



HAL
open science

Les thérapies anticancéreuses orales dispensées en officine : enjeux et difficultés pour le pharmacien d'officine

Marie Picot

► To cite this version:

Marie Picot. Les thérapies anticancéreuses orales dispensées en officine : enjeux et difficultés pour le pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02117218

HAL Id: dumas-02117218

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02117218>

Submitted on 2 May 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.



THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Les thérapies anticancéreuses orales dispensées en officine :
enjeux et difficultés pour le pharmacien d'officine**

Présentée par Marie PICOT

**Soutenue publiquement le 17 décembre 2018
devant le jury composé de**

Docteur Pierre LEBAILLY	MCU-HDR, enseignant-chercheur, Université de Caen Normandie	Président du jury
Docteur Marie VILLEDIEU	MCU, enseignant-chercheur, Université de Caen Normandie	Directrice de thèse
Docteur Virginie PELLET	Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine, Saint Sauveur Le Vicomte	Examineur
Docteur Fabienne DIVANON	Docteur en Pharmacie, Pharmacien hospitalier, Centre François Baclesse Caen	Examineur

Thèse co-dirigée par Marie VILLEDIEU et Pierre LEBAILLY

LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Année Universitaire 2017 / 2018

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Frédéric FABIS

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe

Madame Sarah CHEMTOB

Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie

GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, ETP
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEGONZAC Alain

Pharmacologie, Essais cliniques

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

REMERCIEMENTS

A Monsieur Pierre Lebailly, Président du Jury

Merci pour avoir accepté d'être président de mon jury et m'avoir épaulé durant ce parcours.

A Madame Marie Villedieu, Directrice de thèse

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et d'avoir pris le temps pour ce projet. Merci pour votre gentillesse et vos conseils précieux.

A Madame Virginie Pellet, Examineur

Merci d'avoir été mon maître de stage durant mes six années d'études et de clôturer ce parcours en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame Fabienne Divanon, Examineur

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A toute l'équipe de la Pharmacie Pellet, Barthélémy, Renouf

Merci pour toutes ces années passées ensemble, pour votre disponibilité et votre pédagogie.

A ma mère, mon père et ma famille

Merci pour votre bonne humeur, votre motivation et vos encouragements durant tout ce chemin.

A Hélène, Gaby et tous mes amis de la fac

Merci pour toutes ces années passées ensemble, sans vous ça n'aurait pas été pareil.

TABLES DES MATIÈRES :

Introduction.....	10
I. Généralités	11
I.1 Les Cancers et leur prise en charge thérapeutique	11
I.1.1 Biologie des cancers	11
I.1.1.1 Définition.....	11
I.1.1.2 Le cancer : une maladie hétérogène.....	12
I.1.1.3 Le cancer : une maladie cellulaire.....	12
I.1.1.3.1 Maintien des signaux prolifératifs.....	13
I.1.1.3.2 Insensibilité aux signaux antiprolifératifs.....	14
I.1.1.3.3 Échappement à l'apoptose.....	14
I.1.1.3.4 Potentiel réplcatif illimité	14
I.1.1.3.5 Stimulation de l'angiogenèse	15
I.1.1.3.6 Capacité de migration et d'invasion.....	15
I.1.1.3.7 Quatre nouvelles caractéristiques décrites.....	16
I.1.1.4 Le cancer : une maladie des gènes	16
I.1.1.5 Le cancer : une maladie tissulaire.....	17
I.1.1.6 La cancérogenèse : un processus multi-étapes	17
I.1.1.6.1 Initiation	18
I.1.1.6.2 Promotion.....	18
I.1.1.6.3 Invasion et progression	19
I.1.2 Épidémiologie des cancers en France	19
I.1.2.1 Incidence des cancers	19
I.1.2.2 Mortalité des cancers en France.....	20
I.1.2.3 Prévalence des cancers en France	20

I.1.3	Stratégies de prise en charge du cancer	20
I.1.3.1	Chirurgie.....	21
I.1.3.2	Radiothérapie.....	21
I.1.3.3	Traitements médicamenteux.....	22
I.1.3.3.1	Chimiothérapie conventionnelle ou cytotoxique.....	22
I.1.3.3.2	Thérapies ciblées	22
I.1.3.3.3	Hormonothérapie	23
I.1.3.3.4	Immunothérapie.....	23
I.2	Développement de la voie orale dans la prise en charge du cancer	24
I.2.1	Parcours de soin	25
I.2.1.1	Parcours de soin d'un patient traité par thérapie anticancéreuse orale ...	25
I.2.1.2	Parcours de soin d'un patient traité par chimiothérapie injectable	26
I.2.2	Critères de choix de la voie orale	27
I.2.2.1	Avantages.....	27
I.2.2.1.1	Amélioration de la qualité de vie	27
I.2.2.1.2	Implication du patient dans son traitement	28
I.2.2.1.3	Adaptation du dosage	28
I.2.2.2	Inconvénients.....	28
I.2.2.2.1	Observance	28
I.2.2.2.2	Variation de la biodisponibilité	29
I.2.2.2.3	Impact sur la relation soignants-soignés.....	29
I.2.2.3	Point de vue des patients.....	30
II.	Les thérapies anticancéreuses orales disponibles à l'officine	30
II.1	Introduction.....	30
II.2	Chimiothérapies conventionnelles.....	32

II.2.1	Les alkylants	33
II.2.2	Antimétabolites	34
II.2.2.1	Analogues des folates	35
II.2.2.2	Analogues des purines	35
II.2.2.3	Analogues des pyrimidines	36
II.2.2.4	Autres antimétabolites	36
II.2.3	Les inhibiteurs des topoisomérases	37
II.2.4	Poisons du fuseau.....	38
II.2.5	Autres chimiothérapies conventionnelles	38
II.2.6	Effets indésirables des chimiothérapies conventionnelles	39
II.2.6.1	Toxicité hématologique	39
II.2.6.1.1	Anémie.....	40
II.2.6.1.2	Leucopénie	40
II.2.6.1.3	Thrombopénie	40
II.2.6.2	Toxicité digestive.....	40
II.2.6.2.1	Nausées et vomissements	40
II.2.6.2.2	Diarrhées	41
II.2.6.2.3	Constipation	41
II.2.6.2.4	Mucite.....	41
II.2.6.3	Toxicité cutanée et des phanères	42
II.2.6.3.1	Syndrome main-pied	42
II.2.6.3.2	Alopécie	42
II.2.6.3.3	Onychose	43
II.2.6.4	Toxicité cardiaque	43
II.2.6.5	Toxicité pulmonaire	43

II.2.6.6	Toxicité neurologique	43
II.2.6.7	Toxicité gonadique et fœtale	44
II.2.6.8	Second cancer	44
II.3	Les thérapies ciblées disponibles à l'officine	44
II.3.1	Les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase	47
II.3.1.1	Les inhibiteurs de l'EGFR.....	47
II.3.1.1.1	Erlotinib (TARCEVA ®).....	49
II.3.1.1.2	Gefitinib (IRESSA ®).....	49
II.3.1.1.3	Afatinib (GIOTRIF ®).....	49
II.3.1.1.4	Lapatinib (TYVERB ®)	49
II.3.1.2	Les inhibiteurs du récepteur ALK.....	50
II.3.1.3	Inhibiteur de BTK.....	50
II.3.2	Les inhibiteurs de protéine kinases cytoplasmiques	51
II.3.2.1	Inhibiteurs de BCR-ABL	51
II.3.2.1.1	Imatinib.....	52
II.3.2.1.2	Dasatinib (SPRYCEL ®).....	54
II.3.2.1.3	Nilotinib (TASIGNA ®)	54
II.3.2.1.4	Bosutinib (BOSULIF ®).....	54
II.3.2.2	Inhibiteurs de la voie des MAP kinases.....	54
II.3.2.2.1	Inhibiteur de B-RAF	55
II.3.2.2.2	Inhibiteurs de MEK	57
II.3.2.3	Inhibiteur de la Voie PI3Kinase AKT MTOR.....	57
II.3.2.3.1	Inhibiteur de mTOR	59
II.3.2.4	Inhibiteur de JAK	59
II.3.2.5	Inhibiteur CDK 4/6.....	60

II.3.3	Les antiangiogéniques	60
II.3.3.1.1	Sunitinib (SUTENT®).....	61
II.3.3.1.2	Sorafenib (NEXAVAR®).....	62
II.3.3.1.3	Pazopanib (VOTRIENT®)	62
II.3.3.1.4	Axitinib (INLYTA®).....	63
II.3.3.1.5	Regorafenib (STIVARGA®).....	63
II.3.3.1.6	Lenvatinib (LENVIMA®).....	63
II.3.4	Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog.....	63
II.3.5	Effets indésirables des thérapies ciblées	64
II.3.5.1	Fatigue.....	64
II.3.5.2	Toxicité hématologique	64
II.3.5.3	Toxicité cutanéomuqueuse.....	65
II.3.5.3.1	Syndrome main pied	65
II.3.5.3.2	Toxicité à type de prurit, éruptions cutanées, rash, érythème et dermite acnéiforme	65
II.3.5.3.3	Lésions des ongles	66
II.3.5.3.4	Fragilité capillaire	66
II.3.5.3.5	Stomatites et mucites.....	66
II.3.5.3.6	Photosensibilité	66
II.3.5.4	Toxicité gastro-intestinale.....	66
II.3.5.4.1	Nausées et vomissements.....	66
II.3.5.4.2	Diarrhées	67
II.3.5.5	Toxicité cardio-vasculaire	67
II.3.5.5.1	Allongement de l'espace QT.....	67
II.3.5.5.2	Insuffisance cardiaque.....	67

II.3.5.5.3	Hypertension artérielle	67
II.3.5.5.4	Risque thrombo-embolique	67
II.3.5.6	Dysthyroïdies.....	68
II.3.5.7	Toxicité pulmonaire	68
II.4	Hormonothérapie.....	68
II.4.1	L'hormonothérapie dans le cancer du sein.....	69
II.4.1.1	Les anti-oestrogènes	71
II.4.1.2	Les anti-aromatases	72
II.4.1.3	Progestatifs	74
II.4.1.4	Effets indésirables de l'hormonothérapie du cancer du sein.....	74
II.4.1.4.1	Les anti-oestrogènes	75
II.4.1.4.2	Les inhibiteurs de l'aromatase	75
II.4.1.4.3	Les progestatifs.....	76
II.4.2	L'Hormonothérapie dans le cancer de la prostate.....	76
II.4.2.1	Les anti-androgènes.....	77
II.4.2.1.1	Les anti-androgènes de première génération.....	77
II.4.2.1.2	Anti-androgènes de seconde génération.....	79
II.4.2.2	Les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes	79
II.4.2.3	Effets indésirables de l'hormonothérapie du cancer de la prostate	80
II.4.2.3.1	Gynécomastie	80
II.4.2.3.2	Troubles de la sexualité.....	80
II.4.2.3.3	Bouffées de chaleur.....	80
II.4.2.3.4	Toxicité digestive	81
II.4.2.3.5	Troubles visuels	81
II.4.2.3.6	Troubles hépatiques.....	81

II.4.2.3.7	Troubles respiratoires	81
III.	Rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance des thérapies anticancéreuses orales	82
III.1	Le pharmacien d'officine intervenant dans le lien ville-hôpital.....	82
III.2	Accompagnement du patient à l'officine.....	84
III.2.1	Conditions de prescription et de délivrance	85
III.2.2	Protocole de dispensation.....	85
III.2.2.1	Accueil et prise en charge du patient	85
III.2.2.2	Lecture et analyse de l'ordonnance.....	85
III.2.2.3	Préparation de l'ordonnance	86
III.2.2.4	Commentaire de l'ordonnance avec le patient	86
III.2.2.5	Conseils d'utilisation des thérapies anticancéreuses orales	87
III.2.2.6	Conclusion de la première dispensation.....	88
III.2.2.7	Le renouvellement	89
III.3	Difficultés liées aux thérapies anticancéreuses orales	89
III.3.1	Connaître et identifier les effets indésirables des thérapies anticancéreuses orales	89
III.3.1.1	Conseils de prévention des effets indésirables	90
III.3.1.2	Rôle du pharmacien dans la survenue de ces effets indésirables	92
III.3.1.2.1	Toxicité hématologique.....	92
III.3.1.2.2	Toxicité cardiaque	93
III.3.1.2.3	Toxicité pulmonaire.....	93
III.3.1.2.4	Dysthyroïdies	94
III.3.1.2.5	Toxicité digestive	94
III.3.1.2.6	Dénutrition	96

III.3.1.2.7	Toxicités dermatologiques	96
III.3.1.2.8	Lésions des ongles	98
III.3.1.2.9	Rétention, œdèmes, jambes lourdes	98
III.3.1.2.10	Thrombose veineuse	99
III.3.1.2.11	Bouffées de chaleur.....	99
III.3.1.2.12	Douleurs musculosquelettiques, arthralgies.....	99
III.3.1.2.13	Diminution de la densité minérale osseuse	100
III.3.2	Interactions	100
III.3.2.1	Interactions médicamenteuses.....	101
III.3.2.2	Interactions avec l'alimentation	103
III.3.2.3	Automédication	104
III.3.3	Observance et adhésion au traitement	105
III.3.3.1	Définitions	105
III.3.3.1.1	Observance thérapeutique.....	105
III.3.3.1.2	Adhésion thérapeutique.....	105
III.3.3.2	Méthodes d'évaluation de l'observance thérapeutique	106
III.3.3.2.1	Méthodes directes.....	106
III.3.3.2.2	Méthodes indirectes.....	107
III.3.3.3	Problème de l'observance	109
III.3.3.4	Facteurs influençant l'adhésion au traitement	111
III.3.3.4.1	Facteurs liés à la thérapie.....	111
III.3.3.4.2	Facteurs liés au patient	112
III.3.3.4.3	Facteurs liés à la maladie.....	114
III.3.3.4.4	Facteurs liés au système de santé et aux professionnels de santé.....	114
III.3.3.4.5	Facteurs liés aux caractéristiques socio-économiques	114

III.3.3.5	Conséquences de la non adhésion au traitement	115
III.4	Stratégies pour améliorer la prise du traitement et son observance.....	115
III.4.1	Entretiens pharmaceutiques.....	116
III.4.2	Éducation thérapeutique du patient (ETP)	117
III.5	Besoins et attentes des officinaux	121
Conclusion	122
Bibliographie	123
Annexes :	138

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone

ADN : Acide désoxyribonucléique

AKT : Activated by kinase tyrosine

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

ATP : Adénosine triphosphate

AUC : Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques

AVK : Antivitamines K

B-RAF : B rearrangement activated fibrosarcoma

BCR-ABL : Break-point cluster region-Abelson

BRCA : BReast CAncer

BTK : Bruton's tyrosine kinase

CLCC : Centres de Lutte Contre le Cancer

CYP : Cytochrome 450

DHFR : dihydrofolate reductase

DHT : dihydrotestostérone

DMP : Dossier Médical Partagé

DP : Dossier Pharmaceutique

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EP : Entretien Pharmaceutique

ERE : Eléments de réponse aux oestrogènes

ERET : Espace Régional d'Education Thérapeutique

ERK : Extracellular-signal-regulated kinases

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

FH4 : tétrahydrofolates

FSH : Hormone folliculo-stimulante

G-CSF : Granulocyte colony stimulating factor

GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HSP90 : heat shock protein 90

HTA : HyperTension Artérielle

INCa : Institut National du Cancer

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

JAK : Janus Kinases

LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique

LAL ph+ : Leucémie Aigue Lymphoblastique à Chromosome Philadelphia positive

LAM : Leucémie Aigue Myéloblastique

LB : Lymphocytes B

LH : Hormone lutéinisante

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LMC ph+ : Leucémie Myéloïde Chronique à Chromosome Philadelphia positive

Loi HPST : loi hôpital, patients, santé et territoires

LT : Lymphocytes T

MAPA : mesure automatique de la pression artérielle

MEK : Mitogen-activated Extracellular-signal-regulated Kinases

MEMS : Medication, Event, Monitoring System

MMAS : Morisky Medication Adherence Scale

MPR : Medication Possession Ratio

MS : Messagerie Sécurisée

mTOR : Mammalian target of rapamycin

OMEDIT : Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTC : over-the-counter

PARP : poly-(ADP-ribose) polymérase humaine

PGP : glycoprotéine P

PI3Kinase : Phosphoinositide 3-kinase

PPS : Programme Personnalisé de Soins

RA : Récepteur aux androgènes

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCC : Cancer du rein avancé

RE : Récepteur aux oestrogènes

RH : Récepteurs hormonaux

ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique

RP : Récepteur à la progestérone

RR : Risque relatif de rechute

SERD : selective estrogen receptor downregulators

SERM : selective estrogen receptor modulators

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription proteins

VADS : voies aérodigestives supérieures

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VEGFR : Vascular endothelial growth factor Receptor

5FU : 5-fluorouracile

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Six caractéristiques des cellules cancéreuses initialement décrites (Hanahan et Weinberg 2000).....	13
Figure 2 : Cascade métastatique (Mongaret et Sautou 2016; Geiger et Peeper 2009).....	15
Figure 3 : Les quatre nouvelles caractéristiques décrites (Hanahan et Weinberg 2011)	16
Figure 4 : Les différentes étapes de la cancérogenèse (Mongaret et Sautou 2016)	18
Figure 5 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM (INCa 2015).....	24
Figure 6 : Comparaison du nombre d'AMM en cancérologie octroyées aux molécules injectables et orales sur la période 2010-2015 (INCa 2016d).....	25
Figure 7 : Répartition des thérapies anticancéreuses orales (INCa 2016d).....	31
Figure 8 : Pourcentage des ventes réalisées en ville par classe pharmacologique en boîtes (INCa 2016b)	31
Figure 9 : Mécanisme d'action des chimiothérapies conventionnelles (Connor et McDiarmid 2006).....	32
Figure 10 : Mécanisme d'action des thérapies ciblées (Divanon 2018).....	46
Figure 11 : Mécanisme d'action d'un inhibiteur de BCR-ABL (Treuil 2008).....	51
Figure 12 : Courbes de survie des patients traités par l'imatinib dans l'essai IRIS (Kahn et Gisselbrecht 2007).....	53
Figure 13 : Voie des MAP Kinases, de l'activation d'un récepteur tyrosine kinase à l'activation d'un facteur de transcription (J. Robert 2015).....	55
Figure 14 : Courbe de Kaplan-Meier montrant la survie des patients au cours de l'essai BRIM (C. Robert et Mateus 2012)	56
Figure 15 : Voie PI3Kinase AKT MTOR (Cortot et al. 2006)	58
Figure 16 : Etude de phase 3 dans le cancer du rein métastatique comparant le sunitinib à l'interféron : suivi sans progression (Kahn et Gisselbrecht 2007)	62
Figure 17 : Voie de signalisation des oestrogènes (De Cremoux 2011).....	70

Figure 18 : Différents niveaux d'action de l'hormonothérapie.....	70
Figure 19 : Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes (Ferrand et Pavic 2014).....	77
Figure 20 : Proportion annuelle des patientes adhérentes, non adhérentes et ayant arrêté leur traitement atteintes d'un cancer du sein et sous hormonothérapie adjuvante (1996-2006) (Hershman et al. 2010).....	110

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Agents alkylants (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	34
Tableau 2 : Analogues des folates (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	35
Tableau 3 : Analogues des purines (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	36
Tableau 4 : Analogue des pyrimidines (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	36
Tableau 5 : Autres antimétabolites disponibles à l'officine (OMEDIT Haute Normandie 2016a)	37
Tableau 6 : Inhibiteurs de topoisomérase (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	38
Tableau 7 : Poison du fuseau (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	38
Tableau 8 : Autres chimiothérapies conventionnelles disponibles à l'officine (OMEDIT Haute Normandie 2016c).....	39
Tableau 9 : Inhibiteurs de l'EGFR (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	48
Tableau 10 : Inhibiteur d'ALK (OMEDIT Haute Normandie 2016c).....	50
Tableau 11 : Inhibiteur de BTK (Le moniteur des pharmacies 2018a).....	50
Tableau 12 : Inhibiteurs de BCR-ABL (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	52
Tableau 13 : Inhibiteurs de BRAF (OMEDIT Haute Normandie 2016c).....	56
Tableau 14 : Inhibiteurs de MEK (Vidal 2018; Le moniteur des pharmacies 2018a)	57
Tableau 15 : Inhibiteur de mTOR (OMEDIT Haute Normandie 2016c).....	59
Tableau 16 : Inhibiteur de JAK disponible à l'officine (OMEDIT Haute Normandie 2016c).....	60
Tableau 17 : Inhibiteur CDK 4/6 (Le moniteur des pharmacies 2018b).....	60
Tableau 18 : Antiangiogéniques (OMEDIT Haute Normandie 2016c).....	61
Tableau 19 : : Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog disponible à l'officine (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	Error! Bookmark not defined.
Tableau 20 : Anti-oestrogènes (OMEDIT Haute Normandie 2016c).....	72
Tableau 21 : Anti-aromatases (OMEDIT Haute Normandie 2016c).....	74

Tableau 22 : Progestatif (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	74
Tableau 23 : Anti-androgènes de première génération (OMEDIT Haute Normandie 2016c) .	78
Tableau 24 : Anti-androgène de seconde génération (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	79
Tableau 25 : Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (OMEDIT Haute Normandie 2016c)	80
Tableau 26 : Principales interactions médicamenteuses avec les thérapies ciblées (Groupe de travail Bas Normand 2016).....	103
Tableau 27 : Exemple d'interaction entre thérapie ciblée et prise alimentaire (Jérôme Sicard, Minighetti, et Buxeraud 2012)	104

TABLES DES ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de fiche professionnel chimiothérapie orale (OMEDIT Haute Normandie 2016c).....	138
Annexe 2 : Exemple de fiche patient chimiothérapie orale (OMEDIT Haute Normandie 2016b)	140
Annexe 3 : Carnet de suivi (OMEDIT Haute Normandie 2016a)	142
Annexe 4 : Questionnaire de Morisky à 8 questions (Moisan, Guillaumie, et de 2011)	144
Annexe 5 : Flyer programme d'ETP Pretora en action (OncoNormandie 2018).....	145

INTRODUCTION

La prise en charge des patients atteints de cancer rencontre un changement profond avec l'arrivée de molécules anticancéreuses formulées pour être administrées par voie orale. Historiquement, les chimiothérapies étaient administrées par voie intraveineuse à l'hôpital sous la surveillance de personnel qualifié. Désormais, une quantité croissante de thérapies anticancéreuses sont administrées par voie orale au domicile du patient. Les thérapies anticancéreuses orales représentent environ 25% des traitements du cancer. La délivrance de ces thérapies est réalisée dans les pharmacies de ville. La prise en charge du cancer s'en trouve modifiée avec le développement de l'ambulatorio offrant aux patients la possibilité d'être soignés chez eux. Par conséquent, il est fondamental que les professionnels de santé de premier recours comme le pharmacien soit formés à leur dispensation et que les patients acquièrent les compétences requises pour gérer leur traitement et les effets indésirables qui y sont corrélés. Ces évolutions suscitent un nouveau mode d'organisation qui nécessite une plus grande coordination entre les professionnels de santé du secteur hospitalier et de ville.

Ce travail a pour but de mettre en évidence le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge ambulatoire des patients traités par thérapies anticancéreuses orales. Dans un premier temps, nous expliquerons l'émergence de la voie orale dans la prise en charge du cancer avec les avantages et les inconvénients associés. Dans un second temps, nous décrirons les molécules disponibles à l'officine afin de mieux s'en imprégner. Puis pour finir nous évoquerons les difficultés rencontrées avec ces thérapies et la place que le pharmacien d'officine peut avoir dans l'accompagnement des patients.

I. GÉNÉRALITÉS

I.1 Les Cancers et leur prise en charge thérapeutique

I.1.1 Biologie des cancers

I.1.1.1 Définition

Les cancers sont un groupe hétérogène de maladies où des cellules anormales prolifèrent de manière anarchique en échappant aux contrôles normaux qui s'exercent au sein de leur tissu d'origine. Ces cellules sont capables d'envahir d'autres tissus que leur tissu d'origine. C'est une pathologie multifactorielle et multiévènementielle. En effet, un ensemble de facteurs interagissant entre eux est nécessaire pour que le cancer se développe. Ces facteurs peuvent être externes, ils sont liés à l'environnement (pollution, rayonnement, virus...) ou au mode de vie (alimentation, alcool, tabac...). D'autres facteurs peuvent être internes comme l'âge et l'hérédité (Visier 2007).

Les cancers peuvent être classés selon le tissu et le type cellulaire dont ils proviennent.

Ainsi, ils peuvent être classifiés de la manière suivante :

- Les tumeurs solides sont caractérisées par une masse individualisée :
 - Les carcinomes représentent 90% des cancers, ils proviennent des cellules épithéliales. L'épithélium est un tissu qui recouvre les surfaces internes ou externes. Les carcinomes épidermoïdes ou malpighiens dérivent de l'épithélium de Malpighi (peau, œsophage, VADS, col utérin, poumon), les adénocarcinomes dérivent d'un épithélium glandulaire exocrine ou endocrine (sein, prostate, colon, estomac, thyroïde, poumon) et les carcinomes excréto-urinaires dérivent des voies urinaires (uretère, vessie, urètre).
 - Les sarcomes sont issus de structures mésenchymateuses (ostéosarcomes, liposarcomes, rhabdomyosarcomes)
 - Les tumeurs neuroectoblastiques sont les tumeurs du système nerveux central
 - Les tumeurs de structure embryonnaire

- Les cancers hématopoïétiques affectent le sang ou les organes lymphoïdes (leucémies, lymphomes, myélomes) (INCa 2018b)

I.1.1.2 Le cancer : une maladie hétérogène

Une hétérogénéité est retrouvée entre les différents types de cancers mais aussi entre patients pour un même type de cancer. On parle d'hétérogénéité inter-tumorale. Par exemple, les cancers du sein peuvent présenter différentes caractéristiques moléculaires : cancer du sein hormono-dépendant, cancer du sein surexprimant HER2, tumeur « triple négative »... L'hétérogénéité peut être aussi intra-tumorale c'est-à-dire que pour une même tumeur on retrouve une hétérogénéité spatiale et temporelle. Une hétérogénéité peut être retrouvée entre la tumeur et les métastases mais aussi entre les cellules cancéreuses au sein d'une même tumeur. Cette hétérogénéité pose de nombreux problèmes et conduit à une efficacité réduite des traitements. Il en découle une nécessité de rechercher des cibles pertinentes et de développer des traitements personnalisés (Villedieu 2018).

I.1.1.3 Le cancer : une maladie cellulaire

Les cellules cancéreuses acquièrent de nouvelles propriétés par rapport aux cellules saines. L'identification de ces caractéristiques permet d'appréhender les mécanismes cellulaires qui gouvernent la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. La Figure 1 présente les caractéristiques acquises par les cellules cancéreuses, telles que décrites par Hanahan et Weinberg. Six caractéristiques ont été initialement identifiées : maintien de la prolifération, échappement à l'apoptose, insensibilité aux signaux antiprolifératifs, stimulation de l'angiogenèse, potentiel répliatif illimité et capacité d'invasion et de dissémination (Hanahan et Weinberg 2000).

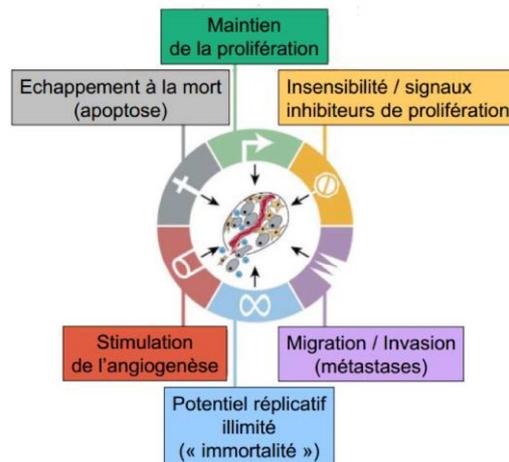


Figure 1 : Six caractéristiques des cellules cancéreuses initialement décrites (Hanahan et Weinberg 2000)

1.1.1.3.1 Maintien des signaux prolifératifs

Normalement, les cellules ne peuvent proliférer en l'absence de signaux de prolifération. Pourtant, les cellules cancéreuses sont capables de proliférer indépendamment de ces signaux (Hanahan et Weinberg 2000).

Elles ont acquis une forte capacité à proliférer par différents procédés :

- Surexpression à la surface des cellules des récepteurs aux facteurs de croissance ce qui entraîne une réponse importante même en présence de faible quantité de ligand.
- Défaut de régulation négative des récepteurs.
- Altération structurale des récepteurs aux facteurs de croissance conduisant à leur activation indépendamment de la présence de leur ligand.
- Stimulation autocrine c'est-à-dire que les cellules peuvent produire des facteurs de croissance auxquelles elles sont capables de répondre en exprimant les récepteurs appropriés.
- Production de facteurs de croissance par la stimulation des cellules normales associées à la tumeur.
- Activation des voies de signalisation indépendamment de la présence d'un ligand par l'activation d'un des composants en aval des récepteurs aux facteurs de croissance. Par exemple, la voie PI3K/AKT/mTOR et la voie MAPK/ERK peuvent être altérées dans les cancers (Hanahan et Weinberg 2000).

1.1.1.3.2 Insensibilité aux signaux antiprolifératifs

Les cellules cancéreuses ont la capacité de contrecarrer les mécanismes cellulaires régulant négativement la prolifération. Ces mécanismes antiprolifératifs dépendent en partie des gènes suppresseurs de tumeur codant des protéines telles que le facteur de transcription p53 qui permet l'arrêt de la prolifération en réponse à un stress ou à un dommage à l'ADN. p53 se retrouve inactive dans plus de 50% des cancers suite à des mutations ponctuelles ou des délétions des deux allèles (Hanahan et Weinberg 2000).

1.1.1.3.3 Échappement à l'apoptose

L'apoptose ou mort cellulaire programmée fait intervenir une séquence d'évènements prévisibles et génétiquement programmés en réponse à un stimulus donné (hypoxie, privation de nutriments, dommages à l'ADN...). C'est un processus physiologique qui contribue à maintenir l'homéostasie, le nombre de cellules reste stable. La résistance à l'apoptose est responsable d'un déséquilibre et entraîne une accumulation de cellules (Hanahan et Weinberg 2000).

1.1.1.3.4 Potentiel répliatif illimité

Les cellules normales ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois. A l'extrémité des chromosomes se trouvent les télomères. A chaque division cellulaire ces derniers sont raccourcis, leur structure est ainsi altérée. Au bout d'un certain nombre de division, le cycle cellulaire s'arrête et la cellule entre en sénescence. Les points de contrôle du cycle cellulaire et p53 gouvernent la sénescence répliatif. Ils sont activés suite à l'érosion des télomères entraînant un arrêt définitif du cycle cellulaire. Les cellules cancéreuses sont capables d'éviter cette sénescence répliatif de deux façons. Premièrement, les cellules cancéreuses possèdent une activité télomérase alors que la plupart des cellules normales ne l'expriment pas. La télomérase est une transcriptase inverse qui compense le raccourcissement des télomères offrant une immortalité aux cellules. Deuxièmement, les points de contrôle du cycle cellulaire des cellules cancéreuses sont rendus inefficaces. La division cellulaire est maintenue malgré le raccourcissement des télomères (Hanahan et Weinberg 2000).

