CSF (favorisant le recrutement ou la maturation des cellules présentatrices d'antigène (CPA)) afin de potentialiser la réponse immunitaire [26].
Des essais associant ces virus oncolytiques à des inhibiteurs de point de contrôle sont en cours notamment dans le traitement des cancers du foie.

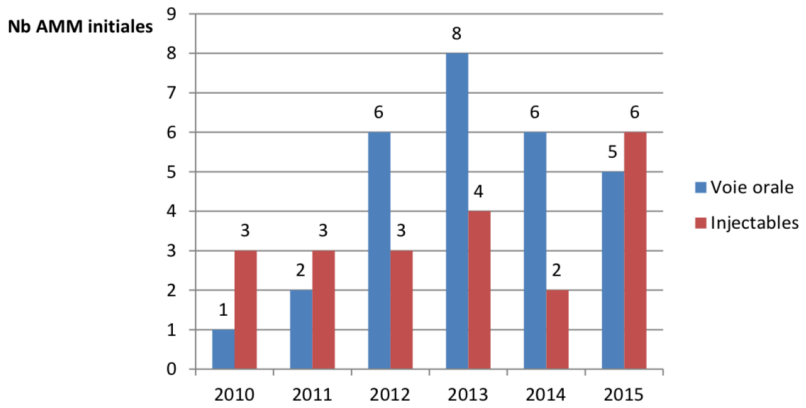
II. 4. Place des anticancéreux oraux dans le parcours de soins

II. 4. a. Bénéfices de la voie orale

L'objectif de la chimiothérapie orale est double : d'une part, il s'agit de supprimer les contraintes et les risques liés aux perfusions, d'autre part, de proposer un traitement qui s'adapte plus facilement aux activités journalières et qui préserve davantage la qualité de vie des patients.
En effet, la voie orale élimine la nécessité d'une voie centrale, port-à-cathéter sous cutané (PAC) ou Picc-line qui entrainent un risque infectieux important.
A efficacité égale, la voie orale est préférée par les patients notamment en raison d'une plus grande commodité, l'absence de difficulté d'accès veineux et d'un environnement plus agréable de traitement [27].
La préférence pour la voie orale est également basée sur l'évitement des aller retours à l'hôpital et le maintien de la vie sociale qui permet de mieux accepter la maladie [28].

II. 4. b. État des lieux des anticancéreux par voie orale et évolution depuis 2010

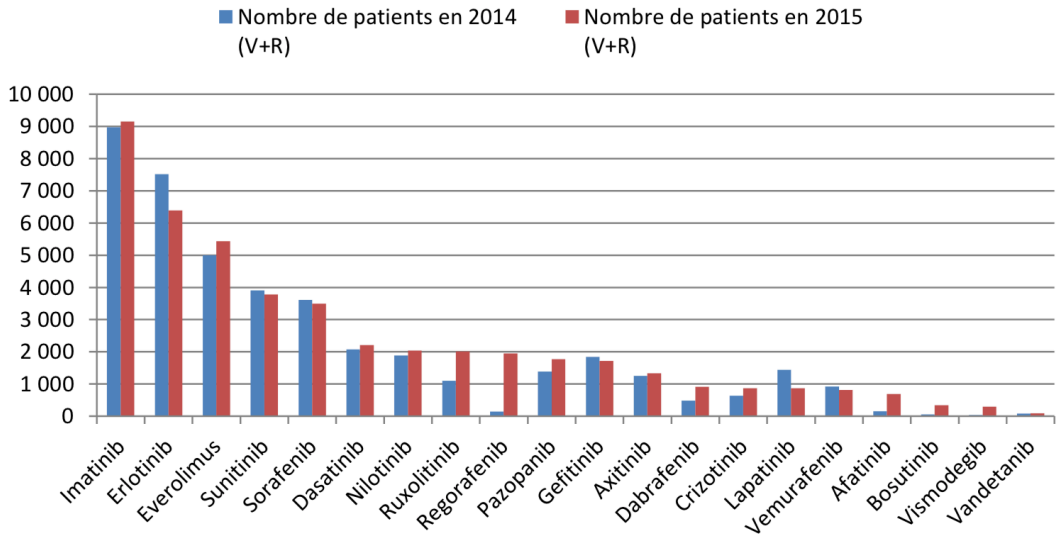
Depuis les années 2000, près de 50% des thérapies ciblées mises sur le marché se présentent sous forme orale. La proportion des thérapies orales continue à augmenter puisqu'elle représente aujourd'hui près des deux tiers des traitements anticancéreux en cours de développement. Ces dernières concernent dans près de 80% des cas, des cancers dans les stades avancés, métastatiques ou en échec de traitement. Près de 40% d'entre elles concernent des hémopathies [29 30].
Parmi l'ensemble des nouveaux traitements anticancéreux autorisés depuis 2010, plus de la moitié sont des traitements administrés par voie orale (principalement des thérapies ciblées). Une vague d'autorisations de nouveaux traitements oraux a été observée entre 2012 et 2014.



Source : EMA – Traitement INCa 2016

Figure 6 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période 2010-2015

Même si l'essor de la chimiothérapie orale se confirme, il ne se fait pas au détriment de la chimiothérapie injectable. Les autorisations de traitement délivrées en 2015 étaient majoritairement des traitements injectables [31].



Il faut noter qu'un malade peut recevoir plusieurs thérapies ciblées orales différentes la même année. Il est comptabilisé dans chaque population de traitement qui le concerne.

V+R : ville et rétrocession Source : Données CNAMTS (données régime général y compris sections locales mutualistes) – traitement INCa 2016

Figure 7 : Nombre de malades traités par un anticancéreux par voie orale entre 2014 et 2015

A l'horizon 2020, la proportion de thérapies orales pourrait passer des 25% actuels à 50% [32].

II. 4. c. Problématiques des anti-cancéreux par voie orale

Même si la voie orale est souvent préférée à la voie intraveineuse, les effets indésirables de ces traitements ne sont pas négligeables. Certains peuvent être sévères et souvent mal connus des patients voire inattendus des professionnels de santé : risques cardiaques, troubles digestifs graves, neutropénies, risques infectieux, neuropathies ou encore risques hémorragiques. Ils peuvent nécessiter un suivi particulier et requérir une prise en charge pluridisciplinaire [33]. Le suivi doit être long car certains effets indésirables n'apparaissent que très tardivement.

La voie orale déplace en partie la responsabilité du suivi vers le patient le rendant plus que jamais acteur de sa thérapie et pose principalement la question de l'adhésion thérapeutique. Celle-ci est entendue comme la prise de la bonne dose au bon moment, à la bonne fréquence et sans discontinuité [34]. Lorsque l'adhésion aux traitements anticancéreux oraux n'est pas optimale, elle fait courir le risque de résistance et d'échec thérapeutique aux patients. Les études sur ce sujet ont montré une adhésion aux thérapies anticancéreuses orales variant significativement en fonction du type de cancer, du niveau des symptômes et de la durée du traitement [35].

Par ailleurs, les thérapies ciblées orales soulèvent la problématique des interactions médicamenteuses. Celles-ci peuvent concerner des traitements chroniques, initiés avant la maladie, l'automédication mais aussi les interactions alimentaires. Elles peuvent entraîner des risques de majoration des effets indésirables du traitement ou une diminution de la biodisponibilité du médicament mais aussi des autres traitements.

II. 4. d. Spécificité du parcours de soins d'un patient sous anti-cancéreux par voie orale

Dans un contexte de réorganisation des soins vers le secteur ambulatoire, l'importance des réseaux de soins entre la ville et l'hôpital est devenue un élément majeur.

En effet, la chronicisation de la prise en charge de la maladie et l'orientation de plus en plus précoce vers la ville nécessitent une adaptation des modalités de suivi du patient afin de minimiser les risques.

Le manque de suivi peut engendrer des problèmes d'adhésion thérapeutique et d'observance. Or cela peut être très délétère pour l'efficacité du traitement. Des études ont montré une différence de plus de 20% du taux d'adhésion entre des patients disposant d'un programme de suivi et des

patients n'en bénéficiant pas [36]. Par ailleurs, une étude menée auprès de patients atteints de LMC a mis en avant une forte corrélation entre l'adhésion thérapeutique des patients et la réponse au traitement [37].

Un meilleur suivi est donc nécessaire afin d'augmenter les chances de guérison et de détecter les toxicités et réactions médicamenteuses non identifiées par le patient.

La responsabilisation du patient nécessite de lui fournir une information plus poussée, un soutien familial et un suivi médical régulier. Cette information suppose donc un allongement des durées de consultations des spécialistes avec les patients lors de la consultation de primo-prescription afin d'expliquer la thérapeutique et les effets indésirables. A ce titre, le rapport d'Unicancer sur l'évolution de la prise en charge avait prévu l'augmentation du nombre d'oncologues de 9% à horizon 2020 pour répondre à l'augmentation de la demande et à l'évolution de ce rôle [38].

La mise en place de consultations de suivi des patients sous chimiothérapie orale avec des infirmières,d'éducation thérapeutique, en appui et en relais des consultations des médecins spécialistes, permet de réduire le temps de consultation médicale et de reprendre tout le dispositif d'annonce et de thérapie. Elles assurent un niveau de proximité avec le patient tout en abordant la prise en charge sociale [39]. Les Consultations Infirmières de Suivi des Chimiothérapies Orales (CISCO) réalisées à l'institut Curie ont confirmées ces bénéfices [40].

Des initiatives de délégation de tâches des oncologues vers les infirmières telles que celles menées à Saint Antoine permettent d'apporter une réponse plus structurée au suivi des thérapies orales. Ce dispositif représente un gain de temps pour les médecins tout en assurant une prise en charge de qualité des patients [41].

La prise en charge complète et coordonnée autour du patient sous thérapie ciblée orale repose sur une infirmière et un pharmacien hospitalier assurant le lien avec la ville (IDE libérale, pharmacien d'officine, médecin généraliste), dès l'initiation du traitement oral. Selon les besoins des patients des séances d'éducation thérapeutique et un suivi par appels téléphoniques réguliers viennent compléter ce dispositif [42].

L'intervention d'une infirmière dans le suivi de patients sous chimiothérapie orale a montré la diminution du niveau de sévérité des symptômes à 10 semaines de l'ordre de 17% [43].

Le suivi au domicile est effectué en lien avec l'IDE libérale et l'IDEC du réseau de cancérologie. Il permet d'accompagner et rassurer le patient, de détecter précocement les événements indésirables du traitement ou les signes d'évolutivité de la maladie et suivre l'observance.

Le pharmacien d'officine joue également un rôle dans ce suivi, dépiste les signes d'alerte et vérifie les interactions médicamenteuses.

Enfin, l'intervenant privilégié reste le médecin généraliste qui a un rôle central et pivot dans la coordination médicale.

En l'absence d'événement intercurrent, le patient poursuit son suivi médical avec le médecin spécialiste de façon régulière en consultations externes.

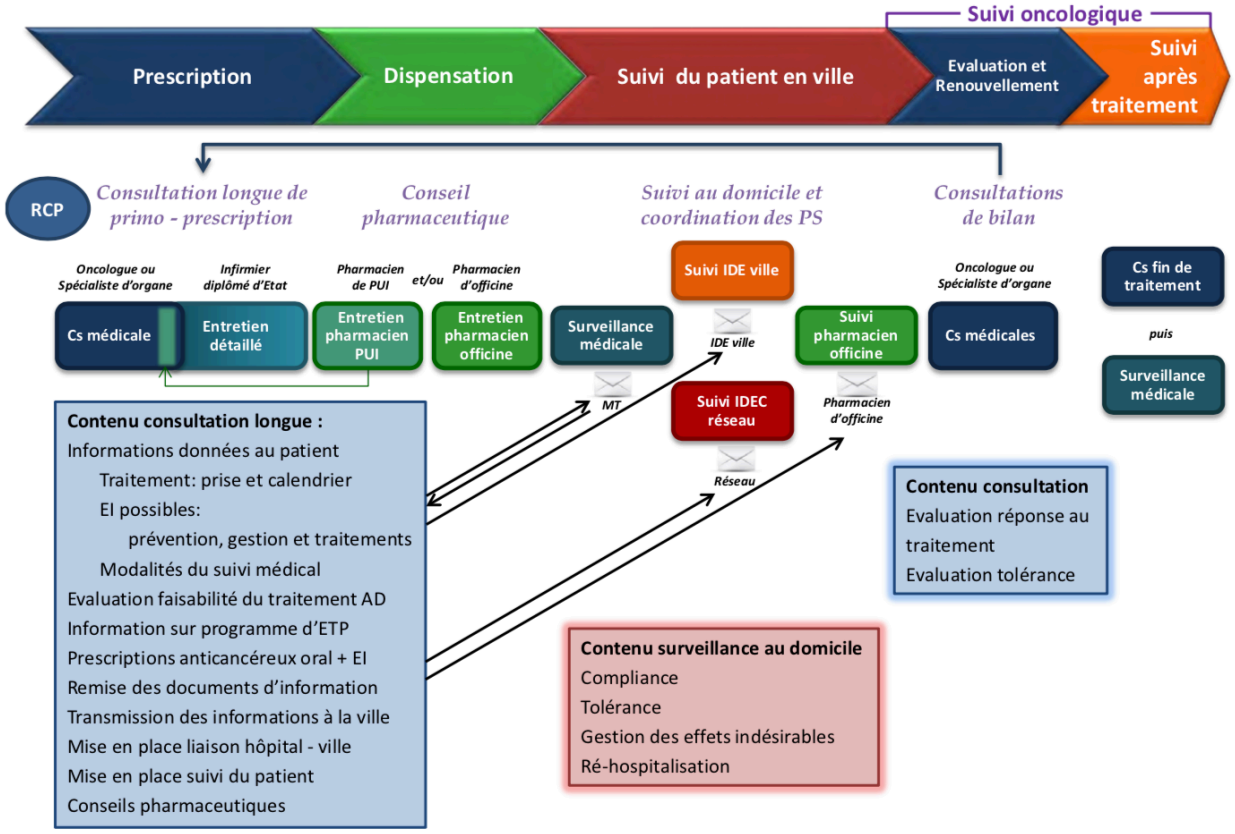


Figure 8 : Exemple de modèle de parcours de soins de patient sous thérapie orale

II. 5. Les effets indésirables des ITK

II. 5. a. Effets et prise en charge

Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK), du fait de leur mécanisme d'action, entrainent des toxicités différentes de celles des chimiothérapies classiques.