1.1.1.3.5 Stimulation de l'angiogenèse

L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui vont permettre d'apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires au développement de la tumeur. Des signaux pro-angiogéniques comme le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) sont produits en réponse à une hypoxie. Ce mécanisme est en faveur du processus de métastase décrit ci-dessous (Hanahan et Weinberg 2000).

1.1.1.3.6 Capacité de migration et d'invasion

La formation des métastases est un processus multi-étapes. La Figure 2 décrit les différentes étapes de la cascade métastatique. La tumeur primaire (1) envahit les tissus et les vaisseaux l'avoisinant. Les cellules cancéreuses traversent les barrières mésenchymateuses et épithéliales (2). L'intravasation correspond au passage dans le compartiment intravasculaire des cellules cancéreuses au niveau des vaisseaux nouvellement formés par le mécanisme d'angiogenèse (4). Les cellules cancéreuses sont transportées par la circulation sanguine (5) vers un capillaire où elles vont sortir du compartiment intravasculaire par extravasation (6). Les cellules peuvent soit entrer en dormance (7) soit proliférer au niveau de leur nouveau site pour former des métastases (8). Le processus d'angiogenèse (9) leur permettra de se développer (Geiger et Peeper 2009).

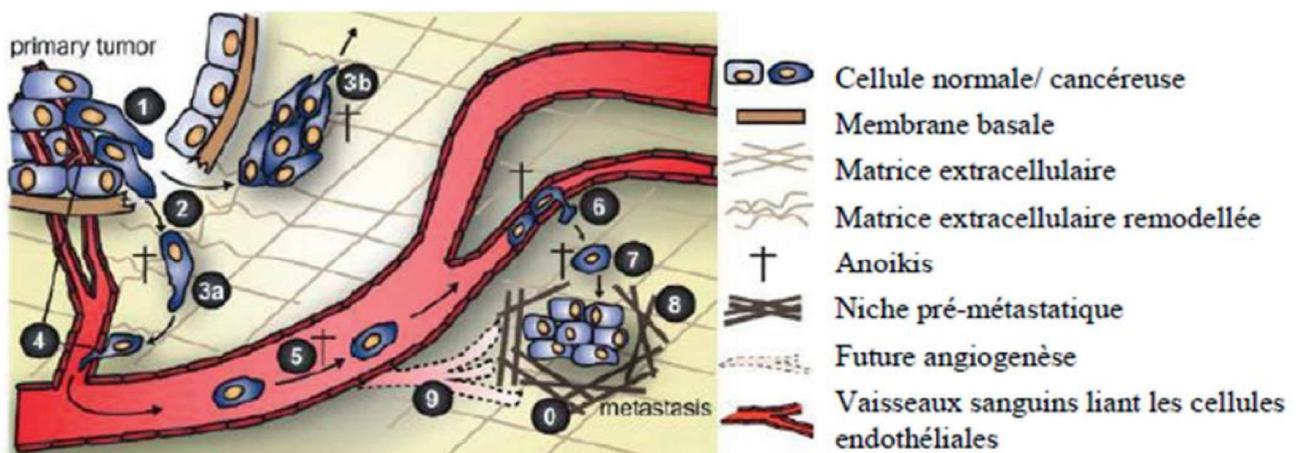


Figure 2 : Cascade métastatique (Mongaret et Sautou 2016; Geiger et Peeper 2009)

I.1.1.3.7 Quatre nouvelles caractéristiques décrites

Les six caractéristiques des cellules cancéreuses décrites en 2000 ont été complétées en 2011 par quatre nouvelles caractéristiques. La Figure 3 présente ces caractéristiques. Nous pouvons observer deux caractéristiques émergentes : la dérégulation du métabolisme et l'échappement au système immunitaire. Et nous pouvons observer deux caractéristiques favorisantes : l'instabilité du génome et les mutations ainsi que l'inflammation (Hanahan et Weinberg 2011).

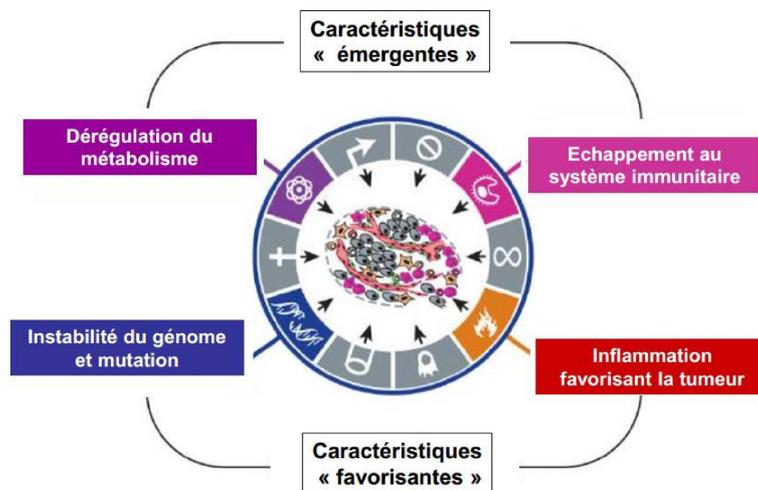


Figure 3 : Les quatre nouvelles caractéristiques décrites (Hanahan et Weinberg 2011)

I.1.1.4 Le cancer : une maladie des gènes

Le cancer est une maladie génétique, des altérations génétiques interviennent dans l'ADN des cellules somatiques. Des agents dits cancérigènes peuvent provoquer des modifications génétiques. Il existe de nombreux agents génotoxiques. Ces agents peuvent être physiques comme les rayons UV et les rayonnements ionisants. Ils peuvent être d'origine endogène, formés au cours du métabolisme cellulaire ou d'origine exogène, apportés dans l'organisme par l'alimentation ou l'air respiré. Les facteurs exogènes sont de deux types : ceux présents dans les aliments et ceux synthétisés par l'homme (produits chimiques). En parallèle de ces phénomènes génétiques nous pouvons retrouver des phénomènes épigénétiques qui ne vont pas modifier la séquence de l'ADN mais sont capables de changer l'expression des gènes (Tubiana 2008).

Il est difficile d'identifier les gènes dont les altérations sont à l'origine d'un cancer. Mais, certains gènes ont été identifiés comme altérés dans de nombreuses tumeurs. Les altérations génétiques et épigénétiques touchent deux classes de gènes en particulier : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur. Ces gènes sont impliqués dans la régulation de fonctions majeures (développement, croissance, homéostasie). Les proto-oncogènes sont des gènes cellulaires susceptibles de devenir suite à une mutation des oncogènes. Les oncogènes sont des gènes cellulaires altérés capables de transformer une cellule normale en une cellule cancéreuse. Ils sont suractivés ou surexprimés dans les cellules cancéreuses (Tubiana 2008).

Les gènes suppresseurs de tumeur peuvent être mutés ou inactivés. La perte de leur fonction peut conduire à la formation de cellules cancéreuses. Les deux allèles du gène doivent être altérés à la différence des oncogènes (Tubiana 2008).

I.1.1.5 Le cancer : une maladie tissulaire

Les tumeurs sont composées des cellules cancéreuses et du stroma cellulaire. Le stroma est un tissu non tumoral qui est composé de nombreux types cellulaires (fibroblastes, cellules immunitaires, cellules endothéliales, matrice extracellulaire). Il sert de charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs. Des altérations peuvent toucher le micro-environnement tissulaire et favoriser la tumorigenèse voire en être à l'origine. Par exemple, des mutations touchant les cellules stromales peuvent être retrouvées (Tubiana 2008).

I.1.1.6 La cancérogenèse : un processus multi-étapes

Une seule mutation ne suffira pas pour engendrer un cancer. La formation d'un cancer est le résultat de la survenue de plusieurs accidents génétiques et épigénétiques indépendants. La cancérogenèse est un processus multi-étapes initié au niveau d'une cellule dite normale. La Figure 4 présente les différentes étapes de la cancérogenèse. La première étape est l'initiation, une cellule subit une lésion au niveau de son ADN. Cette cellule peut soit rentrer en apoptose ou survivre et donner une cellule initiée. La phase de promotion est l'expansion clonale de la cellule initiée qui évolue en une lésion précancéreuse. La dernière phase est la progression de la lésion précancéreuse en une tumeur cancéreuse via le phénomène d'angiogenèse. C'est une image simplifiée de la cancérogenèse, en réalité ce processus est bien plus complexe (Mongaret et Sautou 2016).

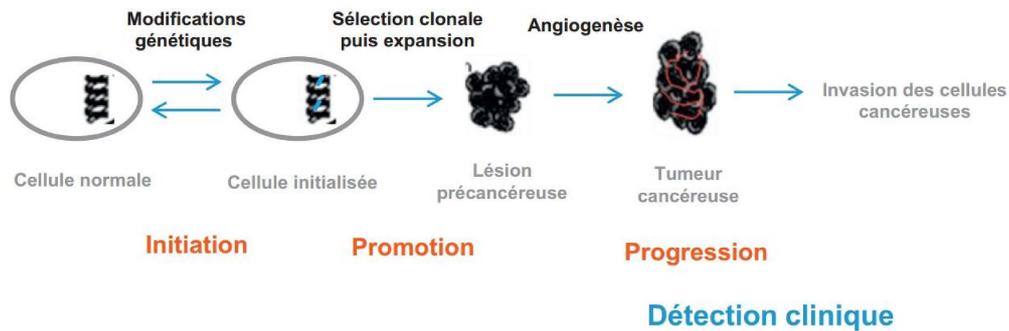


Figure 4 : Les différentes étapes de la cancérogenèse (Mongaret et Sautou 2016)

1.1.1.6.1 Initiation

La phase d'initiation débute avec une altération du génome qui rend la cellule capable de se diviser même en l'absence de signaux de prolifération. On parle de cellule initiée (Mongaret et Sautou 2016).

1.1.1.6.2 Promotion

La phase de promotion est l'expansion clonale de la cellule initiée qui porte la mutation. Les cellules filles porteront aussi la mutation, on parle à ce stade de lésion pré-cancéreuse. Des promoteurs tumoraux (cytokines, facteurs de croissance) sont sécrétés au niveau de l'environnement tumoral ce qui permet aux cellules sélectionnées de proliférer. Elles échappent aux systèmes de contrôle, ce sont des cellules auto-suffisantes (Mongaret et Sautou 2016).

Le micro-environnement de la tumeur joue un rôle clé dans la cancérogenèse. L'angiogenèse intervient à deux étapes, au début du développement tumoral et au niveau de la phase de dissémination. La tumeur va mettre à sa disposition un système vasculaire lui permettant d'importer les nutriments et l'oxygène qui lui sont nécessaires à sa survie, sa croissance et son expansion (Mongaret et Sautou 2016).

I.1.1.6.3 Invasion et progression

La phase de progression correspond à la prolifération des cellules cancéreuses. Ces cellules ont acquis un phénotype plus agressif et invasif qui leur permet de se disséminer. Le processus métastatique est la dissémination des cellules cancéreuses de la tumeur primaire vers d'autres localisations ou organes. On parle de localisation secondaire (Visier 2007).

Ce processus est long et asymptomatique, le seuil de détection est fixé à 1cm ce qui correspond à environ 10^9 cellules (Visier 2007).

I.1.2 Épidémiologie des cancers en France

L'épidémiologie descriptive des cancers permet de documenter l'état des lieux de leur distribution spatiale et temporelle aidant à la compréhension de leur évolution, leur prévention, leur dépistage et d'améliorer l'offre de soin (Astier 2016).

I.1.2.1 Incidence des cancers

Le taux d'incidence est la vitesse d'apparition d'un événement pour une population donnée pendant une période définie. Il est souvent exprimé en nombre de cas par 100 000 ou par million d'habitant (Astier 2016).

Entre 1990 et 2009, l'espérance de vie à la naissance en France a augmenté de 5,4 ans chez l'homme et de 3,8 ans chez la femme. Et entre 1980 et 2012, l'incidence globale des cancers, estimée à partir des départements couverts par un registre des cancers, a grandement augmenté du fait du vieillissement de la population notamment mais aussi du dépistage précoce et de l'augmentation des comportements à risques. Plus récemment, le taux d'incidence tend à se stabiliser (Astier 2016).

On estimait en 2015 l'incidence en France métropolitaine à 385 000 nouveaux cas de cancers tous sexes confondus. Chez l'homme cette incidence a été estimée à 211 000 nouveaux cas. Les trois cancers les plus fréquents étaient le cancer de la prostate (environ 54 000 cas), le cancer du poumon (environ 30 000 cas) et le cancer du côlon-rectum (environ 24 000 cas). L'âge médian au diagnostic était de 68 ans. Chez la femme on estimait à 174 000 nouveaux cas. Les trois cancers les plus fréquents étaient le cancer du sein (environ 54 000 cas), le cancer

du côlon-rectum (environ 20 000 cas) et le cancer du poumon (environ 15 000 cas). L'âge médian au diagnostic était de 67 ans (INCa 2016a).

I.1.2.2 Mortalité des cancers en France

En France, les cancers sont la première cause de mortalité chez les deux sexes depuis 2004 en partie car les autres causes de mortalité ont diminué. Cependant, le taux de mortalité par cancer diminue régulièrement (Astier 2016).

On a comptabilisé 166 220 décès par cancer en France métropolitaine en 2015 avec 94 953 décès chez l'homme et 71 267 décès chez la femme. Le cancer du poumon reste toujours le plus meurtrier chez l'homme (23 638 décès) tandis que c'est le cancer du sein chez la femme (12 229) (Cépidc 2015).

I.1.2.3 Prévalence des cancers en France

La prévalence des cancers en France métropolitaine estimée chez les plus de 15 ans serait de l'ordre de 3 millions en 2008. Le nombre d'hommes de 15 ans et plus en vie ayant eu un cancer au cours de sa vie serait de 1 570 000 et chez la femme 1 412 000. Cela correspondrait à 6,4% de la population masculine de plus de 15 ans et 5,3 % de la population féminine de plus de 15 ans (INCa 2016a).

I.1.3 Stratégies de prise en charge du cancer

La prise en charge thérapeutique des cancers est en constante évolution du fait notamment de la grande progression des connaissances en cancérologie. La prise en charge thérapeutique des cancers repose sur trois catégories de traitements : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux. Ils peuvent être prescrits seuls ou en association, de manière concomitante ou séquentielle. Le traitement peut être curatif ou palliatif et intervenir à des moments différents de la prise en charge. Il peut être néoadjuvant, il intervient en amont du traitement principal dans le but de diminuer la taille de la tumeur. Le traitement adjuvant intervient quant à lui en aval du traitement principal dans le but d'en augmenter son efficacité en éliminant les cellules cancéreuses qui auraient échappé au premier traitement. Ce dernier permet de minimiser la survenue de récurrences locales ou à distance (Estève et Braguer 2016).

I.1.3.1 Chirurgie

La chirurgie est le plus ancien des traitements et celui de référence des tumeurs solides. C'est un traitement locorégional qui vise à extraire la tumeur dans l'espoir d'une guérison. Différents types de chirurgie sont à différencier en fonction de l'importance de l'exérèse. En première intention, la chirurgie à visée curative qui consiste en l'exérèse totale de la tumeur avec une marge de sécurité suffisante des tissus sains environnants. La chirurgie radicale consiste en l'exérèse complète de l'organe atteint et non seulement la tumeur, à la différence de la chirurgie conservatrice qui vise à limiter le traumatisme de l'exérèse. La chirurgie de cytoréduction consiste à diminuer la taille de la tumeur afin d'optimiser la réussite d'un autre traitement. La chirurgie des métastases, quand elle peut être pratiquée, permet d'éliminer les métastases résécables. Enfin, dans certains cas la chirurgie palliative peut être réalisée afin de soulager les douleurs (Estève et Braguer 2016).

I.1.3.2 Radiothérapie

Comme la chirurgie, la technique de radiothérapie est un traitement locorégional. Elle utilise majoritairement les rayonnements ionisants pour éradiquer les cellules cancéreuses. Elle doit épargner au maximum les organes ou tissus avoisinants afin d'éviter la survenue d'effets indésirables. La radiothérapie peut être curative ou palliative et elle peut être pratiquée seule ou en association avec les autres traitements. La radiothérapie curative a pour but d'éliminer définitivement toutes les cellules cancéreuses contenues dans le volume irradié en vue d'une guérison. Le traitement comporte plusieurs séances étalées sur plusieurs semaines. La radiothérapie palliative a pour but de freiner l'évolution d'un cancer incurable. La radiothérapie peut aussi être symptomatique dans le but de soulager un symptôme. Deux techniques sont principalement utilisées. Dans les deux tiers des cas la radiothérapie externe est pratiquée, elle utilise des faisceaux d'irradiation qui traversent la peau pour atteindre la tumeur. La deuxième technique est la curiethérapie, elle consiste à placer des éléments radioactifs directement à l'intérieur de l'organisme au contact de la tumeur. Les sources radioactives peuvent être sous forme solide (= sources scellées) ou sous forme liquide (= sources non scellées) (Laprie et Claude 2017).

I.1.3.3 Traitements médicamenteux

I.1.3.3.1 Chimiothérapie conventionnelle ou cytotoxique

Le mécanisme d'action principal de la chimiothérapie conventionnelle est le blocage de la prolifération des cellules cancéreuses et l'induction de leur mort par apoptose. Plusieurs agents sont utilisés : les alkylants, les inhibiteurs de topoisomérase I et II, les antimétabolites et les poisons du fuseau. Leurs mécanismes d'action seront décrits dans la partie II car de nombreuses molécules sont disponibles par voie orale même si la voie intraveineuse reste majeure (Estève et Braguer 2016).

I.1.3.3.2 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées se différencient des chimiothérapies conventionnelles car elles ciblent les mécanismes moléculaires altérés dans les cellules cancéreuses et responsables de l'oncogenèse, elles sont donc plus spécifiques des cellules cancéreuses. Elles sont représentées par deux classes pharmacologiques principales : les anticorps monoclonaux (qui peuvent également être classés parmi les stratégies d'immunothérapie) et les inhibiteurs de tyrosine kinases. Les anticorps monoclonaux permettent la mort de la cellule cancéreuse de trois façons. Ils peuvent interagir directement à la surface des cellules cancéreuses soit par agonisme soit par antagonisme pour induire sa mort (Anticorps anti-CD20, anti-HER2, anti-EGFR). Ils peuvent entraîner la mort de la cellule cancéreuse par activation du système immunitaire (anticorps anti-CTLA-4). Pour finir les anticorps monoclonaux peuvent cibler le microenvironnement tumoral pour induire la mort de la cellule cancéreuse (anticorps anti-VEGF). Les anticorps monoclonaux sont formulés par voie intraveineuse car ce sont de grosses protéines incapables de traverser les membranes cellulaires et de ce fait uniquement dispensés à l'hôpital. Les inhibiteurs de tyrosine kinases sont pour la plupart formulés par voie orale et sont disponibles dans les pharmacies de ville. Leurs mécanismes d'action seront détaillés dans la partie II (Estève et Braguer 2016).

I.1.3.3.3 Hormonothérapie

L'hormonothérapie vise à inhiber la production ou l'action des hormones responsables de la croissance d'une tumeur. L'hormonothérapie peut être soit suppressive soit additive. L'hormonothérapie suppressive consiste à inhiber la production d'hormones. Ce mécanisme d'action concerne les analogues de la LH-RH, les antagonistes de la LH-RH, les anti-aromatases et les inhibiteurs de la synthèse des androgènes. L'hormonothérapie additive consiste à inhiber l'action des hormones en bloquant les récepteurs hormonaux par compétition. Ce mécanisme d'action concerne les anti-androgènes et les anti-oestrogènes. Les mécanismes d'action des molécules disponibles par voie orale seront détaillés dans la partie II (Estève et Braguer 2016).

I.1.3.3.4 Immunothérapie

L'immunothérapie est une méthode médicamenteuse qui consiste à détruire de façon spécifique les cellules cancéreuses en stimulant les défenses immunitaires. C'est une réaction ciblée et de longue durée. L'immunothérapie est uniquement sous forme intraveineuse et administrée à l'hôpital. Il existe actuellement trois types d'immunothérapie : l'immunothérapie active, l'immunothérapie adoptive et l'immunothérapie passive. L'immunothérapie passive fait intervenir des anticorps monoclonaux qui ciblent la tumeur, ils ont été évoqués ci-dessus dans les thérapies ciblées. L'immunothérapie active peut être spécifique ou non spécifique. L'immunothérapie active spécifique ou vaccination anti-cancer vise à amplifier la réaction immunitaire cellulaire spécifique vis-à-vis d'un antigène tumoral via une vaccination thérapeutique. L'immunothérapie active non spécifique consiste à activer le système immunitaire sans cibler les antigènes tumoraux. Cette dernière utilise des molécules immunostimulantes ou des molécules qui permettent de lever les *checkpoints* inhibiteurs de la réponse immunitaire. Les anticorps bloquant ces points de contrôle inhibiteurs (anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1) sont des molécules très prometteuses en termes d'efficacité. L'immunothérapie adoptive consiste à transférer au patient des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de sa tumeur. L'immunothérapie est en plein essor et vient enrichir l'arsenal thérapeutique des médicaments anticancéreux (Benzaquen et al. 2018).

I.2 Développement de la voie orale dans la prise en charge du cancer

Les traitements médicamenteux du cancer ont longtemps été exclusivement dispensés à l'hôpital par voie intraveineuse. L'essor des thérapies anticancéreuses orales a grandement modifié la prise en charge du patient au profit d'un mode ambulatoire. La voie orale présente de nombreux avantages en termes de qualité de vie pour le patient notamment mais elle présente aussi des inconvénients (Banna et al. 2010).

Nous pouvons voir sur la Figure 5 que le nombre de thérapies anticancéreuses orales ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) a grandement progressé ces dernières années. En quatre ans (2010-2014), 23 nouvelles molécules ont été rendues disponibles per os. Il s'agissait majoritairement des thérapies ciblées, 71% (INCa 2015).

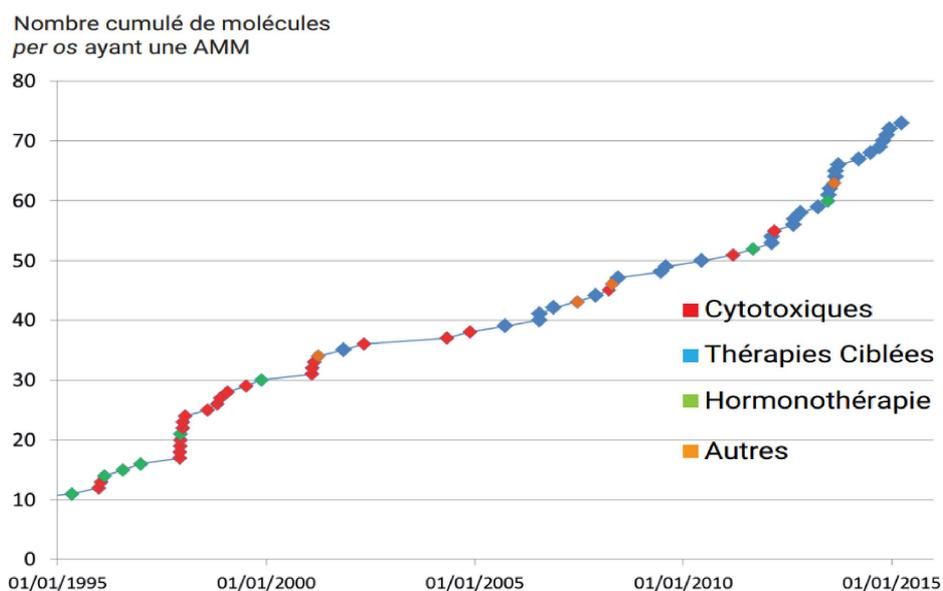


Figure 5 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM (INCa 2015)

En particulier entre 2012 et 2014, une vague d'autorisation de thérapies anticancéreuses orales (principalement des thérapies ciblées) a été observée (Figure 6). Cependant, ces thérapies ne sont pas les seules molécules en plein essor. Sur la Figure 6 nous pouvons voir que durant l'année 2015, il y a eu davantage de traitements injectables qui ont été autorisés que de traitements oraux, 6 contre 5. Une partie de ces molécules injectables sont des immunothérapies et notamment des inhibiteurs du checkpoint (INCa 2016d).

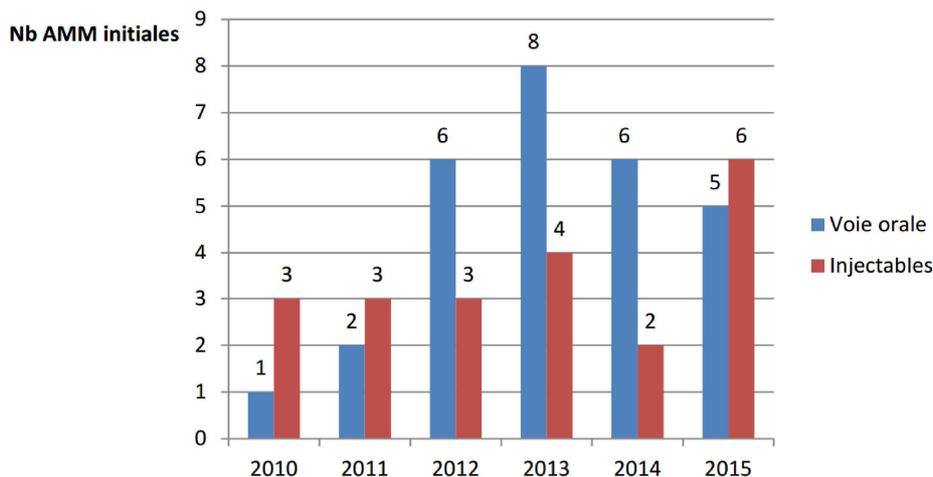


Figure 6 : Comparaison du nombre d'AMM en cancérologie octroyées aux molécules injectables et orales sur la période 2010-2015 (INCa 2016d)

I.2.1 Parcours de soin

Une fois le diagnostic de cancer confirmé par l'examen anatomo-cytopathologique et les analyses biologiques l'oncologue doit en informer le patient. Les dispositifs d'annonce du cancer ont été instaurés en 2005 et permettent aux patients de bénéficier des meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien lors de l'annonce du cancer (INCa 2017).

I.2.1.1 Parcours de soin d'un patient traité par thérapie anticancéreuse orale

Si un traitement anticancéreux systémique par voie orale est discuté lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), une consultation longue de primo-prescription est ensuite réalisée avec le patient. La consultation longue de primo-prescription est réalisée lors d'une consultation médicale externe en ambulatoire dans un établissement de santé titulaire d'une autorisation d'exercer l'activité de traitement du cancer par chimiothérapie. C'est une étape cruciale où l'oncologue évalue avec le patient la faisabilité d'un tel traitement en fournissant au patient et à ses proches toutes les informations concernant le traitement à domicile et son suivi. Le patient bénéficie d'un temps de réflexion s'il le désire avant d'accepter la proposition du traitement. Il peut faire appel à un second avis médical et/ou en parler à son médecin traitant et ses proches. Si le patient accepte, l'oncologue lui présente le traitement. Il lui explique les modalités de prise et l'informe des possibles effets indésirables du traitement. Puis, il lui présente les modalités de suivi du traitement au domicile en lui fournissant un programme personnalisé de soin (PPS). Le volet soin du PPS mentionne le

calendrier prévisionnel de soins et de suivi ainsi que les différents bilans prévus et leur fréquence. Ce programme permet de formaliser la proposition de prise en charge et permet une meilleure coordination entre le secteur hôpital et ville. Une fois que le patient accepte le PPS, l'oncologue rédige la prescription de la thérapie anticancéreuse orale mentionnant la posologie et le plan de prise. Cette ordonnance est remise au patient qui devra la présenter au pharmacien d'officine. Idéalement et quand cela est applicable, une consultation longue avec un infirmier diplômé d'état est planifiée afin de reformuler en détail les informations transmises au patient concernant la prévention et la gestion des effets indésirables notamment. Mais en pratique cette consultation est rarement réalisée. Le patient s'autoadministre son traitement chez lui et renouvelle son traitement à l'officine (INCa 2016e).

Le suivi oncologique permet d'évaluer le traitement et de le renouveler. Durant les consultations de suivi, l'oncologue évalue la réponse au traitement ainsi que la tolérance du patient (INCa 2016e).

I.2.1.2 Parcours de soin d'un patient traité par chimiothérapie injectable

La décision d'une chimiothérapie intraveineuse est aussi discutée lors d'une RCP. L'oncologue informe son patient des traitements proposés et lui remet son PPS établi lors de la RCP dans le cadre d'un dispositif d'annonce au début de la prise en charge (INCa 2017).

La différence entre la chimiothérapie injectable et orale réside dans les délais d'initiation du traitement. Le patient va pouvoir débiter la chimiothérapie orale une fois l'ordonnance remise alors que pour les chimiothérapies intraveineuses, la prescription et la mise en œuvre du traitement sont décalées. Les chimiothérapies intraveineuses demandent une administration spécifique nécessitant l'intervention d'un professionnel de santé. La chimiothérapie intraveineuse se déroule en plusieurs séances en hôpital de jour. Lors de la première séance une consultation avec l'oncologue est obligatoire avant de débiter le traitement. Le médecin donne son accord et le patient est pris en charge par un infirmier qui lui explique le déroulement de la séance. Le traitement est administré le plus souvent par perfusion intraveineuse. Chaque séance est suivie d'une période de repos pour permettre au corps de récupérer. D'une manière générale les protocoles comprennent 4 à 6 cures espacées

de 21 jours étalées sur 3 à 6 mois même si ce schéma peut différer d'une molécule à l'autre. Des examens cliniques et biologiques doivent être réalisés avant chaque nouvelle cure et en fonction de leurs résultats la cure peut être administrée, modifiée ou interrompue (INCa 2017).

I.2.2 Critères de choix de la voie orale

Des analogues oraux aux chimiothérapies conventionnelles ont été développés. Ces molécules ont une activité et une toxicité comparables aux molécules intraveineuses. Mais les anticancéreux par voie orale ne sont pas seulement une alternative à la voie injectable. Les thérapies ciblées sont majoritairement formulées par voie orale et ne possèdent pas d'équivalent injectable (Banna et al. 2010).

I.2.2.1 Avantages

La voie orale a été développée en partie pour améliorer la qualité de vie des patients en leur apportant un confort. Elle offre aussi une alternative aux patients pour qui une chimiothérapie intraveineuse est contre-indiquée (HAS 2015b). La prise en charge ambulatoire permet aussi de faire face au manque de personnel hospitalier en évitant la préparation spécifique du traitement intraveineux et l'intervention de personnel soignant (Findlay et al. 2008).

I.2.2.1.1 Amélioration de la qualité de vie

La voie orale paraît plus confortable car ses effets indésirables sont moins intenses et moins fréquents que ceux de la chimiothérapie injectable. Les thérapies anticancéreuses orales possèdent tout de même des effets indésirables même si elles sont moins agressives (HAS 2015a).

Les thérapies anticancéreuses orales sont faciles d'administration et permettent une prise en charge simplifiée au domicile du patient. Elles offrent aux patients une plus grande autonomie en impactant moins leurs activités quotidiennes et celles de leur entourage. Les thérapies injectables interfèrent énormément dans le quotidien des patients. Les patients passent un temps considérable à se rendre à l'hôpital, à attendre les soins et à les recevoir. Le traitement par voie orale est flexible et permet d'éviter ces déplacements répétés à l'hôpital qui peuvent être contraignants pour les patients notamment quand ils habitent loin. Les patients peuvent

maintenir leurs habitudes de vie, leurs activités voire leur activité professionnelle. De plus, le traitement est facilement accessible. En effet, dans la majorité des cas les patients peuvent s'approvisionner dans n'importe quelle officine ce qui leur permet de s'éloigner de leur domicile (HAS 2015a).

De plus, la voie orale permet d'éviter le recours à une chambre implantable ou à un cathéter central qui nécessitent une anesthésie locale ou générale pour être mis en place. Les risques liés à ces dispositifs à savoir des phlébites, une infection du cathéter et une migration du boîtier sont ainsi évités. De plus, les injections sont douloureuses et source d'anxiété pour les patients. La voie orale offre une alternative pour les patients qui redoutent les injections et le risque infectieux (Findlay et al. 2008).

1.2.2.1.2 Implication du patient dans son traitement

Le patient devient acteur de sa maladie en étant responsable de l'administration de son traitement. Il est de ce fait directement impliqué dans la prise en charge de son cancer. Il est autonome par rapport à la prise de son traitement et son efficacité dépendra en grande partie de son assiduité à le suivre (Benjamin et al. 2012).

1.2.2.1.3 Adaptation du dosage

Cet avantage concerne plus particulièrement les chimiothérapies conventionnelles orales. Elles laissent la possibilité au médecin d'adapter le dosage au cours d'un cycle en fonction de la toxicité. Alors que le traitement ne peut plus être modifié une fois la molécule injectée, le dosage ne pourra être adapté que lors du prochain cycle (Findlay et al. 2008).

1.2.2.2 Inconvénients

La voie orale ne présente pas que des avantages. Les propriétés pharmacologiques des molécules, leurs effets indésirables et l'observance de la thérapie peuvent être des freins pour atteindre une efficacité optimale de la thérapie (Banna et al. 2010).

1.2.2.2.1 Observance

La différence d'administration entre les deux voies doit être prise en compte. Le traitement par voie orale nécessite une plus grande responsabilité pour le patient car il s'auto-administre le traitement. Le patient doit respecter le bon usage des traitements au regard de leur toxicité,

un mésusage du médicament pourrait entraîner une toxicité plus élevée (HAS 2015a). De plus, ce type d'administration ne permet pas aux professionnels de santé de s'assurer de l'observance du traitement. C'est la problématique majeure qu'engendrent les thérapies anticancéreuses orales. En effet, ce problème n'existait pas avec les chimiothérapies intraveineuses du fait de leur administration contrôlée par le personnel hospitalier. C'est d'ailleurs un point essentiel de cette thèse détaillé dans la partie III (Wood 2012).

1.2.2.2 Variation de la biodisponibilité

La biodisponibilité par voie intraveineuse est de 100% alors que différents facteurs vont influencer la biodisponibilité par voie orale. Avec la voie orale, il y a un risque d'absorption incomplète de la molécule, un risque d'effet de premier passage hépatique important et un risque d'interaction avec l'alimentation. Ces éléments peuvent conduire à une efficacité moindre de la molécule. Certaines molécules comme la capecitabine sont des prodrogues qui doivent être activées par un processus enzymatique pour pouvoir agir. Tous ces facteurs sont responsables d'une variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité du médicament (Banna et al. 2010).

Une variation intra-individuelle peut aussi être observée selon le respect des horaires ou des intervalles entre deux prises, le moment de la prise (à distance ou non des repas), ainsi que le respect des doses prescrites (risque de surdosage ou de sous-dosage) (HAS 2015a).

1.2.2.3 Impact sur la relation soignants-soignés

La voie intraveineuse oblige le patient à se déplacer à l'hôpital mais permet un meilleur suivi du traitement. La gestion des effets indésirables en est simplifiée alors que les effets indésirables des thérapies anticancéreuses orales vont survenir au domicile du patient et leur gestion est transférée de l'équipe d'oncologie au patient. Ce transfert de responsabilité pouvant être difficile à gérer pour certains patients dont l'état de santé est dégradé et qui n'ont pas de proches pour les aider. Les relations et la communication entre les soignants et les soignés diminuent ce qui peut s'accompagner d'un sentiment de solitude pour le patient. Les professionnels de ville, généraliste, pharmacien et infirmier ont un rôle majeur d'accompagnateur à jouer auprès de ces patients (HAS 2015a).

I.2.2.3 Point de vue des patients

Les patients manifestent une préférence en faveur de la voie orale. Environ huit patients sur dix selon les études expriment préférer recevoir leur thérapie anticancéreuse par voie orale plutôt que par voie intraveineuse. Ce souhait est encore plus fort pour les patients ayant eu une expérience antérieure négative avec la voie intraveineuse. Cependant, les patients attachent de l'importance à certaines conditions comme une efficacité comparable à la chimiothérapie injectable et les effets indésirables ne doivent pas être plus graves que ceux attendus avec la voie intraveineuse. La chimiothérapie orale est de ce fait mieux acceptée par les patients car elle préserve leur qualité de vie (Pfeiffer et al. 2006).

Cependant, une minorité de patients préfère tout de même les thérapies par voie intraveineuse car ils pensent qu'elles sont plus efficaces et que les traitements oraux sont prescrits en dernier recours. De plus, le contexte hospitalier leur apporte un sentiment de sécurité car ils ont une administration contrôlée de la thérapie et un suivi régulier par des professionnels de santé. Les traitements intraveineux leur permettent de garder une certaine proximité rassurante auprès de l'équipe médicale (Wood 2012).

II. LES THÉRAPIES ANTICANCÉREUSES ORALES DISPONIBLES À L'OFFICINE

II.1 Introduction

Un certain nombre de thérapies anticancéreuses sont disponibles par voie orale. En 2016, 77 thérapies anticancéreuses orales disposaient d'une AMM. Nous pouvons voir sur la Figure 7 que les thérapies ciblées sont majoritaires sur le marché (39%) avec 30 molécules suivies des chimiothérapies cytotoxiques (38%) avec 29 molécules. Cependant, l'hormonothérapie dispose de moins de molécules (18%), seulement 14 (INCa 2016d).

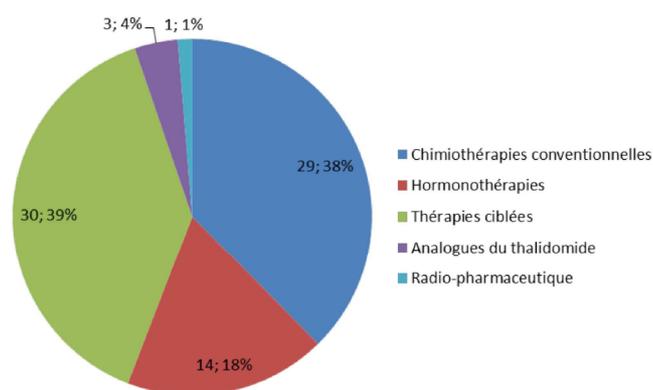


Figure 7 : Répartition des thérapies anticancéreuses orales (INCa 2016d)

Toutes les molécules disponibles par voie orale ne seront pas disponibles à l'officine. Nous pouvons voir sur la Figure 8 que 100 % de l'hormonothérapie est dispensée en ville contre 40 à 50% des thérapies ciblées et seulement 25% des chimiothérapies conventionnelles. L'immunothérapie est quasi exclusivement dispensée à l'hôpital, elle ne sera donc pas abordée dans cette partie (INCa 2016b).

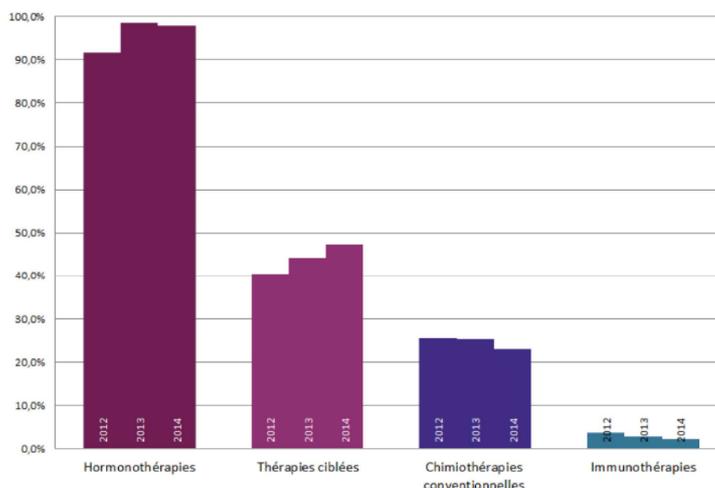


Figure 8 : Pourcentage des ventes réalisées en ville par classe pharmacologique en boîtes (INCa 2016b)

Toutes les thérapies abordées dans cette partie sont administrables par voie orale et disponibles dans les pharmacies de ville. La dispensation est majoritairement réalisée en officine, moins d'une dizaine de thérapies anticancéreuses orales ne sont disponibles qu'en rétrocession à l'hôpital. L'hormonothérapie du cancer du sein et de la prostate est inscrite dans le quotidien du pharmacien d'officine car elle occupe une place majeure dans ces cancers et exclusivement dispensée en officine. Les thérapies ciblées sont de plus en plus prescrites et disponibles dans les pharmacies de ville. Les pharmaciens d'officine vont donc être de plus en

plus confrontés à leur dispensation. Concernant les chimiothérapies conventionnelles, la voie intraveineuse reste le standard de ces thérapies même si la voie orale a été développée (INCa 2016d).

II.2 Chimiothérapies conventionnelles

Les chimiothérapies conventionnelles orales disponibles à l'officine existent aussi sous forme intraveineuse à l'hôpital. Ce ne sont généralement pas des molécules de découverte récente. L'innovation a été la formulation de la voie orale avec les avantages qui en émanent comme mentionnés dans la partie I. Les chimiothérapies conventionnelles vont être classées selon leur mécanisme d'action sur la Figure 9. Les antimétabolites vont cibler les constituants de l'ADN, les agents alkylants vont directement agir avec l'ADN, les poisons du fuseau vont cibler les microtubules. Une autre classe non représentée sur cette figure est les inhibiteurs des topoisomérases, ces molécules vont cibler des enzymes qui interviennent dans la réplication et la duplication de l'ADN (Caruba et al. 2015).

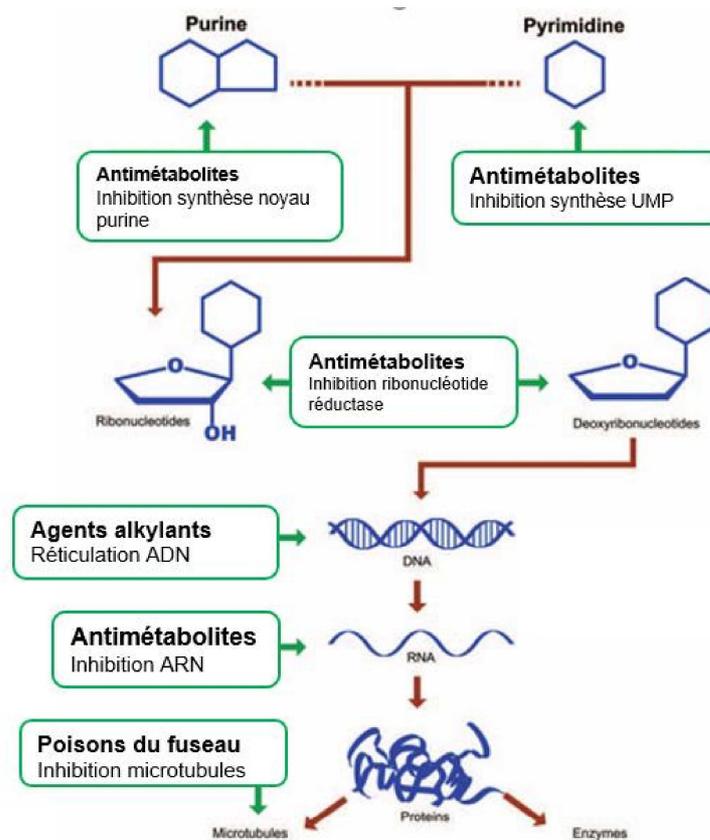


Figure 9 : Mécanisme d'action des chimiothérapies conventionnelles (Connor et McDiarmid 2006)

II.2.1 Les alkylants

Les alkylants sont les plus anciennes thérapies anticancéreuses. Ce sont des agents qui forment des adduits covalents avec l'ADN (Abid et al. 2007). Les alkylants réalisent une alkylation des bases hétérocycliques de l'ADN sur des sites particuliers : L'oxygène en position 6 de la guanine (O6), l'azote en position 7 de la guanine (N7), l'azote en position 3 de la cytosine (N3) et l'azote en position 1 de l'adénine (N1). Cette liaison covalente ne peut être réparée qu'après excision des bases et resynthèse de l'ADN. Les agents alkylants peuvent être monofonctionnels ou plurifonctionnels (le plus souvent bifonctionnels) selon leur nombre de sites réactifs capables d'engendrer une réaction d'alkylation. Les alkylants monofonctionnels réalisent une seule réaction d'alkylation. Les alkylants bifonctionnels peuvent se fixer sur deux atomes potentiels, ils sont plus efficaces car ils forment des ponts intra ou inter-caténaires qui empêchent l'ouverture de la double hélice de l'ADN lors de la transcription ou de la réplication (Soria et al. 2010).

Nous pouvons nous demander si l'alkylation seule est suffisante pour engendrer l'apoptose cellulaire. Il faut dans ce cas que les lésions occasionnées par ces agents ne soient pas réparées. Par ailleurs, les agents alkylants de par leur structure et donc leur mécanisme d'action sont des agents cancérogènes. Ils vont s'attaquer globalement à l'ADN sans cibler les cellules cancéreuses d'où leur cytotoxicité (J. Robert 2015).

Le caractère mutagène des lésions est constaté lorsque les adduits engendrés par la réaction d'alkylation sont chimiquement stables et touchent les atomes impliqués dans l'appariement des bases. La stabilité des adduits formés peut avoir des conséquences importantes. Elle varie en fonction de l'atome impliqué (azote ou oxygène) et de la base touchée. La génotoxicité va être liée à une erreur de correction de ces lésions par le système de réparation de l'ADN. La base endommagée est conservée dans l'ADN nouvellement répliqué (J. Robert 2015).

Dans le Tableau 1, nous retrouvons les agents alkylants disponibles par voie orale à l'officine avec leurs indications et leur mode d'administration. Parmi les agents alkylants nous avons le groupe des moutardes à l'azote. Ce sont des molécules bifonctionnelles anciennes comprenant le chlorambucile, le melphalan et l'estramustine. Leur mécanisme d'action est basé sur la formation d'un ion aziridinium qui va alkyler les bases de l'ADN et ainsi inhiber la

réplication de l'ADN (OMEDIT Haute Normandie 2016c). Le cyclophosphamide appartient au groupe des oxazaphosphorines. Ces dernières ont été développées pour améliorer la stabilité et réduire la toxicité des moutardes à l'azote. D'autres alkylants sont aussi disponibles par voie orale : la procarbazine, le busulfan et le pipobroman (J. Robert 2015).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Chlorambucil CHLORAMINOPHENE®	Leucémie lymphoïde chronique Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens Glomérulonéphrites chroniques	Une prise par jour à jeun le matin
Cyclophosphamide ENDOXAN®	Adénocarcinome mammaire métastatique en traitement adjuvant Cancers ovariens, cancers bronchiques à petites cellules, séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, cancers de la vessie, sarcomes, neuroblastomes, lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, myélomes multiples, Leucémie aigüe lymphoïde	Une prise par jour le matin
Melphalan ALKERAN®	Myélome multiple Adénocarcinome ovarien dans les stades avancés Carcinome du sein en complément de la chirurgie	Plusieurs fois par jours, 15 à 30 min avant les repas. Se conserve entre +2 et +8°C
Estramustine ESTRACYT®	Traitement des cancers prostatiques hormonorésistants après échec d'un premier traitement	Au moins une heure avant ou deux heures après les repas matin et soir
Procarbazine NATULAN®	Maladie de hodgkin Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales Cancers du poumon à petites cellules Tumeurs cérébrales	Au cours ou en dehors des repas
Busulfan MYLERAN®	Leucémie myéloïde chronique (LMC) en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements	Au cours ou en dehors des repas
Pipobroman VERCYTE®	Polycythémie vraie (maladie de Vaquez)	Au cours ou en dehors des repas

Tableau 1 : Agents alkylants (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.2.2 Antimétabolites

Le mécanisme d'action des antimétabolites repose sur l'inhibition de la synthèse des constituants de l'ADN. Ils sont répartis en deux sous-classes. Premièrement, les inhibiteurs d'enzymes nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN dont font partis les antifolates. Deuxièmement, les analogues des bases de l'ADN, nucléosides ou nucléotides dont font partis les analogues des purines et des pyrimidines (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

II.2.2.1 Analogues des folates

Les folates sont des molécules essentielles à la synthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques en tant que donneur de radicaux monocarbonés. Ils sont indispensables à la synthèse de l'ADN et à la division cellulaire. Pour avoir une action, les folates doivent être réduits en tétrahydrofolates (FH4) par la dihydrofolate réductase (DHFR) (J. Robert 2015).

Le méthotrexate possède une analogie structurale avec l'acide folique. Il a une affinité supérieure aux folates pour la DHFR. Il agit par inhibition compétitive de la DHFR. La cellule se retrouve en carence de FH4 ce qui conduit à l'interruption de la synthèse de l'ADN (J. Robert 2015).

Dans le Tableau 2, nous retrouvons le seul analogue des folates disponible par voie orale, le méthotrexate. Il est indiqué dans le traitement d'entretien des leucémies aigües lymphoblastiques. La posologie usuelle est de 10 à 15 mg/m² en une prise par semaine. Il est recommandé d'écrire sur l'ordonnance le jour de la semaine où le méthotrexate est administré. Une supplémentation en acide folique, à un dosage supérieur à 5 mg par semaine est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate. La prise de l'acide folique doit être un jour différent de la prise du méthotrexate (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécule	Indication	Mode d'administration
Méthotrexate METHOTREXATE®	Leucémies aigües lymphoblastiques	Une prise unique par semaine

Tableau 2 : Analogues des folates (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.2.2.2 Analogues des purines

Les analogues des purines possèdent des structures proches de l'adénine et de la guanine. Ils inhibent la biosynthèse des nucléotides et les remplacent dans la chaîne nucléotidique de l'ADN, ce qui conduit à l'apoptose de la cellule. Le Tableau 3 présente les indications et le mode d'administration des deux analogues de purines disponibles à l'officine, la mercaptopurine et la fludarabine (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Mercaptopurine PURINETHOL®	Leucémies aiguës lymphoblastiques Leucémies aiguës myéloblastiques Leucémies myéloïdes chroniques	Une prise par jour 15 à 30 min avant un repas. Existe en comprimé et en suspension buvable pour les enfants.
Fludarabine FLUDARA®	Leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B	Au cours ou en dehors des repas.

Tableau 3 : Analogues des purines (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.2.2.3 Analogues des pyrimidines

Les analogues des pyrimidines sont des analogues à la thymine, cytosine, uracile ou des nucléosides qui les contiennent. Ils bloquent la synthèse de l'ADN en se substituant à ses composants (J. Robert 2015).

Le Tableau 4 présente la capécitabine, seul analogue pyrimidique disponible par voie orale à l'officine. C'est une prodrogue du fluorouracile (5-FU) qui présente le même mécanisme d'action. Le 5-FU est un analogue de l'uracile, il inhibe la thymidylate synthétase, enzyme qui réalise la transformation de l'uracile en thymine. La cellule est carencée en thymine ce qui conduit à un arrêt de la réplication de l'ADN et donc à l'apoptose cellulaire. Le 5-FU va également être incorporé à la place de l'uracile dans l'ARN ribosomal et l'ARN messager conduisant à des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécule	Indications	Mode d'administration
Capécitabine XELODA®	Cancer du côlon de stade III Cancer colorectal métastatique Cancer du sein avancé Cancer gastrique avancé	Deux prises par jour matin et soir avec un intervalle de 12h. Dans les 30 min suivant le petit déjeuner et le dîner.

Tableau 4 : Analogue des pyrimidines (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.2.2.4 Autres antimétabolites

La ribonucléotide réductase permet la transformation des riboses en désoxyribose. Son action s'exerce principalement sur la moelle osseuse. L'hydroxycarbamide est un antimétabolite inhibant la synthèse de l'ADN par inhibition de cette enzyme (Tableau 5). L'anagrélide est utilisé pour réduire le nombre de plaquettes trop élevé chez les patients atteints de thrombocytémies essentielles (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Anagrélide XAGRID®	Thrombocytémies essentielles	Deux prises par jour au cours ou en dehors des repas.
Hydroxycarbamide HYDREA®	Leucémies myéloïdes chroniques Splénomégalie myéloïde Myélofibroses	Plusieurs prises par jour au cours ou en dehors des repas. Possibilité de disperser les comprimés dans de l'eau.

Tableau 5 : Autres antimétabolites disponibles à l'officine (OMEDIT Haute Normandie 2016a)

II.2.3 Les inhibiteurs des topoisomérases

Il existe deux topoisomérases aux structures et aux mécanismes d'action différents mais qui vont être complémentaires. Ce sont des enzymes qui interviennent dans la formation/déformation de la structure super-enroulée de l'ADN. Elles déroulent l'ADN et le coupent de manière transitoire pour faciliter sa détorsion, ce qui est nécessaire pour réaliser sa transcription et sa réplication. Ce mécanisme permet le passage des polymérases qui est indispensable pour la réplication de l'ADN (Soria et al. 2010).

La topoisomérase I coupe transitoirement un seul des deux brins de la double hélice d'ADN puis transfère l'autre brin au travers de la coupure avant de les relier. Alors que la topoisomérase II coupe transitoirement les deux brins de l'ADN ce qui permet le passage d'un autre segment de l'ADN dans l'ouverture puis relie les deux brin (J. Robert 2015).

Les inhibiteurs des topoisomérases I et II vont empêcher la religature de l'ADN après son clivage par stabilisation du complexe covalent topoisomérase-ADN, ce qui conduit à l'arrêt de la réplication et donc à l'apoptose de la cellule (Goldwasser 2007).

Le Tableau 6 présente les trois inhibiteurs de topoisomérases par voie orale disponibles à l'officine. Le topotécan est un inhibiteur de la topoisomérase I, l'étoposide est un inhibiteur de la topoisomérase II et l'idarubicine est un antibiotique cytotoxique faisant partie de la famille des anthracyclines capable d'interagir avec la topoisomérase II (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Topotécan HYCANTIN®	En monothérapie dans le cancer du poumon à petites cellules en rechute	Une prise par jour au cours ou en dehors des repas. Se conserve entre +2 et + 8°C.
Idarubicine ZAVEDOS®	Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire	Une prise par jour au cours d'un repas léger.
Etoposide CELLTOP®	Carcinomes embryonnaires du testicule Cancers bronchiques à petites cellules Choriocarcinomes placentaires Cancers du sein antérieurement traités Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens Leucémies aiguës	Le fractionnement en faibles doses à prendre en 2 à 3 prises est préféré pour éviter les pics de concentration sanguins.

Tableau 6 : Inhibiteurs de topoisomérases (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.2.4 Poisons du fuseau

Le fuseau mitotique permet la migration des chromosomes lors de la division cellulaire. Il est constitué de microtubules qui forment un fuseau entre les pôles opposés de la cellule. Chaque microtubule contient treize protofilaments qui lui donnent une structure cylindrique. Les microtubules permettent le déplacement polaire des chromosomes lors de la mitose. Les poisons du fuseau interagissent avec la tubuline et les microtubules, ils inhibent ainsi la mitose par liaisons aux microtubules empêchant soit leur construction ou leur déconstruction. Le cycle cellulaire s'arrête par blocage de la mitose (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

Le Tableau 7 présente la vinorelbine, seul poison du fuseau disponible par voie orale. C'est un cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes, qui au niveau moléculaire bloque la mitose provoquant ainsi l'apoptose de la cellule (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécule	Indications	Mode d'administration
Vinorelbine NAVELBINE ORAL®	Cancer du poumon non à petites cellules Cancer du sein métastatique	Une prise unique par semaine à jour fixe après un repas léger. Se conserve entre +2 et +8°C.

Tableau 7 : Poison du fuseau (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.2.5 Autres chimiothérapies conventionnelles

Le bexarotène (Tableau 8) est un rétinoïde qui se lie de façon sélective aux récepteurs rétinoïdes. Ces récepteurs sont impliqués dans la régulation de la différenciation, la prolifération cellulaire et l'apoptose (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

L'olaparib (Tableau 8) est disponible depuis 2014 en rétrocession à l'hôpital puis maintenant en officine de ville. C'est un inhibiteur des poly-(ADP-ribose) polymérase humaines : PARP-1, PARP-2 et PARP-3. Ce sont des enzymes nécessaires à la réparation des cassures de l'ADN. L'olaparib se lie au site actif d'une PARP elle-même liée à l'ADN, empêchant la dissociation de la PARP ce qui bloque le processus de réparation et la cellule finit par entrer en apoptose. C'est une option thérapeutique dans le traitement d'entretien de certaines patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Les patientes doivent avoir le gène de prédestination du cancer du sein (BRCA) muté afin d'être éligibles au traitement. Aucune autre molécule commercialisée en France ne possède une action similaire (Le moniteur des pharmacies 2018a).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Bexarotène TARGRETIN®	Manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes de l'adulte au stade avancé	Une prise par jour au cours d'un repas à heure fixe.
Olaparib LYNPARA®	Cancer de l'ovaire	8 gélules matin et soir, à distance des repas.

Tableau 8 : Autres chimiothérapies conventionnelles disponibles à l'officine (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.2.6 Effets indésirables des chimiothérapies conventionnelles

Les chimiothérapies conventionnelles ne possèdent pas une action spécifique sur les cellules tumorales. Elles ont une toxicité générale, elles sont toxiques aussi bien pour les cellules tumorales que les saines. Mais il existe un différentiel entre les cellules « normales » et les cellules cancéreuses. Le système de réparation de l'ADN des cellules cancéreuses est moins effectif que le système de réparation des cellules saines. La toxicité aiguë touche les cellules à division rapide, c'est-à-dire les cellules stomacales, les cellules sanguines, les phanères, la peau et les cellules sexuelles (Soria et al. 2010).

II.2.6.1 Toxicité hématologique

La toxicité hématologique est la plus fréquente. La majorité des chimiothérapies conventionnelles peuvent l'engendrer car les cellules de la moelle osseuse sont particulièrement sensibles à leur action cytotoxique. On remarque une destruction des cellules souches hématopoïétiques en cours de différenciation en hématies, leucocytes et plaquettes. Cette toxicité peut concerner une atteinte plus ou moins sévère de chaque lignée

sanguine pouvant aller jusqu'à la pancytopénie (leucopénie, anémie et thrombopénie) mais elle est réversible à l'arrêt du traitement (Demoré et al. 2016).

II.2.6.1.1 Anémie

L'anémie est une diminution anormale de la concentration de l'hémoglobine dans le sang en dessous de 13g/dl chez l'homme et 12 g/dl chez la femme. Elle est considérée comme grave en dessous de 10 g/dl (Vuillet-A-Ciles et al. 2014). Un des symptômes le plus fréquent de l'anémie est la fatigue. Cependant, la fatigue est un symptôme fréquemment retrouvé chez les patients atteints de cancer car la maladie elle-même l'engendre (Bauvet et al 2008).

II.2.6.1.2 Leucopénie

La leucopénie est une diminution du nombre de leucocytes du sang à moins de 4 000/mm³ de sang. En cas de leucopénie, il existe un risque accru d'infections mycotiques, virales ou bactériennes (Vuillet-A-Ciles et al. 2014). La neutropénie est un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 500/mm³. Elle peut être très grave en dessous de 1 000/mm³ et le risque infectieux accru (Demoré et al. 2016).

II.2.6.1.3 Thrombopénie

La thrombopénie est une chute du taux de plaquettes sanguines à moins de 150 000/mm³. Il y a un risque d'hémorragie en dessous de 80 000/mm³ et ce dernier est majeur en dessous de 50 000/mm³ (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

II.2.6.2 Toxicité digestive

II.2.6.2.1 Nausées et vomissements

Leur fréquence et leur gravité dépendent de la molécule et de son dosage en lien avec une libération importante de sérotonine. La majorité des molécules cytotoxiques engendrent des nausées et des vomissements. Les molécules les plus émétisantes sont : le cyclophosphamide, la procarbazine, la vinorelbine, le topotécan et la capécitabine (Vuillet-A-Ciles et al 2014).

Les nausées et les vomissements sont classés en fonction de leur gravité (Demoré et al. 2016):

- Grade 1 : Nausées
- Grade 2 : Vomissements transitoires
- Grade 3 : Vomissements nécessitant un traitement
- Grade 4 : Vomissements nécessitant un traitement antiémétique
- Grade 5 : Vomissements incoercibles

II.2.6.2.2 Diarrhées

Certains cytotoxiques vont détruire les cellules de la muqueuse intestinale ou stimuler le péristaltisme générant des diarrhées. Mais, les diarrhées peuvent aussi être d'origine infectieuse du fait de l'immunodépression (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

Les diarrhées sont classées en fonction de leur gravité (Demoré et al. 2016) :

- Grade 0 : pas de diarrhée
- Grade 1 : Passagère, inférieure à 2 par jour
- Grade 2 : Tolérable, supérieure à 2 par jour
- Grade 3 : Intolérable, nécessitant un traitement
- Grade 4 : Déshydratation, diarrhée hémorragique

Les diarrhées sont fréquentes avec les cytotoxiques. Les molécules qui en engendrent le plus sont la capécitabine, le topotécan, la fludarabine et l'idarubicine (Demoré et al. 2016).

II.2.6.2.3 Constipation

La constipation est présente avec les molécules qui ralentissent l'activité des intestins. Le symptôme peut aller d'une simple gêne à l'occlusion. La constipation est le plus souvent rencontrée avec la vinorelbine (InfoCancer 2016).

II.2.6.2.4 Mucite

Une mucite est une inflammation de la muqueuse de la cavité buccale. Elle se caractérise par un érythème de la muqueuse associé à une sensation de brûlure et l'apparition d'ulcérations très douloureuses. Les cellules de la muqueuse buccale se divisent rapidement, elles sont donc sensibles aux cytotoxiques (Soria et al. 2010).