Celles-ci touchent principalement la peau, le tube digestif et l'appareil cardiovasculaire.

Elles se manifestent le plus souvent précocement après le début du traitement : 50% des effets surviennent dès le 1er cycle de traitement.

Effets secondaires	Fréquence
Erythrodysesthémie palmo-plantaire (Syndrome main-pied)	20 - 60 %
Eruption maculopalpaire	19 - 66 %
Prurit	3 - 19 %
Xérose	Environ 30 %
Hémorragies sous-unguéales	40 - 70 %
Mucites	< 10 - 45 %
Alopécie	7 - 44 %
Dépigmentation des cheveux	12 - 43 %
Paronychies	10 - 25 %
Asthénie	20 - 50 %
Diarrhées	Environ 50%
Nausées	19 - 50 %
Vomissements	12 - 30 %
Hypertension artérielle	15 - 60 %
Dysthyroïdie	18 - 85 %

Tableau 11 : Les effets secondaires des ITK et leur fréquence de survenue

Le syndrome mains-pieds (SMP) ou érythro-dysesthésie palmo-plantaire, est un effet secondaire classique et bien connu de certaines chimiothérapies (taxanes, 5-FU, capécitabine, doxorubicine liposomale et cytarabine). Mais une nouvelle forme de SMP, cliniquement différente, secondaire aux ITK a été décrite.

Il se manifeste par une atteinte cutanée (rougeurs, gonflement, sécheresse, ampoules, crevasses) avec des signes de neuropathie périphérique (hypersensibilité, fourmillements, douleurs au froid) au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Ces anomalies apparaissent dans les jours, semaines ou mois suivant le début du traitement et disparaissent progressivement, mais de façon constante, après l'arrêt de ces derniers [44].

Figure 9 : Syndrome mains pieds

En fonction du grade de toxicité, il est alors parfois nécessaire de diminuer les doses de médicaments ou d'espacer les cures de chimiothérapie. Il est donc important de dépister l'apparition des premiers signes, afin d'éviter l'aggravation des symptômes.

Grade 1	Erythème modéré, gonflement ou desquamation avec fourmillements, sensation déplaisante au toucher, sensation de brûlure ou picotements n'interférant pas avec la vie quotidienne
Grade 2	Erythème, desquamation ou gonflement interférant avec, mais sans empêcher totalement les activités physiques habituelles : petites ampoules ou ulcérations de moins de 2 cm de diamètre
Grade 3	Ampoule, ulcération ou gonflement très douloureux interférant avec la marche ou les activités quotidiennes normales, lésions empêchant le port des vêtements habituels

Tableau 12 : Grading du syndrome mains pieds selon le CTCAE [45]

La réalisation de soins de pédicure et de manucure ainsi qu'une hydratation abondante de la peau des mains et des pieds par des crèmes hydratantes permettent de prévenir cet effet secondaire.
Pendant le traitement on conseillera l'utilisation d'un savon très gras pour nettoyer la peau des mains et des pieds. On appliquera également une crème hydratante (type *Dexeryl*® ou *Cold cream*®) sur l'ensemble du corps (en insistant sur les mains et les pieds) et on limitera les frottements (séchage, vêtements larges, chaussures larges).
Si les lésions sont inflammatoires, on pourra utiliser des crèmes à base de corticoïdes (type *Diprosone*®).

En cas d'atteinte trop importante (à partir du grade 3), l'arrêt temporaire du traitement ou la réduction de la posologie permettent la guérison des syndromes mains-pieds trop importants.

L'asthénie est très fréquente avec les thérapies ciblées. Elle survient habituellement lors des 3 premiers mois de traitement. Celle-ci est multifactorielle, dépendante des comorbidités du patient, l'évolution de la maladie et les traitements associés.
Avant tout il faut éliminer les causes traitables : anémie, hypothyroïdie, troubles métaboliques (hypomagnésémie, hypophosphatémie), déshydratation, anorexie, douleurs, troubles du sommeil, syndrome dépressif, stress émotionnel.
Il faut également traiter de façon optimale les comorbidités telles que l'insuffisance cardiaque ou respiratoire.
Une fois toutes les causes éliminées, la prise en charge de l'asthénie s'effectuera par une réorganisation de l'hygiène de vie, la réalisation d'activités procurant bien-être, l'exercice physique adapté, éviter le sommeil dans la journée, la caféine en soirée et une prise en charge psychologique.

Les ITK peuvent toucher l'ensemble du tube digestif.
Au niveau buccal, peut apparaitre une mucite nécéssitant la réalisation de bains de bouche à base de bicarbonate 1.4% (6 à 8 fois par jour) associés à une hygiène buccale rigoureuse. Si une mycose buccale associée est avérée on n'oubliera pas la prescription d'antifongiques (type Fungizone®) après prélèvement, et d'antalgiques locaux et systémiques.
Des diarrhées peuvent survenir chez 10 à 50% des patients. Elles sont rarement sévères et surviennent généralement dans les premières semaines de traitement.
Elles peuvent entrainer une déshydratation avec survenue ou aggravation d'une insuffisance rénale.
L'apparition de nausées et vomissements est généralement peu fréquente et d'intensité modérée. Pour les prévenir, des conseils généraux de règles hygiéno-diététiques avec évitement des aliments induisant un reflux (chocolat, café, alcool) tout en privilégiant les liquides froids. En cas de nécéssité on utilisera les anti-émétiques classiques type métoclopramine ou dompéridone.

Les thérapies ciblées ont une carditoxicité qui peut se présenter sous différentes formes : dysfonction systolique du ventricule gauche et/ou insuffisance cardiaque, élévation du taux global de troponine et diminution du strain global, insuffisance cardiaque à FEVG préservée, allongement

du QT, bradycardie, hypertension artérielle (HTA) et/ou protéinurie, maladie thrombo-embolique veineuse et thromboses artérielles.

C'est pourquoi le groupe méditerranéen de cardio oncologie (gMEDICO) créé en 2015 a mis en place des stratégies de suivi et surveillance cardiologique afin d'améliorer la prise en charge des affections cardio-vasculaires associées ou secondaires aux traitements anticancéreux.

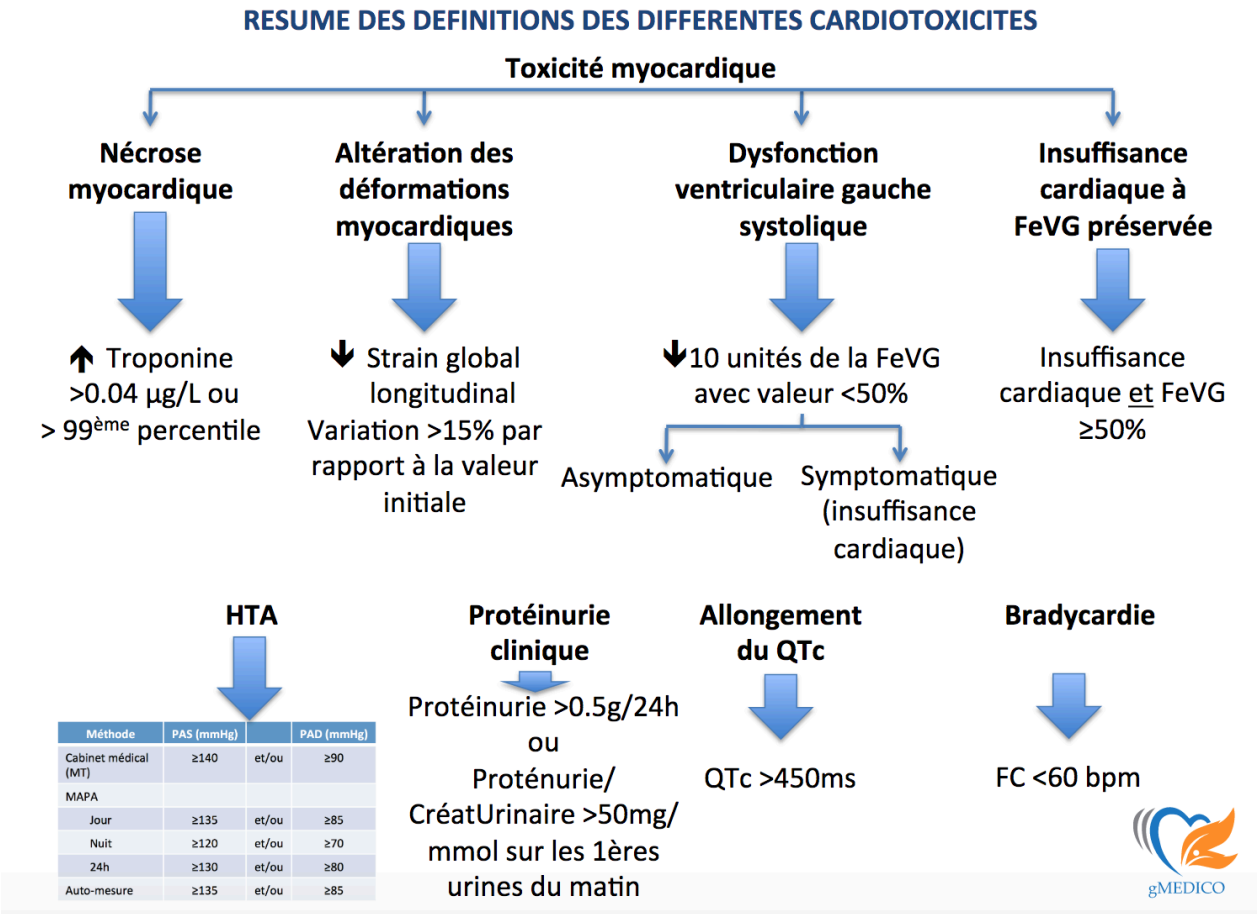


Figure 10 : Cadiotoxicités des ITK

L'effet secondaire principal des anti-angiogéniques est l'hypertension artérielle (HTA) du fait de l'inhibition du VEGF.

Sa fréquence varie selon la molécule, le patient et le type de cancer : Pazopanib (40 %), Sunitinib (15-34 %), Sorafénib (9-17 %) [46].

Hypertension artérielle (pendant le traitement par inhibiteur de VEGF - après plus de 2 semaines de traitement)			
TA (mmHg)	Inh. VEGF	Traitement anti-HTA	Suivi
< 130/80	Poursuivre	-	1x / sem. (domicile)
130-159/80-99	Poursuivre	Poursuivre anti-HTA en cours. A considérer si traitement non initié et atteinte d'organe cible ou protéinurie	1x / sem. (domicile et à chaque visite si traitement anti-HTA)
>160/100	Poursuivre	Ajuster anti-HTA pour TA < 160/100	1x/sem. (domicile et MG)
180/110 ou Crise hypertensive	Suspendre	Consulter MG Réévaluer le traitement	Selon le MG

Tableau 13 : Exemple de prise en charge de l'HTA sous anti-angiogénique

Le choix du traitement anti-hypertenseur s'effectuera parmi les diurétiques thiazidiques, les IEC ou ARA2 et les béta bloquants (si patient âgé de moins de 60 ans)
En effet, il faut faire attention aux interactions médicamenteuses notamment avec les inhibiteurs calciques, le diltiazem et le verapamil (CYP3A4 du cytochrome P450).

Toujours en lien avec l'effet inhibiteur du VEGF, des complications de type perforation gastro-intestinale, problèmes de cicatrisation et saignements ont été observés.
Il est assez fréquent qu'apparaisse des éruptions papulopustulaires ou « acne-like », plus ou moins prurigineuses, allant de l'eczéma à la folliculite, sur la zone T du visage, le cou, la région rétro auriculaire, les épaules, le haut du dos et du torse. Un œdème et une inflammation locale sont possibles. En fonction de la gravité, un traitement local par dermocorticoïdes et/ou systémique par doxycycline peut être nécessaire.

Grade 1 (léger)	**Si desquamation :** Hydrocortisone 1% crème en application locale **Si éruption cutanée acnéiforme :** Clidasol 1% crème application locale
Grade 2 (modéré)	**Si desquamation :** Valérate de bétaméthasone 0,1% crème application locale **Si éruption cutanée acnéiforme :** - Minocycline ou Doxycycline - Alternative : Triméthoprime - Sulfaméthoxazole
Grade 3 (sévère)	- Suspendre le traitement - Même traitement qu'au grade 2 + ajout de corticoïdes systémiques (ex : prednisone 25 mg ID pendant 48h suivi 10 mg pendant 10 jours)

Tableau 14 : Exemple de prise en charge des lésions cutanées secondaires aux antiangiogéniques

Les ITK et les anti VEGF et VEFGR peuvent également entrainer des troubles métaboliques notamment des dysthyroïdies et des troubles lipidiques.

L'incidence des hypothyroïdies sous thérapie ciblée augmente avec la durée du traitement mais elle est réversible à l'arrêt de celui-ci.

Sa survenue est généralement assez précoce et peut se manifester par de la fatigue, une constipation, une frilosité ou une prise de poids.

Elle nécessite alors la mise sous traitement hormonal substitutif par lévothyroxine de façon temporaire.