Les mucites sont classées en fonction de leur gravité (Demoré et al. 2016):

- Grade 0 : Pas de modification
- Grade 1 : Erythème
- Grade 2 : Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides
- Grade 3 : Ulcères nécessitant une alimentation liquide
- Grade 4 : Alimentation impossible

Les mucites sont le plus souvent associées à la prise de l'étoposide, de la capécitabine, de l'hydroxycarbamide et du topotécan (Demoré et al. 2016).

II.2.6.3 Toxicité cutanée et des phanères

II.2.6.3.1 Syndrome main-pied

Ce syndrome peut être très handicapant, il touche la paume des mains et la plante des pieds. Il provoque rougeurs, engourdissements et fourmillements ainsi qu'un dessèchement de la peau pouvant aller jusqu'à l'apparition de crevasses. Ce syndrome peut être très douloureux au point de rendre la marche et l'usage des mains impossible. Il est le plus souvent rencontré avec la capécitabine et l'idarubicine (Lokiec 2007).

Le syndrome main-pied est classé selon sa gravité (Demoré et al. 2016):

- Grade 0 : Pas de modification
- Grade 1 : Erythème
- Grade 2 : Desquamation sèche, vésicules, prurit
- Grade 3 : Desquamation humide, ulcération
- Grade 4 : Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale

II.2.6.3.2 Alopécie

L'alopécie correspond à l'accélération de la chute des cheveux ou d'autres poils tels que les cils, les sourcils, les poils des aisselles ou du pubis. Elle est fréquente sous traitement par chimiothérapie conventionnelle car les cellules des bulbes pileux ont une division très rapide et sont donc sensibles à ces agents. Ce phénomène peut être total ou partiel et est réversible à l'arrêt du traitement. L'alopécie apparaît généralement au bout de 10 jours de traitement

avec un pic maximal au bout de 1 à 2 mois. Les cheveux repoussent 6 à 8 semaines suite à l'arrêt du traitement mais leur aspect peut être modifié (couleur ou texture). Le degré d'alopécie varie selon la molécule utilisée et la dose administrée. Elle reste rare avec les formes orales, seule l'idarubicine peut entraîner une alopécie totale (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

II.2.6.3.3 Onychose

Un arrêt de la pousse des ongles, l'apparition de stries et une modification de leur coloration peuvent être observés avec certains agents cytotoxiques (Soria et al. 2010).

II.2.6.4 Toxicité cardiaque

La toxicité cardiaque reste assez rare, elle peut être aiguë ou chronique. La toxicité aiguë se manifeste par des modifications asymptomatiques de l'ECG, un angor et exceptionnellement un infarctus du myocarde. Il est nécessaire de surveiller l'ECG et de doser les enzymes cardiaques régulièrement durant le traitement. La toxicité chronique est spécifique des anthracyclines, elle est cumulative et apparaît à la suite de la toxicité aiguë. Elle se manifeste plus particulièrement par une insuffisance cardiaque. La seule anthracycline disponible par voie orale est l'idarubicine (ECHE-GASS Audrey 2017).

II.2.6.5 Toxicité pulmonaire

La toxicité pulmonaire est due à l'accumulation du principe actif, c'est une toxicité chronique. Elle se manifeste par une pneumopathie interstitielle pouvant aller jusqu'à la fibrose pulmonaire. Cette toxicité peut être retrouvée avec le cyclophosphamide, le chlorambucil et le busulfan (ECHE-GASS Audrey 2017).

II.2.6.6 Toxicité neurologique

La toxicité neurologique peut être centrale ou périphérique. Au niveau périphérique, certaines chimiothérapies peuvent engendrer une polynévrite. C'est une détérioration des terminaisons nerveuses qui provoque des fourmillements, des picotements et une diminution de la sensibilité cutanée des mains et des pieds. La destruction est en général temporaire mais elle peut laisser des séquelles définitives, avec une récupération incomplète. Nous pouvons retrouver ces phénomènes avec la vinorelbine par exemple. La neurotoxicité centrale est

responsable de convulsions, de confusions et de somnolences. Les molécules les plus souvent concernées sont les antimétabolites comme le méthotrexate (Demoré et al. 2016).

II.2.6.7 Toxicité gonadique et fœtale

Les chimiothérapies conventionnelles sont toxiques pour les cellules germinales. Chez la femme, elle peut se traduire par un arrêt des règles momentanément ou prolongé et une ménopause prématurée. Chez l'homme on peut retrouver une diminution de la production de sperme. Ces troubles se traduisent par une hypofertilité pouvant aller jusqu'à l'infertilité. La majorité des cytotoxiques sont tératogènes (ECHE-GASS Audrey 2017).

II.2.6.8 Second cancer

Les chimiothérapies conventionnelles ont des propriétés mutagènes, cancérigènes et immunosuppressives. Ils peuvent induire par leurs propriétés des cancers secondaires indépendant du cancer d'origine. Ce sont le plus souvent des cancers hématologiques mais toutes les localisations sont possibles. Les agents alkylants et les inhibiteurs de topoisomères II peuvent induire des leucémies secondaires. C'est une toxicité chronique due à l'accumulation du principe actif (Demoré et al. 2016).

II.3 Les thérapies ciblées disponibles à l'officine

Les premières thérapies ciblées sont apparues sur le marché dans les années 2000. Elles visent spécifiquement les mécanismes de cancérogenèse et de dissémination des cellules cancéreuses. Les progrès dans la connaissance de ces mécanismes ont en effet permis d'identifier des cibles d'inhibition pertinentes (INCa 2016b). Elles doivent réaliser l'inhibition des mécanismes de l'oncogenèse avec une spécificité pour les cellules cancéreuses ou leur environnement (Labrosse et al. 2007).

Les thérapies ciblées se différencient des chimiothérapies conventionnelles par une prise au long cours, les patients pouvant être sous traitement pendant plusieurs années. Elles sont arrêtées seulement si la maladie progresse ou si le patient est intolérant à la thérapie. De plus, contrairement aux chimiothérapies conventionnelles, les thérapies ciblées sont majoritairement administrées par voie orale, 33 thérapies sur 43 sont per os (INCa 2016b).

Les tyrosine kinases sont des enzymes qui transfèrent un groupement phosphate de l'ATP vers une protéine effectrice. Deux types de kinases sont répartis selon leur localisation cellulaire : des récepteurs ou protéines transmembranaires et des protéines intra-cytoplasmiques. Ces kinases jouent un rôle important dans les processus de transduction des signaux intracellulaires. Elles participent à la prolifération, la survie, la migration et la différenciation cellulaire. Elles sont aussi bien impliquées dans la prolifération cellulaire normale que maligne. Il a été mis en évidence une augmentation de l'activité tyrosine kinase dans les cellules cancéreuses. En effet, 51 des 90 tyrosine kinases de l'organisme ont été mises en cause dans un processus de cancérisation. Soit par un mécanisme de mutation, par une sous ou une surexpression de la tyrosine kinase. Le dysfonctionnement de certaines tyrosine kinases peut servir de marqueur pronostique chez les patients atteints de cancer, en indiquant l'aspect agressif du cancer mais aussi de marqueur prédictif d'une réponse à la thérapie (Hantraye et al. 2015).

La Figure 10 présente les différents mécanismes d'action des thérapies ciblées. Les anticorps monoclonaux sont uniquement administrés en intraveineux à l'hôpital. Ils visent une cible précise à la surface de la cellule. Les thérapies ciblées disponibles à l'officine peuvent être réparties en trois familles. Premièrement, les inhibiteurs de tyrosine kinases qui vont soit inhiber les récepteurs tyrosine kinases, soit inhiber les tyrosine kinases cytoplasmiques. Deuxièmement, les anti-angiogéniques qui ne vont pas directement agir sur la cellule cancéreuse mais sur son environnement en bloquant l'angiogenèse tumorale. Puis, les inhibiteurs de la voie Hedgehog qui sont uniquement représentés par le vismodégib, seul commercialisé (Divanon 2018).

Dix-huit localisations tumorales sont concernées par les thérapies ciblées dont les localisations les plus répandues sont le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du rein, les hémopathies malignes, les mélanomes et le cancer du sein. La majorité des thérapies ciblées concerne un seul type de cancer mais certaines molécules sont actives dans plusieurs types de cancers. Ceci s'explique par le fait qu'une molécule peut inhiber des mécanismes d'oncogenèse qui sont communs à différents cancers ou qu'une molécule peut agir sur différents mécanismes d'oncogenèse (INCa 2016b).

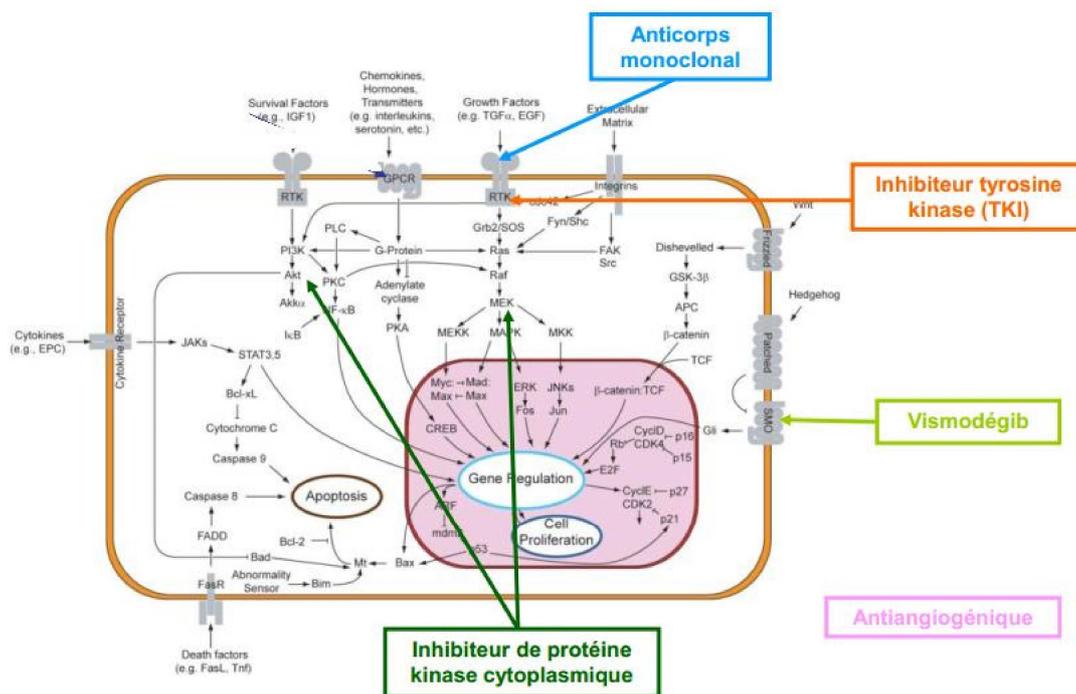


Figure 10 : Mécanisme d'action des thérapies ciblées (Divanon 2018)

La majorité des thérapies ciblées sont employées en monothérapie (62%). Dans la stratégie thérapeutique, plus de la moitié sont utilisées en première ligne chez les patients atteints d'hémopathie ou d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique. Dans certaines atteintes comme la leucémie myéloïde chronique et le cancer du rein la stratégie thérapeutique repose essentiellement sur les thérapies ciblées (INCa 2016d).

En cas d'échec thérapeutique, plusieurs stratégies peuvent être proposées : poursuite de la même thérapie ciblée en association à une chimiothérapie cytotoxique, association de plusieurs thérapies ciblées agissant sur la même voie de signalisation mais appartenant à des classes différentes, recours à une thérapie ciblée de nouvelle génération. Afin d'éviter les résistances, deux thérapies ciblées qui agissent sur des voies de signalisation complémentaires peuvent être associées d'emblée (INCa 2016b).

La prescription d'une thérapie ciblée est conditionnée par la présence d'une altération moléculaire au sein de la tumeur du patient. L'utilisation de biomarqueurs prédictifs de la réponse permet d'identifier des populations de patients qui répondront à la thérapie et donc de se rapprocher d'une médecine personnalisée. Plus de la moitié des thérapies ciblées possèdent un biomarqueur conditionnant leur prescription. Un test négatif à un marqueur

prédictif permet de prédire une absence de réponse chez les patients mais un test positif ne garantit pas avec certitude une réponse au traitement (Labrosse et al. 2007). Mais étant donné le grand nombre de voies de signalisation altérées dans les tumeurs, il existe un nombre important de cibles potentielles à inhiber pour un même type de tumeur (Bouyer et al. 2010).

II.3.1 Les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des récepteurs membranaires constitués de trois domaines : un domaine extracellulaire qui permet la liaison avec le ligand, un domaine transmembranaire et une région intracellulaire qui porte l'activité tyrosine kinase. Ces récepteurs sont impliqués dans la transduction intracytoplasmique du signal provenant du niveau extracellulaire. Ces récepteurs présentent de nombreuses altérations oncogénétiques. Elles peuvent être de deux types, soit des mutations activatrices au niveau du domaine tyrosine kinase soit des surexpressions de gènes. Les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinases sont des molécules de petites tailles qui ont la faculté de diffuser à travers la membrane plasmique. Ils vont se fixer de façon compétitive sur le site de liaison de l'ATP et ainsi bloquer la fonction tyrosine kinase et interrompre la transmission du signal (Merlin 2008).

II.3.1.1 Les inhibiteurs de l'EGFR

Le récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) ou EGFR est un récepteur à activité tyrosine kinase. La fixation de son ligand entraîne l'autophosphorylation de résidus tyrosine kinases qui permet l'activation de plusieurs voies de transduction du signal de prolifération et de survie cellulaire. Il est souvent surexprimé dans les tumeurs et responsable d'une prolifération et d'une survie accrue des cellules tumorales. Les altérations oncogénétiques sont rencontrées dans plusieurs cancers : surexpression de l'EGFR dans le cancer du côlon, du sein, des voies aérodigestives supérieures, des glioblastomes et mutation du domaine tyrosine kinase dans certains cancers du poumon non à petites cellules (J. Robert 2011).

Par exemple, environ 10% des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) vont présenter la mutation activatrice du gène de l'EGFR. Les CBNPC représentent 80% des cancers pulmonaires. Cette mutation se retrouve le plus souvent chez les femmes, les non-fumeurs, les personnes d'origine asiatique ou chez les personnes atteintes

d'adénocarcinome. Une mutation du gène de l'EGFR sera recherchée avant de débuter un traitement par inhibiteur de l'EGFR (Cadranel et al. 2013).

Les inhibiteurs de l'EGFR inhibent sélectivement l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'EGF. Les voies de signalisation qui favorisent en aval la prolifération cellulaire tumorale sont alors inhibées (Hantraye et al. 2015). La place des thérapies anticancéreuses orales est majeure chez les patients atteint de cancer du poumon non à petite cellule avec une mutation de l'EGFR même si ces thérapies ne s'adressent qu'à une minorité de patients (INCa 2016d).

Le Tableau 9 présente les caractéristiques des différents inhibiteurs de l'EGFR disponibles à l'officine. L'erlotinib et le géfitinib sont des inhibiteurs de première génération. Ils ont permis d'améliorer l'évolution des cancers bronchiques non à petites cellules présentant une mutation activatrice de l'EGFR. La survie médiane est de 10 mois sous une thérapie ciblée au lieu de 6 mois pour les patients traités par cisplatine qui ne présentent pas de mutation activatrice. Cependant, des résistances ont émergé du fait de la pression de sélection exercée par ces deux molécules. Les clones résistants au gefitinib et à l'erlotinib sont caractérisés par une mutation supplémentaire de l'EGFR qui transforme le site de liaison à l'ATP empêchant l'inhibiteur de fonctionner. D'autres molécules de seconde génération ont alors été développées afin de pallier ces résistances (Robert 2015; Hantraye et al. 2015).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Erlotinib TARCEVA®	Cancer bronchique non à petites cellules Cancer du pancréas	Une prise par jour à jeun le matin. Il est possible de disperser les comprimés dans un peu d'eau.
Gefitinib IRESSA®	Cancer bronchique non à petites cellules	Au cours ou en dehors des repas à heure fixe. Il est possible de disperser les comprimés dans un peu d'eau.
Afatinib GIOTRIF®	Cancer bronchique non à petites cellules	Une prise par jour à heure fixe à distance de l'alimentation. Il est possible de disperser les comprimés dans 100 ml d'eau.
Lapatinib TYVERB®	Cancer du sein	Une prise par jour à heure fixe à distance de l'alimentation.

Tableau 9 : Inhibiteurs de l'EGFR (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.3.1.1.1 Erlotinib (TARCEVA ®)

L'erlotinib est indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules présentant des mutations activatrices de l'EGFR dans différentes lignes. En première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques en monothérapie. En seconde ligne après échec d'un premier traitement ou en relais de la chimiothérapie dans les formes localement avancées ou métastatiques. Il est aussi indiqué dans le cancer du pancréas métastatique en association à la gemcitabine (OMEDIT Haute Normandie 2016c; Pérol et Arpin 2007).

II.3.1.1.2 Gefitinib (IRESSA ®)

Le gefitinib est indiqué en monothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant des mutations activatrices de l'EGFR (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.1.1.3 Afatinib (GIOTRIF ®)

L'afatinib a été développé afin de contourner les mécanismes de résistance. Il possède une fonction chimique capable de réagir avec la fonction thiol d'une cystéine du récepteur EGF et de former une liaison covalente. L'inhibition est irréversible comparé aux inhibiteurs de première génération et l'action plus durable (J. Robert 2015).

Il est indiqué en monothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente une mutation activatrice de l'EGFR. Le patient doit être naïf de traitement inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.1.1.4 Lapatinib (TYVERB ®)

Le lapatinib est un inhibiteur mixte : il bloque de façon réversible l'EGFR, mais également un récepteur de la même famille, HER2. Il est indiqué dans le cancer du sein avancé et métastatique avec surexpression du récepteur HER2 en association soit à la capécitabine ou au trastuzumab chez les patientes ayant un cancer avancé ou métastatique en progression après un traitement antérieur. Il est aussi indiqué en association à un inhibiteur de l'aromatase dans les cancers métastatiques exprimant les récepteurs oestrogéniques chez la femme ménopausée (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.1.2 Les inhibiteurs du récepteur ALK

L'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) est une protéine kinase retrouvée mutée dans 5% des adénocarcinomes bronchiques. Le Tableau 10 présente le crizotinib, seul inhibiteur du récepteur ALK disponible en officine. Il est indiqué en monothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé ayant une mutation de l'ALK (ALK-positif) en première ligne ou seconde ligne après un premier traitement contre le CPNPC (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécule	Indications	Mode d'administration
Crizotinib XALKORI®	Cancer bronchique non à petites cellules	Deux prises par jour au cours ou en dehors des repas.

Tableau 10 : Inhibiteur d'ALK (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.3.1.3 Inhibiteur de BTK

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une protéine intervenant dans les voies de signalisation du récepteur aux lymphocytes B et du récepteur des cytokines. Elle joue un rôle majeur dans le développement des lymphocyte B. La leucémie lymphoïde chronique est une maladie incurable qui est associée à une suractivation des voies de signalisation dépendantes de la protéine BTK. Ses lymphocytes B diffèrent des lymphocytes B normaux car ils présentent des niveaux d'activité continue des voies de signalisation (Thieblemont 2015).

Le Tableau 11 présente le premier médicament inhibiteur de BTK, ibrutinib qui est sorti de la réserve hospitalière en 2017. C'est un inhibiteur sélectif de la BTK, par liaison covalente au site actif où la signalisation se produit. Il est indiqué en première ligne dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients non éligibles à un traitement par fludarabine et non précédemment traités. Il est aussi indiqué dans le lymphome à cellule du manteau en rechute et réfractaire et en seconde ligne chez les adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (Le moniteur des pharmacies 2018a).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Ibrutinib IMBRUVICA®	Lymphome à cellules du manteau Leucémie lymphoïde chronique	Une fois par jour à heure fixe. Ne pas ouvrir les gélules.

Tableau 11 : Inhibiteur de BTK (Le moniteur des pharmacies 2018a)

II.3.2 Les inhibiteurs de protéine kinases cytoplasmiques

Les protéines kinases cytoplasmiques sont localisées dans le cytosol de la cellule. Elles jouent un rôle dans la transmission du signal intracellulaire. En aval des récepteurs tyrosine kinases, elles transmettent en particulier un signal de prolifération et de survie (J. Robert 2015).

II.3.2.1 Inhibiteurs de BCR-ABL

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est liée à une anomalie chromosomique caractérisée par une anomalie cytogénétique acquise : le chromosome Philadelphie et une anomalie moléculaire : le gène BCR-ABL. Cette anomalie est due à une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. Il en résulte une anomalie morphologique due au raccourcissement du chromosome 22 appelé chromosome de Philadelphie et une anomalie fonctionnelle résultant de la formation sur le chromosome 22 du gène BCR-ABL qui code pour la protéine de fusion BCR-ABL. Cette protéine possède une activité tyrosine kinase non liée à un récepteur, excessive et non régulée. Le résultat est une prolifération clonale de cellules myéloïdes porteuses du chromosome Philadelphie. La leucémie myéloïde chronique est un cancer hématologique rare, elle ne représente que 2% de l'ensemble des cancers (J. Robert 2015; INCa 2016d).

La Figure 11 présente le mécanisme d'action des inhibiteurs de BCR-ABL et plus particulièrement celui de l'imatinib. Il empêche le fonctionnement de la protéine kinase soluble Break-point cluster region-Abelson (BCR-ABL) en bloquant spécifiquement son site de liaison à l'ATP par compétition avec ce dernier au niveau de la poche de liaison. L'enzyme ne peut alors plus phosphoryler les protéines et le signal de transduction commandant la prolifération cellulaire anormalement activé est inhibé (Treuil 2008).

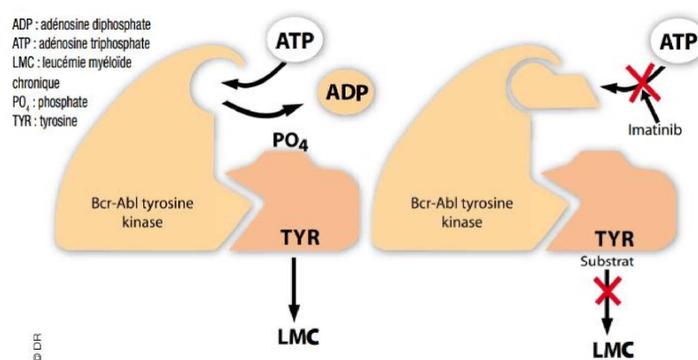


Figure 11 : Mécanisme d'action d'un inhibiteur de BCR-ABL (Treuil 2008)

Le Tableau 12 présente les caractéristiques des différents inhibiteurs de BCR-ABL disponibles à l'officine. L'imatinib est le premier inhibiteur de BCR-ABL commercialisé et une des premières thérapies ciblées mises sur le marché. Le nilotinib, le dasatinib, le bosutinib et le ponatinib ont été commercialisés par la suite. Le ponatinib est réservé à l'usage hospitalier et n'est donc pas disponible à l'officine. Ces inhibiteurs de seconde génération présentent une affinité supérieure à celle de l'imatinib pour le site de liaison de l'ATP. Ils sont utilisés dans le traitement des formes résistantes à l'imatinib. Les mécanismes de résistance à l'imatinib sont multifactoriels. Dans 50 à 90 % des cas les résistances sont liées à des mutations ponctuelles au niveau du domaine kinase de BCR-ABL empêchant l'imatinib de se fixer. Ces mutations émergent dans certaines cellules leucémiques, suite à la pression de sélection exercée par le médicament (Kahn et al. 2007).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Imatinib GLIVEC®	LMC et LAL GIST Dermatofibrosarcome protubérans	Au cours d'un repas en position assise. Possibilité de disperser les comprimés dans de l'eau (50ml pour 100 mg).
Dasatinib SPRYCEL®	LMC et LAL	Au cours ou en dehors des repas mais toujours au même moment matin et soir.
Nilotinib TASIGNA®	LMC	En dehors des repas avec un intervalle de 12h entre chaque prise.
Bosutinib BOSULIF®	LMC	Une fois par jour au cours d'un repas.

Tableau 12 : Inhibiteurs de BCR-ABL (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.3.2.1.1 Imatinib

L'imatinib a permis de révolutionner la prise en charge de la LMC. Son introduction a permis d'obtenir des rémissions cliniques durables qui peuvent être prouvées au niveau cytogénétique (éradication de la translocation t(9;22)) et au niveau moléculaire (éradication du gène hybride BCR-ABL) (J. Robert 2015).

L'essai IRIS est une étude de phase III comparant l'imatinib à la dose de 400 mg par jour à l'interféron alpha chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+). Il portait sur 1 106 patients. Les patients traités par imatinib ont une survie considérablement augmentée par comparaison aux autres traitements (chimiothérapies et interféron alpha) (Casassus 2005).

La Figure 12 présente les courbes de survie des patients traités par l'imatinib dans cet essai. La probabilité d'être en vie à 60 mois et sans leucémie est de 95,4% (Casassus 2005).

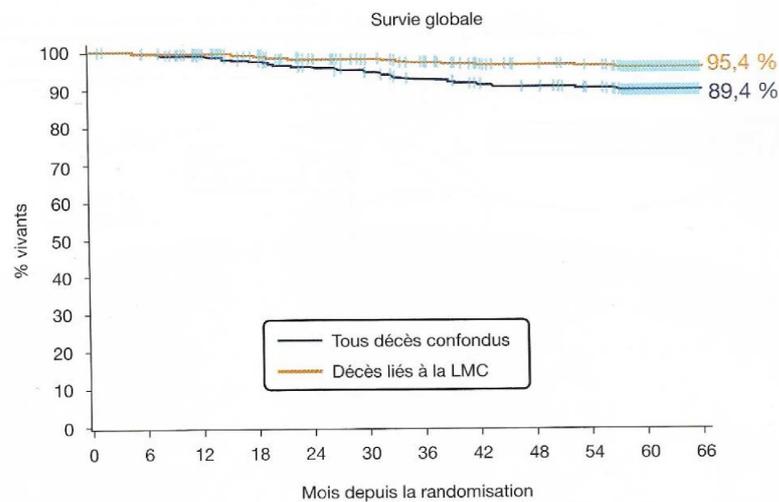


Figure 12 : Courbes de survie des patients traités par l'imatinib dans l'essai IRIS (Kahn et Gisselbrecht 2007)

L'imatinib possède plusieurs indications dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). Premièrement, il est indiqué en monothérapie chez l'adulte et l'enfant atteints de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse n'est pas possible en première intention. Deuxièmement, chez l'adulte et l'enfant atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec d'un traitement par interféron alpha, en phase accélérée ou en crise blastique. Troisièmement, il est indiqué chez les adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie ou dans les LAL Ph+ réfractaires ou en rechutes en monothérapie (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

L'imatinib est aussi indiqué dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Ce sont des tumeurs rares dues à une mutation activatrice du gène Kit. C-kit est une protéine membranaire de type tyrosine kinase retrouvée dans 98 à 100% des GIST. La mutation de c-kit entraîne une hyperexpression de la tyrosine kinase ou son activation spontanée. Cette activation anarchique conduit à la prolifération cellulaire des cellules exprimant cette protéine. L'imatinib inhibe la phosphorylation de la protéine kinase bloquant ainsi le signal activateur (Soria et al. 2010). Nous pouvons aussi le retrouver dans le traitement du dermatofibrosarcome protubérans non résecable ou en rechute et/ou métastatique (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.2.1.2 Dasatinib (SPRYCEL ®)

Le dasatinib est un analogue de l'imatinib commercialisé dans le but de traiter les patients résistants à l'imatinib. Il est indiqué dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée ou dans le traitement de la LMC en phase chronique blastique en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib. Il est aussi indiqué dans le traitement de la LAL Ph+ et LMC Ph+ en phase blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.2.1.3 Nilotinib (TASIGNA ®)

Le Nilotinib est aussi un analogue de l'imatinib. Il est indiqué dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée ou en phase accélérée résistante ou intolérant à l'imatinib (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.2.1.4 Bosutinib (BOSULIF ®)

Le bosutinide est indiqué dans le traitement de l'adulte atteint LMC Ph+, en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique précédemment traitée par un ou plusieurs ITK (OMEDIT Normandie 2016).

II.3.2.2 Inhibiteurs de la voie des MAP kinases

La voie des MAP kinases se situe en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase mais peut être activée par d'autres facteurs tels que les tyrosines kinase cytoplasmiques. Cette voie aboutit à l'activation de kinases et de facteurs de transcription qui conduisent à la transcription de nombreux gènes essentiels à la prolifération et à la survie (J. Robert 2015).

La Figure 13 présente la voie des MAP kinases. Ainsi, l'activation du récepteur tyrosine kinase autorise le recrutement de la protéine GRB2. Cette protéine possède deux domaines : SH2 et SH3. SH3 est reconnu par la protéine SOS1 qui est un facteur d'échange GDP-GTP pour la protéine RAS. RAS-GTP, active, peut recruter RAF qui est phosphorylé par d'autres kinases permettant d'activer sa fonction kinase. Puis RAF phosphoryle et active la protéine MEK qui phosphoryle et active à son tour la protéine ERK qui phosphoryle et active des kinases et des facteurs de transcription (Robert 2015).

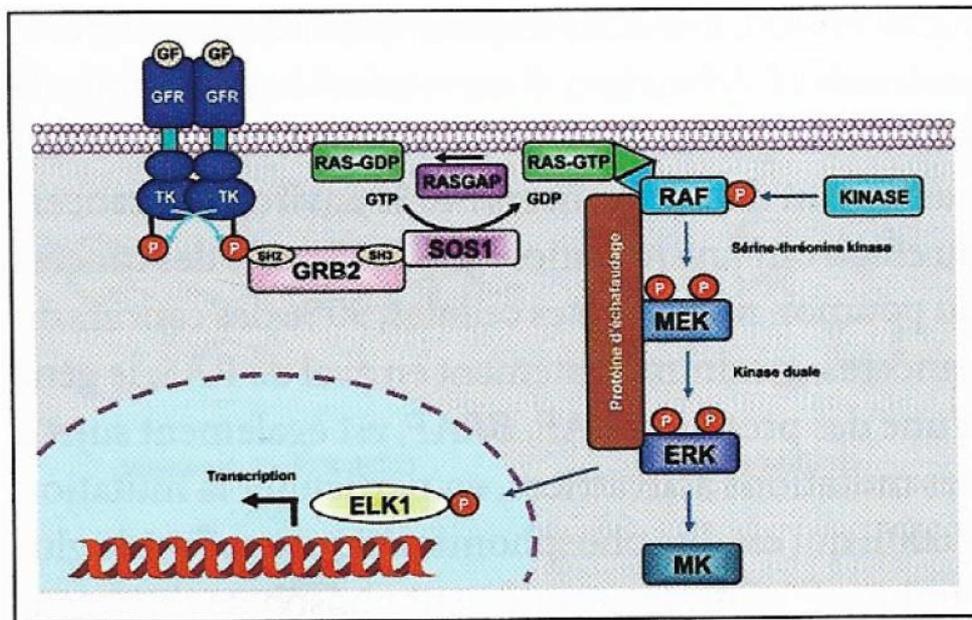


Figure 13 : Voie des MAP Kinases, de l'activation d'un récepteur tyrosine kinase à l'activation d'un facteur de transcription (J. Robert 2015)

II.3.2.2.1 Inhibiteur de B-RAF

La protéine RAF (Figure 13) issue du gène B-RAF (B rearrangement activated fibrosarcoma) est sujet à des mutations activatrices et plus particulièrement la mutation V600E. B-RAF a été retrouvé muté dans les formes évoluées de mélanomes conduisant à une prolifération anarchique des cellules tumorales cutanées. Cette mutation est retrouvée dans environ 50 à 70% des mélanomes malins (Hantraye et al. 2015).

Les inhibiteurs de B-RAF vont bloquer la protéine raf mutée dans le but de freiner la prolifération tumorale. Ils permettent une augmentation de la survie dans les formes de mélanomes métastasés par rapport aux molécules de référence. La Figure 14 présente l'essai multicentrique BRIM de phase III. Cet essai compare le vemurafanib en première ligne de traitement de patients atteints de mélanomes de stade III ou IV à la chimiothérapie standard par dacarbazine. La survie globale est significativement augmentée par le vemurafénib (HR = 0,44 ; $P < 0,0001$). La survie estimée à 6 mois dans le bras vemurafénib est de 83% alors qu'elle est de 63% dans le bras dacarbazine (C. Robert et Mateus 2012).

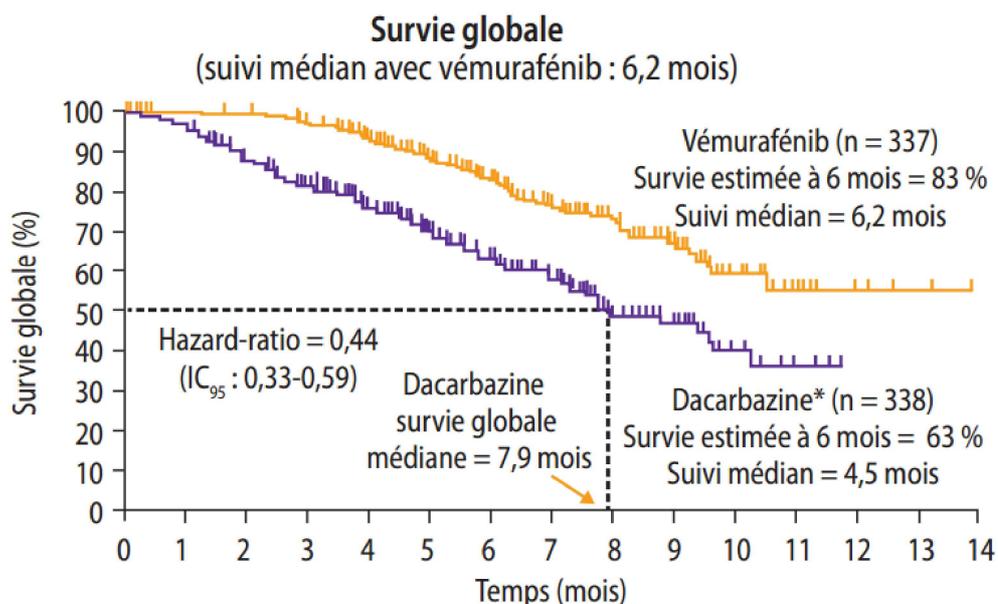


Figure 14 : Courbe de Kaplan-Meier montrant la survie des patients au cours de l'essai BRIM (C. Robert et Mateus 2012)

Le Tableau 13 présente les deux inhibiteurs de BRAF disponibles en officine. Le vemurafenib en est le chef de file, c'est un inhibiteur puissant de la forme activée de la protéine kinase BRAF mutée en V600. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, porteur de la mutation BRAF V600E. Le dabrafenib est prescrit en monothérapie dans le traitement des mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600 certifiée par un test validé (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Vemurafenib ZELBORAF®	Mélanome non résecable ou métastatique	Quatre comprimés matin et soir avec un intervalle de 12h. Au cours ou en dehors des repas mais toujours de la même façon.
Dabrafenib TAFINLAR®	Mélanome non résecable ou métastatique	Deux prises par jour avec un intervalle de 12h et à distance des repas.

Tableau 13 : Inhibiteurs de BRAF (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.3.2.2.2 Inhibiteurs de MEK

La forme mutée de B-RAF (Figure 13) active MEK qui active ERK responsable de la prolifération cellulaire. Les inhibiteurs de MEK inhibent l'activation de MEK par BRAF ce qui conduit à l'inhibition de la phosphorylation de ERK. Le Tableau 14 présente les deux inhibiteurs de MEK disponibles à l'officine. Le trametinib est un inhibiteur allostérique et réversible de MEK 1 et MEK 2. Il est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafenib chez les adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. En monothérapie, il n'a pas montré d'activité chez les patients traités antérieurement par un inhibiteur de BRAF dont la maladie a progressé. Le cobimetinib est un inhibiteur réversible de MEK1 et MEK2. Il est indiqué en association au vemurafenib chez les adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (Vidal 2018; Le moniteur des pharmacies 2018a).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Trametinib MEKINIST®	Mélanome non résecable ou métastatique	A heure fixe et à distance des repas. Au même moment que le dabrafenid s'il sont associés.
Cobimetinib COTELLIC®	Mélanome non résecable ou métastatique	Une prise par jour au cours ou en dehors des repas.

Tableau 14 : Inhibiteurs de MEK (Vidal 2018; Le moniteur des pharmacies 2018a)

II.3.2.3 Inhibiteur de la Voie PI3Kinase AKT MTOR

La voie de la PI3 kinase est une voie de signalisation activée en aval des récepteurs tyrosine kinases. Elle est aussi impliquée dans la promotion de la prolifération, de la croissance et de la survie cellulaire (J. Robert 2010).

La Figure 15 décrit la voie PI3Kinase AKT MTOR. Le récepteur à activité tyrosine kinase est d'abord activé par un facteur de croissance. La PI3 kinase possède une sous-unité régulatrice p85 portant un domaine SH2 lui permettant de se lier à une tyrosine phosphorylée sur le récepteur. Elle possède une sous unité catalytique p110 capable de phosphoryler les phosphoinositides PIP2 en PIP3. La phosphatase PTEN catalyse quant à elle la réaction inverse. L'accumulation de PIP3 à la membrane permet d'y recruter deux sérine/thréonine kinases, PDK1 et AKT via leur domaine PH. Puis AKT est phosphorylé sur son site Thr308 par PDK1 et sur son site Ser473 par mTOR. La kinase AKT activée peut alors aller phosphoryler de nombreuses protéines impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire (J. Robert 2010).

Parmi ses cibles figure la kinase mTOR, sérine/thréonine kinase qui joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire et le contrôle de la traduction d'ARNm (J. Robert 2010).

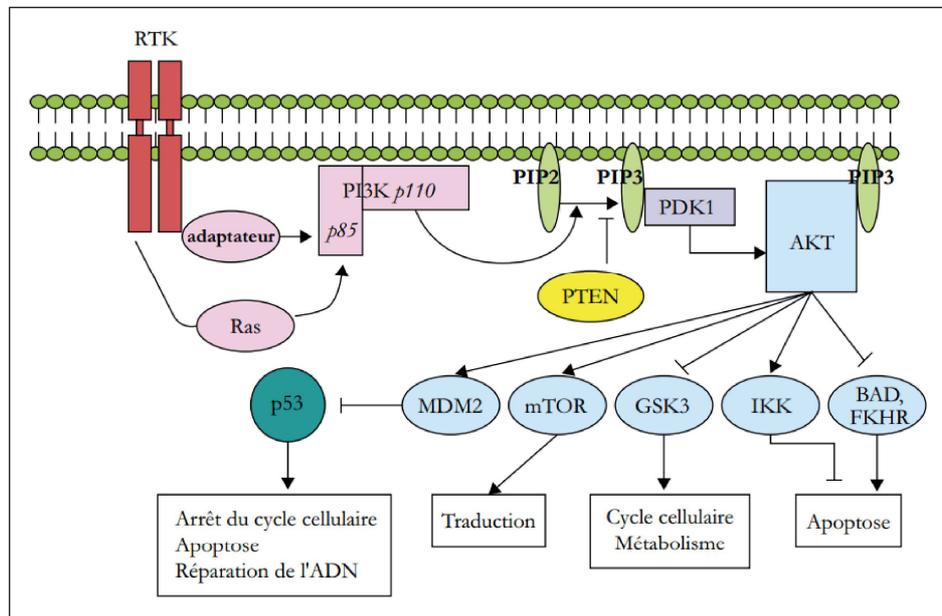


Figure 15 : Voie PI3Kinase AKT MTOR (Cortot et al. 2006)

La voie PI3Kinase-AKT-mTOR joue un rôle important dans la survenue de nombreux cancers. Plusieurs perturbations sont retrouvées : autonomie par rapport aux facteurs de croissance, indifférence aux signaux antiprolifératifs, échappement à l'apoptose, néoangiogenèse et acquisition d'un potentiel invasif. Certains cancers vont être particulièrement associés à ces altérations : mélanome, cancer du rein, cancer de la prostate, cancers digestifs, cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire, glioblastome, cancer du poumon et cancer de la thyroïde (Cortot et al. 2006).

Les inhibiteurs de cette voie inhibent soit PI3K soit mTOR. L'idelalisib (ZYDELIG[®]) est un inhibiteur de PI3K, il n'est disponible qu'en rétrocession pour le moment. L'everolimus est le seul inhibiteur de mTOR administrable par voie orale et disponible à l'officine (Cortot et al. 2006).

II.3.2.3.1 Inhibiteur de mTOR

L'everolimus (Tableau 15) inhibe la voie de signalisation PI3Kinase AKT MTOR par blocage de la phosphorylation de mTOR. Il est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé en deuxième intention après échec d'un traitement par anti-VEGF et dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques. Il est aussi indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs en association avec l'exemestane chez les femmes ménopausées après échec par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

L'everolimus a démontré un doublement de la durée de survie sans progression pour son indication dans le cancer du rein. Elle passe de 2,5 à 5 mois environ par rapport au placebo (J. Robert 2015).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Everolimus AFINITOR®	Cancer du rein avancé Cancer du sein avancé Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique	Une prise par jour à heure fixe, au cours ou en dehors des repas.

Tableau 15 : Inhibiteur de mTOR (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.3.2.4 Inhibiteur de JAK

Les Janus Kinases (JAK) sont des tyrosine kinases cytoplasmiques couplées aux récepteurs des cytokines. Une fois activées, elles transmettent le signal aux protéines STAT, facteurs de transcription qui permettent la réponse au signal par modulation de l'expression génique. Les JAK sont impliquées dans la signalisation des facteurs de croissance hématopoïétiques. Selon les données de la littérature, 90% des polyglobulies de Vaquez et 50% des splénomégalies myéloïdes expriment une forme mutée de JAK ce qui conduit à une dérégulation des fonctions de signalisation des JAK (Hantraye et al. 2015). Le ruxolitinib (Tableau 16) est un inhibiteur sélectif des JAK indiqué dans le traitement de la splénomégalie myéloïde ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez et de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle. Il est aussi indiqué chez les patients atteints de la maladie de Vaquez intolérants ou résistants à l'hydroxyurée (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Ruxolitinib JAKAVI ®	Splénomégalie myéloïde Maladie de Vaquez Trombocytémie essentielle	Au cours ou en dehors des repas.

Tableau 16 : Inhibiteur de JAK disponible à l'officine (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.3.2.5 Inhibiteur CDK 4/6

L'imbrance (Tableau 17) est une nouvelle molécule orale disponible à l'officine indiquée en première ligne dans le cancer du sein. C'est un inhibiteur sélectif et réversible des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK4/6) qui ont un rôle dans la prolifération cellulaire. Cette inhibition réduit la prolifération cellulaire en bloquant la progression des cellules entre la phase G1 et la phase S ce qui conduit à un arrêt du cycle cellulaire (Le moniteur des pharmacies 2018b).

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique hormonodépendant et HER2 négatif. Il est aussi indiqué en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant chez les femmes antérieurement traitées par une hormonothérapie (Le moniteur des pharmacies 2018b).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Palbociclib IBRANCE ®	Cancer du sein	A la même heure tous les jours pendant un repas.

Tableau 17 : Inhibiteur CDK 4/6 (Le moniteur des pharmacies 2018b)

II.3.3 Les antiangiogéniques

L'angiogenèse joue un rôle important dans le processus de croissance et de dissémination tumorale. En effet, il est essentiel pour que la tumeur se développe de former de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants. L'angiogenèse est sous la dépendance de facteurs comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et requiert la présence de récepteurs à la surface des cellules endothéliales. L'activité du VEGF est due à sa liaison en tant que ligand à des récepteurs de membrane spécifiques de type tyrosine kinase. La fixation du VEGF à l'un de ses récepteurs à savoir VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3 entraîne la prolifération des cellules endothéliales à l'origine de la formation de nouveaux vaisseaux. Une surexpression du VEGF a été observée dans les cancers digestifs, du poumon, du rein, du sein et des ovaires (Loriot 2008).

Les inhibiteurs du récepteur au VEGF sont des molécules de bas poids moléculaire qui se fixent au site catalytique de l'ATP dépendant du domaine tyrosine kinase. Le but est de bloquer les fonctions de régulation de l'angiogenèse et d'inhiber par conséquent la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales tumorales (Loriot 2008).

Certains anti-angiogéniques peuvent être multi-cibles et donc ne vont pas cibler uniquement le VEGFR ce qui explique les nombreuses indications mais aussi l'apparition potentielle d'effets indésirables (Hantraye et al. 2015).

Le Tableau 18 présente les caractéristiques des différents anti-angiogéniques disponibles à l'officine.

Molécules	Indications	Mode d'administration
Sunitinib SUTENT®	Cancer du rein métastatique Tumeur stromale gastro-intestinal Tumeurs neuroendocrines du pancréas	Une prise par jour, au cours ou en dehors des repas.
Sorafénib NEXAVAR®	Carcinomes hépatocellulaires Carcinome rénal	Deux prises par jour, à distance des repas. Sa solubilité diminue si le pH dépasse 5.
Pazopanib VOTRIENT®	Cancer du rein avancé Sarcome des tissus mous (STS)	Une prise par jour, à distance des repas.
Axitinib INLYTA®	Cancer du rein avancé	Deux prises par jour avec un intervalle de 12h, au cours ou en dehors des repas.
Régorafénib STIVARGA®	Cancer colorectal métastatique Tumeurs stromales gastro-intestinales	Une prise par jour à heure fixe après un repas léger et faible en lipides. Le flacon ne se conserve que 7 semaines après son ouverture.
Lenvatinib LENVIMA®	Cancer différencié de la thyroïde	Au cours ou en dehors des repas, à heure fixe chaque jour.

Tableau 18 : Antiangiogéniques (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.3.3.1.1 Sunitinib (SUTENT®)

Le sunitinib est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé ou métastatique de l'adulte et dans les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib lié à une résistance ou à une intolérance. Il est aussi indiqué dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Dans les cancers du rein avancés, le sunitinib a permis de doubler la survie sans progression par rapport à l'interféron alpha. C'est une réelle avancée dans la prise en charge de ces cancers (J. Robert 2015). Sur la Figure 16, la survie sans progression pour l'interféron alpha est de 5 mois alors qu'elle est de 11 mois avec le sunitinib. De même, le taux de réponse était aussi plus significatif avec le sunitinib (Kahn et Gisselbrecht 2007).

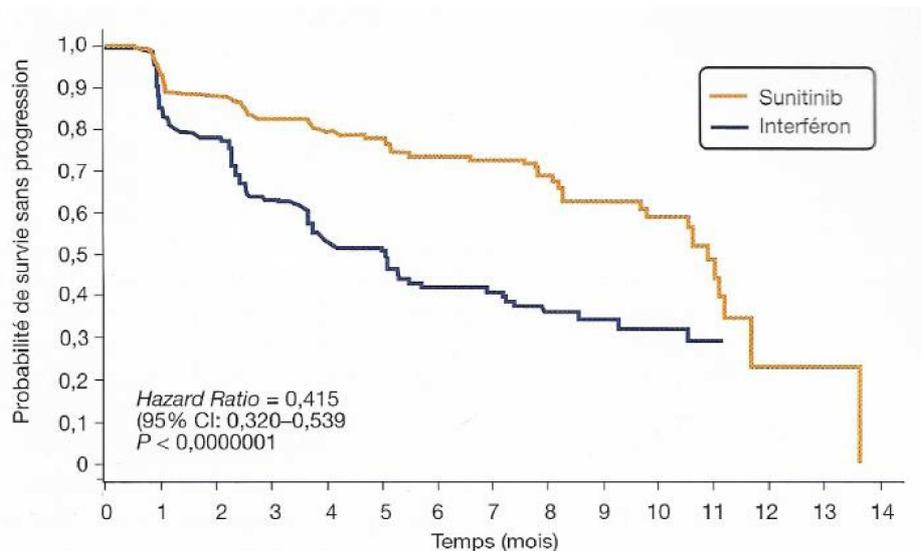


Figure 16 : Etude de phase 3 dans le cancer du rein métastatique comparant le sunitinib à l'interféron : suivi sans progression (Kahn et Gisselbrecht 2007)

II.3.3.1.2 Sorafenib (NEXAVAR®)

Le sorafenib est un inhibiteur multi-kinases, il inhibe à la fois VEGFR, PDGFR et Raf. Il est indiqué dans les carcinomes hépatocellulaires et dans le carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2. Il est aussi indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien différencié (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.3.1.3 Pazopanib (VOTRIENT®)

Le pazopanib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinases : VEGFR-1,2 et 3, PDGFR et c-KIT. Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement des cancers du rein métastatiques ou avancés en première ligne ou chez les patients préalablement traités par des cytokines, ainsi que chez l'adulte présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcomes des tissus mous avancés (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.3.1.4 Axitinib (INLYTA ®)

L'axitinib est un inhibiteur sélectif des récepteurs VEGFR-1, 2 et 3. Il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement par sunitinib ou cytokine. Il est indiqué exclusivement en seconde ligne (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.3.1.5 Regorafenib (STIVARGA ®)

Le regorafenib est un inhibiteur multi-kinases. Il est indiqué dans le cancer colorectal métastatique déjà traité ou non éligible aux autres traitements disponibles. Il est aussi indiqué dans les tumeurs stomacales gastrointestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

II.3.3.1.6 Lenvatinib (LENVIMA ®)

Le lenvatinib est un inhibiteur multi-kinases. C'est une option de première intention dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif. C'est une alternative en cas d'échec du sorafénib (Le moniteur des pharmacies 2018a).

II.3.4 Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog

La voie de signalisation Hedgehog est impliquée dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Le Vismodegib (Tableau 19) est un inhibiteur puissant de cette voie. Il est indiqué dans le traitement de l'adulte atteint de carcinome basocellulaire métastatique symptomatique et localement avancé où la radiothérapie et la chirurgie sont contre-indiquées (OMEDIT Haute Normandie 2016c). Il est actif essentiellement lorsqu'il existe des mutations de la voie hedgehog, ce qui est retrouvé dans les carcinomes basocellulaires. Mais des mécanismes de résistance au vismodegib peuvent être retrouvés (J. Robert 2015).

Molécule	Indications	Mode d'administration
Vismodegib ERIVEDGE ®	Carcinome basocellulaire	Une prise par jour au cours ou en dehors de repas.

Tableau 19 : Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog disponible à l'officine (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.3.5 Effets indésirables des thérapies ciblées

Même si leur action en théorie est spécifiquement dirigée contre les mécanismes d'oncogénèse, les thérapies ciblées possèdent des effets indésirables car elles manquent de sélectivité. Elles possèdent des effets indésirables en commun avec les chimiothérapies conventionnelles même si ces derniers seront moins aigus. Mais elles possèdent surtout des effets indésirables qui leur sont spécifiques et qui peuvent être sévères et concernent de nombreux systèmes d'organes : cardiovasculaires, ophtalmiques, cutanés, pulmonaires, hématologiques, digestif... Ces thérapies sont prises au long cours, on peut observer un effet cumulatif des effets indésirables qui peuvent impacter significativement la qualité de vie des patients et peuvent être à l'origine de l'arrêt temporaire ou définitif de la thérapie (INCa 2016b).

Ci-dessous sont listés les principaux effets indésirables engendrés par les thérapies ciblées.

II.3.5.1 Fatigue

La fatigue est un symptôme très fréquent qui peut être occasionné par toutes les thérapies ciblées. Elle est le plus souvent décrit dans les traitements par anti-VEGFR (en particulier sunitinib et sorafenib) et par inhibiteurs de mTOR. Cependant, la fatigue est inhérente à la maladie donc il n'est pas facile d'identifier la part de responsabilité du médicament. La fatigue peut aussi être secondaire à une hypothyroïdie, une anémie, une dépression, la douleur... (Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.2 Toxicité hématologique

Les inhibiteurs de BCR-ABL et les inhibiteurs de JAK peuvent entraîner des cytopénies ou les majorer. Le dasatinib peut entraîner en particulier un risque de thrombopénie. Une anémie est fréquemment retrouvée avec le sunitinib, le sorafenib et l'everolimus. Une thrombopénie peut se manifester avec le sorafenib et l'everolimus, ainsi qu'une leucopénie dont une lymphopénie ou une neutropénie (Groupe de travail Bas Normand 2016; INCa 2016c).

II.3.5.3 Toxicité cutanéomuqueuse

II.3.5.3.1 Syndrome main pied

Ce syndrome survient le plus souvent au cours du premier mois du traitement. La plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent entraîner ce syndrome mais il est le plus souvent retrouvé avec le sunitinib, le lapatinib et le sorafénib. Il est dose-dépendant car il régresse spontanément en diminuant la dose ou en arrêtant la thérapie (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.3.2 Toxicité à type de prurit, éruptions cutanées, rash, érythème et dermite acnéiforme

Ce type de toxicité est rencontré avec toutes les thérapies ciblées et en particulier avec les inhibiteurs de l'EGFR et les inhibiteurs de BCR-ABL. Les inhibiteurs de l'EGFR entraînent une toxicité cutanée caractéristique de type rash cutané acnéiforme, qui pourrait s'expliquer par l'inhibition de l'EGFR au niveau de la peau (INCa 2016c).

Graduation du rash cutané (INCa 2016c) :

- Grade I : éruption maculo-papuleuse sans symptômes associés
- Grade II : associé à un prurit ou à d'autres symptômes. Lésions couvrant moins de 50% du corps
- Grade III : Lésions sévères, érythrodermie généralisée ou éruption maculeuse, papuleuse ou vésiculeuse. Desquamation supérieure à 50% de la surface corporelle.
- Grade IV : Dermate exfoliative, ulcérée ou bulleuse généralisée

Graduation de la xérose (INCa 2016c) :

- Grade I : sécheresse cutanée recouvrant au moins 10% du corps et sans prurit
- Grade II : Atteinte de 10 à 30 % du corps avec érythème et prurit n'entraînant pas de retentissement sur la qualité de vie
- Grade III : Atteinte de plus de 30% du corps associé à un prurit entraînant un retentissement sur la vie quotidienne

La sécheresse cutanée se retrouve le plus souvent avec les anti-EGFR, les anti-VEGF et les inhibiteurs de mTOR (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.3.3 Lésions des ongles

Les inhibiteurs de l'EGFR peuvent entraîner une inflammation péri-unguénale notamment avec l'afatinib. L'apparition est souvent tardive et peut aller de la simple rougeur à l'ongle incarné (INCa 2016c).

II.3.5.3.4 Fragilité capillaire

Une fragilité capillaire allant rarement jusqu'à l'alopecie peut être rencontrée avec les inhibiteurs de l'EGFR et le sorafenib. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'EGFR est impliqué dans le cycle de formation du cheveu (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.3.5 Stomatites et mucites

Les thérapies induisent des lésions directes au niveau de la muqueuse buccale entraînant une altération des cellules de l'épithélium. Les lésions formées sont sujettes à la colonisation bactérienne. Les mucites et les stomatites sont le plus souvent induites par les inhibiteurs de l'EGFR, les inhibiteurs de mTOR et les inhibiteurs de VEGFR (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.3.6 Photosensibilité

La photosensibilité est une réaction anormalement exagérée de la peau à une exposition solaire. Une phototoxicité UVA-induite d'apparition immédiate est fréquemment retrouvée avec les inhibiteurs de BRAF et en particulier avec le vemurafenib (INCa 2016c).

II.3.5.4 Toxicité gastro-intestinale

II.3.5.4.1 Nausées et vomissements

Toutes les thérapies ciblées peuvent occasionner des nausées et des vomissements. Les nausées et les vomissements sont en général peu sévères. Les traitements les plus concernés sont les inhibiteurs de l'EGFR, les inhibiteurs de VEGFR, les inhibiteurs de mTOR, les inhibiteurs de l'ALK, l'imatinib et le Vismodegib (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.4.2 Diarrhées

Les inhibiteurs de tyrosine kinase entraînent fréquemment des diarrhées. Les inhibiteurs de l'EGFR, les inhibiteurs du VEGFR, les inhibiteurs de mTOR, les inhibiteurs de l'ALK, l'imatinib et le vismodegib sont les plus concernés. Par exemple, 30 à 50 % des patients sous sorafenib, sunitinib ou imatinib sont touchés (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.5 Toxicité cardio-vasculaire

II.3.5.5.1 Allongement de l'espace QT

Certaines thérapies ciblées peuvent entraîner un allongement de l'espace QT. Il s'agit en particulier du dasatinib, du nilotinib, du sunitinib, du vemurafenib et du crizotinib. C'est un effet indésirable grave qui peut mettre le pronostic vital en jeu (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.5.2 Insuffisance cardiaque

La fraction d'éjection ventriculaire gauche peut être abaissée avec le sunitinib, le sorafenib, le pazopanib et le lapatinib majoritairement. Cela peut se traduire par une insuffisance cardiaque le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement (Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.5.3 Hypertension artérielle

La survenue d'une hypertension artérielle ou l'aggravation d'une hypertension artérielle préexistante est retrouvée avec les inhibiteurs du VEGFR. L'hypertension est définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg (Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.5.4 Risque thrombo-embolique

Les inhibiteurs du VEGFR sont concernés par le risque thrombo-embolique (Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.6 Dysthyroïdies

Les dysthyroïdies peuvent se manifester par une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie. L'hyperthyroïdie reste assez rare. Par contre, les inhibiteurs du VEGFR et en particulier le sunitinib et le sorafenib peuvent entraîner une hypothyroïdie. Elle est réversible à l'arrêt du traitement (Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.3.5.7 Toxicité pulmonaire

Les molécules concernées par cette toxicité font parties de la famille des anti-EGFR (erlotinib et gefitinib), de la famille des anti-VEGFR (sorafenib et sunitinib), l'everolimus et l'imatinib. Cette toxicité peut se manifester par des pneumopathies interstitielles, des pleurésies, des bronchospasmes et des hémoptysies (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

II.4 Hormonothérapie

La croissance et la prolifération des cellules tumorales de certains cancers sont stimulées par les hormones sexuelles : ces cancers sont dits hormono-dépendants. C'est le cas en particulier du cancer du sein et celui de la prostate. Le but de l'hormonothérapie est d'inhiber au sein de ces tissus l'activité hormonale qui entretient la prolifération et la survie des cellules tumorales. Elle est le plus souvent utilisée en complément d'autres traitements (Faure 2010).

Les tumeurs doivent exprimer les récepteurs hormonaux pour que le signal de prolifération transmis par l'hormone soit adressé. Les récepteurs des hormones stéroïdiennes sont des récepteurs nucléaires : un récepteur de la progestérone (PGR), deux récepteurs aux oestrogènes (ESR1 et ESR2) et un récepteur des androgènes (AR). Les traitements hormonaux ne peuvent être effectifs que si le cancer exprime les récepteurs hormonaux. Il est donc nécessaire de rechercher leur expression pour initier un traitement par hormonothérapie (J. Robert 2015).

Les cancers hormonodépendants peuvent répondre au traitement par une régression complète, partielle ou par une stabilisation de la maladie. C'est un traitement qui se différencie des chimiothérapies par sa prise au long cours. En cas d'échec de l'hormonothérapie de première ligne, il y a peu de chance que le patient réponde à une hormonothérapie de seconde ligne. De plus, il existe des mécanismes de résistance à

l'hormonothérapie même s'ils n'ont pas encore été totalement identifiés. Des hypothèses ont été posées telles qu'une augmentation de la synthèse intratumorale d'hormones, une surexpression des récepteurs hormonaux ou encore une augmentation de la survie et de la prolifération des cellules tumorales par d'autres mécanismes (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

II.4.1 L'hormonothérapie dans le cancer du sein

L'hormonothérapie a une place incontournable dans la prise en charge du cancer du sein. Ce traitement est systématique chez les femmes atteintes de cancer du sein hormonodépendant. En Europe, un cancer du sein est considéré comme hormonodépendant si plus de 10% des cellules cancéreuses expriment les récepteurs aux oestrogènes (RE) et/ou de la progestérone (PR). Les cancers du sein hormono-dépendants représentent 60% des cancers du sein chez la femme non ménopausée et 75% des cancers du sein chez la femme ménopausée (Kahn et Gisselbrecht 2007).

L'hormonothérapie peut être néoadjuvante, adjuvante ou palliative. Les traitements décrits seront principalement prescrits en adjuvant d'une exérèse chirurgicale chez les patientes atteintes de cancer infiltrant localisé ou non métastatique. Ils ont pour but de réduire le risque de récurrence locale, de diminuer le risque d'atteinte de l'autre sein et de diminuer le risque de métastases. Il est recommandé de suivre ce traitement pendant 5 ans (Faure 2010).

Les oestrogènes exercent une action mitotique qui joue un rôle essentiel dans l'initiation et la promotion du cancer du sein. La Figure 17 décrit le mécanisme d'action des oestrogènes. Les récepteurs aux oestrogènes sont des récepteurs nucléaires, les oestrogènes s'y lient avec une haute affinité et spécificité. A l'état inactif, le RE (récepteur aux oestrogènes) est lié à des protéines chaperonnes (HSP90). La liaison de l'oestradiol entraîne la dissociation de HSP90 du RE et sa dimérisation par une réaction de phosphorylation. Il migre ensuite dans le noyau pour se lier aux ERE (éléments de réponse aux oestrogènes) qui se trouvent dans les régions de l'ADN des promoteurs des gènes cibles. Il s'en suit un recrutement des co-activateurs de transcription qui induisent la transcription des gènes oestrogéno-régulés impliqués dans la prolifération et la survie des cellules cancéreuses (De Cremoux 2011).