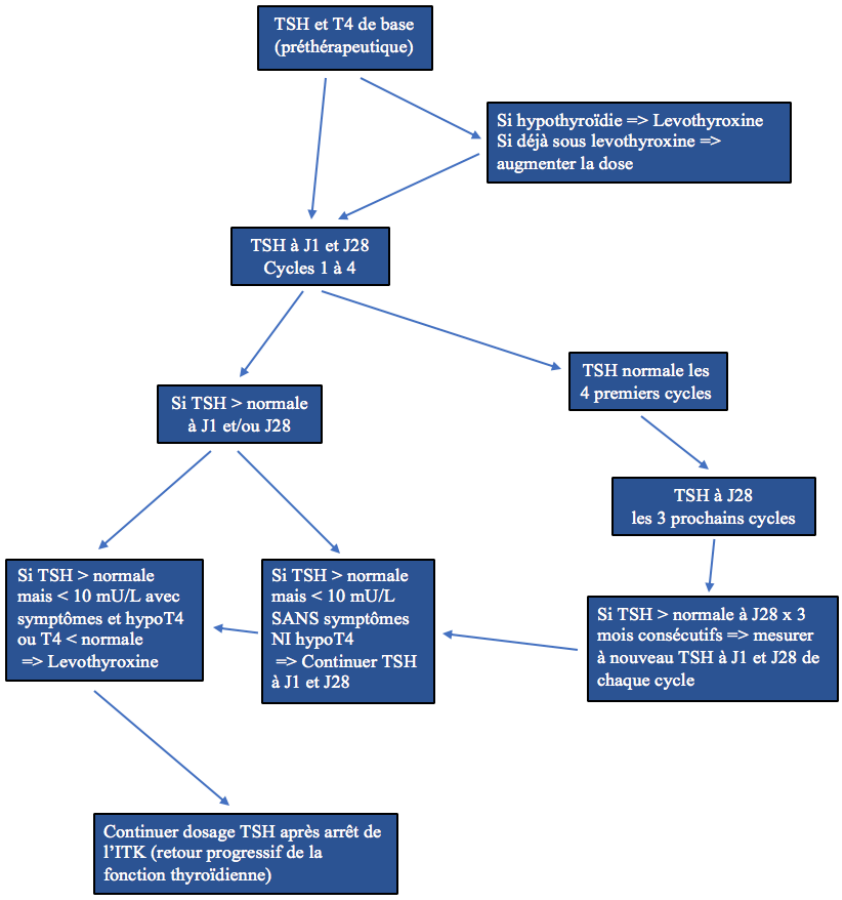


Figure 11 : Exemple de surveillance thyroidienne sous ITK

Des hyperthyroïdies peuvent apparaitre mais elles sont plus rares, asymptomatiques et généralement transitoires.

II. 5. b. Les interactions médicamenteuses

Une analyse de l'ensemble des traitements pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'ITK, puis en cas de nouvelles co-prescriptions. Du fait des nombreuses interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication est à éviter, et l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement.

Il est important de se référer au résumé des caractéristiques produit des molécules (ITK et traitements coprescrits).

Les interactions médicamenteuses ITK sont principalement liées à l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 [47].

Principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 (Substrats, inhibiteurs et inducteurs : liste non exhaustive (d'après l'ANSM))		
Substrats	**Inhibiteurs**	**Inducteurs**
- Ergotamine - Dihydroergotamine - Amiodarone, disopyramide - Midazolam, triazolam, zolpidem - Cisapride - Ifosfamide - Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus - Alfentanil, fentanyl, méthadone - Pimozide - Sildénafil, tadalafil, vardénafil - Simvastatine, atorvastatine - Alcoïdes de l'ergot vasoconstricteurs	- Jus de pamplemouse - Amiodarone - Diltiazem, vérapamil - Kétoconazole, itraconazole - Voriconazole, posaconazole - Fluconazole, miconazole - Ritonavir, nelfinazir, amprénavir, indinavir, atazanavir… - Erythromycine, clarithromycine, josamycine - Telithromycine	- Alcool (en prise chronique) - Tabac - Millepertuis - Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne -Anti-infféctieux : rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine

Tableau 15 : Principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 (Substrats, inhibiteurs et inducteurs : liste non exhaustive (d'après l'ANSM)) [48]

Les interactions avec le paracétamol et les traitements anti-acides entrainent un allongement du QTc et donc un risque de torsades de pointes.

En effet, l'Imatinib pourrait diminuer le métabolisme hépatique du paracétamol ; il est donc recommandé d'être prudent en cas d'utilisation.

Les anti-sécrétoires (antihistaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à protons) diminuent le pH digestif ce qui diminue de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinase et peuvent donc diminuer leur effet.

Par ailleurs, les inhibiteurs de tyrosine-kinase peuvent favoriser une modification de l'INR chez des patients sous AVK en interagissant avec eux. L'association est donc déconseillée à moins de surveiller de près l'INR. Il en va de même avec les thérapeutiques antirétrovirales où de nombreuses interactions sont mises à jour. Les traitements doivent être choisis en fonction, à la fois du côté de l'effet anticancéreux et de l'ARV. Les interactions avec les cytochromes CYPs 3A4, 3A5, 1A1 et 1A2 aboutissent à l'augmentation des concentrations plasmatiques du TKI [49].

Inhibiteurs des Tyrosine Kinases métabolisés (axitinib, bosutinib, cabozantinib,crizotinib, dabrafénib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, imatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, ruxilitinib sorafenib, sunitinib, vandétanib)	
+ Anticonvulsants inducteurs enzymatiques	
Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.	**Association DECONSEILLEE**
+ Antisécrétoires Antihistaminiques H2	
Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.	**A prendre en compte** Sauf avec le Vandétanib
+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons	
Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.	**A prendre en compte** Sauf avec le Vandétanib
+ Inhibiteurs puissants du CYPO3A4	
Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinases par diminution de son métabolisme	**Association déconseillée :** - avec le bosutinib - avec l'ibrutinib, si l'association ne peut être évitée, adaptation de la posologie d'ibutinib ou interruption temporaire (environ 7 jours) **Précaution d'emploi** avec les autres ITK (sauf vandétanib)
+ Millepertuis	
Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis	**CONTRE-INDICATION**

Tableau 16 : Interactions médicamenteuses des ITK métabolisés

Les inducteurs enzymatiques (antiépileptiques type carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et certains anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)) et les AVK

sont des substrats du CYP2C9 à marge thérapeutique étroite. Ils entrent en compétition avec les ITK et entrainent donc une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de celui-ci.

Il ne faut pas négliger les interactions potentielles avec les médecines douces comme la phytothérapie.
Certaines plantes peuvent potentialiser les effets indésirables des traitements comme les plantes diurétiques (pissenlit, queue de cerise) et les plantes laxatives comme le séné.
D'autres comme l'ail et le millepertuis entrainent une diminution des effets thérapeutiques.
Le chardon marie et le ginkgo augmentent l'exposition aux médicament anticancéreux alors que l'echineacea et la réglisse antagonisent leur effet anti-cancéreux.

III. MATERIEL ET METHODE

III. 1. Contexte et objectifs du parcours THEO

Le CH d'Avignon a mis en place le parcours THEO pour suivre et accompagner les patients lorsqu'ils retournent au domicile après les traitements initiaux.

Pour cela, une équipe de trois infirmières coordinatrices (représentant deux emplois temps pleins) a été mise en place, deux infirmières hospitalières et une infirmière libérale qui exerce un rôle de pivot avec les professionnels de santé de l'activité de ville. Ce rôle représente 20% de l'activité de coordination.

Suite à la consultation d'annonce, l'initiation du traitement anticancéreux oral se fait au cours de la consultation de primo prescription médicale suivie le même jour ou les jours suivants d'une primo consultation infirmière.
Lors de cette primo-consultation, à J1, l'infirmière de coordination (IDEC) effectue une évaluation clinique, psychologique et sociale afin d'anticiper ce qui peut impacter l'observance. Elle évalue la compréhension du patient sur son diagnostic, reprend les informations concernant la pathologie et le traitement de thérapie orale, et évalue la fragilité sociale. L'éducation sur la toxicité, les mesures de prévention et la surveillance de la gestion au domicile permet une meilleure compréhension et donc une meilleure observance.
Le classeur PPS (Programme Personnalisé de Soins) est alors remis au patient.

Afin de sécuriser le parcours de soins du patient, les professionnels de santé de ville (médecin traitant, pharmacien d'officine et infirmière libérale) sont inclus dans le parcours de soins du patient. Pour chaque malade, les IDEC informent les professionnels de santé de ville par un courrier comprenant :

- le numéro de téléphone de l'astreinte onco-hématologique
- les coordonnées de l'IDEC (téléphone, email, fax)
- une fiche spécifique de la thérapie orale du patient
- une aide à l'identification et au recours d'un interlocuteur privilégié

La fiche thérapeutique d'information des professionnels de santé expose les caractéristiques du médicament, son mode d'action, son mode d'administration, son indication et la posologie ainsi que les interactions médicamenteuses et effets secondaires à surveiller.
Cette fiche comprend aussi des conseils en cas d'oubli et une aide à la prise en charge des principaux effets indésirables avec une conduite à tenir initiale [Annexe 1 et 2].
Pour les patients strictement externes (soit 63% des patients en thérapie orale), les IDEC personnalisent, par téléphone, le contact avec les professionnels de santé de ville.

Le parcours THEO intervient lorsque le patient retourne au domicile. Les patients qui ont accepté de suivre ce parcours, bénéficient d'un accompagnement spécifique.

Ils reçoivent un classeur PPS différent des autres patients (non THEO). Le contenu est détaillé dans le chapitre suivant (III.2).
Ils bénéficient d'un suivi téléphonique et d'une proposition systématique de consultation infirmière par l'IDEC deux semaines après le début du traitement, puis une fois par mois jusqu'à M6.
Lors de ces entretiens programmés, l'IDEC évalue l'observance (via le score de Girerd), la tolérance du traitement, la survenue d'effets secondaires ou autres événements intercurrents, comme l'ajout de médicaments par le médecin traitant ou d'autres spécialistes et mesure l'impact sur la qualité de vie (selon le questionnaire sur la qualité de vie EORTC QLQ-C30 version 3)
L'IDEC contacte aussi les professionnels de santé libéraux tout au long du suivi afin de s'assurer de la bonne coordination du système.
Une mauvaise adhérence au traitement risque d'engendrer une perte de chance pour le patient, un changement de thérapeutique, et un recours accru au système de soins.

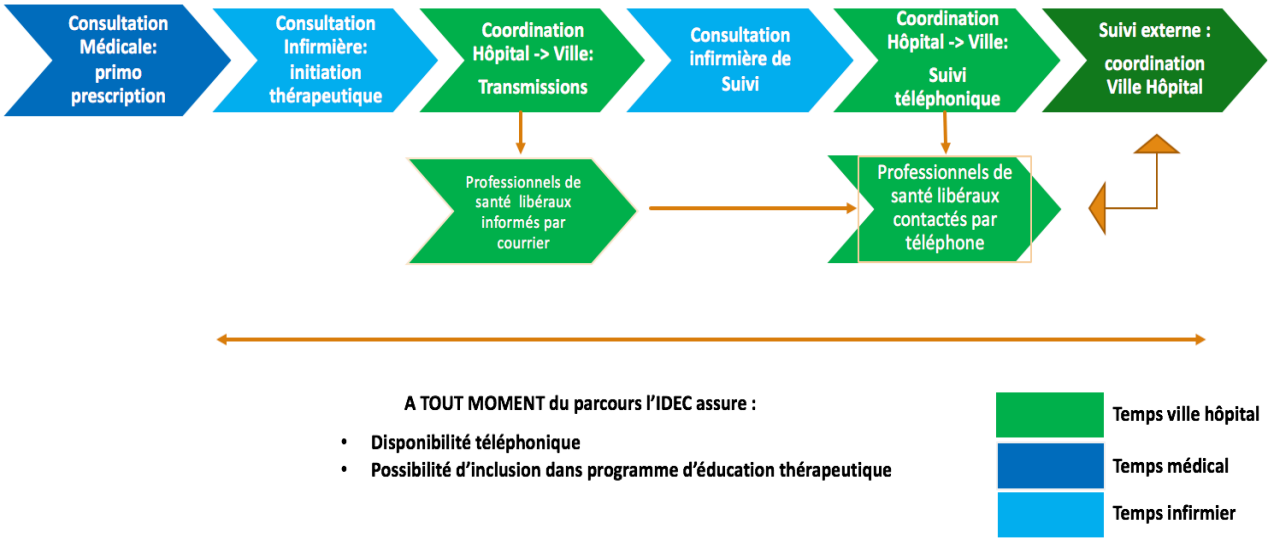


Figure 12 : Parcours de soins du patient sous thérapie orale au CH d'Avignon

III. 2. Contenu du classeur PPS THEO

Le classeur PPS des patients sous thérapie orale suit la trame nationale validée par le Comité des malades et l'INCa que nous avons détaillé précédemment.

Ce classeur a été conçu par l'équipe médicale, paramédicale et avec l'aide de patients traités dans le service.

Il vise à constituer un lien avec le médecin traitant et les autres intervenants de proximité du patient (infirmières, kinésithérapeute, etc…).

Il permet également de conserver tous les documents indispensables pour le suivi des soins.

Il comprend donc les informations relatives au malade, sa maladie, son traitement et l'ensemble des informations nécessaires au suivi et à l'accompagnement du patient.

Il lui est remis par l'IDEC lors de la primo consultation infirmière à l'initiation du traitement oral.

La première feuille [Annexe 3] reprend l'identité du patient avec son identifiant hospitalier et ses coordonnées.

La personne de confiance, avec ses coordonnées, y est inscrite ainsi que la personne ressource (aidant principal) si celle-ci est différente de la personne de confiance.

Le nom du médecin spécialiste hospitalier référent du patient est précisé.

Les coordonnées du médecin traitant, de l'infirmière libérale et de la pharmacie d'officine du patient sont notifiées.

Le patient peut y trouver les coordonnées du secrétariat ainsi que du poste de soins du service dont il dépend (Onco-hématologie 1 ou Onco-hématologie 2 ou hôpital de jour).

On retrouve sur la deuxième page [Annexe 3], les coordonnées de l'IDEC, de l'assistante sociale du service (+/- celles de ville), de la diététicienne, de l'équipe de liaison et de soins en addictologie et du psychologue du service.