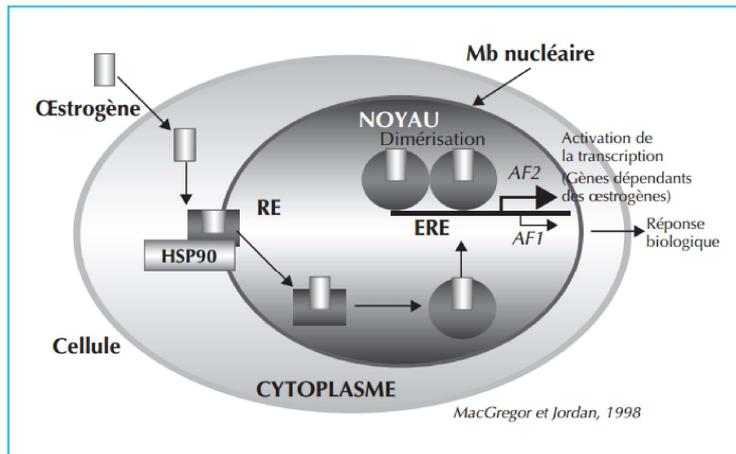


Figure 17 : Voie de signalisation des oestrogènes (De Cremoux 2011)

Il existe différentes stratégies comme illustré sur la Figure 18. Leur objectif est de supprimer l'action proliférative exercée par les oestrogènes. Trois catégories de molécules représentent l'hormonothérapie du cancer du sein : les agonistes de la LH-RH, les inhibiteurs de l'aromatase et les anti-oestrogènes. Les agonistes de la LH-RH suppriment directement la production d'oestrogènes par les ovaires. Ils ne sont pas beaucoup représentés et sont administrés par injection sous cutanée. En revanche, les deux autres catégories d'hormonothérapie sont administrées par voie orale et disponibles à l'officine. Les anti-oestrogènes inhibent l'action des oestrogènes et les anti-aromatases inhibent leur synthèse au niveau du tissu adipeux et mammaire (Vuillet-A-Ciles et al 2014).

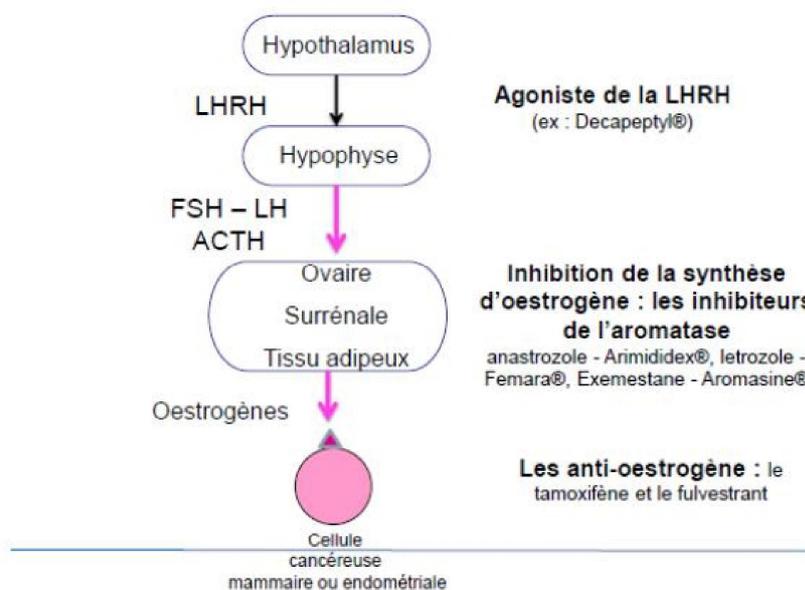


Figure 18 : Différents niveaux d'action de l'hormonothérapie

II.4.1.1 Les anti-oestrogènes

Les anti-oestrogènes sont classés en deux catégories. Les SERM (selective estrogen receptor modulators) dont font partie le tamoxifène et le torémifène et les SERD (selective estrogen receptor downregulators) dont fait partie le fulvestrant. Le fulvestrant est un antagoniste pur des récepteurs aux oestrogènes. Cependant, nous ne l'aborderons pas en détail car il est administré par voie injectable (J. Robert 2015).

Les SERM ont une structure non stéroïdienne, ils sont capables de se lier aux récepteurs des oestrogènes. Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la liaison des oestrogènes sur leur récepteur. Ils exercent un effet antagoniste fort dans le tissu mammaire mais ils possèdent pour certains une activité agoniste partiel dans d'autres tissus. Leur effet agoniste partiel entraîne une stimulation de la prolifération de la muqueuse utérine, ce qui peut être corrélé à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (J. Robert 2015). Le Tableau 20 présente les deux anti-oestrogènes disponibles à l'officine : le tamoxifène et le torémifène.

Le tamoxifène doit être activé pour agir, il est d'abord métabolisé par le CYP 450 en N-déméthyltamoxifène et 4-hydroxytamoxifène. Puis il est biotransformé par le CYP 2D6 en 4-hydroxy-N-démé-thyl-tamoxifen (ou endoxifène) qui est la molécule majoritairement responsable de l'activité. L'endoxifène se lie aux récepteurs aux oestrogènes, ce qui inhibe la transcription des gènes oestrogéno-régulés. Cela entraîne le blocage des cellules en phase G1 du cycle cellulaire et les conduit à l'apoptose (Faure 2010). Le tamoxifène constitue le traitement de référence de la femme non ménopausée atteinte d'un cancer du sein hormono-dépendant. Il est indiqué en traitement adjuvant, c'est-à-dire en prévention des récives du cancer ou dans les formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. L'administration pendant cinq ans de tamoxifène dans les tumeurs exprimant les récepteurs aux estrogènes (RE) réduit le risque relatif de rechute (RR) de 39 +/- 3 % par rapport à la non prise de traitement. Il serait bénéfique de continuer le traitement pendant 4 années supplémentaires car une réduction supplémentaire du RR de 32% +/- 6 est observée entre la cinquième et la neuvième année (Classe et al. 2016).

Le torémifène est indiqué dans le traitement hormonal de première intention du cancer du sein métastatique hormonosensible de la femme ménopausée. En première ligne, les inhibiteurs de l'aromatase montrent une efficacité supérieure (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Tamoxifène NOLVADEX®	Cancer du sein hormonodépendant	Au cours ou en dehors des repas avec un grand verre d'eau. Les comprimés peuvent être broyés si besoin.
Torémifène FARESTON®	Cancer du sein hormonodépendant	Une prise par jour au cours ou en dehors des repas.

Tableau 20 : Anti-oestrogènes (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.4.1.2 Les anti-aromatases

L'aromatase est une enzyme qui réalise l'aromatation des androgènes en oestrogènes, elle est donc directement impliquée dans la production des oestrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase, ou anti-aromatases, visent à inhiber l'activité de cette enzyme. Ils sont de deux types : les inhibiteurs de type I qui ont une structure stéroïdienne tels que l'exemestane et les inhibiteurs de type II qui ont une structure non stéroïdienne tels que l'anastrozole et le létrozole. Ces trois molécules sont des inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération (J. Robert 2015).

Les inhibiteurs de type I sont des analogues des substrats de l'aromatase, ils sont reconnus par cette dernière et entrent en compétition avec ses substrats naturels. Ils sont en second lieu transformés par l'enzyme en substrats intermédiaires qui se lient à l'aromatase de façon covalente et donc l'inhibent irréversiblement. Les inhibiteurs de type II vont occuper le site de liaison du substrat de l'aromatase et l'inhibent réversiblement car ils ne se lient pas de façon covalente. La conséquence de ces deux mécanismes est d'empêcher la conversion des androgènes circulants en oestrogènes dans les tissus périphériques (J. Robert 2015).

Les inhibiteurs de l'aromatase constituent le traitement de référence des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant. Ils ne sont pas indiqués chez la femme non ménopausée car ils n'agissent que partiellement sur l'aromatase ovarienne. Chez la femme ménopausée, la synthèse des oestrogènes se fait majoritairement au niveau du tissu adipeux et du tissu mammaire, il n'y a plus de synthèse des oestrogènes par l'ovaire.

Ils sont prescrits comme les anti-oestrogènes pendant une durée de cinq ans. Ils diminuent le risque relatif de rechute (RR) durant les premières années uniquement. La première année, le RR diminue de 36% et de 20% entre la deuxième et la quatrième année. Cependant, aucune efficacité n'est observée les années suivantes (Classe et al. 2016).

Le Tableau 21 présente les trois anti-aromatases disponibles à l'officine. En traitement adjuvant il est recommandé de suivre le traitement pendant 5 ans ou jusqu'à rechute de la maladie (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

L'exemestane est utilisé en adjuvant chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein invasif exprimant les récepteurs aux estrogènes à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de deux à trois ans par tamoxifène. Il possède une deuxième indication chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein à un stade avancé après échec d'un traitement par antiestrogènes (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

L'anastrozole est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée en traitement adjuvant, ainsi que dans le traitement adjuvant de la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein hormonodépendant invasif ayant déjà reçu un traitement adjuvant par tamoxifène durant deux à trois ans (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Le létrozole est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ou en prolongation d'un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant cinq ans dans les cancers invasifs. Il est aussi indiqué en première intention dans le cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée et dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée après rechute ou progression de la maladie antérieurement traitée par un antiestrogène. Pour finir, il possède aussi une indication dans le traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée présentant un cancer du sein hormonodépendant, HER-2 négatif lorsque la chirurgie et la chimiothérapie ne sont pas indiquées (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécules	Indications	Mode d'administration
Exemestane AROMASINE ®	Cancer du sein hormonodépendant de la femme ménopausée	Une prise par jour de préférence après un repas.
Anastrozole ARIMIDEX ®	Cancer du sein hormonodépendant de la femme ménopausée	Une prise unique par jour avec un grand verre d'eau au cours ou en dehors des repas. Les comprimés peuvent être broyés.
Létrozole FEMARA ®	Cancer du sein hormonodépendant de la femme ménopausée	Une prise unique par jour avec un grand verre d'eau au cours ou en dehors des repas.

Tableau 21 : Anti-aromatases (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.4.1.3 Progestatifs

Les progestatifs sont plus rarement utilisés dans le cancer du sein hormonodépendant. Ils possèdent des propriétés anti-oestrogéniques par blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire en exerçant un rétrocontrôle négatif. Ils sont prescrits en seconde intention après échec d'un traitement par anti-oestrogène ou anti-aromatase (J. Robert 2015).

Le Tableau 22 décrit le seul progestatif per os utilisé dans le cancer du sein et disponible à l'officine, le mégestrol. Il est indiqué dans le carcinome mammaire hormonodépendant en traitement palliatif dans le cas où la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ne sont pas indiquées (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécule	Indication	Mode d'administration
Mégestrol MEGACE ®	Cancer du sein hormonodépendant	Une prise par jour au cours ou en dehors des repas.

Tableau 22 : Progestatif (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.4.1.4 Effets indésirables de l'hormonothérapie du cancer du sein

L'hormonothérapie est considérée comme un traitement bien toléré. D'une part car elle est administrée par voie orale et d'autre part car elle ne possède pas de toxicité immédiate. Cependant, l'hormonothérapie possède des effets indésirables qui entraînent une tolérance difficile à moyen et long terme. Les études réalisées signalent un arrêt du traitement pour 20 à 30% des patientes durant la deuxième et la troisième année. Ce pourcentage peut atteindre 50 % au bout des cinq ans (Classe et al. 2016).

Les effets indésirables proviennent en partie de la carence oestrogénique induite par ces molécules. Les symptômes sont semblables à ceux de la ménopause : bouffées de chaleur, rétention d'eau, prise de poids, troubles du sommeil et irritabilité (Lemoine et Faure 2016).

II.4.1.4.1 Les anti-oestrogènes

Le tamoxifène est responsable chez 50% des patientes traitées de bouffées de chaleur et de sudations nocturnes qui ont un retentissement sur leur qualité de vie. Des saignements vaginaux, des prurit vulvaires et des leucorrhées peuvent survenir ainsi qu'une prise de poids. De plus, le tamoxifène augmente le nombre d'accidents veineux thrombo-embolique (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

Le tamoxifène exerce un effet pro-oestrogénique au niveau de l'endomètre qui est responsable de pathologies endométriales comme des polypes, une hyperplasie et un adénocarcinome. Il y a un risque accru de développer un cancer de l'endomètre (1 à 5% des cas). Ce risque d'adénocarcinome de l'endomètre est augmenté d'un facteur 2 à 3 chez les femmes ménopausées (Leung et al. 2009).

II.4.1.4.2 Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase sont responsables d'arthralgies et de myalgies. L'apparition de nausées et de vomissements est aussi possible ainsi que des bouffées de chaleur même si elles sont moins fréquentes qu'avec le tamoxifène. Ils peuvent provoquer des troubles métaboliques comme une hypercholestérolémie et un risque d'ischémie vasculaire et de thrombose veineuse. Une prise de poids, une fatigue, des céphalées, des sécheresses vaginales peuvent aussi être observées (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

Les anti-aromatases impactent la densité minérale osseuse ce qui augmente le risque d'ostéoporose et la survenue de fractures. Cet effet indésirable survient le plus souvent chez les femmes déjà ostéopéniques. Une ostéodensitométrie doit être systématiquement réalisée avant de débiter le traitement (Debiais 2011).

II.4.1.4.3 Les progestatifs

Les progestatifs sont responsables de nausées et de vomissements, d'œdèmes par rétention hydrique, d'hypertension artérielle modérée ainsi que des manifestations thrombo-emboliques. Des troubles du cycle peuvent aussi être rencontrés avec des métrorragies, des mastodynies et une modification de la libido (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

II.4.2 L'Hormonothérapie dans le cancer de la prostate

Les cellules des cancers de la prostate sont stimulées par les hormones androgènes car elles expriment fortement les récepteurs aux androgènes. Ces cancers sont donc très sensibles à l'hormonothérapie. Le but de l'hormonothérapie dans ce cancer est de supprimer l'action exercée par la testostérone et son métabolite actif, la dihydrotestostérone (DHT) sur la tumeur via le récepteur aux androgènes (J. Robert 2015).

La testostérone est produite en grande majorité par les testicules au niveau des cellules de Leydig. La dihydrotestostérone qui est son métabolite actif est produite au niveau de la prostate. Le récepteur aux androgènes est un récepteur nucléaire qui fonctionne comme un facteur de transcription. La testostérone et la dihydrotestostérone s'y lient toutes les deux et peuvent l'activer même si la dihydrotestostérone a une affinité supérieure. La Figure 19 décrit le mécanisme d'action du récepteur aux androgènes. A l'état inactif, c'est-à-dire en l'absence de son ligand androgénique, il est lié à une protéine chaperonne Hsp90. La liaison hormonale au récepteur induit une modification de sa conformation, le libérant de Hsp90 et permettant sa dimérisation, sa phosphorylation et sa liaison à des séquences spécifiques de l'ADN, les HER (éléments de réponse aux hormones). Cette liaison est responsable de l'augmentation de la transcription des gènes androgéno-régulés et est en faveur de la prolifération cellulaire (Ferrand et Pavic 2014).

Trois stratégies d'hormonothérapie ont été développées (Figure 19). La castration médicamenteuse dont font partis les agonistes de la LH-RH. Ils suppriment les androgènes d'origine testiculaire du fait de leur analogie avec la LH-RH. Ils sont administrés par injection intra-musculaire, de ce fait ces molécules ne seront pas détaillées (Lebret et Méjean 2008).

Les anti-androgènes agissent au niveau des récepteurs aux androgènes intracytoplasmiques et les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes inhibent une enzyme indispensable à leur synthèse (Ferrand et Pavic 2014).

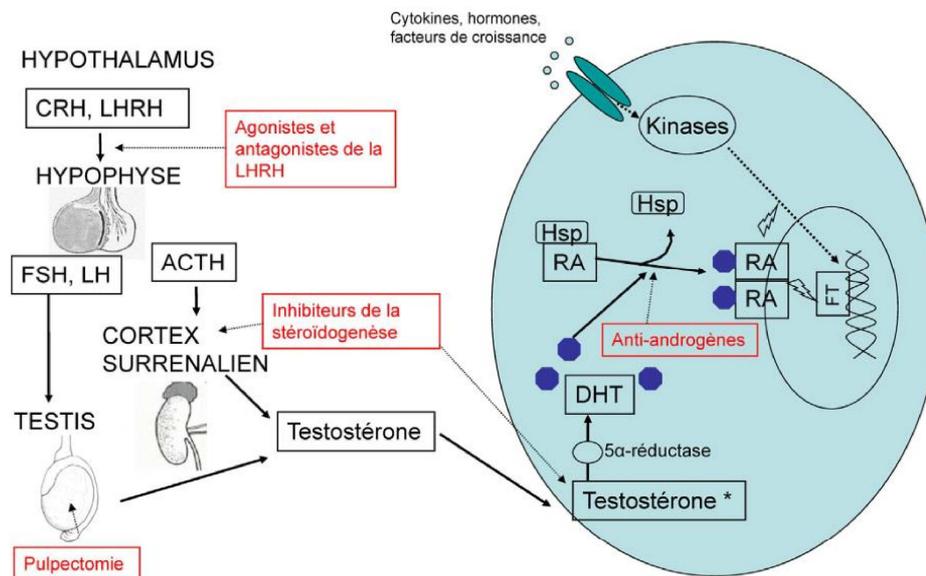


Figure 19 : Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes (Ferrand et Pavic 2014)

II.4.2.1 Les anti-androgènes

Les anti-androgènes ont soit une structure stéroïdienne comme l'acétate de cyprotérone soit une structure non stéroïdienne comme le flutamide, le nilutamide, le bicalutamide et l'enzalutamide. Les anti-androgènes non stéroïdiens sont employés spécifiquement en complément de la castration chirurgicale ou d'un analogue de la LH-RH pour parvenir à un blocage total des androgènes (Vuillet-A-Ciles et al. 2014).

II.4.2.1.1 Les anti-androgènes de première génération

Les anti-androgènes de première génération entrent en compétition avec la dihydrotestostérone sur le domaine de fixation du récepteur aux androgènes. Ils inhibent la translocation du récepteur aux androgènes vers le noyau de la cellule. L'expression des gènes andro-génorégulés qui sont impliqués dans la prolifération et la survie est alors bloquée (Bastide et al. 2013).

Le présente Tableau 23 les caractéristiques des anti-androgènes de première génération délivrés en officine. Le bicalutamide a une affinité 30 fois inférieure à la dihydrotestostérone pour le récepteur aux androgènes mais deux à quatre fois supérieure au flutamide et au nilutamide (Bastide et al. 2013).

L'acétate de cyprotérone est le plus ancien anti-androgène employé en clinique. Il possède un mécanisme d'action supplémentaire comparé aux autres molécules, il empêche la libération de LH-RH par l'hypothalamus en appliquant un rétrocontrôle sur la libération d'androgènes par le testicule et les surrénales. Il est indiqué dans le traitement palliatif du cancer de la prostate (Vidal 2017).

Le bicalutamide est indiqué dans le cancer de la prostate métastasé en association à une castration chimique ou chirurgicale et dans le cancer de la prostate localement avancé, non métastasé, en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Le flutamide est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Le nilutamide est indiqué dans le cancer de la prostate métastasé en association à la castration chirurgicale ou chimique, chez les patients non traités antérieurement par un anti-androgène (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécules	Indications	Mode d'administration
L'acétate de cyprotérone ANDROCUR®	Cancer de la prostate avancé	Plusieurs prises par jour au cours ou en dehors des repas.
Bicalutamide CASODEX®	Cancer de la prostate métastasé	Au même moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.
Flutamide FLUTAMIDE®	Cancer de la prostate métastasé	Trois prises par jour avec un intervalle de 8h, au cours ou en dehors des repas.
Nilutamide ANANDRON®	Cancer de la prostate métastasé	Une ou plusieurs fois par jour, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés peuvent être broyés.

Tableau 23 : Anti-androgènes de première génération (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.4.2.1.2 Anti-androgènes de seconde génération

Les anti-androgènes de seconde génération ont une meilleure affinité pour le récepteur des androgènes et sont actifs sur les formes résistantes aux anti-androgènes de première génération. L'enzalutamide est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Il est capable de bloquer plusieurs étapes. Premièrement, il inhibe la liaison des androgènes à leur récepteur puis il inhibe la translocation nucléaire des récepteurs activés dans le noyau puis pour finir il inhibe la liaison entre le récepteur activé et l'ADN, ce qui a pour conséquence d'empêcher la transcription des gènes androgénorégulés (J. Robert 2015).

Le Tableau 24 décrit les caractéristiques du seul anti-androgène de seconde génération qui possède une AMM dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les hommes dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de docétaxel. C'est un inducteur puissant du CYP3A5, il possède par conséquent de nombreuses interactions médicamenteuses (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Molécule	Indication	Mode d'administration
Enzalutamide XTANDI®	Cancer de la prostate métastasé	Une prise par jour, au cours ou en dehors des repas.

Tableau 24 : Anti-androgène de seconde génération (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.4.2.2 Les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes

Le CYP17A1 est une enzyme déterminante de la voie de biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, de la glande surrénale et de la prostate. Cette enzyme catalyse la transformation de la pregnénolone en dihydroépiandrostérone et la progestérone en androstène-dione. L'inhibition de cette voie entraîne donc l'inhibition de la synthèse des androgènes. Le Tableau 25 présente l'acétate d'abiratérone, seul inhibiteur de cette enzyme commercialisé. Il est transformé in vivo en abiratérone. C'est une molécule assez récente indiquée en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Ce traitement intervient en général après l'échec d'un traitement par suppression androgénique et dans le cas où la chimiothérapie est contre-indiquée (Bastide et al. 2013).

Molécule	Indication	Mode d'administration
L'acétate d'abiratérone ZYTIGA®	Cancer de la prostate métastatique	Une prise par jour à distance des repas.

Tableau 25 : Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

II.4.2.3 Effets indésirables de l'hormonothérapie du cancer de la prostate

Les effets indésirables sont liés à la perte de l'activité androgénique.

II.4.2.3.1 *Gynécomastie*

La gynécomastie est un développement excessif des glandes mammaires chez l'homme. Il s'agit d'un effet indésirable fréquent de l'hormonothérapie, 50 à 70% des anti-androgènes et en particulier le bicalutamide. La gynécomastie peut être douloureuse et elle est souvent très mal vécue psychologiquement du fait de la féminisation de l'homme (Ravery 2002).

II.4.2.3.2 *Troubles de la sexualité*

L'hormonothérapie modifie quasi systématiquement la sexualité des patients de par la carence en androgènes qu'elle engendre. Cela se traduit par une diminution de la libido, c'est-à-dire une diminution du désir sexuel et de l'intérêt pour les rapports sexuels. Mais aussi des troubles de l'érection avec une moins bonne qualité des érections. Ces troubles impactent fortement la qualité de vie du patient. Les anti-androgènes entraînent moins de troubles de la sexualité que la castration chirurgicale ou que les agonistes de la LH-RH. Ils seront donc plus prescrits chez les patients jeunes soucieux de conserver leur sexualité le plus longtemps possible (Bonniol et Timsit 2012).

II.4.2.3.3 *Bouffées de chaleur*

Les bouffées de chaleur proviennent d'une instabilité vaso-motrice et plus spécifiquement d'une vasodilatation périphérique. Elles se manifestent par une sensation de chaleur au niveau de la face associée à des rougeurs et des sueurs. Elles sont très fréquentes et particulièrement avec les anti-androgènes (Bonniol et Timsit 2012).

II.4.2.3.4 Toxicité digestive

La toxicité digestive est propre aux anti-androgènes non stéroïdiens et en particulier le flutamide. Cette toxicité se manifeste par des nausées, des vomissements et des diarrhées (Ravery 2002).

II.4.2.3.5 Troubles visuels

Les troubles visuels sont des troubles de la vision des couleurs et de l'accommodation à l'obscurité. Ils sont peu graves et toujours réversibles à l'arrêt du traitement. Ces troubles sont retrouvés uniquement avec le nilutamide (Ravery 2002).

II.4.2.3.6 Troubles hépatiques

Les anti-androgènes engendrent une toxicité hépatique majoritairement chez les patients qui ont un bilan hépatique perturbé avant de débiter le traitement. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Une surveillance mensuelle de la fonction hépatique est recommandée les premiers mois. Les taux de complication hépatique sont de 8% pour le nilutamide, 4 à 6 % pour le flutamide et l'acétate de cyprotérone et 0,5% pour le bicalutamide. Le nilutamide peut être responsable d'un effet antabuse lors de la consommation d'alcool (Ravery 2002).

II.4.2.3.7 Troubles respiratoires

Le nilutamide mais surtout le bicalutamide peuvent engendrer des fibroses interstitielles pulmonaires qui sont régressives à l'arrêt du traitement (Ravery 2002).

III. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA DÉLIVRANCE DES THÉRAPIES ANTICANCÉREUSES ORALES

III.1 Le pharmacien d'officine intervenant dans le lien ville-hôpital

Le patient sous thérapie anticancéreuse orale reste suivi à l'hôpital mais bénéficie de temps ambulatoires importants. La phase ambulatoire va faire intervenir des partenaires libéraux dont fait partie le pharmacien d'officine. Il est sollicité pour la dispensation des anticancéreux mais aussi des médicaments de soins de support et des dispositifs médicaux (Hébert et al. 2018).

Le plan cancer 2014-2019 développe le point « Améliorer la coordination ville-hôpital et les échanges d'informations entre professionnels ». La collaboration entre les secteurs hospitaliers et libéraux y est exposée en lien avec les difficultés rencontrées lors du relais de la prise en charge hôpital-ville. Ce plan met en avant l'importance des professionnels de santé de premier recours dont fait partie le médecin traitant mais aussi le pharmacien d'officine. Celui-ci joue un rôle de conseils et d'informations sur les interactions médicamenteuses et les effets indésirables des traitements. Les infirmiers libéraux y trouvent aussi leur place dans le domaine de la délivrance des traitements au domicile des patients (INCa 2014).

Des outils doivent être mis en place pour faciliter la communication entre l'hôpital et la ville. Trois dispositifs de coordination ont été développés : le dossier pharmaceutique (DP), le dossier médical partagé (DMP) et la messagerie sécurisée (MS). Les outils développés doivent s'intégrer facilement dans l'activité quotidienne des professionnels de santé afin qu'ils y adhèrent (Renard 2013).

Le dossier pharmaceutique a été créé le 30 janvier 2007. C'est un historique des médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois sauf pour les vaccins qui sont visibles pendant 21 ans et les médicaments biologiques pendant 3 ans. Il recense les médicaments prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien. Le dossier pharmaceutique permet une sécurisation de la dispensation en évitant les interactions médicamenteuses et les redondances de traitement. Son but principal est d'aider le pharmacien à lutter contre la iatrogénie médicamenteuse. Son extension de durée de conservation pour les vaccins permet un meilleur suivi de la couverture vaccinale. Chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite peut l'ouvrir. Il est facile de l'ouvrir à l'officine avec la carte vitale du patient et son consentement éclairé. Le dossier pharmaceutique a été initialement développé dans les officines puis il s'est étendu aux établissements de santé. Les pharmaciens hospitaliers et les urgences y ont eu accès. Il permet une meilleure coordination des soins entre la ville et l'hôpital mais son utilisation reste peu déployée dans les hôpitaux. Au 31 décembre 2016, 99,9% des officines sont raccordées au DP contre 10% seulement des établissements de santé. Pour qu'il soit efficace et qu'il apporte un intérêt, il doit être accessible à tous les médecins hospitaliers, ce qui n'est pas encore le cas (Ordre National des Pharmaciens 2017).

Il est important de développer les systèmes de communication comme la messagerie sécurisée. C'est une boîte mail qui permet d'échanger de façon sécurisée des courriels et des pièces jointes. Les professionnels de santé ont une obligation légale de protéger les données médicales de leurs patients, c'est à dire qu'ils ne peuvent communiquer par courriels que par ce type de messagerie. Le but de la messagerie sécurisée est de faciliter la coordination des soins tout en protégeant la vie privée des patients. Les ordres de santé mettent à disposition une messagerie sécurisée gratuite qui est accessible par tous les professionnels de santé. Pour que les professionnels de santé y adhèrent, il faut que celle-ci soit intégrée dans leurs logiciels de travail or ce n'est pas encore le cas en particulier pour les logiciels des pharmacies. Ceci explique que beaucoup d'officines n'en possèdent pas encore même si cet outil tend à se développer. Avec cet outil, l'ordonnance de thérapie anticancéreuse orale pourrait être envoyée en amont au pharmacien désigné par le patient afin qu'il puisse s'approvisionner de la thérapie et se préparer à sa dispensation. En retour, le pharmacien pourrait par exemple faire part à l'oncologue de la situation d'un patient (J. Sicard et Véron 2016; AMELI 2018d).

Le dossier médical partagé (DMP) est géré par l'assurance maladie et vise à faciliter la prise en charge pluridisciplinaire des patients. C'est un dossier médical informatique qui permet de partager des données et des documents entre professionnels de santé aussi bien ceux de ville que hospitaliers. Le DMP peut contenir des renseignements administratifs sur le patient, des informations sur son état de santé (allergies, antécédents, pathologies, médicaments...), des synthèses médicales, des comptes rendus d'hospitalisation et de consultation, des résultats d'examens et des données de prévention (vaccination, dépistages...). Il diminue le délai de mise à disposition des données car les établissements sont désormais capables d'insérer automatiquement les comptes rendus d'hospitalisation dans le DMP des patients. Ces informations sont donc disponibles pour les professionnels de ville qui peuvent les récupérer et les exploiter. Il a d'abord été testé dans 9 caisses pilotes : Bas-Rhin, Bayonne, Côtes-d'Armor, Doubs, Haute-Garonne, Indre-et-Loire, Puy-de-Dôme, Somme et Val-de-Marne. Cette démarche a permis de tester la procédure à suivre et d'identifier les bonnes pratiques afin de définir la stratégie pour le déploiement national prévu en septembre 2018. Il est maintenant possible de le créer dans tous les départements de France. Le rôle des pharmaciens d'officine pour le moment est de promouvoir sa création auprès des patients mais ils ne peuvent pas encore le consulter. Une fois effectif il permettra grandement de faciliter la coordination ville-hôpital mais il faut encore que les professionnels de santé entretiennent ce nouvel outil. Il n'aura d'intérêt que s'il est alimenté et consulté par les professionnels de santé (AMELI 2018a).

Afin d'optimiser et de sécuriser le parcours de soin du patient, le développement d'actions visant à améliorer la coordination ville-hôpital semble incontournable et confirme ainsi les objectifs du plan cancer 3. Une meilleure coordination entre ces deux secteurs favoriserait une meilleure prise en charge du patient et éviterait des ré-hospitalisations (Renet et al. 2016).

III.2 Accompagnement du patient à l'officine

Le pharmacien délivre le traitement anticancéreux oral et s'assure que le traitement est pris dans les bonnes conditions d'administration et d'utilisation. Il doit être vigilant aux erreurs de compréhension, la prise correcte du traitement commence par la compréhension du schéma thérapeutique et des posologies (Renard 2013).

III.2.1 Conditions de prescription et de délivrance

Un grand nombre de thérapies anticancéreuses sont sorties de la réserve hospitalière. Les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées sont néanmoins pour la plupart soumises à une prescription restreinte c'est à dire réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie et aux médecins compétents en cancérologie. La prescription peut être strictement hospitalière ou seulement initialement hospitalière selon la réglementation de la molécule. L'ordonnance de prescription initiale hospitalière doit être présentée en même temps que l'ordonnance de renouvellement. Le pharmacien doit s'assurer lors de la dispensation de la qualification du prescripteur et de son habilitation à prescrire la molécule. L'hormonothérapie peut par contre être prescrite par un médecin hospitalier ou de ville (liste I), elle n'est pas soumise à restriction. Ce changement de réglementation permet de faciliter l'accès aux anticancéreux en ville (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

III.2.2 Protocole de dispensation

III.2.2.1 Accueil et prise en charge du patient

Le pharmacien identifie la personne : patient ou mandataire, nouveau patient ou patient connu de la pharmacie. Il consulte le dossier pharmaceutique si le patient en possède un ou l'historique de délivrance de la pharmacie si le patient est connu. Si le dossier pharmaceutique n'est pas créé, le pharmacien propose de l'activer en expliquant au patient son intérêt : meilleur suivi des traitements, minimisation du risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Les thérapies anticancéreuses orales sont des médicaments généralement onéreux. Le pharmacien doit les commander et s'organiser avec le patient pour que son traitement soit disponible tous les mois à l'officine (Berthozat Charline, et al. 2014).

III.2.2.2 Lecture et analyse de l'ordonnance

L'analyse de l'ordonnance permet d'identifier l'indication et les éventuelles interactions médicamenteuses. Cette étape peut se dérouler avec ou sans le patient. Les questions que le pharmacien doit se poser lors de la lecture de cette ordonnance sont semblables aux autres dispensations : Pour quel patient, quel est son âge, quelle est la posologie de l'anticancéreux, le patient prend-il d'autres médicaments, ces médicaments sont-ils compatibles avec

l'anticancéreux et est-ce-que d'autres médicaments sont associés en cas de mauvaise tolérance de l'anticancéreux (Berthozat Charline, et al. 2014).

Le pharmacien s'assure en particulier qu'il n'y ait pas d'éventuelles interactions médicamenteuses qui puissent modifier la concentration du médicament anticancéreux ou modifier la concentration des autres traitements et notamment les médicaments à marge thérapeutique étroite. Il vérifie qu'il possède toutes les informations nécessaires et contacte le prescripteur s'il en ressent le besoin. Pour l'aider dans cette étape, il peut consulter les « fiches professionnels de santé chimiothérapie orale » (Annexe 1) disponibles sur le site de l'OMEDIT Haute Normandie (OMEDIT Haute Normandie 2016c; Berthozat Charline, et al. 2014).

III.2.2.3 Préparation de l'ordonnance

La plupart des anticancéreux devront être commandés, il faut alors s'assurer de leur disponibilité auprès du fournisseur. Le médicament sera ensuite rangé dans un endroit dédié à cet effet (attention aux anticancéreux se conservant entre + 4 et 8°C). Durant cette étape de préparation, il est recommandé que le pharmacien liste les conseils et les informations associés à la dispensation (Berthozat Charline, et al. 2014).

III.2.2.4 Commentaire de l'ordonnance avec le patient

Pour une première dispensation, il est conseillé au pharmacien de dialoguer avec le patient sur sa maladie et sur son traitement afin de montrer au patient que le pharmacien est là pour l'écouter et répondre à ses questions. Il est préférable pour cette première dispensation de proposer au patient de se diriger dans un endroit confidentiel (Berthozat Charline, et al. 2014).

Le pharmacien s'assure que le patient a compris le schéma thérapeutique car il peut être complexe. Pour cela, il doit lui expliquer l'indication des différents médicaments. Le pharmacien présente en premier l'anticancéreux en rappelant le moment et les modalités de prise. Il note lisiblement sur les conditionnements les posologies. Il prend le temps d'énoncer les effets indésirables qui devront alerter le patient. Il ne doit pas délivrer trop d'informations d'un coup lors de la première dispensation. Il peut proposer au patient de le revoir lors d'un entretien qui permettra de compléter les informations délivrées. Ensuite, le pharmacien commente les autres médicaments prescrits sur l'ordonnance en expliquant leurs modalités

de prise. Ces autres médicaments sont appelés soins de support, ce sont les médicaments destinés à traiter les effets indésirables de la thérapie anticancéreuse (antidiarrhéique, antiémétique...). Le pharmacien peut réaliser un plan de prise afin d'aider le patient à comprendre le schéma thérapeutique (Berthozat Charline, et al. 2014).

III.2.2.5 Conseils d'utilisation des thérapies anticancéreuses orales

Un traitement par thérapie anticancéreuse orale n'est pas anodin, certaines modalités d'administration doivent être respectées. Le pharmacien apporte les informations nécessaires à la bonne utilisation de la thérapie anticancéreuse orale mais aussi des autres traitements. Les principaux conseils à apporter aux patients sont présentés ci-dessous. D'une façon générale, ces conseils peuvent s'appliquer à toutes les thérapies anticancéreuses orales mais il est conseillé au pharmacien de se renseigner sur la molécule qu'il dispense (Berthozat Charline, et al. 2014).

Dans le cas d'un oubli d'une prise le pharmacien est souvent le premier sollicité. D'une façon générale, il n'est pas recommandé de rattraper l'oubli ni de doubler la dose suivante. La conduite à tenir est de continuer le traitement comme prévu et de noter l'oubli afin de le signaler au médecin lors de la prochaine consultation. Dans le cas d'un doublement de la dose, le patient doit contacter immédiatement son médecin qui lui indiquera la conduite à tenir (OMEDIT Haute Normandie 2016c).

Il est recommandé d'avalier directement les comprimés sans les mâcher, ni les croquer. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, ni mâchées. Il est conseillé de manipuler le moins possible les formes orales et de ne pas les écraser en particulier les cytotoxiques et les inhibiteurs de tyrosine kinases car ce sont des médicaments toxiques et irritants. La possibilité de dispersion des particules dans l'atmosphère n'est pas négligeable et implique un risque d'inhalation ou d'irritation locale. Il est préconisé de se laver les mains avant et après leur manipulation afin de ne pas contaminer l'environnement. Si le patient souille ses draps ou ses vêtements avec de l'urine, des selles ou des vomissures, il devra les laver immédiatement et séparément à température élevée (60-90°C). Une attention plus particulière pour les aidants qui doivent porter des gants et des vêtements épais à manches longues pour manipuler les excréta. Ceux-ci seront jetés dans les toilettes, le matériel utilisé pour les récolter devra être lavé à l'eau et au détergeant. L'utilisation de l'eau de javel comme produit détergeant n'est

pas recommandée, il y a alors un risque de formation de produits toxiques (INCa 2018a; Omedit Haute Normandie 2011).

Le patient doit être informé qu'il ne doit pas jeter les comprimés à la poubelle mais les rapporter au pharmacien qui les détruira. Il est recommandé de conserver ces médicaments à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité et hors de la portée des enfants. Certaines molécules seront cependant à conserver au réfrigérateur à une température de +2 à 8°C (Berthozat Charline, et al. 2014).

Il est recommandé d'utiliser une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer traitées par chimiothérapies cytotoxiques ou thérapies ciblées durant toute la durée du traitement anticancéreux et quelques mois après l'arrêt en fonction de la molécule prescrite. Pratiquement toutes les thérapies anticancéreuses orales sont contre-indiquées durant la grossesse et l'allaitement. Par contre, la contraception hormonale est contre indiquée chez les femmes atteintes de cancer du sein et qui sont traitées par hormonothérapie ou qui ont des antécédents de cancer du sein. Pour les hommes, il leur est recommandé d'uriner en position assise afin d'éviter une contamination accidentelle de l'environnement (Berthozat Charline, et al. 2014).

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués avec les chimiothérapies cytotoxiques et les thérapies ciblées. La consommation d'alcool est déconseillée en particulier pour les molécules possédant un effet antabuse comme la procarbazine (Omedit Haute Normandie 2011).

III.2.2.6 Conclusion de la première dispensation

Le pharmacien doit insister sur l'importance de l'observance du traitement pour sa réussite. Il peut fournir la « fiche patient chimiothérapie orale » (Annexe 2) disponible sur le site de l'OMEDIT haute Normandie au patient et la commenter avec lui. Il fournit aussi au patient un carnet de suivi où il peut y noter toutes les difficultés, les questions, les effets indésirables rencontrés durant la prise du traitement. Il n'existe pas de carnet de suivi des thérapies anticancéreuses orales normalisé mais un par région disponible sur les OMEDIT (Annexe 3). Ce carnet est à montrer à tous les professionnels de santé que le patient va rencontrer (pharmacien, médecin traitant, infirmier...) (Berthozat Charline, et al. 2014; Omedit Haute Normandie 2011).

III.2.2.7 Le renouvellement

Le pharmacien recommence les étapes précédentes puis s'assure que le traitement est bien supporté, que les effets indésirables sont bien tolérés, que le schéma thérapeutique est respecté, que le patient réalise son suivi biologique et qu'il a bien compris son traitement. Le pharmacien peut évaluer l'observance du patient en fonction des dates de renouvellement du traitement. S'il suspecte une inobservance du traitement, il doit resensibiliser le patient à l'enjeu d'une bonne observance (Berthozat Charline, et al. 2014).

III.3 Difficultés liées aux thérapies anticancéreuses orales

L'objectif 3 du plan Cancer 2014-2019 développe le point « sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales ». Il exprime les difficultés liées à ces thérapies et notamment le risque de survenue d'effet indésirable au domicile du patient et du risque de non-observance (INCa 2014).

III.3.1 Connaître et identifier les effets indésirables des thérapies anticancéreuses orales

Un effet indésirable est défini comme « Une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ». Un effet indésirable peut être attendu, c'est à dire que sa survenue peut être expliquée par les propriétés pharmacologiques du médicament, c'est le cas le plus fréquent. Un effet indésirable peut être inattendu, c'est à dire que sa survenue ne peut être expliquée par les propriétés pharmacologiques du médicament. Il s'agit en général d'un effet indésirable rare, il n'est généralement pas documenté dans le RCP du médicament (Haramburu et al. 2002).

Les chimiothérapies conventionnelles orales auront les mêmes effets indésirables que leurs analogues par voie intraveineuse. Bien que le mécanisme des thérapies ciblées soit plus spécifique que celui des chimiothérapies conventionnelles, elles possèdent des effets indésirables qui peuvent avoir des conséquences sur la qualité de vie des patients (Leroux et Clere 2015).

La gestion des effets indésirables est nécessaire pour favoriser l'observance. Lors du renouvellement du traitement anticancéreux le pharmacien est un interlocuteur privilégié auprès du patient. Il est au premier plan pour déceler la survenue d'un effet indésirable. Il est primordial que le pharmacien sache reconnaître les effets indésirables des thérapies anticancéreuses orales. Il possède les compétences pour prendre en charge ceux de faible gravité à l'officine en apportant les conseils et les informations nécessaires au patient. Il fournit aussi les conseils qui permettront de prévenir leur apparition. Cependant, le pharmacien doit rediriger le patient vers son médecin si son état clinique le nécessite. Chaque patient a un profil de tolérance différent, il est important qu'il connaisse la conduite à tenir en cas de survenue d'un effet indésirable (Leroux et Clere 2015).

Dans la partie II nous avons vu les différents effets indésirables susceptibles d'être rencontrés pour chaque classe de thérapie anticancéreuse orale. Maintenant, nous allons énumérer les conseils et les solutions qui peuvent y être associés.

III.3.1.1 Conseils de prévention des effets indésirables

Les mesures préventives vont être primordiales afin de minimiser la survenue d'effets indésirables. Celles développées ci-dessous ne sont pas spécifiques et peuvent s'adresser à la majorité des patients traités par thérapies anticancéreuses orales (INCa 2016c).

Afin de limiter l'apparition de troubles digestifs, les thérapies peuvent être prises au cours des repas quand l'alimentation n'influence pas leur biodisponibilité. Afin de prévenir les nausées et les vomissements, il est conseillé aux patients de manger léger et de manger des aliments faciles à digérer. Il faut éviter les aliments gras, très sucrés, épicés, de la friture et des grillades. Il est conseillé de manger des repas froids ou tièdes pour éviter les odeurs, de fragmenter les repas dans la journée, de manger lentement et en petites quantités, de boire de petites quantités d'eau en dehors des repas et de ne pas s'allonger directement après avoir mangé (INCa 2016c).

Pour prévenir la perte de poids, il est conseillé de consommer des aliments sources de protéines comme la viande, le poisson, les volailles, les œufs et les produits laitiers. Il est possible d'enrichir l'alimentation avec du lait en poudre ou d'augmenter les apports énergétiques avec des sauces, du beurre, de la crème fraîche, de la mayonnaise... Il est

conseillé de surveiller son poids en se pesant une fois par semaine à jeun, dans la même tenue et avec la même balance (Centre François Baclesse 2017).

Les patients doivent être informés de l'importance d'une bonne hygiène dentaire. Il leur est recommandé de se brosser les dents après chaque repas ou trois fois par jour pour les patients qui ne s'alimentent pas ainsi qu'une élimination régulière de la plaque dentaire. L'utilisation d'une brosse à dent souple en nylon (brosse chirurgicale 7/100^{ème} ou 13/100^{ème}), de brossettes intermédiaires et de fil dentaire sont à privilégier. Il est conseillé d'utiliser une pâte gingivale sans menthol pour se brosser les dents (AFSOS 2013). Il faut maintenir une salivation appropriée en humidifiant régulièrement la bouche et éviter les aliments trop salés, épicés et l'alcool. Pour prévenir l'apparition de mucites, des bains de bouche de solution bicarbonatée à 1% sont conseillés quotidiennement (huit à dix par jour). Il est recommandé de garder la solution en bouche 30 secondes à une minute puis de la cracher. Ils ont pour but d'augmenter le pH et d'empêcher ainsi la croissance fongique. Des bains de bouche antiseptiques sans alcool (type Paroex[®]) peuvent y être associés (INCa 2016c).

Pour prévenir le risque d'infection il existe quelques mesures d'hygiène personnelles et environnementales à respecter. Il est conseillé au patient de désinfecter la moindre plaie apparente, de se laver régulièrement les mains et d'éviter au maximum le contact avec des personnes contagieuses. Le patient doit faire attention à son alimentation. Il lui est conseillé de bien cuire la viande pour détruire les bactéries et de consommer des produits frais (Demoré et Aulagner 2016).

Les patients doivent porter une attention particulière à leur hygiène corporelle. Pour prévenir les toxicités cutanées, il leur est conseillé d'utiliser des produits lavants adaptés, c'est à dire des pains surgras dermatologiques sans savon, non comédogènes et respectant le pH de la peau. Des crèmes hydratantes et émoullientes sont à appliquer quotidiennement matin et soir pour prévenir la sécheresse de la peau. Ces crèmes doivent être non comédogènes, sans parfum, hypoallergéniques et pour peau sensible. Pour les femmes, le maquillage utilisé doit être non comédogène (INCa 2016c).

Il est préconisé aux patients de limiter leur exposition solaire en particulier entre 12h et 16h. Si toutefois les patients s'exposent au soleil, il leur est recommandé de porter des vêtements couvrants et un chapeau, d'utiliser un écran solaire total et mixte (UVA et UVB) ainsi qu'un baume à lèvres protecteur des UV. Les sources de chaleur au niveau des mains et des pieds doivent être évitées, les douches tièdes seront préférées aux bains (INCa 2016c).

Les patients doivent garder leurs mains au sec et hors de l'eau. Pour prévenir les lésions des ongles, il leur est conseillé de les couper au carré et pas trop court. Il est possible d'appliquer des vernis à base de silice pour prévenir l'onycholyse. Il est conseillé de porter des gants pour faire la vaisselle, du ménage, du jardinage ou lors de tâches traumatisantes (INCa 2016c).

Quelques conseils peuvent limiter la chute des cheveux, ils seront efficaces dans le cas d'une chute modérée. Il est conseillé d'éviter les pratiques qui fragilisent les cheveux comme les colorations, les décolorations, les permanentes et les défrisages. Il est préférable d'utiliser une brosse à cheveux souple à poils doux et de couper ses cheveux courts (Berthozat Charline, et al. 2014).

III.3.1.2 Rôle du pharmacien dans la survenue de ces effets indésirables

III.3.1.2.1 Toxicité hématologique

Cette toxicité peut être retrouvée avec les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées.

La leucopénie favorise le risque infectieux, ses conséquences peuvent être graves. A l'officine, il faut être attentif aux signes d'appel d'une infection, à savoir une fièvre supérieure ou égale à 38,5°C plus ou moins associée à des frissons, une toux sèche ou productive, des douleurs lors de la miction, une diarrhée... La prise d'antalgiques ou d'antipyrétiques en systématique est déconseillée car elle pourrait masquer un signe d'alerte. En prévention de la neutropénie fébrile, l'oncologue peut prescrire des facteurs de croissance hématopoïétiques, les G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) comme le filgrastim, lenograstim et pegfilgrastim (Demoré et Aulagner 2016).

L'anémie engendre une fatigue, une pâleur et des essoufflements. Il est important de savoir reconnaître ces signes à l'officine car elle affecte énormément la qualité de vie du patient (Demoré et Aulagner 2016).

La thrombopénie se manifeste par un purpura, des épistaxis ou des gingivorragies. Le patient doit surveiller la survenue de saignements, d'hématomes en cas de choc et l'apparition de sang dans les urines ou les selles. Il est déconseillé de prendre de l'aspirine ou des AINS qui peuvent provoquer des saignements (Demoré et Aulagner 2016).

III.3.1.2.2 Toxicité cardiaque

Les chimiothérapies conventionnelles mais aussi les thérapies ciblées peuvent entraîner des troubles cardiaques. Si cette toxicité est connue de la molécule, le patient est généralement sous surveillance. A l'officine, les patients peuvent se plaindre de troubles du rythme ou de douleurs dans la poitrine. Ces signes doivent alerter le pharmacien qui redirigera le patient vers son oncologue (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

Les thérapies ciblées sont en particulier responsables de l'apparition ou de l'aggravation d'une HyperTension Artérielle (HTA) préexistante (> 140/90 mmHg). Les patients doivent être informés de cette toxicité et être sensibilisés aux signes d'alerte : céphalées, vertiges et troubles visuels. Il est possible de détecter une hypertension artérielle à l'officine par la mesure automatique de la pression artérielle (MAPA). Le patient peut aussi s'équiper d'un appareil d'auto-mesure tensionnelle afin de surveiller sa tension lui-même. Pour les molécules responsables de cette toxicité, il est conseillé de surveiller la tension artérielle une fois par semaine durant le premier mois puis une fois par mois. La prise en charge de l'HTA va dépendre de sa gravité. Un traitement antihypertenseur peut être mis en place, le plus souvent un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

III.3.1.2.3 Toxicité pulmonaire

Certaines thérapies ciblées peuvent entraîner une toxicité pulmonaire, et plus particulièrement des pneumopathies non infectieuses. Cette toxicité peut être très grave, il est donc nécessaire à l'officine d'être attentif à tout symptôme pulmonaire (dyspnée, toux sèche, fièvre...) survenant chez un patient traité par une thérapie ciblée (INCa 2016c).

III.3.1.2.4 Dysthyroïdies

Les thérapies ciblées peuvent entraîner majoritairement des hypothyroïdies. L'incidence augmente avec la durée du traitement mais l'hypothyroïdie est réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes d'une hypothyroïdie à reconnaître à l'officine sont une fatigue, une pâleur, une hypothermie, des difficultés de concentration, une constipation, une prise de poids, une bradycardie et des douleurs musculaires (Groupe de travail Bas Normand 2016; AMELI 2018b).

III.3.1.2.5 Toxicité digestive

III.3.1.2.5.1 Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements sont les effets indésirables les plus fréquents qui peuvent être retrouvés avec pratiquement toutes les thérapies anticancéreuses orales. En cas de vomissements, il est recommandé d'arrêter de s'alimenter et de bien s'hydrater. Puis, une fois les vomissements passés, il est conseillé de boire progressivement et de s'alimenter avec des aliments mous (INCa 2016c).

Sur le conseil du pharmacien, le patient peut essayer des médecines douces telles que le gingembre à la dose de 500mg trois fois par jour pour prévenir les nausées et les vomissements. Si les vomissements sont trop fréquents, une consultation médicale est préférable. Il est recommandé de prescrire en première intention un antiémétique antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 comme le métoclopramide et le métopimazide. La dompéridone est déconseillée car il y a un risque d'interaction médicamenteuse et notamment un risque d'allongement du QT. En cas d'échec ou d'intolérance, le médecin peut envisager de prescrire un antagoniste sérotoninergique 5HT3 comme l'ondansétron en une prise journalière une heure avant la prise de la thérapie (INCa 2016c; Leroux et Clere 2015).

Le risque majeur des nausées et des vomissements est l'inefficacité du traitement, la déshydratation et la dénutrition (Berthozat Charline, et al. 2014).

III.3.1.2.5.2 Diarrhée et constipation

Les diarrhées sont fréquentes avec toutes les thérapies mais rarement sévères. Cet effet indésirable survient le plus souvent en début de traitement et de manière transitoire. Il peut être traité en première intention par des mesures hygiéno-diététiques (INCa 2016c).

Il est conseillé d'éviter les produits riches en fibres, les matières grasses, la friture, les produits laitiers, les épices, l'alcool et le café. Il est conseillé de consommer du riz blanc, des bananes, de la compote de pomme... Il est important de bien s'hydrater avec des solutés de réhydratation orale par exemple (Berthozat Charline, et al. 2014).

Un traitement antidiarrhéique peut être prescrit en plus des mesures hygiéno-diététiques si elles ne suffisent pas. En première intention, ce sont les antisécrétoires comme le racécadotril qui sont préconisés. La diosmectite (SMECTA[®]) est un agent absorbant. Si elle est utilisée, elle doit être prise à distance de l'anticancéreux (intervalle de 2 h minimum) car elle peut réduire son absorption. Les ralentisseurs du transit comme le lopéramide sont déconseillés du fait d'un risque de perforation gastro-intestinale. Au-delà de quatre selles liquides par jour et plus d'une selle liquide la nuit, il est recommandé de consulter le médecin. D'autres causes qu'un effet iatrogène de la thérapie doivent être recherchées comme une étiologie infectieuse. Comme pour les nausées et les vomissements, le risque majeur est l'inefficacité du traitement, la déshydratation et la dénutrition (INCa 2016c).

La constipation est rarement sévère. Elle peut se traiter par des règles hygiéno-diététiques : consommer des aliments riches en fibres comme les légumes verts, les fruits crus ou cuits, les fruits secs, du pain et des céréales complètes. Il est important de bien s'hydrater, au moins 1,5l d'eau par jour. Il est possible de consommer des eaux riches en magnésium. Consommer un jus de fruit bien frais à jeun le matin permet d'activer le réflexe gastro-colique. Il est recommandé d'utiliser en première intention des laxatifs osmotiques tels que le macrogol 4000. Les laxatifs stimulants sont déconseillés car ils irritent le tube digestif et peuvent entraîner la maladie des laxatifs (INCa 2016c; Centre François Baclesse 2017).

III.3.1.2.6 Dénutrition

Les patients atteints de cancer présentent un risque de dénutrition du fait de la maladie mais aussi de ses traitements. Certains effets secondaires peuvent entraîner des difficultés pour s'alimenter. Si les apports énergétiques sont insuffisants, le patient perd du poids et peut se dénourrir. La perte d'appétit, la perte du goût, la perte de poids, les plaies dans la bouche, les diarrhées, les nausées et les vomissements peuvent engendrer une dénutrition. Il est important de garder un bon état nutritionnel pour limiter la fatigue et mieux supporter la maladie et ses traitements (AFSOS 2013; Centre François Baclesse 2017).

Si le patient est à risque de dénutrition, il est possible de compléter son alimentation avec des compléments nutritionnels oraux qui sont hyperprotidiques et hyperénergétiques. Ils sont remboursés sur ordonnance d'un médecin ou d'une diététicienne. Ils sont à prendre en collation entre les repas sans les remplacer. Il existe plusieurs goûts et textures. Le pharmacien a un rôle de conseil dans la délivrance de ces produits, ils doivent être adaptés aux goûts et aux besoins énergétiques du patient (AFSOS 2013; Centre François Baclesse 2017).

III.3.1.2.7 Toxicités dermatologiques

III.3.1.2.7.1 Mucite et stomatite

Les mucites et les stomatites sont retrouvées aussi bien avec les thérapies ciblées que les chimiothérapies conventionnelles. Elles sont douloureuses et gênent l'alimentation. Elles peuvent être prévenues par des règles d'hygiène. Un bilan bucco-dentaire est recommandé avant de débiter un traitement anticancéreux pour faire un détartrage et des éventuels avulsions dentaires (AFSOS 2013; INCa 2016c).

La prise en charge des mucites s'appuie sur l'hydratation de la muqueuse buccale et la réalisation de bains de bouche bicarbonatés. Des antifongiques et des antiviraux peuvent être prescrits pour traiter les infections associées. Il y a peu d'alternative dans les traitements curatifs, la prévention va donc être primordiale. Si la douleur est importante et empêche l'alimentation, le médecin peut prescrire des anesthésiques locaux (Procaine®) à appliquer sur les ulcérations avant les repas (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

III.3.1.2.7.2 Syndrome main-pied

Le syndrome main-pied est principalement retrouvé avec les thérapies ciblées et apparaît précocement dans les 2 à 3 semaines qui suivent le début du traitement. Le pronostic vital n'est pas engagé et son évolution est le plus souvent favorable. Mais cette manifestation a un retentissement majeur sur le confort et la qualité de vie du patient. Il est nécessaire d'avertir le patient de ce risque pour pouvoir le prévenir. Le patient doit être informé des prodromes et des symptômes afin qu'il puisse détecter son apparition le plus rapidement possible. Il doit surveiller l'apparition de lésions au niveau des pieds et des mains. Avant de débuter un traitement par thérapie ciblée, une consultation chez un pédicure-podologue est recommandée afin de rechercher une hyperkératose plantaire préexistante et de la traiter (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

En cas d'apparition du syndrome, il est conseillé de tremper les mains et les pieds dans de l'eau froide puis de les sécher sans frotter et d'appliquer une crème hydratante. Le Dexeryl[®] ou les Cold Cream[®] sont des crèmes émoullientes qui peuvent être utilisées dans un syndrome léger. En cas de syndrome plus invalidant et douloureux, les crèmes cicatrisantes, le monoï, les baumes très hydratants et les crèmes sécheresse extrême (lipikar baume AP[®], A-derma exoméga baume émoullient[®]...) seront plus efficaces (AFSOS 2013; Berthozat Charline, et al. 2014).

Si la gêne est trop importante et que les émoullients ne suffisent pas, l'oncologue peut prescrire des traitements plus spécifiques à base d'agents kératolytiques dans les formes hyperkératosiques et des dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires. Une adaptation posologique peut être envisagée par l'oncologue en fonction de la sévérité (AFSOS 2013).

III.3.1.2.7.3 Eruption cutanée, prurit et rashes

Les éruptions cutanées n'engagent pas le pronostic vital mais peuvent être très gênantes et mal vécues par le patient. Les zones les plus touchées sont le visage, le haut du tronc et le cuir chevelu (Berthozat Charline, et al. 2014).

Dans le cas d'une éruption cutanée associée à des démangeaisons, des antihistaminiques peuvent être délivrés pour soulager le patient. Il devra tout de même consulter son médecin car une éruption cutanée peut cacher une allergie ou un syndrome cutané plus grave. En cas

d'éruption trop sévère des antibiotiques topiques ou oraux et des dermocorticoïdes peuvent être prescrits par le médecin (INCa 2016c; Groupe de travail Bas Normand 2016).

III.3.1.2.7.4 Xérose et fissures

La xérose s'installe progressivement et se localise préférentiellement au niveau du tronc et des membres mais elle peut aussi toucher les muqueuses. Le patient doit continuer l'application d'émollients régulièrement. En cas d'apparition de fissures, il est conseillé de réaliser des bains antiseptiques, d'appliquer des cicatrisants et de recouvrir d'un pansement hydrocolloïde. Un avis dermatologique est recommandé en cas d'eczématisation ou de prurit invalidant (INCa 2016c).

III.3.1.2.8 Lésions des ongles

En cas d'inflammation péri unguéale, il est conseillé de réaliser des bains de pieds ou de doigts à la bétadine moussante puis d'appliquer de la bétadine en solution. En cas d'atteinte plus sévère, le médecin peut prescrire des corticoïdes et des antibiotiques en cas de surinfection (INCa 2016c).

III.3.1.2.9 Rétention, œdèmes, jambes lourdes

Le phénomène de rétention et les œdèmes sont le plus souvent retrouvés avec l'hormonothérapie. Pour prévenir les œdèmes et diminuer leur intensité, il est conseillé d'éviter les aliments trop riches en sel (plats cuisinés, fruits de mer, gâteaux apéritifs), le port de vêtements trop serrés, la station debout prolongée, les chaussures à talons hauts et les sources de chaleur par le sol. Il faut favoriser le port de vêtements amples et la marche en déroulant les pieds. Les pieds du lit doivent être surélevés afin de favoriser le retour du sang des jambes vers le cœur durant la nuit. Il est possible d'appliquer du froid sur les œdèmes. Une activité physique légère et adaptée (marche, natation, yoga, gymnastique douce) a des effets bénéfiques pour favoriser le retour veineux (Berthozat Charline, et al. 2014).

Un veinotonique par voie orale ou/et locale peut être utilisé. Ils contiennent le plus souvent des extraits de plantes riches en flavonoïdes. Le traitement de référence de l'insuffisance veineuse est le port de bas de contention. Les bas de contention élastiques (bas jarret, bas cuisse et collant) compriment les jambes et favorise ainsi le retour du sang veineux (Vidal 2016).

III.3.1.2.10 Thrombose veineuse

Les symptômes peuvent être plus ou moins intenses en fonction de l'obstruction de la veine. Les signes d'appel sont une douleur, une lourdeur, un gonflement, une chaleur et une rougeur du mollet. Le pharmacien doit orienter le patient vers les urgences si un de ces signes apparaît (INCa 2016c).

III.3.1.2.11 Bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur se manifestent principalement chez les patientes sous hormonothérapie, c'est un trouble ménopausique. Il leur est conseillé d'éviter les éléments déclencheurs tels que la caféine, le chocolat, les aliments chauds et épicés. Pour prévenir les bouffées de chaleur, les endroits frais et ombragés et le port de vêtements légers seront préférés, ainsi qu'une bonne hydratation. Les thérapies comportementales, comme la pratique d'une activité physique légère et adaptée, permettent de prévenir les bouffées de chaleur et diminuent leur intensité. Certains compléments alimentaires contre les bouffées de chaleur peuvent être utilisés mais ils ne doivent pas contenir de soja ni d'hormone. En homéopathie, le complément Acthéane® et les souches Belladonna, Lachesis, Sanguinaria et Sulfur peuvent être conseillés (D. Ferey 2017).