Le numéro de téléphone de l'HAD, du prestataire de soins, de la société d'ambulance et du laboratoire d'analyses médicales de ville habituels du patient y est enregistré.

Le PPS reprend le projet thérapeutique [Annexe 4] où est mentionné la date de la RCP, la date de la consultation d'annonce, l'inclusion ou non dans un protocole d'essai thérapeutique ainsi que la pathologie du patient. Le protocole de traitement et un calendrier de surveillance des prises sont joints.

Suivent les fiches thérapeutiques. Celles-ci ont été élaborées ou directement issues du travail du réseau OMéDIT.

Le patient y trouve une fiche sur son traitement de thérapie orale [Annexe 5] reprenant les modalités de conservation du produit, les modalités de prise du traitement, la conduite à tenir devant certains effets indésirables ou en cas d'oublis et les interactions médicamenteuses [Annexe 6].

Ces fiches sont différentes de celles adressées aux professionnels de santé de ville (médecin traitant et pharmacien d'officine). Elles sont à visée des patients et lui sont adaptées.

On trouve ensuite une fiche de suivi de l'observance du traitement et des feuilles libres de correspondances entre les différents interlocuteurs [Annexe 7].

Le classeur contient également l'ensemble des soins de support proposés dans le service (activité physique et cancer, ateliers culinaires, art-thérapie, acupuncture, sophrologie, soins corporels, groupes de parole et d'écoute) avec les coordonnées des différents responsables si le patient souhaite en bénéficier [Annexe 8] ainsi que des conseils nutritionnels [Annexe 9].

III. 3. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale, rétrospective, monocentrique.

L'objectif principal est d'évaluer l'impact du parcours THEO sur les hospitalisations et les durées moyennes de séjour des patients traités par thérapie orale au CH d'Avignon.

L'objectif secondaire est de recueillir le point de vue des médecins généralistes sur ce parcours, sur l'outil « classeur PPS THEO » mis en place, son utilité, les axes d'amélioration et leur implication dans la prise en charge de ces patients.

III. 4. Description de la population

Sur la période du 1er Avril 2017 au 31 Mars 2018, nous avons inclus les patients suivants :

- hommes et femmes
- âgés de plus de 18 ans
- atteints d'un cancer solide ou hématologique
- suivis dans les services d'Onco-Hématologie 1 et 2 et en consultation au Centre Hospitalier Henri Duffaud d'Avignon
- qui ont démarré un traitement de thérapie orale

Durant cette période, 228 patients ont bénéficié de la mise en route d'un traitement par voie orale. La grande majorité des patients étaient suivis pour une pathologie hématologique et pour laquelle 44 molécules différentes étaient utilisées.

Afin de pouvoir comparer l'impact du parcours THEO nous avons exclu les pathologies qui n'étaient représentées que dans un seul des 2 groupes.

La population finale de l'étude comportait 195 patients traités par 36 molécules différentes dont 143 patients inclus dans le parcours THEO et 52 non THEO.

Cette population était suivie pour 12 pathologies différentes avec 91% de pathologies hématologiques.

Nous avons pu regrouper les 36 molécules en 12 classes médicamenteuses.

Nous avons également pris en compte la présence ou non d'une chimiothérapie IV ou SC associée lorsqu'il s'agissait du premier traitement per os du patient et nous avons distingué, en trois classes de durée, l'antériorité de son suivi avant cette mise sous thérapie orale.

En soins externes, cette population de patients est suivie par 107 médecins généralistes de ville. Nous avons pu recueillir par téléphone l'adresse mail de 92 d'entre eux.

III. 5. Modalités de recueil des données et traitements des résultats

III. 5. a. Recueil initial de données

Le Département d'Information Médicale du CH d'Avignon a fourni la liste des hospitalisations dans les services d'Onco-hématologie 1 et 2 pour la période du 1er Avril 2017 au 31 Mars 2018. Nous avons récupéré pour exploitation ces données à compter de février et ce jusque mai 2018.
Nous avons éliminé les séjours correspondants à des patients non traités par thérapie orale et conservé uniquement ceux de la population de l'étude.

III. 5. b. Élaboration et envoi des questionnaires aux médecins généralistes

Le questionnaire d'évaluation du parcours THEO, créé sur le logiciel Microsoft Word® pour la version papier, a été systématiquement envoyé aux médecins généralistes des patients traités par thérapie orale. Celui-ci était joint aux comptes rendus de consultation des spécialistes envoyés aux médecins traitants, du mois de Mars 2018 à Juin 2018 [Annexe 10].
Devant le peu de réponses initiales, j'ai transcrit ce questionnaire sur la plateforme Google Forms® et l'ai adressé par mail, à 4 reprises, en Mai et Juin 2018.

III. 6. Recherche bibliographique

III. 6. a. Sources

Dans un premier temps, j'ai effectué une recherche bibliographique à partir des différentes thèses de médecine générale recensées dans le SUDOC. Les mots clés étaient « médecin généraliste rôle cancer » (résultats 35 thèses et 3 livres) et « médecin généraliste thérapie anticancéreuse orale » (résultat 1 thèse).
J'ai donc obtenu un grand nombre de thèses concernant le médecin généraliste dans le domaine de la cancérologie sans restreindre le champ des recherches aux rôles.

A partir des bibliographies des thèses lues, j'ai pu trouver de nombreuses références, liens internet et articles en lien avec le sujet de cette thèse.
J'ai recherché ces références dans Google®. Je n'ai retenu que les sites médicaux des facultés de médecine, les sites médicaux qui respectent la chartre HONcode [Annexe 11] tel que les sites du ministère de la santé, santé-gouv, de l'ANSM, has-sante.fr et les articles de revues médicales.

Par ailleurs, j'ai utilisé de nombreuses ressources du site de l'Institut National du Cancer (www.e-cancer.fr) et du VIDAL.

Enfin je me suis appuyé sur le logiciel « ZOTERO » pour la gestion de ces références bibliographiques tout au long de mon travail.

III. 6. b. Thèmes et mots-clés

Les thèmes explorés et les mots clés de recherche utilisés sont les suivants :

- Cancérologie / Cancer
- Médecin généraliste / General Practician
- Plan Cancer
- Chimiothérapie
- Thérapie anticancéreuse orale

III. 7. Méthologie statistique

L'analyse des résultats a été effectuée à l'aide du logiciel IBM® SPSS® Statistics, version 22 (SPSS, Chicago).

III.7.a Analyse descriptive

Le but est de vérifier si les données des deux groupes THEO et non THEO sont comparables. L'analyse de la distribution des données a été réalisée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk par lequel nous avons dû rejeter l'hypothèse d'une répartition en ' loi normale' (Répartition non Gaussienne).

L'analyse a été effectuée sur trois groupes, la population globale, les patients traités en « hémato » et les patients traités en « Oncologie ». Les moyennes ou fréquences et les écarts types ont été calculés individuellement dans chaque groupe « THEO » et « non THEO ».

Nous disposons de données qualitatives, ordinales et quantitatives. Le but étant de vérifier si ces données sont comparables entre les groupes.

III.7.b Tests de comparaison

Données qualitatives :

Pour deux types de données indépendantes nous effectuons un test de Chi^2 si les effectifs de chaque classe sont supérieurs à 5. Dans le cas contraire, nous sommes amenés à utiliser le test exact de Fisher.

Dans le sous-groupe « Oncologie », le trop grand nombre de classes aux effectifs inférieurs à 5 n'a pas permis l'utilisation du test exact de Fisher pour certaines catégories.

Données ordinales :

Pour trois valeurs indépendantes (« antériorité ») nous avons utilisé le test de Kruskall-Wallis.

Données quantitatives :

Pour les répartitions non Gaussienne de deux groupes indépendants, nous avons effectué un test non paramétrique de type test U de Mann-Whitney.

TESTS DE COMPARAISONS				
Données	Variables	Tests applicables		
		Population globale	Hématologie	Oncologie
Qualitatives	Sexe	Chi²	Chi²	Fisher
	Chimiothérapie IV associée			Non applicable
	Chimiothérapie SC associée			Non applicable
	1er traitement oral			Fisher
	Hospitalisation			Fisher
Ordinales	Antériorité	Kruskall-Wallis		
Quantitatives	Age	Mann-Whitney		
	Nombre d'hospitalisation			
	Durée Moyenne de Séjour			
	Durée Totale d'hospitalisation			

Tableau 17 : Tests de comparaison utilisés selon les variables

IV. RESULTATS

IV. 1. Statistiques

Le seuil de significativité est fixé à 0,05.

Si on décide un jour d'ajouter des analyses en multivariée dans une étude ultérieure, il faudra inclure les « tendances », c'est-à-dire les p-value ou inférieure ou égale 0.20.

Pour ce travail descriptif et comportant des analyses univariées (par d'intérêt à des tests multivariés car critère de jugement non significatif en univarié), on peut peut-être parler de « tendance » pour les p-value inférieure ou égale à 0,10.

Les classes choisies pour les antériorités sont inférieurs à 1 an, de 1 an à 5 ans et supérieur u égal à 5 ans.

Variables	TOTAL (n=195)	THEO (n=143)	Non THEO (n=52)	p-value
Age (m +/- ET)	71,6 (+/- 12,8)	71,2 (+/- 13,6)	72,6 (+/- 10,2)	0,82
Sexe n (%)				
Homme	102 (52%)	76 (75%)	26 (25%)	0,7
Femme	93 (48%)	67 (72%)	26 (28%)	
Pathologie n (%)				
LNH	33 (17%)	24 (73%)	9 (27%)	NA
LLC	30 (15%)	20 (68%)	10 (32%)	
LMC	18 (9%)	15 (83%)	3 (17%)	
MM	64 (32%)	50 (78%)	14 (22%)	
Waldenstrom	8 (4%)	5 (63%)	3 (37%)	
MF	3 (2%)	2 (67%)	1 (33%)	
TE	14 (7%)	9(64%)	5 (36%)	
SMD	3 (2%)	2 (67%)	1 (33%)	
PV	4 (2%)	3 (75%)	1 (25%)	
Néo Pulm méta	12 (6%)	9 (75%)	3 (25%)	
Neo sein méta	3 (2%)	2 (67%)	1 (33%)	
Neo Colon	3 (2%)	2 (67%)	1 (33%)	
Type de pathologie n (%)				
Hématologie	177 (91%)	130 (73%)	47 (27%)	0,91
Oncologie	18 (9%)	13 (72%)	5 (28%)	
Classe médicamenteuse n (%)				
ITK	83 (42%)	67 (81%)	16 (19%)	NA
Agent alkylant	70 (36%)	52 (74%)	18 (26%)	
Analogue de la glutethimide	8 (4%)	6 (75%)	2 (25%)	
Cytostatique actif sur l'ADN	14 (7%)	7 (50%)	7 (50%)	
Inhibiteurs de l'histone désacétylase	1 (0,5%)	0	1 (100%)	
Inhibiteur du protéasome	7 (4%)	2 (29%)	5 (71%)	
Analogue de la pyrimidine	2 (1%)	1 (50%)	1 (50%)	
Analogue nucléosidique de la thymidine et inhibiteur de la thymidine phosphorylase	1 (0,5%)	1 (100%)	0	
Inhibiteur de l'AMPc cyclique phosphodiestérase II	1 (0,5%)	1 (100%)	0	
Agent immunomodulateur	5 (3%)	5 (100%)	0	
Analogue de la thrombopoïétine	1 (0,5%)	0	1 (100%)	
Inhibiteur sélectif de BCL-2	2 (1%)	1 (50%)	1 (50%)	
Chimio IV associée n (%)	43 (22%)	27 (63%)	16 (37%)	**0,077**
Chimio SC associée n (%)	36 (18%)	32 (89%)	4 (11%)	**0,019**
1er Ttt PO n (%)	146 (75%)	106 (72%)	40 (28%)	0,69
Antériorité n (%)				
< 1 an	95 (49%)	73 (77%)	22 (23%)	**0,087**
> 1 an	68 (35%)	52 (76%)	16 (24%)	
> 5 ans	32 (16%)	18 (56%)	14 (44%)	
Antériorité binaire n (%)				
< 5 ans	163 (84%)	125 (77%)	38 (23%)	**0,017**
> 5 ans	32 (16%)	18 (56%)	14 (44%)	
Hospitalisation n (%)	88 (45%)	66 (75%)	22 (25%)	0,63
Nb Hospit (m +/- ET)	1,1 (+/- 2,0)	1,1 (+/-2,2)	0,96 (1,7)	0,52
DMS (m +/- ET)	3,3 (+/- 5,4)	3,4 (+/- 5,4)	3,2 (+/- 5,4)	0,71
Durée totale hospit (m +/- ET)	8,0 (+/- 15,7)	7,7 (+/- 14,4)	8,8 (+/- 19,1)	0,65

NA : Non applicable car effectif théorique trop faibles (<5) dans au moins 1 catégorie et pas de test Fisher applicable

Tableau 18 : Résultats globaux de l'impact sur le taux d'hospitalisation et la durée moyenne de séjour

Variables	TOTAL (n=177)	THEO (n=130)	Non THEO (n=47)	p-value
Age (m +/- ET)	71,9 (+/- 13)	71,3 (+/- 13,9)	73,4 (+/- 10)	0,89
Sexe n (%)				
Homme	95 (54%)	70 (74%)	25 (26%)	0,94
Femme	82 (46%)	60 (73%)	22 (27%)	
Pathologie n (%)				
LNH	33 (18%)	24 (73%)	9 (27%)	NA
LLC	30 (17%)	20 (67%)	10 (33%)	
LMC	18 (10%)	15 (83%)	3 (17%)	
MM	64 (36%)	50 (78%)	14 (22%)	
Waldenstrom	8 (5%)	5 (63%)	3 (37%)	
MF	3 (2%)	2 (67%)	1 (33%)	
TE	14 (8%)	9 (64%)	5 (36%)	
SMD	3 (2%)	2 (67%)	1 (33%)	
PV	4 (2%)	3 (75%)	1 (25%)	
Classe médicamenteuse n (%)				
ITK	68 (38%)	56 (82%)	12 (18%)	NA
Agent alkylant	70 (39%)	52 (74%)	18 (26%)	
Analogue de la glutethimide	8 (5%)	6 (75%)	2 (25%)	
Cytostatique actif sur l'ADN	14 (8%)	7 (50%)	7 (50%)	
Inhibiteurs de l'histone désacétylase	1 (0,5%)	0	1 (100%)	
Inhibiteur du protéasome	7 (4%)	2 (29%)	5 (71%)	
Analogue de la pyrimidine	0	0	0	
Analogue nucléosidique de la thymidine et inhibiteur de la thymidine phosphorylase	0	0	0	
Inhibiteur de l'AMPc cyclique phosphodiestérase II	1 (1%)	1 (100%)	0	
Agent immunomodulateur	5 (3%)	5 (100%)	0	
Analogue de la thrombopoïétine	1 (0,5%)	0	1 (100%)	
Inhibiteur sélectif de BCL-2	2 (1%)	1 (50%)	1 (50%)	
Chimio IV associée n (%)	42 (34%)	26 (62%)	16 (38%)	**0,052**
Chimio SC associée n (%)	36 (20%)	32 (89%)	4 (11%)	**0,019**
1er Ttt PO n (%)	133 (75%)	98 (74%)	35 (26%)	0,9
Antériorité n (%)				
< 1 an	87 (49%)	67 (77%)	20 (23%)	0,14
> 1 an	60 (34%)	45 (75%)	15 (25%)	
> 5 ans	30 (17%)	18 (60%)	12 (40%)	
Hospitalisation n (%)	78 (44%)	60 (77%)	18 (23%)	0,35
Nb Hospit (m +/- ET)	1,05 (+/-2,1)	1,1 (+/-2,2)	0,85 (+/-1,6)	0,28
DMS (m +/- ET)	3,03 (+/- 4,9)	3,3 (+/-5,2)	2,4 (+/-3,9)	0,35
Durée totale hospit (m +/- ET)	7,2 (+/-15,2)	7,2 (+/- 14,1)	7,2 (+/-18,3)	0,31

NA : Non applicable car effectif théorique trop faibles (<5) dans au moins 1 catégorie et pas de test Fisher applicable

Tableau 19 : Résultats dans le groupe Hématologie

Variables	TOTAL (n = 18)	THEO (n = 13)	Non THEO (n = 5)	p-value
Age (m +/- ET)	68,6 (+/- 10)	70 (+/-10,2)	64,8 (+/-9,5)	0,25
Sexe n (%)				
Homme	7 (39%)	6 (86%)	1 (14%)	0,6*
Femme	11 (61%)	7 (64%)	4 (36%)	
Pathologie n (%)				
Néo Pulm méta	12 (66%)	9 (75%)	3 (25%)	NA
Neo sein méta	3 (17%)	2 (67%)	1 (33%)	
Neo Colon	3 (17%)	2 (67%)	1 (33%)	
Classe médicamenteuse n (%)				
ITK	15 (83%)	11 (73%)	4 (27%)	NA
Analogue de la pyrimidine	2 (11%)	1 (50%)	1 (50%)	
Analogue nucléosidique de la thymidine et inhib	1 (6%)	0	1 (100%)	
Chimio IV associée n (%)	1 (6%)	1 (100%)	0	NA
Chimio SC associée n (%)	0	-	-	-
1er Ttt PO n (%)	13 (72%)	8 (62%)	5 (38%)	0,25*
Antériorité n (%)				
< 1 an	8 (44%)			0,33
> 1 an	8 (44%)			
> 5 ans	2 (12%)			
Hospitalisation n (%)	10 (56%)	6 (60%)	4 (40%)	0,31*
Nb Hospit (m +/- ET)	1,6 (+/- 1,9)	1,4 (+/-1,9)	2,0 (+/-1,9)	0,38
DMS (m +/- ET)	6,4 (+/-8,4)	4,8 (+/- 7,0)	10,6 (+/-11,1)	0,26
Durée totale hospit (m +/- ET)	15,6 (+/- 18,8)	12,6 (+/- 17,2)	23,4 (+/- 22,6)	0,2

* Test du Chi² non applicable : utilisation du test exact de Fisher
NA : Non applicable car effectif théorique trop faibles (<5) dans au moins 1 catégorie et pas de test Fisher applicable

Tableau 20 : Résultats dans le groupe Oncologie

On observe immédiatement que la large majorité de la population de l'étude est dans le sous-groupe « Hématologie » (177 patients versus 18 dans le sous-groupe « Oncologie »).

Les deux groupes (THEO et Non THEO) sont comparables sur l'âge, le sexe, le type de pathologie et le fait que ce soit le premier traitement de thérapie orale du patient ou non.

IV. 1. a. Impact sur le taux d'hospitalisation et la durée moyenne de séjour

On n'observe pas de différence significative dans les données globales pour ce qui concerne les facteurs d'hospitalisation : nombre d'hospitalisation [1,1 (+/-2,2) contre 0,96 (+/-1,7) ; p=0,52], durée moyenne de séjour [3,4 (+/-5,4) contre 3,2 (+/-5,4) ; p=0,71], durée totale d'hospitalisation [7,7 (+/-14,4) contre 8,8 (+/-19,1) ; p=0,65].

On établit le même constat pour les patients traités en hématologie : nombre d'hospitalisation [1,1 (+/-2,2) contre 0,85 (+/-1,6) ; p=0,28], durée moyenne de séjour [3,3 (+/-5,2) contre 2,4 (+/-3,9) ; p=0,35], durée totale d'hospitalisation [7,2 (+/-14,1) contre 7,2 (+/-18, 3) ; p=0,31].

Pour les patients traités en Oncologie : on ne constate pas de différence significative mais l'examen des moyennes laisse apparaître des tendances. Il semble que le parcours THEO diminue la durée moyenne d'hospitalisation [4,8 jours (+/-7,0) contre 10,6 jours (+/-11,1) pour les non THEO ; p=0,26] ainsi que la durée totale d'hospitalisation [12,6 jours (+/-17,2) contre 23,4 jours (+/-22,6) pour les non THEO ; p=0,2]. On parle ici de petites populations. Ces tendances seraient donc à confirmer sur une plus large cohorte.

IV. 1. b. Spécificité des traitements associés

On note, dans les données globales une différence significative entre les deux groupes concernant la présence d'un traitement de chimiothérapie sous-cutanée associée et une tendance en cas de chimiothérapie intraveineuse (IV) associée et pour l'antériorité.
Pour le groupe « Hématologie », il semble exister moins de biais de confusion pour l'antériorité. En revanche, l'effet de l'association à des traitements par chimiothérapie IV et SC est accentué. Les traitements associés diffèrent donc pour les patients qui suivent le parcours THEO.
Cela s'explique en partie par une association beaucoup plus fréquente de thérapies orales dans les protocoles de traitement (exemple : VMP (*Velcade®, Melphalan, Prednisolone*),VTD (*Velcade®, Thalidomide, Dexaméthasone*), VRD (*Velcade®, Revlimid®, Dexamethasone*) et RC (*Rituximab®-Chloraminophene*)) et des indications plus précoces dans la prise en charge des pathologies hématologiques.

La place des thérapies orales en Oncologie intervient généralement en monothérapie et à des stades plus avancés, métastatiques.
Les protocoles associant des thérapies orales à des traitements SC ou IV amènent les patients à venir plus fréquemment à l'hôpital et être hospitalisés pour recevoir ces traitements (2 molécules ne pouvant pas être administrées le même jour ou nécessité d'hyperhydratation).

IV. 2. Point de vue des médecins généralistes sur l'outil PPS

Concernant l'évaluation du parcours THEO, 107 médecins généralistes de patients ont été contactés. 29 d'entre eux ont répondu, soit un taux de réponse de 27,1%.

44,8% des médecins généralistes ont déclaré ne pas avoir reçu la fiche thérapeutique concernant la thérapie orale de leur patient et 18,8% d'entre eux n'ont pas souhaité la recevoir. Ce résultat témoigne d'un désintérêt dans l'implication dans le parcours de soins des patients sous thérapie orale.

41,4% des médecins généralistes interrogés ne connaissaient pas les thérapies ciblées avant d'avoir un patient traité par ce type de molécule.

Dans 71,4% des cas, le (ou la) patient(e) traité(e) par thérapie orale a consulté le médecin traitant au sujet de ce traitement ou de sa maladie. Cependant, dans 62,1% des cas, le classeur PPS n'a pas été présenté par le patient. Il est essentiel d'insister sur l'importance du classeur dans la coordination des soins car 100% des médecins traitant confirment son utilité dans la prise en charge du patient.

Concernant le classeur, le contenu des fiches à destination du patient est considéré suffisant pour 86,2% des médecins traitants, insuffisant pour seulement 6,9% et trop exhaustif pour 6,9% également.
Ce contenu semble pertinent pour le patient pour 96,6% des médecins.

Contenu	Arguments avancés
Suffisant	- « Pertinence sur les symptômes qui doivent faire consulter » - « Compréhension de la maladie et des modalités thérapeutiques » - « il connait la conduite à tenir en cas d'incident tel que les effets secondaires ou perturbations du bilan biologique » - « un traitement bien expliqué et bien compris sera mieux suivi et mieux toléré » - « Fiche indispensable lors de la consultation du patient » - « Éducation du patient permet d'optimiser la prise en charge des effets secondaires »
Insuffisant	« Peut semer le doute »
Trop exhaustif	« Trop complexes, pas assez hiérarchisés »

Tableau 21 : Arguments avancés par les médecins traitants en fonction de leur avis concernant le contenu du classeur PPS THEO

L'outil classeur PPS THEO est un bon moyen d'échange entre les différents acteurs de soins autour du patient sous thérapie orale pour 93,1% des répondants.

Les autres outils proposés qui pourraient améliorer la coordination des soins de ces patients sont :

- la mise en place d'une messagerie instantanée sécurisée (41,4%)
- l'organisation de journée de formation (41,4%)
- le Dossier Communicant de Cancérologie (DCC) (37,9%)
- la mise en place d'une plateforme internet (27,6%)
- les outils de télémédecine (17,2%)

D'autres propositions ont été suggérées par les médecins généralistes :

- la création d'un numéro d'appel unique (il existe déjà une ligne téléphonique médicale d'urgence dans le service),
- des RCP présentielles et dédommagées pour les médecins libéraux.

La répartition des rôles entre médecins généralistes et spécialistes dans la prise en charge de ces patients est considérée comme correcte pour 79,3% d'entre eux et insuffisante pour les 20,7% restants.

V. DISCUSSION

V. 1. Dossier Communicant de Cancérologie

Le partage et l'échange de données médicales entre professionnels de santé, hospitaliers et libéraux, sont des facteurs importants d'amélioration de la qualité des soins et de la continuité de la prise en charge du patient sur le terrain. Dans ce cadre, le DCC a été développé par les réseaux régionaux de cancérologie (RRC). Le Plan cancer 2014-2019 réaffirme l'importance du DCC et œuvre à sa généralisation.

Selon l'HAS, le dossier communicant de cancérologie doit permettre aux professionnels de santé :

- d'échanger des données médicales (les fiches de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), les comptes rendus opératoires, anatomopathologiques et d'imagerie, les téléconférences, visioconférences, etc.)

- de gérer les outils et les services nécessaires à l'activité de cancérologie (les annuaires des RCP, le PPS, l'accès aux recommandations de pratique clinique et aux registres des essais cliniques)

Fin 2009, l'Institut national du cancer et l'ASIP Santé ont signé un accord de partenariat pour le développement du DCC dans le cadre du Dossier Médical Partagé. Sept régions participent à la phase pilote : l'Alsace, l'Aquitaine, la Lorraine, les Pays-de-la-Loire, la Picardie et les régions Rhône-Alpes et Midi-Pyrénées.

En avril 2016, l'INCa et la Délégation à la stratégie des systèmes d'information de santé (DSSiS) ont cosigné une instruction d'actualisation du système d'information cible du DCC. En collaboration avec les réseaux régionaux de cancérologie (RCC), les ARS étaient chargées de mettre en place ce système dès 2017. L'objectif était que chaque patient atteint d'un cancer bénéficie avant la fin de l'année :

- d'un passage en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec une fiche de RCP (FRCP) informatisée ;

- d’un programme personnalisé de soins (PPS) informatisé ;

- d’un programme personnalisé de l'après cancer (PPAC) informatisé.

V. 2. Réflexion sur l’amélioration de l’organisation

V. 2. a. Formation initiale des futurs médecins généralistes et FMC

Les compétences du médecin généraliste (et des spécialistes) nécessitent une actualisation permanente par la Formation Médicale Continue (FMC) en cancérologie. La FMC assure la mise à niveau des connaissances des données actuelles de la science. Elle est obligatoire pour les libéraux depuis 1996 [50] et évolue actuellement sous le nom de Développement Professionnel Continu (DPC).

Cette formation ne semble pas suffisante. En effet, dans une enquête d’opinion réalisée en France en 2010, 98% des Médecins Généralistes interrogés déclaraient avoir besoin d’une formation complémentaire en cancérologie (et 96% se disaient prêts à la suivre) [12].

Une autre enquête menée en Champagne Ardenne sur 405 MG, montre que la communication avec les cancérologues est de plus en plus satisfaisante grâce aux outils de communication [51], mais reste toujours perçue comme insuffisante [52].

V. 2. b. Système d’aide à la décision médicale (SADM)

Les systèmes d’aide à la décision médicale (SADM) sont des applications informatiques dont le but est de fournir aux cliniciens, en temps et lieux utiles, les informations décrivant la situation clinique d’un patient ainsi que les connaissances appropriées à cette situation, correctement filtrées et présentées, afin d’améliorer la qualité des soins et la santé des patients [53]. Jusqu’au début des années 90, leur utilisation s’est limitée à quelques institutions pionnières américaines qui ont développé, évalué et amélioré leurs propres systèmes d’information clinique comportant des fonctions de gestion du dossier patient, de prescription des actes diagnostiques et des médicaments, et d’aide à la décision clinique [54].

Ces Institutions du potentiel des technologies de l'information et de la communication en santé (TICS) et des SADM ont démontré leur importance en termes d'amélioration de la qualité, de la sécurité et de l'efficience des soins.

En Europe, de nombreux travaux de recherche et de développement sur les SADM (cofinancés par la communauté européenne ou les États membres) ont été réalisés à partir des années 1990 par des consortiums rassemblant laboratoires universitaires, industriels et groupes d'utilisateurs. D'autres travaux sont actuellement en cours dans le cadre des actions à mener pour améliorer la qualité et la sécurité des soins. Cependant, la diffusion de ces systèmes dans les établissements et les structures de soins ambulatoires s'est faite inégalement selon les pays.
Les principaux acteurs du marché des systèmes d'information hospitaliers présents sur le marché Français (AGFA, CERNER, McKesson, MEDASYS, SIEMENS…) intègrent aujourd'hui dans leur offre commerciale des dossiers patients informatisés et des solutions de prescription. Les logiciels de prescription constituent le vecteur privilégié de ces fonctions et permettent d'intégrer les recommandations de pratiques complexes dans des protocoles ou des chemins de réflexion cliniques.
Des services d'aide à la décision clinique consacrés aux différentes activités diagnostiques ou thérapeutiques, sont proposés par des projets de recherche et des sites universitaires.
La plupart des éditeurs de logiciels de gestion de cabinets médicaux intègrent ponctuellement des services d'aide à la décision en réponse aux demandes de groupes d'utilisateurs, ou dans le cadre de systèmes dédiés à certaines spécialités : la vaccination, la dermatologie et la cancérologie.
L'application smartphone *SkinVision Detect Skin Cancer*® analyse les critères de malignité des grains de beauté à partir d'une photo et de quelques informations en plus et a été mise sur le marché cette année.

L'offre actuelle de ces applications est limitée par le manque d'investissements et d'appui par les pouvoirs publics mais semble être un axe important à développer pour la prise en charge des patients.

V. 2. c. Télémédecine et outils connectés

Le service d'onco-hématologie de l'hôpital d'Avignon a mis en place un numéro de téléphone unique d'astreinte médicale permettant de contacter un médecin spécialiste de l'unité de 9H À 18H30 quotidiennement du lundi au vendredi. Cette ligne téléphonique reçoit en moyenne 10 appels par jour (5 à 15). Le service possède également une adresse email dédiée aux avis et prise en charge urgente à organiser.

L'idée plébiscitée par les médecins généralistes de l'étude d'une messagerie instantanée sécurisée entre dans le cadre d'une permanence d'accès aux spécialistes pour l'aide à la prise en charge et l'encadrement des patients dans le cadre ambulatoire.
Il pose la question d'une équipe permanente dédiée à ce service.

A un niveau régional, en Franche-Comté, une ligne téléphonique type hotline en cancérologie, nommée « Oncotel », a été mise en place en 2013 par le réseau régional de cancérologie (RRC), l'IRFC-FC (institut régional fédératif du cancer de Franche-Comté).
Elle regroupe sur une plateforme téléphonique tous les appels concernant l'oncologie. Le nombre d'appel sur cette plateforme augmente de façon constante depuis sa mise en service (83 appels en 2013, 135 en 2016). Ces appels concernent à 72% des problèmes administratifs, un tiers des appels portaient sur le traitement du patient et sa prise en charge, 8% rapportaient une altération de l'état général, des symptômes ou la survenue d'effets secondaires et 3% concernaient des résultats d'analyses biologiques.

On peut imaginer la mise en place d'une plateforme similaire sur l'ensemble des régions voire au niveau national, à destination des professionnels de ville mais aussi des patients (et les proches) répondant aux questions concernant les anticancéreux oraux.
Les modalités de recrutement des spécialistes et de financement du système resteraient évidemment à définir.

En 2014, dans le cadre de sa stratégie de développement de la télémédecine et de soutien aux innovations, l'ARS d'Ile de France a publié un appel à projets visant à sélectionner des projets de télésurveillance médicale de malades chroniques.
Il s'agit de mettre en place une aide centralisée dans la gestion des anticancéreux oraux à destination des professionnels de santé voire des patients. Un livret de bord connecté comportant des arbres décisionnels adaptés permettrait de dépister une mauvaise gestion ou de mauvaise observance du traitement.
Des applications Smartphones type Oral chemotherapies® existent pour aider à la gestion des anticancéreux par voie orale. Leur développement et leur diffusion auprès des médecins généralistes, des autres professionnels de premier recours et des patients, pourraient être une solution à encourager.

CONCLUSION

Le développement des thérapies orales anticancéreuses a bouleversé l'organisation du parcours de soins des patients. La prise en charge est désormais ambulatoire de façon précoce ce qui apporte des avantages sur le plan médical, social et familial. Cependant ces traitements restent des molécules complexes avec des effets secondaires et interactions médicamenteuses avec lesquels il faut être très vigilant.
Ce parcours moins hospitalo-centré, nécessite une réorganisation autour des professionnels de premier recours que sont le médecin traitant, le pharmacien d'officine et l'infirmière libérale.
Le service d'Onco-Hématologie du CH d'Avignon a pris en compte cette nécessité en instaurant un parcours spécialisé d'accompagnement des patients sous thérapie orale dans le but d'une coordination précoce avec les intervenants de ville pour renforcer la sécurité du patient. Le classeur PPS spécifique des thérapies orales et le suivi téléphonique par l'IDEC visent à diminuer voire raccourcir les durées d'hospitalisation et à prendre en charge les toxicités dès qu'elles se présentent.
Même si cette étude n'a pas permis de démontrer de manière significative l'impact de ce parcours sur le nombre et la durée moyenne d'hospitalisation, elle présente des tendances encourageantes sur les bénéfices attendus enter de santé, bien-être et maitrise des coûts. Il serait donc intéressant de confirmer ces résultats avec une base d'analyse englobant une plus importante cohorte.

L’autre défi pour le succès de cette prise en charge ambulatoire est d’améliorer l’information et la formation des professionnels de santé de ville sur ces nouveaux traitements. Outre le DCC proposé depuis le premier Plan Cancer, les médecins généralistes semblent intéressés par le développement d’autres outils, la fiche thérapeutique, la permanence téléphonique en passant par des applications sécurisées type smartphone et e-learning.

Dans certains cas comme la LMC, le maintien d’une réponse thérapeutique optimale induite par un meilleur suivi moléculaire et une bonne observance peut permettre d’envisager l’arrêt définitif du traitement. Cela est un facteur très important sur le plan médical, psychologique, social et sur la qualité de vie du patient mais aussi d’économie certaine pour notre système de santé. L’autre avantage, non négligeable, de la thérapie orale est qu’elle s’inscrit également dans une démarche d’économie du système de santé pleine de perspectives à l’avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1- L'Institut national du cancer publie l'essentiel des faits et chiffres des cancers en France en 2017. INCa, Mars 2018

2- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013

3- Organisation Mondiale de la Santé. Projet de plan d'action pour la lutte contre les maladies non transmissibles (2013-2020). Janvier 2013.

4- Organisation Mondiale de la Santé. Liste modèle de l′OMS des médicaments essentiels [Internet]. 2011 mars. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html

5- Plan cancer 2003-2007. Mission Interministérielle pour la Lutte contre le Cancer. Février, 2003.

6- Plan cancer 2009-2013. Février, 2009.

7- Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en france. Février, 2014.

8- Méreau M, Lebrun T, Bercez C. Nouveaux enjeux pour l'évaluation médico-économique. juin 2001;(adsp n° 35).

9- Le prix des médicaments anticancéreux, Collection Etats des lieux et des connaissances, INCa, mai 2017

10- Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer. Chap 4 : L'organisation des soins en cancérologie. 2002. Disponible sur: http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/034000017/0000.pdf

11- Rapport du CREDES « Clientèle et motifs de recours en médecine libérale en France ». Biblio n°1008 – 1994

12- Couraud Laouisset C. Le médecin généraliste face à la prise en charge des patients atteints de cancer. Université Paris 7 – Diderot ; 2011.

13- Décret n° 2007-388 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). Code de Santé Publique mars 21, 2007.

14- Arrêté 2005-05-12 art. 1 JORF 26 mai 2005

15- Démographie médicale en cancérologie /États des lieux, appui à la décision, INCa, juin 2016
16- Les outils - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer. INCa, 2016.
17- Serviant-Fine T. Une approche rationnelle de la chimiothérapie : histoire des antimétabolites (1935-1955). Histoire, Philosophie et Sociologie des sciences. Université de Lyon, 2016
18- InfoCancer. Les principes généraux de la chimiotherapie [Internet]. 2017. Disponible sur : http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-principes-generaux.html
19- Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes, Collection Etats des lieux et des connaissances, INCa, avril 2016
20- InfoCancer. Thérapies ciblées (Biothérapies) [Internet]. 2017. Disponible sur :
http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-des-facteurs-de-croissance/de-l-egfr.html
21- Kymriah (tisagenlecleucel) Prescribing information. East Hanover, New Jersey, USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation; April 2018
22- Food and Drug Administration, Rizwana F. Sproule, BLA APPROVAL. 2017.
23- Blay JY, Seitz JM ; Les défis de l'immunothérapie en oncologie, Réussir l'intégration de l'innovation en immunothérapie anti-cancéreuse dans la prise en charge du cancer en France, 2017
24- Bendjama K, Bastien B, Brandely M, Quemeneur E. Immune mechanisms of the response to TG4010, a viral-based vaccine, in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. nov 2017.
25- Blanc C, Granier C, Tartour É. Vaccination antitumorale.Innov Ther Oncol 2017 ; 3 : 149-157. doi : 10.1684/ito.2017.0088
26- Toulmonde M, Cousin S, Bessede A, Homerin M. A phase Ib trial of JX-594 (Pexa-Vec), a targeted multimechanistic oncolytic vaccinia virus, in combination with low-dose cyclophosphamide in patients with advanced solid tumors. sept 2017.
27- Liu G et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. 1997
28- Observatoire NAVAL, JP Lotz, annals of oncology, 2008
29- Van Praagh I. Cancers et traitements oraux à domicile. mars 2014
30- Répertoire chimiothérapies orales, Omédit Haute Normandie, janvier 2014

31- Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes, Collection Etats des lieux et des connaissances, INCa, avril 2016

32- Quelle prise en charge des cancers en 2020 ?, communiqué de presse Unicancer, 2013

33- Hématologie : Effets indésirables des anticancéreux par voie orale, Résultats de l'enquête conduite auprès des associations de patients, INCA, 2014

34- Définition de l'observance par l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) « the degree or extent of conformity to the recommendations about day to day treatment by the provider with respect to the timing, dosage and frequency »

35- Given *et al*. The Challenges of Oral Agents as Antineoplastic Treatments, Seminars in Oncology Nursing, 2011

36- Lam *et al*. Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myelogenous leukemia, 2015

37- Moon *et al*. Patients counseling program to improve the compliance to imatinib in CML patients, 2012

38- Evolution de la prise en charge des cancers à horizon 2020, Unicancer, 2013

39- Leblond V, Salles G. L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie. Nov 2016.

40- CISCO, consultation infirmière de suivi des chimiothérapies orales, mis en place en 2013 à l'Institut Curie

41- Protocole de coopération entre professionnels de santé, ARS Ile de France, Arrêté du 28 décembre 2012

42- Dispositif de lien ville hôpital ONCORAL mis en place aux HCL en 2011

43- Sandra L. Spoelstra *et al*. An Intervention to Improve Adherence and Management of Symptoms for Patients Prescribed Oral Chemotherapy Agents, Cancer nursing, 2013

44- Barbarot S. Effets secondaires cutanés des anti EGFR, Dermatologie, CHU Nantes, Mars 2018

45- U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Nov 2017

46- Current Oncology. 19(4). 202-8. Critical Reviews in Oncology/Hematology 80 (2011) 369-79.

47- Van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. Lancet Oncol 2014

48- Site de l'ANSM. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses

49- HIV interaction Studies presentated at the 15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and HCV Therapy. May 2014

50- Code de déontologie médicale - Article 11 | Legifrance http://www.legifrance.gouv.fr/

51- Tardieu E, Thiry-Bour C, Devaux C, Ciocan D, Carvalho V de, Grand M, Rousselot- Marche E, Jovenin N. Place du médecin généraliste dans le traitement du cancer en Champagne-Ardenne. Bulletin du Cancer mai 2012; 99(5):557-562.

52- Marie Eve Rougé. Prévention, dépistage et annonce du cancer: le rôle du médecin généraliste. «enquête d'opinion dans la région Midi Pyrénées ». 2010

53- Beeuwkes Buntin M, Burke MF, Hoaglin MC, Blumenthal D. The Benefits Of Health Information Technology: A Review Of The Recent Literature Shows Predominantly Positive Results. mars 2011; Disponible sur: https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0178

54- Lobach DF, Kawamoto K, Anstrom KJ, Russell ML, Woods P, Smith D. Development, deployment and usability of a point-of-care decision support system for chronic disease management using the recently-approved HL7 decision support service standard. Stud Health Technol Inform. 2007 ; 129 (Pt 2) : 861-5.

ANNEXES

Annexe 1

Fiche d'information Professionnels de Santé

REVLIMID® (Lénalidomide) gélules 5-10-15-25 mg

Mars 2016

Classe thérapeutique et mode d'action

- **Classe thérapeutique** : **immunomodulateur anticancéreux** à propriétés anti-néoplasiques, anti-angiogènes, pro-érythropoïétiques
- **Mode d'action** : inhibition de la prolifération de certaines cellules malignes hématopoïétiques, renforcement de l'immunité impliquant les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK), inhibition de l'angiogenèse et inhibition de la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α et IL-6).

Conditions de prescription et délivrance

- **Prescription hospitalière** réservée aux **spécialistes en oncologie ou en hématologie**, ou aux **médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang**
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour tous les patients : la prescription nécessite la signature de **l'accord de soins**.

Pour les femmes susceptibles de procréer :

la prescription est limitée à **1 mois de traitement**,

un **test de grossesse doit être réalisé tous les mois**, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet patient,

la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse.

- Disponibilité uniquement auprès des **pharmacies hospitalières**.

Indications et posologie

- Myélome multiple :
  - ➢ traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe
  - ➢ traitement du myélome multiple, en association avec la dexaméthasone, chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.
- Syndromes myélodysplasiques (SMD) : traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée

Myélome multiple

- Pendant **21 jours tous les 28 jours** :
  du 1er au 21ème jour : **25 mg** par jour
  du 22ème au 28ème jour : **pas** de prise de REVLIMID ®
- de préférence le soir et avec un **verre d'eau**

+ Antibiothérapie prophylactique :
ORACILLINE 1 MUI x 2/j
ZELITREX 500 mg x 2/j
+ Anticoagulation : HBPM préventive

SMD

- Pendant **21 jours tous les 28 jours** :
  du 1er au 21ème jour : **10 mg** par jour
  du 22ème au 28ème jour : **pas** de prise de REVLIMID ®
- de préférence le soir et avec un **verre d'eau**

Pas de traitement associé

Ajustement de la posologie, pour prendre en charge les thrombopénies ou neutropénies de grade 3 ou 4, ou autres effets toxiques de grade 3 ou 4 jugés en rapport avec le lénalidomide.

Si oubli d'une prise :
- ➢ depuis moins de 12 h : faire **prendre la gélule manquante**
- ➢ depuis plus de 12 h : **ne pas faire prendre la gélule manquée**

Interactions médicamenteuses

- ➢ **Agents érythropoïétiques**
- ➢ **Traitements hormonaux de substitution**

} Augmentation du **risque thromboembolique**

- ➢ **Digoxine :** risque de surdosage en digoxine
- ➢ **Vaccins inactivés** : attendre 3 mois après la chimiothérapie

Lénalidomide + statines = risque accru de **rhabdomyolyse**

Annexe 2

Principaux effets indésirables – Mesure de prévention – Conduite à tenir		
Effets indésirables	***Prévention***	***Conduite à tenir***
Neutropénie, Thrombopénie, Anémie	Hémogramme complet : - avant le début du traitement - chaque semaine pendant les 8 premières semaines - puis 1 fois par mois	**Adaptation du traitement** (arrêt ou réduction posologique) à voir avec l'oncologue +/- Transfusion plaquettaire +/- administration de facteurs de croissance Seuils d'alerte : **PNN < 500/mm3, PQ < 30 000/mm3**
Fatigue	Repos fréquents dans la journée + exercices légers	Conseillez la **Prudence en cas de conduite de véhicule**.
Constipation	Boire régulièrement de l'eau ; pratiquer quelques exercices légers.	En cas de constipation prolongée, mise en place d'un traitement par laxatif.
Diarrhée	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et les légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Conseiller de boire **2 litres d'eau par jour** (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses…) et privilégiez les féculents, les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Mise en place **d'un traitement anti-diarrhéique** (lopéramide) en plus d'une réhydratation orale. Si fièvre + diarrhée (≥3 selles liquides par jour) : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Crampes musculaires	S'hydrater fréquemment ; limiter les gestes répétitifs.	Vérifiez l'absence d'un **déficit en électrolytes** (potassium, magnésium) et/ou en oligo-éléments.
Eruptions cutanées	Utiliser un savon doux et un agent hydratant ; éviter les expositions au soleil.	Prescrire une crème hydratante pour soulager les symptômes.
Neuropathies : paresthésie, dyesthésies, trouble de la coordination, faiblesse musculaire	Surveillance à chaque consultation : des outils peuvent être utiles pour quantifier la sévérité (DNA4, score neuropathies périphériques ONLS…) L'éducation des patients vis-à-vis des neuropathies est importante pour les sensibiliser sur cet effet II et les encourager à signaler au plus tôt les symptômes liés (gênes, coordination anormale ou faiblesse musculaire)	Des **examens clinique et neurologique** sont recommandés. Un **traitement symptomatique** peut être proposé en fonction de la sévérité de la neuropathie.
Accidents thromboemboliques veineux	Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire surtout dans les 5 premiers mois de traitement, justifiant une prophylaxie. Complications plus fréquentes si association à la dexaméthasone et si ATCD thromboembolique.	Réalisation d'un doppler veineux si suspicion de thrombose Si TVP, arrêt du lénalidomide et mise en place d'un traitement anticoagulant Reprise du traitement après évaluation du rapport bénéfice-risque et stabilisation du patient + complications maîtrisées. Traitement anticoagulant poursuivi tout au long du traitement par REVLIMID.

Annexe 3

PROGRAMME PERSONNALISÉ DE SOINS EN THERAPIE ORALE

ETIQUETTE PATIENT

Votre adresse : .....

Téléphone : .....

Personne de confiance : .....Téléphone :.....

Personne ressource / aidant : ..... Téléphone : .....

Médecin référent hospitalier : .....

Médecin traitant : ..... Téléphone : .....

Adresse Mail : .....

Infirmière libérale : ..... Téléphone : .....

Adresse Mail : .....

Pharmacie : ....Téléphone : .....

Service de soins : ....Téléphone : 04 32 75 93 .....

Secrétariat : 04 32 75 93 ..... Fax : 04 32 75 93 02

CENTRE HOSPITALIER HENRI DUFFAUT
305, rue Raoul Follereau
84902 AVIGNON CEDEX 9

TYPE DE RECOURS	RESPONSABLE	COORDONNEES du SERVICE	TYPE de CONSULTATION
Assistante sociale	Mmes ARMAND RASTANO et COLOMBANI	Tel : 04.32.75.93.07 Fax : 04.32.75.33.08	Patients suivis dans l'établissement
Diététique	Mmes CARLONI et BUISSON	Tel : 04.32.75.34.96 04.32.75.34.95	Patients hospitalisés
Infirmière coordinatrice en cancérologie	Mme IHUEL	Tel : 04.32.75.93.41	Patients hospitalisés + suivi en externe + famille
Psychologie	Mme MILAN	Tel : 04.32.75.33.33 Poste 64.02	Patients hospitalisés + famille (sur rendez-vous)
Équipe de liaison et de soins en addictologie	Dr WEINBERG-RICARD	Tel : 04.32.75.30.08 04.32.75.30.98	Patients hospitalisés + suivi en externe

Annexe 4

	PROJET THERAPEUTIQUE	Nom : Prénom : Date de N :

Médecin référent : Dr .....

Date de la réunion de concertation pluridisciplinaire :...../...../.....

Date de la consultation d'annonce : ...../...../.....

Protocole clinique : ☐oui ☐non

Diagnostic :.....

PROTOCOLE : REVLIMID-DEXAMETHASONE

Revlimid → dose : → posologie : →cycle :	Dexamethasone → dose : → posologie : →cycle :

Pensez à faire vos bilans sanguins :

- toutes les semaines : bilan simple
- tous les mois : bilan complet

Voir les ordonnances délivrées par votre médecin référent

Semaine	1							2							3							4						
Date																												
Revlimid																												
Dexa.																												

Semaine	1							2							3							4						
Date																												
Revlimid																												
Dexa.																												

Semaine	1							2							3							4						
Date																												
Revlimid																												
Dexa.																												

Semaine	1							2							3							4						
Date																												
Revlimid																												
Dexa.																												

Semaine	1							2							3							4						
Date																												
Revlimid																												
Dexa.																												

Annexe 5

L'équipe soignante du Centre Hospitalier d'Avignon vous informe sur votre traitement :

REVLIMID® (Lénalidomide) gélules

Prescription et Délivrance

Votre médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie**.
Votre médicament est disponible uniquement auprès des **pharmacies hospitalières**.

Il existe **plusieurs dosages** de REVLIMID :

- Gélules à **5** mg
- Gélules à **10** mg
- Gélules à **15** mg
- Gélules à **25** mg

Conserver votre REVLIMID : **T < 25 °C**

Conserver hors de portée des enfants.

Modalités de prise de votre médicament

Votre posologie (dose) est personnelle et peut être modifiée au cours de votre traitement.
REVLIMID se prend :

- ☞ en **une fois par jour**
- ☞ chaque jour environ à **la même heure**, de préférence le soir
- ☞ avec un **verre d'eau**

- ☞ les gélules ne doivent ni être ouvertes, ni mâchées
- ☞ Pendant **21 jours tous les 28 jours** :
  du 1er au 21ème jour : **1** gélule par jour
  du 22ème au 28ème jour : **pas** de prise de REVLIMID ®

Puis, **au 29ème jour , recommencez comme au 1er jour.**

Traitements associés

- Antibiothérapie prophylactique : **ORACILLINE 1 MUI x 2/j**
  ZELITREX 500 mg x 2/j
- Anticoagulation : **INNOHEP 4 500 UI/j**

Interactions avec d'autres médicaments

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.
N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance, à votre médecin.
N'hésitez pas à demander conseil à votre pharmacien.

Annexe 6

Principaux effets indésirables – Mesure de prévention – Conduite à tenir Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun !		
Effets indésirables	***Prévention***	***Conduite à tenir***
Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse ; lavez-vous souvent les mains ; désinfectez soigneusement toute plaie ; faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	**En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin.**
Fatigue	Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Soyez à l'écoute de votre corps . **Prudence en cas de conduite de véhicule**. Informez-en votre médecin.
Saignements inhabituels	Si saignements buccaux, préférez une brosse à dents souple ; ne pas utiliser de thermomètres rectaux ; certains médicaments sont déconseillés	**Prévenez votre médecin**. En cas de saignements de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
Constipation	Buvez régulièrement de l'eau ; pratiquez quelques exercices légers.	Buvez **2 litres d'eau par jour** ; privilégiez une alimentation riche en fibres : légumes verts, fruits et fruits secs. En cas de constipation prolongée, contactez votre médecin.
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et les légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Buvez **2 litres d'eau par jour** (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses…) et privilégiez les féculents, les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin si les signes persistent = plus de 3 diarrhées par jour.
Crampes musculaires	Hydratez-vous fréquemment ; limitez les gestes répétitifs.	En parler avec votre médecin si fréquent.
Eruptions cutanées	Préférez un savon doux et un agent hydratant ; évitez les expositions au soleil.	**Informez votre médecin** : des traitements médicaux peuvent vous soulager
Neuropathies : troubles de la coordination, faiblesse musculaire	Des paresthésies douloureuses des pieds et des mains et/ou un déficit de la sensibilité des jambes peuvent apparaître.	**Informez votre médecin dès la survenue des symptômes** ; une adaptation de dose voire un arrêt du traitement sont à envisager.
Essoufflement, douleurs thoracique, gonflement des bras/jambes	Un traitement préventif pourra être choisi par le médecin.	**Informez votre médecin dès la survenue des symptômes**

Quelques conseils

Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans l'avis de votre médecin

Si vous avez oublié une prise :
- depuis moins de 12 h : **prendre la gélule manquante**
- depuis plus de 12 h : **ne pas prendre la gélule manquée**

Ne pas jeter à la poubelle les gélules non prises, mais les rapporter à votre pharmacien

Annexe 7

FICHE D'OBSERVANCE : SUIVI DE LA PRISE DU TRAITEMENT

Nom du médicament :..... Horaires de prise : ....

Posologie :..... ....

	Semaine ..... Cure N°	Semaine ..... Cure N°	Semaine ..... Cure N°
Effets secondaires observés			
Oublis / Nombre par semaine			
Autres			

TRANSMISSIONS VILLE-HÔPITAL –PÔLE ONCOLOGIE

Cette fiche de suivi a pour objectif d'améliorer la communication entre les différents professionnels de santé. C'est un document de liaison entre les intervenants à domicile et les intervenants hospitaliers.

DATE	NOM & PROFESSION	OBSERVATIONS / INFORMATIONS	Vu :signature-fonction

Annexe 8

Atelier d'art thérapie

- L'art-thérapie propose un accompagnement par le biais de la création artistique. C'est un moment de liberté, de plaisir et de réconfort et ne nécessite aucune connaissance ni talent artistique préalable.
- Animé par Mme Angela Evers- Art Thérapeute ; 2 ateliers par mois- 5 participants par séance- Engagement pour 6 séances

La sophrologie

- Le temps de sophrologie vous permet de vous relaxer et vous aide à trouver calme et sérénité
- Proposé par une sophrologue diplômée
- 2 séances par mois en chambre ou en séance de groupe sur RV (14h – 15h30 en salle d'activité de l'HDJ)

Soins corporels

- Les soins corporels sont un moment de détente et de plaisir. Ils visent à améliorer l'image de soi, à vous redonner confiance. Ils sont proposés dans un lieu agréable et reposant. Ils sont aussi réalisés au lit des patients.
- Tous les jours à la demande (dispensé par des soignants formés) ou sur RV

TYPE DE RECOURS	RESPONSABLE	COORDONNEES du SERVICE	TYPE de CONSULTATION
Activité physique et cancer	Mlle NASRI	Tel : 04 32 75 93 31	Patients suivis dans l'établissement certificat médical nécessaire
Acupuncture	Dr PION	Tel : 04.32.75.37.91	Patients hospitalisés Patients externes
Soins corporels	Mmes FAURE et TINOCO	Tel : 04.32.75.93.34	Patients hospitalisés
Groupes de parole et d'écoute	Au Comité de la Ligue départementale de lutte contre le cancer	Tel : 04.32.76.27.65 04.90.87.63.56	Pour tous Un lundi par mois 15h à 16h30

Sites Internet et e-mail :
Equipe de soutien et de coordination en oncologie : esco@ch-avignon.fr
Institut National du Cancer (INCa) : www.e-cancer.fr
Ligue nationale contre le cancer : www.ligue-cancer.asso.fr
Vivre avec : www.vivreavec.org
Mail de nuit (rompre l'isolement de nuit, de 21 h à minuit, réponse dans l'heure) :
maildenuit@tribucancer.org
Site d'information sur le cancer, grand public : www.lecancer.fr
Accompagnement et Information pour le Droit à l'Emprunt et l'Assurabilité : www.aidea-ligue.net
www.ressources-sante.org

Annexe 9

CONSEILS NUTRITIONNELS

Durant votre traitement, l'alimentation est importante : elle doit être équilibrée et variée. Il se peut que l'appétit et les goûts se modifient, que des troubles digestifs apparaissent. S'alimenter peut devenir difficile, voici quelques conseils.
A adapter en fonction de vos besoins et de votre traitement.

En cas de constipation :
- Boire suffisamment : eau, jus de fruits, tisane, bouillon de légumes …
- Favoriser les aliments riches en fibres (selon la tolérance) : fruits et légumes crus ou cuits, légumes secs …
- Maintenir une activité physique adaptée à vos possibilités : la marche par exemple

En cas de diarrhée :
- Privilégier le riz, les pâtes, la semoule, le tapioca, les fromages à pâte cuite (emmental, babybel, gouda …), les petits pots pomme coing et pomme banane, banane bien mûre, biscuits secs.
- Boire abondamment et souvent pour compenser les pertes : eau, bouillon de légumes, thé, tisane, eau de riz, sodas
- Eviter les plats en sauces, aliments gras, fritures, légumes secs, céréales complètes, fruits crus, légumes crus et cuits, laitages

En cas de sécheresse buccale :
- Boire fréquemment en petite quantité
- Utiliser un brumisateur d'eau
- Adapter la texture des repas : texture souple, voire hachée ou mixée

PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

Nous vous recommandons de vous peser et de compléter ce tableau une fois par semaine

Nom Prénom	Taille :	Poids habituel :	IMC :		
Date					
Poids					
IMC					
Nutrition orale / Régime					
Aversions Allergies					
Complémentation Orale					
Remarques					

Annexe 10 :

QUESTIONNAIRE

NOM:

VILLE:

Vous suivez un ou plusieurs patients actuellement traité(s) dans notre service par thérapie orale pour sa pathologie oncologique ou hématologique.

Dans le cadre du parcours personnalisé de soins de thérapie orale, il vous a été envoyé une fiche informative sur le médicament,

Avez-vous bien reçu la fiche thérapeutique concernant ce protocole ? oui ☐ non ☐

Si non, souhaitez vous la recevoir par mail ? oui ☐ non ☐

email:……

Connaissiez vous les thérapies ciblées avant d'avoir un patient dans ce type de protocole ? oui ☐ non ☐

Ce(tte) patient(e) traité(e) par thérapie ciblée vous a-t-il/elle consulté par rapport à ce traitement ou sa maladie ? oui non

Si oui, vous a-t-il présenté son classeur de Parcours Personnalisé de Soins (PPS) ? oui ☐ non ☐

La lecture de ce classeur vous a-t-elle aidée dans la prise en charge du patient ? oui ☐ non ☐

Ce classeur PPS propose des fiches thérapeutiques pour les patients reprenant les modalités de conservation du médicament, les modalités de prise du traitement, la CAT devant certains effets indésirables ou en cas d'oublis de prise et les interactions médicamenteuses

Ces fiches vous semblent -elles ?

Insufisantes Suffisantes Trop exhaustives

Ces détails vous paraissent-ils pertinents pour le patient ? oui ☐ non ☐

Pourquoi?

Ce classeur de Parcours Personnalisé de Soins vous parait-il un bon moyen d'échange entre vous, le patient et les autres acteurs de soins ? oui non

Selon vous, quels sont les autres outils qui pourraient améliorer la coordination de soins de ces patients ?

Plateforme internet Dossier Partagé de cancérologie (DPC) Messagerie instantanée sécurisée

Journée formation Télémédecine Autre: ……..

La répartition des rôles dans la prise en charge de ces patients vous parait-elle correcte ? oui ☐ non ☐

Si non, trouvez vous l'implication du médecin généraliste :

Pas assez importante Trop importante

Merci de votre participation

Mathias Brehon - 06 82 70 13 26 - mathias.brehon@gmail.com

Annexe 11

Charte HONcode :

Principe 1 : Autorité

Indiquer la qualification des rédacteurs (du contenu du site)

Principe 2 : Complémentarité

Compléter et non remplacer la relation patient-médecin

Principe 3 : Confidentialité

Préserver la confidentialité des informations personnelles soumises par les visiteurs du site

Principe 4 : Attribution

Citer la/les source(s) des informations publiées.

Dater les pages d'informations légales et les pages de santé.

Principe 5 : Justification

Justifier toute affirmation sur les bienfaits ou les inconvénients de produits ou traitements.

Présenter l'information de manière pondérée.

Principe 6 : Professionnalisme

Rendre l'information la plus accessible possible, identifier le webmaster et fournir une adresse de contact.

Principe 7 : Transparence du financement

Présenter les sources de financement.

Principe 8 : Honnêteté dans la politique éditoriale

Séparer la publicité du contenu du site, l'identifier.

Indiquer les éventuels liens d'intérêt.

Spécialité	DCI
Lysodren	Mitotane
Megace	Megestrol acetate
Mekinist	Trametinib
Methotrexat Bellon	Méthotrexate
Myleran	Busuflan
Natulan	Procarbazine
Navelbine	Vinorelbine
Nexavar	Sorafenib
Nolvadex	Tamoxifene
Odomzo	Sonidegib
Purinthol	Mercaptopurine
Revlimid	Lenalidomide
Sprycel	Dasatinib
Stivarga	Regorafenib
Sutent	Sunitinib
Tafinlar	Dabrafenid
Tarceva	Erlotinib
Targretin	Bexarotene
Tasigna	Nilotinib
Temodal et Gé	Temozolomide
Teysuno (non remboursé)	Tegafur / Gimeracil / Oteracil
Thalidomide CLG	Thalidomide
Tyverb	Iapatinib
UFT	Tegafur / Uracile
Vargatef (non remboursé)	Nintedanib
Vercyte	Pipobroman
Vesanoid	Tretinoïne
Votrient	Pazopanib
Xagrid	Anagrelid
Xalkori	Crizotinib
Xalurpine (non remboursé)	Mercaptopurine monohydrate
Xeloda	Capecitabine
Xtandi	Enzalutamide
Zavedos	Idarubicine
Zelboraf	Vemurafenib
Zydelig	Idelalisib
Zykadia	Ceritinib
Zytiga	Acetate d'abiraterone

Spécialité	DCI
Afinator	Everolimus
Alkeran	Melphalan
Anandron	Nilutamide
Androcur	Cyprotérone
Arimidex et Gé	Anastrozole
Aromasine et Gé	Exemestane
Belustine et Gé	Lomustine
Bosulif	Bosutinib
Caprelsa	Vandetanib
Capsion	Iodure de sodium I131
Casodex et Gé	Bicalutamide
Celltop	Etoposide
Chloraminophene	Chlorambucil
Cometriq	Cabozantinib
Distilbene	Diethylstilbestrol
Endoxan	Cyclophosphamide
Erivedge	Vismodegid
Estracyt	Estramustine
Eulexine et Gé	Flutamide
Fareston	Toremifene
Farlutal	Médroxyprogestérone
Farydak	Panobinostat
Femara et Gé	Letrozole
Fludara	Fludarabine
Giotrif	Afatinib
Glivec	Imatinib
Hexastat	Altretamine
Hycamtin	Topotecan
Hydrea	Hydroxycarbamide
Iclusig	Ponatinib
Imbruvica	Ibrutinib
Imnovid	Pomalidomide
Inlyta	Axitinib
Iressa	Gefitinib
Jakavi	Ruxolitinib
Lanvis	Tioguanine
Lenvima	Lenvatinib
Lonsurf	Trufluridine / Tipiracil
Lynparza	Olaparib

GLOSSAIRE

3C	Centre de Coordination en Cancérologie
ALD	Affection de Longue Durée
ARS	Agence Régionale de Santé
ARV	Antirétroviral
ASIP	Agence des systèmes d'information partagés
ATP	Adénosine TriPhosphate
ATU	Autorisation Temporaire d'Utlisation
BCR-Abl	gène de fusion BCR-Abelson
CAF	Caisse des Allocations Familiales
CAR T cells	*Chimeric Antigen Receptor T-cells* (Cellules T porteuses d'un récepteur chimérique)
CBPC	Carcinome Bronchique à Petites Cellules
CBNPC	Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules
CCAS	Caisse Centrale d'Activités Sociales
CCR	Cancer Colo Rectal
CH	Centre Hospitalier
CHUR	Centre Hospitalier Universitaire Régional
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CORETAH	Comité de Réforme de la Tarification Hospitalière
COX-2	Cyclo-oxygénase de type 2
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
cRAF	c Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
CREDES	Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé
DCC	Dossier Commun de Cancérologie
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DMP	Dossier Médical Personnel
DPC	Développement Professionnel Continu

EGF	*Epidermal Growth Factor* (facteur de croissance épidermique)
EGFR	*Epidermal Growth Factor Receptor* (récepteur du facteur de croissance épidermique)
EI	Effet(s) indésirable(s)
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FLT3	Fms-related tyrosine kinase 3
GHS	Groupes Homogènes de Séjour
GIST	Gastro Intestinal Stromal Tumor
gMEDICO	Groupe Méditerranéen de Cardio Oncologie
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HER	Human Epidermal growth factor Receptor
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de Confiance à 95%
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IDEC	Infirmier Diplômé d'Etat de Coordination
INCa	Institut National du Cancer
INR	International Normalized Ratio
ITK	Inhibiteur de tyrosine-kinase
IV	Intra-Veineuse
JAK	JAnus Kinase
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MF	Myélofibrose
MG	Médecin Généraliste
MMP	Matrix Metallo Protéases

OMéDIT	Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
ORL	Oto-Rhino-Laryngologue
PDGF	*Platelet-derived growth factor* (facteur de croissance dérivé des plaquettes)
PDGFR	*Platelet-derived growth factor Receptor*
PPAC	Programme Personnalisé d'Après-Cancer
PPS	Programme Personnalisé de Soins
PUI	Pharmacie à Usage Interne
PV	Polyglobulie de Vaquez
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RET	Rearranged During Transfection
RH	Récepteurs Hormonaux
RPPS	Répertoire Partagé des Professionnels de Santé
RT	Réseau Territorial de santé
RRC	Réseau Régional de Cancérologie
SADM	Système d'aide à la décision médicale
SC	Sous Cutanée
SEP	Sclérose En Plaques
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TKI / ITK	*Tyrosin Kinase Inhibitor (*Inhibiteur de Tyrosine Kinase)
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor* (facteur de croissance vasculaire endothélial)
VEGFR	*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

Impact d'un parcours personnalisé de soins des patients sous thérapies anti cancéreuses orales : étude monocentrique et point de vue des médecins généralistes

Résumé :

Le développement des thérapies anticancéreuses par voie orale nécessite une prise en charge ambulatoire précoce des patients. Ces procédures procurent des bénéfices sur le plan médical, social et familial. Cependant ces traitements utilisent des molécules complexes aux effets secondaires et interactions médicamenteuses avec lesquels il faut être très vigilant. La continuité des soins et le renforcement de la coordination ville-hôpital, avec un rôle central du médecin traitant, est primordiale dans cette nouvelle organisation.

Dans ce cadre, le CH d'Avignon propose aux patients atteints de cancers traités par thérapie orale le parcours THEO pour les suivre et accompagner lors de leur retour au domicile. Un classeur PPS spécifique des thérapies orales leur est remis.

Nous avons effectué une étude descriptive, transversale, rétrospective et monocentrique afin d'évaluer l'impact du parcours THEO sur les hospitalisations et durées moyennes de séjour des patients soignés pour une même pathologie (12 pathologies, 91% hématologiques).

L'objectif secondaire était de connaître le point de vue des médecins généralistes sur ce nouveau parcours de soins et l'outil « classeur PPS THEO ».

La population de l'étude comportait 195 patients, traités par 12 classes médicamenteuses, dont 143 inclus dans le parcours THEO et 52 non inclus.

Les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative en ce qui concerne les facteurs d'hospitalisation des patients traités en hématologie.

Pour les patients traités en oncologie, l'examen des moyennes laisse apparaître des tendances dans lesquelles le parcours THEO diminue la durée moyenne d'hospitalisation [4,8 jours (+/-7,0) contre 10,6 jours (+/-11,1) pour les non THEO ; p=0,26] ainsi que la durée totale d'hospitalisation [12,6 jours (+/-17,2) contre 23,4 jours (+/-22,6) pour les non THEO ; p=0,2]. On parle ici de petites populations. Ces tendances sont donc à confirmer sur une plus large cohorte.

Concernant l'évaluation du parcours THEO, les 107 médecins généralistes de ces patients ont été contactés. 29 d'entre eux ont répondu, soit un taux de réponse de 27,1%.

Plus de 40% de ces médecins ne connaissaient pas les thérapies ciblées avant d'avoir un patient traité par ce type de molécule. Dans 62% des cas, le classeur PPS n'a pas été présenté par le patient mais 100% des médecins traitant confirment son utilité dans la prise en charge de celui-ci. Le contenu du classeur PPS est jugé pertinent pour 86,2% d'entre eux. Outre le dossier communicant de cancérologie proposé depuis le premier Plan Cancer, les médecins généralistes portent de l'intérêt au développement d'autres outils, la fiche thérapeutique, la permanence téléphonique ou les applications digitales sécurisées.

L'évolution des thérapies orales et de la prise en charge ambulatoire du cancer s'inscrit dans une démarche de bénéfices attendus en termes de santé, bien-être du patient et maitrise des coûts.

Mots-clés :

- Cancérologie / Cancer
- Médecin généraliste / General Practician
- Parcours de soins
- Chimiothérapie
- Thérapie anticancéreuse orale