III.3.1.2.12 Douleurs musculosquelettiques, arthralgies

Les douleurs musculosquelettiques se manifestent le plus souvent chez les patientes sous inhibiteurs de l'aromatase. Ces symptômes se développent chez près de la moitié des patientes. Ces douleurs sont le plus souvent localisées au niveau des mains, des genoux et du rachis. Lors de la première délivrance d'un anti-aromatase, il est nécessaire de prévenir la patiente du risque d'apparition de ces douleurs et de lui apporter les conseils pouvant l'aider à les réduire. Des exercices légers comme la marche peuvent améliorer ces symptômes. La patiente doit aussi se reposer régulièrement (Briot 2009).

Des antalgiques de palier I comme le paracétamol ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène peuvent être conseillés à l'officine en cas de douleurs légères. L'association de la glucosamine à 1500 mg et de la chondroïtine à 1200 mg a montré un intérêt dans la réduction des symptômes. Si les douleurs sont trop intenses, des paliers II peuvent être prescrits par le médecin (codéine, tramadol...) (Briot 2009). Enfin, la duloxétine à la dose

de 60 mg par jour sur une période de huit semaines a démontré un bénéfice significatif dans la réduction des symptômes mais possède des effets secondaires (J. Sicard et Véron 2016; AFSOS 2013).

III.3.1.2.13 Diminution de la densité minérale osseuse

Les inhibiteurs de l'aromatase augmentent la perte osseuse et les fractures chez les patientes ménopausées. Les biphosphates ont montré une efficacité dans la prévention de la perte osseuse secondaire à un inhibiteur de l'aromatase. Ces traitements seront discutés en fonction du risque de la patiente par rapport à son T-score. Le T-score est l'écart entre la densité osseuse d'un patient et la densité osseuse théoriquement normale d'un adulte jeune du même sexe. Il est important de corriger d'éventuelles carences en calcium et en vitamine D avant de débiter le traitement (Debiais 2011).

L'exercice physique a un impact positif sur la densité minérale osseuse, il faut bien sûr qu'il soit adapté à l'état de la patiente. Une alimentation équilibrée permet d'apporter les besoins en vit D (entre 400 et 800 UI/j) et en calcium (entre 1200 et 1500mg/j). On recommande 3 produits laitiers par jour. Si cet apport est insuffisant, il est possible de les prendre sous forme de compléments alimentaires (Inserm 2016).

III.3.2 Interactions

Contrairement à la voie intraveineuse, la voie orale est influencée par des facteurs qui peuvent ralentir ou empêcher l'arrivée du médicament dans la circulation sanguine. L'absorption du médicament dépend de ses caractéristiques physico-chimiques qui vont déterminer sa solubilité dans le tube digestif, sa stabilité et sa perméabilité membranaire. La biodisponibilité correspond à la quantité disponible de médicament pour exercer une action pharmacologique. Les anticancéreux oraux peuvent subir des interactions avec les autres médicaments et l'alimentation. Ces associations peuvent influencer la biodisponibilité de la thérapie et donc la réussite du traitement (Aulagner et al. 2016).

III.3.2.1 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les anticancéreux oraux sont très nombreuses. Il existe un risque d'interaction entre la thérapie anticancéreuse et les médicaments destinés à traiter les comorbidités du patient mais aussi avec les traitements de support (Aulagner et al. 2016).

Ce risque étant d'autant plus élevé avec les inhibiteurs de tyrosine kinases qui sont pour la plupart métabolisés par le CYP 450 (environ 50%) et en particulier le cytochrome 3A4. Ils peuvent être inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome ou subir les conséquences d'un inhibiteur ou d'un inducteur enzymatique (INCa 2016c). Dans le Tableau 26 sont résumés les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Les inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 vont diminuer l'efficacité des anticancéreux métabolisés par ce cytochrome en accélérant leur élimination. Les inhibiteurs enzymatiques vont augmenter l'efficacité du médicament et donc le risque de survenue d'effets indésirables en réduisant son élimination (Groupe de travail Bas Normand 2016). De nombreux agents influençant le CYP 3A4 ont aussi une action sur la glycoprotéine P (PGP). Ils vont engendrer des interactions médicamenteuses avec les thérapies métabolisées par la PGP. La PGP est une protéine d'efflux qui peut voir son expression augmentée ou diminuée par d'autres médicaments. Ses inhibiteurs peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la thérapie et ses inducteurs peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques. Certaines thérapies peuvent modifier la concentration plasmatique des médicaments substrats de la glycoprotéine P (Groupe de travail Bas Normand 2016; Blower et al. 2005).

Il existe particulièrement un risque d'interaction avec les anticoagulants, l'effet anticoagulant peut être modifié. Nous pouvons voir dans le Tableau 26 que la surveillance de l'INR devra être augmentée avec certaines thérapies ciblées (Groupe de travail Bas Normand 2016; Van Leeuwen et al. 2015).

L'association d'un médicament torsadogène avec certains anticancéreux entraîne un risque d'allongement du QT et la survenue de torsade de pointe. Les thérapies ciblées peuvent être concernées (Tableau 26) mais aussi le tamoxifène et les anthracyclines (Groupe de travail Bas Normand 2016; Van Leeuwen et al. 2015).

Les antiacides comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les anti-H2 modifient le pH gastrique ce qui peut abaisser l'efficacité des thérapies ciblées (Tableau 26). L'augmentation du pH gastrique occasionnée par ces médicaments peut diminuer la solubilité, baisser l'absorption digestive ou encore diminuer les concentrations plasmatiques de l'anticancéreux. D'une façon générale, l'effet pH impacte les bases faibles qui sont solubles dans le tube digestif à pH acide. Si le patient doit prendre ces médicaments, il est conseillé de prendre la thérapie ciblée 2 h avant ou 10 h après l'IPP ou l'anti H2. La cimétidine est déconseillée car elle inhibe le CYP3A4. Les IPP étant disponibles sans ordonnance, le pharmacien doit être vigilant lors de leur délivrance (Leveque et al. 2014).

	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, venurafenib, axitinib	Géfitinib, erlotinib, dabrafenib, regorafenib	Lapatinib	Everolimus
Inhibiteur du CYP 3A4 et glycoprotéine P (antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritonavir, amiodarone, ciclosporine)	Augmentation des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée			
Inducteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (rifampicine, phénytoïne, carmabazépine, phénobarbital, dexaméthasone)	Diminution des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée			
Médicaments substrats de la glycoprotéine P (digoxine, ciclosporine, colchicine)	-	Modification (augmentation ou diminution) de la concentration plasmatique du médicament substrat de la glycoprotéine P		
Médicaments induisant des torsades de pointe (amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, dompéridone, antifongiques azolés)	Augmentation du risque de torsade de pointe	-	Augmentation du risque de torsade de pointe	-
Traitement AVK	Surveillance fréquente de l'INR			-
IPP et anti-H2	-	Diminution de l'absorption de la thérapie ciblée		
	Imatinib	Vismodegib	Crizotinib	
Inhibiteur du CYP 3A4 et glycoprotéine P (antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritonavir, amiodarone, ciclosporine)	Augmentation des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée			
Inducteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (rifampicine, phénytoïne, carmabazépine, phénobarbital, dexaméthasone)	Diminution des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée			
Médicaments substrats de la glycoprotéine P (digoxine, ciclosporine, colchicine)	-		Modification (augmentation ou diminution) de la concentration plasmatique du médicament substrat de la glycoprotéine P	

Médicaments induisant des torsades de pointe (amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, dompéridone, antifongiques azolés)	-	-	Augmentation du risque de torsade de pointe
Traitement AVK	Surveillance INR	Surveillance fréquente de l'INR	-
IPP et anti-H2	-	Diminution de l'absorption	-

Tableau 26 : Principales interactions médicamenteuses avec les thérapies ciblées (Groupe de travail Bas Normand 2016)

III.3.2.2 Interactions avec l'alimentation

Le délai entre la prise du médicament et le repas ainsi que la nature de l'alimentation peuvent interférer avec son absorption. La prise simultanée du médicament et de l'alimentation peut avoir des effets significatifs sur sa biodisponibilité et son efficacité. D'une façon générale, les repas favorisent l'absorption des molécules peu solubles et diminuent l'absorption des molécules peu perméables à la membrane entérocytaire. Certaines molécules vont être à prendre au cours des repas et d'autres à distance, au moins deux heures avant ou une heure après. Ce phénomène est complexe et n'est pas toujours étudié mais il est important que l'oncologue en tienne compte (Sicard J et al. 2012).

Les inhibiteurs de tyrosine kinases doivent être assez hydrosolubles pour accéder à une cible intracellulaire mais également liposolubles pour se fixer sur le site de la kinase. Ces propriétés chimiques rendent les tyrosine kinases sensibles à l'interaction avec l'alimentation, le plus souvent elles voient leur biodisponibilité augmentée (supérieure à 50%) avec un retentissement clinique significatif. Du fait de ce risque d'interaction, certains médicaments doivent être pris à distance des repas, ce qui ne facilite pas l'observance des patients. Pour la pratique officinale, il est important de se référer aux RCP au moment de la délivrance d'une thérapie anticancéreuse orale et de bien préciser au patient à quel moment il doit prendre son traitement (Sicard J et al. 2012).

Le Tableau 27 présente quelques exemples d'anticancéreux oraux qui voient leur biodisponibilité augmentée avec l'alimentation. La biodisponibilité est le plus souvent mesurée en quantifiant l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC). La biodisponibilité de l'abiratéron est fortement augmentée avec les repas, c'est la molécule qui subit le plus fort impact avec l'alimentation. Ces molécules seront par conséquent à prendre à distance des repas (Sicard J et al. 2012).

Antinéoplasiques	Impact de l'alimentation sur l'AUC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques)
Abiratéron (ZYTIGA [®])	Augmentation de 300%
Erlotinib (TARCEVA [®])	Augmentation de 50%
Lapatinib (TYVERB [®])	Augmentation de 150%
Nilotinib (TASIGNA [®])	Augmentation de 100%

Tableau 27 : Exemple d'interaction entre thérapie ciblée et prise alimentaire (Jérôme Sicard, Minighetti, et Buxeraud 2012)

Des aliments comme le jus de pamplemousse peuvent interférer avec les thérapies. Le pamplemousse est un inhibiteur du CYP 3A4 et de la PGP qui peut entraîner pour les thérapies métabolisées par ce cytochrome une augmentation de leur concentration plasmatique et un risque de survenue d'effets indésirables (Petitet 2012).

III.3.2.3 Automédication

De plus en plus de patients ont recours aux médecines dites complémentaires ou alternatives. Il peut s'agir des médicaments OTC (over-the-counter), de l'homéopathie, de l'aromathérapie, de la phytothérapie ou de la micronutrition. Cependant, l'automédication n'est pas recommandée du fait du nombre d'interactions médicamenteuses mentionnées plus haut. Les patients n'en n'informent pas toujours leur oncologue ou leur médecin traitant. Le pharmacien d'officine délivre ces produits, il se doit de vérifier qu'il n'y ait pas d'interactions (Petitet 2012).

En phytothérapie, de nombreuses plantes peuvent entraîner une interaction avec les médicaments anticancéreux. Les plantes en particulier concernées sont le millepertuis, le ginkgo, le charbon marie... L'interaction peut se traduire par une exposition plus faible si le métabolisme du médicament est augmenté ou au contraire une concentration plus élevée par blocage de son métabolisme. Afin d'éviter les interactions avec la phytothérapie, il est

conseillé de respecter un délai de deux heures entre la prise du médicament et la plante. Prenons l'exemple du millepertuis, c'est une plante indiquée dans les manifestations dépressives légères à modérées. Le millepertuis présente un risque d'interaction médicamenteuse car c'est un inducteur du cytochrome 3A4 et de la glycoprotéine P. Nous avons vu dans les interactions médicamenteuses, qu'un grand nombre de thérapies ciblées sont métabolisées par ce cytochrome. Il y a un risque de diminution des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée. Cette interaction est en particulier à prendre en compte avec l'imatinib car il est principalement métabolisé par ce cytochrome, il est de ce fait sensible à l'action du millepertuis. Le millepertuis peut réduire de 30 à 40 % les concentrations plasmatiques de l'imatinib (Petitet 2012; Smith et al. 2004).

III.3.3 Observance et adhésion au traitement

L'observance et l'adhésion du patient à sa thérapie est un élément essentiel de réussite du traitement.

III.3.3.1 Définitions

III.3.3.1.1 Observance thérapeutique

L'observance thérapeutique est définie comme la mesure de l'écart entre la prescription médicale et son suivi par le patient. L'observance est le respect scrupuleux de la prescription médicale, ce qui implique une relation hiérarchique soignant-soigné. La compliance est le mot anglais qui désigne l'observance. L'observance thérapeutique est mesurable par différentes méthodes directes et indirectes (Lamouroux et al. 2005).

III.3.3.1.2 Adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique est une autre facette de l'observance, elle correspond à la dimension attitudinale de l'observance. L'adhésion thérapeutique prend en compte la volonté et l'approbation réfléchie du patient à prendre en charge sa maladie et donc à suivre les recommandations médicales. Le terme d'adhésion thérapeutique est préféré car il signifie que le patient est impliqué dans sa thérapeutique, qu'il est acteur de la prise en charge de sa maladie. Il ne se soumet pas juste aux recommandations médicales. Cette adhésion est subjective, par conséquent difficile à mesurer. L'adhésion thérapeutique n'est pas linéaire

dans le temps, elle peut être influencée par des événements de la vie du patient. Elle fluctue en fonction de facteurs psychologiques et environnementaux. Un patient peut être adhérent aux soins puis se décourager et être moins concerné par son traitement (Lamouroux et al. 2005).

III.3.3.2 Méthodes d'évaluation de l'observance thérapeutique

Il n'existe pas de méthode de référence de l'évaluation de l'observance, elles ont toutes des avantages et des inconvénients. Aucune ne permet d'évaluer ce que le patient ingère exactement comme traitement. L'intérêt va être de les combiner entre elles pour arriver à un résultat optimal. Les méthodes indirectes sont plus faciles à mettre en place et donc plus utilisées en pratique (Despas et al. 2013).

III.3.3.2.1 Méthodes directes

III.3.3.2.1.1 Observation directe par un tiers de la prise du médicament

L'observation directe de la prise du médicament est une méthode difficile à mettre en place car il faut la disponibilité d'un tiers ce qui peut être contraignant. De plus, le patient peut cacher le médicament dans sa bouche puis le rejeter (Chevrier et al. 2011).

III.3.3.2.1.2 Dosage plasmatique ou urinaire du principe actif et/ou des métabolites

Cette technique n'est pas applicable à tous les médicaments du fait de leur pharmacocinétique mais aussi de la méthode de dosage. De plus, il est possible d'avoir une variation inter ou intra-individuelle du métabolisme. Cette technique est objective mais elle est invasive, onéreuse et elle présente un délai pour les résultats qui peut être long. De plus, elle mesure une observance récente, elle ne reflète pas les pauses thérapeutiques et le patient peut être plus observant à l'approche de la consultation médicale (Chevrier et al. 2011).

III.3.3.2.2 Méthodes indirectes

III.3.3.2.2.1 Dénombrement des doses restantes

Le comptage des comprimés correspond au décompte des comprimés restant dans les flacons ou les blisters du patient. C'est une méthode simple à réaliser. Cependant, elle a comme désavantage une absence de garantie que les doses manquantes ont bien été consommées par le patient. Le patient peut modifier le nombre de doses restantes pour paraître plus observant. Le reflet d'une consommation globale sur une période donnée ne permet pas de mettre en évidence les variations de prise quotidienne (moment de la prise, pauses thérapeutiques...) (Spoelstra et al. 2013).

Le dénombrement des doses restantes peut être calculé à l'aide de dispositifs électroniques d'enregistrement des prises d'unités de traitement. Ces dispositifs mesurent précisément le nombre et les horaires de prise, ils permettent de refléter les variations de prises journalières. Par contre, l'ouverture du dispositif ne garantit pas que le médicament soit consommé (Spoelstra et al. 2013).

Les patients peuvent ouvrir l'appareil et ne pas ingérer le médicament, en prendre une quantité erronée ou modifier les données en changeant la configuration (prélever plusieurs doses, changer de compartiment les médicaments...). En supposant que le médicament soit consommé correctement, cette méthode indique les données les plus exactes et les plus utiles pour mesurer l'observance avec des résultats facilement quantifiables. Ce type d'appareil peut par contre engendrer un sentiment de surveillance pour le patient et peut influencer la relation du patient avec le médecin. De plus, c'est une technique onéreuse et les dispositifs nécessitent de revenir au centre de soin pour télécharger leur mémoire (Barillet et al. 2015).

Exemple du pilulier électronique de type MEMS[®] (Medication, Event, Monitoring System) :

Ce dispositif enregistre la date et l'heure exacte de son ouverture et peut recueillir plusieurs semaines de données. Ces données sont ensuite analysées à l'aide d'un programme informatique qui permet de réaliser une représentation graphique du nombre de doses consommées quotidiennement mettant en évidence l'intervalle de temps entre deux prises. Le seul inconvénient étant que l'ouverture du pilulier ne garantit pas la prise du médicament

mais on peut supposer qu'un graphique d'ouvertures régulières est corrélé à l'ingestion du médicament (Barillet et al. 2015).

III.3.3.2.2 Données de remboursement / délivrance des unités de traitement

Le suivi du rythme de remboursement et de délivrance des unités de traitement permet de calculer le medication possession ratio (MPR). C'est le nombre de jours de traitement délivré divisé par le nombre de jours de la période de traitement. Le MPR permet de déterminer le pourcentage de jours de traitement couverts par les délivrances observées en officine. D'une façon générale, un patient est considéré comme observant si son MPR est supérieur ou égal à 80 %. Sauf que ce seuil est plus exigeant en oncologie, il doit avoisiner les 100%. Cependant, il n'y a pas de garantie que le traitement délivré soit effectivement consommé. Elle nécessite une autorisation d'accès aux données de remboursement/délivrance (Spoelstra et al. 2013).

III.3.3.2.3 Auto-questionnaires

Les auto-questionnaires sont simples à réaliser, peu coûteux et les plus utiles en clinique. Ils peuvent explorer différentes dimensions de l'observance (règles hygiéno-diététiques, consignes...). Il n'existe pas de questionnaire validé, la formulation des questions doit être compréhensible par tous les patients. Cette technique peut entraîner des biais : appel à la mémoire, surestimation de l'adhésion (Iuga et McGuire 2014).

Le questionnaire développé par Morisky et collaborateurs (Annexe 4) est le plus connu pour mesurer l'observance du patient. Ce questionnaire a tout d'abord été élaboré dans le cadre de l'hypertension artérielle puis a été étendu aux autres pathologies. Le MMAS (Morisky Medication Adherence Scale) mesure l'observance à un seul médicament et est composé de 4 à 8 items de type oui/non sauf pour le dernier item où il y a 5 réponses possibles. L'échelle 8 items a une sensibilité plus élevée que l'échelle 4 items. Les items vont aborder différents axes : la mémoire, la lassitude du traitement, l'inattention, l'opinion du patient. Ce questionnaire classe le patient en 3 profils d'observance : bonne observance, moyenne observance et faible observance. Par exemple pour le MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale 8 items) un score entre 0 et 5 témoigne d'une non ou d'une faible observance, un score de 6/7 témoigne d'une observance moyenne et un score de 8 signifie une bonne observance au traitement (Iuga et McGuire 2014).

III.3.3.3 Problème de l'observance

Les maladies chroniques sont des affections de longue durée avec une évolution lente. Elles nécessitent donc un traitement au long cours (WHO 2011). Le problème de l'observance se pose avec tous les traitements chroniques. L'évolution de la prise en charge des cancers avec notamment une constante augmentation de l'utilisation des traitements anticancéreux oraux entraîne une prise de traitement sur une longue période pour traiter le cancer (Gater et al. 2012). On peut parler dans ce cas pour les cancers traités par traitements anticancéreux oraux de maladie chronique (Chevrier et al. 2011).

Nous pourrions penser que les patients atteints de cancer adhèrent plus à leur traitement en raison de la gravité de leur maladie, mais les études démontrent que l'adhésion aux thérapies anticancéreuses orales est similaire aux autres traitements des pathologies chroniques. L'observance du traitement des pathologies chroniques dans les pays développés n'est que de 50%. Notons que l'observance est d'autant plus faible que la durée du traitement excède 6 mois (Chevrier et al. 2011). Il n'existe pas de définition standard d'un seuil d'observance acceptable, dans la littérature le seuil le plus souvent retrouvé est 80 % (Morisky et al. 2008). Cependant, cette référence n'est pas appropriée aux thérapies ciblées car une observance inférieure à 100 % peut être responsable d'un échec thérapeutique (Gater et al. 2012).

➤ **Exemple de l'hormonothérapie du cancer du sein :**

En oncologie, l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein est l'exemple type de la problématique de l'observance. L'hormonothérapie a démontré son bénéfice en termes de réduction des risques de récurrence de la maladie et de mortalité mais elle doit être prise sur une période de 5 ans pour être efficace. La prescription de l'hormonothérapie survient le plus souvent à la fin de la prise en charge thérapeutique classique : chirurgie, chimiothérapie adjuvante et radiothérapie. La patiente débute ensuite une période de rémission, elle se sent guérie mais la prise quotidienne de l'hormonothérapie vient contrarier ce sentiment en lui rappelant sa maladie. La patiente est asymptomatique et les bénéfices de l'hormonothérapie ne sont pas visibles au premier plan. De plus, ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables. Donc, tous ces éléments ne sont pas en faveur de l'observance du traitement (Geynisman et Wickersham 2013).

Plus d'un tiers des patientes sous tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase arrête ou modifie le schéma thérapeutique avant la fin du traitement. Le taux d'observance pour ces thérapies varie de 30 à 70 % suivant le profil de la patiente et du médicament prescrit. L'observance diminue avec le temps, elle chute de 7 à 10 % par an et peut n'atteindre que 40 à 50 % la cinquième année (Greer et al. 2016).

La Figure 20 représente les résultats d'une cohorte de 8 769 patientes réalisée en Caroline du Nord. Cette étude évalue les arrêts précoces et la mauvaise adhésion à l'hormonothérapie adjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. L'observance a été évaluée avec le taux de renouvellement des prescriptions ce qui a permis de calculer le MPR. 43% des patientes reçoivent une hormonothérapie à base de tamoxifène, 26% à base d'anastrozole et 30 % reçoivent les deux. Nous pouvons voir sur le graphique, qu'environ 30% des patientes ayant débuté un traitement adjuvant hormonal ont interrompu rapidement leur traitement. Sur les 4,5 années, seulement 49% des patientes ont adhéré à leur thérapie (Hershman et al. 2010).

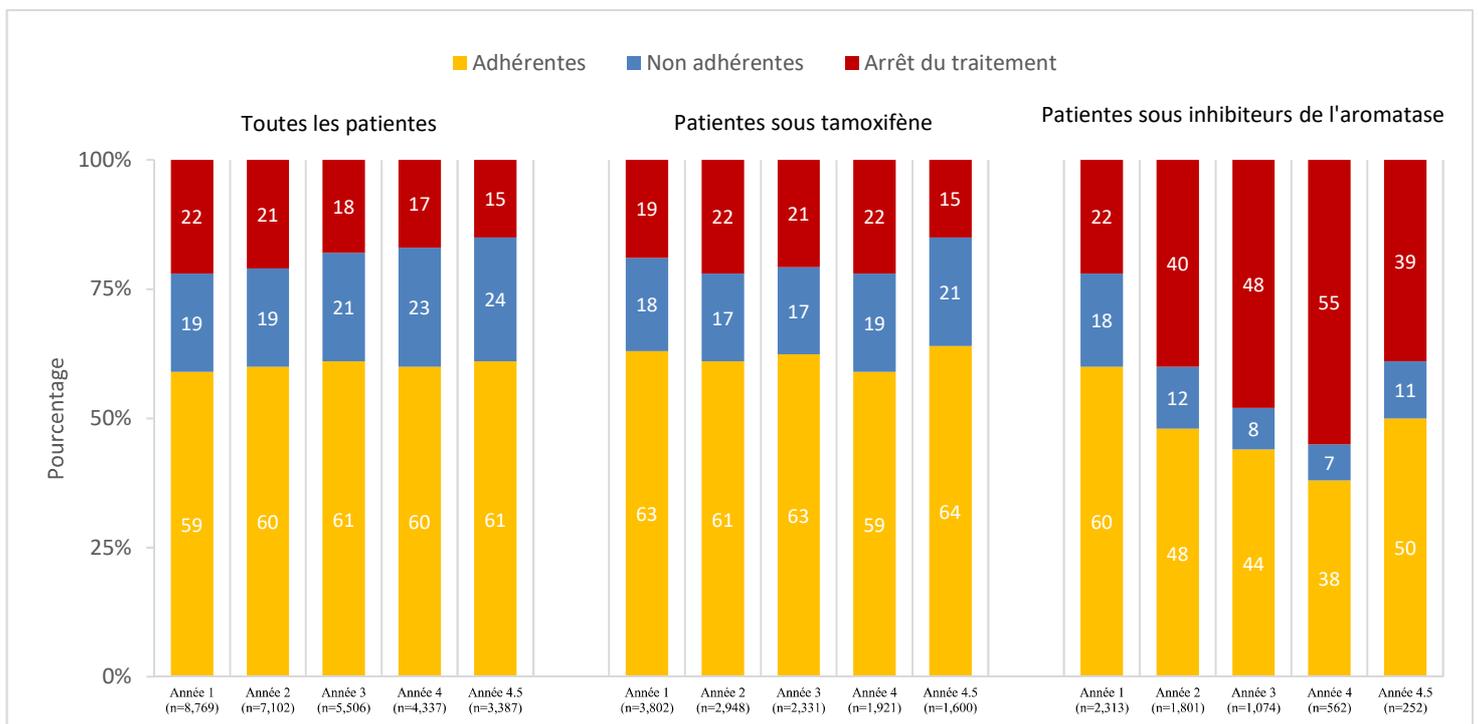


Figure 20 : Proportion annuelle des patientes adhérentes, non adhérentes et ayant arrêté leur traitement atteintes d'un cancer du sein et sous hormonothérapie adjuvante (1996-2006) (Hershman et al. 2010)

La non adhésion concerne surtout les femmes jeunes (< 40 ans) et les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase. Les myalgies et les arthralgies fréquentes et persistantes avec les inhibiteurs de l'aromatase pourraient expliquer la moins bonne observance par rapport au tamoxifène (Hershman et al. 2010).

Une étude réalisée en 2013 de David et al révèle qu'une prise de tamoxifène cinq années supplémentaires réduirait encore le risque de récurrence et de mortalité du cancer du sein. Cependant, les risques mis en évidence de non observance des traitements au long cours semblent compromettre cette option (Davies et al. 2013).

III.3.3.4 Facteurs influençant l'adhésion au traitement

L'oubli de prendre le médicament est la raison la plus fréquente de non adhésion. Cet oubli peut être décisionnel comme involontaire. Le patient peut arrêter volontairement son traitement avant la fin, dans ce cas on parle de non persistance (Verbrugghe et al. 2013).

L'identification des facteurs qui ont un impact sur l'adhésion au traitement peut permettre d'identifier les patients à risque de non adhésion. Cette identification permet de cibler les interventions nécessaires à chaque patient. L'identification de ces facteurs permet aussi de développer des méthodes spécifiques pour améliorer l'adhésion. Ces facteurs sont classés en cinq catégories : le patient, les caractéristiques socio-économiques et les facteurs externes que sont la thérapie, la maladie et le système de santé (Verbrugghe et al. 2013).

III.3.3.4.1 Facteurs liés à la thérapie

Les effets secondaires liés à la thérapie sont le facteur majeur de non adhésion. Leur fréquence, leur intensité, leur type et leur prise en charge sont à prendre en compte. Les nausées et vomissements en particulier entraînent une faible adhésion. Donc plus la thérapie va entraîner des effets indésirables moins le patient sera adhérent (Spoelstra et al. 2013).

La durée de prise de la thérapie est un autre facteur important de non adhésion. En effet, plus la durée du traitement est longue plus l'adhésion au traitement est faible. De plus, un schéma thérapeutique non linéaire et complexe diminue l'adhésion. Les schémas thérapeutiques peuvent être compliqués avec par exemple une dose d'attaque, des changements de posologie ou des variations d'horaire de prise. Les modalités d'administration ont aussi une

influence sur l'adhésion, plus de 2 prises par jour du médicament est un facteur de risque. L'heure d'administration peut interagir avec le mode de vie du patient. Le moment de l'administration le plus simple est au moment des repas quand cela est compatible avec la molécule (Verbrugghe et al. 2013).

III.3.3.4.2 Facteurs liés au patient

III.3.3.4.2.1 L'âge

L'âge du patient influence son adhésion au traitement. Les tranches d'âges extrêmes, c'est à dire inférieures à 40 ans ou supérieures à 80 ans sont associées à une faible adhésion. Chez les enfants et les adolescents, l'observance est influencée par la famille et l'éducation (Greer et al. 2016).

Les personnes âgées, c'est-à-dire les personnes de plus de 75 ans, présentent plusieurs facteurs de risque de non adhésion identifiés et connus. Premièrement, ce sont des personnes le plus souvent isolées socialement et vivant seules. Elles peuvent habiter en campagne, par conséquent loin des services de santé. Certaines n'ont pas de moyen de locomotion car elles n'ont plus les aptitudes requises pour conduire ou leurs ressources financières ne leur permettent pas de posséder un véhicule. Elles sont par conséquent dépendantes des autres et le déplacement à la pharmacie peut être pour elles un frein à l'obtention des médicaments. Les déplacements aux rendez-vous médicaux ou aux autres soins posent le même problème. Il est possible dans ce cas que le prescripteur demande un protocole transport (Maloney et al 2011).

Deuxièmement, les capacités cognitives des personnes âgées ne leur permettent pas forcément de pouvoir gérer seules leur traitement. La compréhension de la maladie et du traitement sont primordiales pour l'adhésion. Leurs capacités cognitives doivent être suffisantes pour pouvoir gérer les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les modifications de dosage. De ce fait, une évaluation de l'état cognitif chez la personne âgée devrait être systématique avant la prescription mais elle est rarement faite en pratique (Maloney et Kagan 2011).

Troisièmement, les personnes âgées doivent être en capacité d'avaler leur traitement et leur organisme doit être capable de le métaboliser du fait des changements biologiques liés à l'âge. En effet, les paramètres pharmacocinétiques altérés et la polymédication contribuent aux problèmes d'administration, d'absorption et de réponse à la thérapie (Maloney et Kagan 2011).

III.3.3.4.2.2 Les représentations et croyances

Les représentations et les croyances du patient impactent l'adhésion au traitement. Le fait que le patient croit en la thérapie va augmenter son adhésion, à l'inverse le fait de penser que la thérapie n'est pas nécessaire va la diminuer. Dans le cas d'une chimiothérapie orale prescrite en seconde ligne après une chimiothérapie intraveineuse, le patient était sous surveillance étroite puis se retrouve ensuite seul à gérer son traitement avec une surveillance espacée. Le patient apporte alors moins d'importance à la chimiothérapie orale, ce qui peut être une source de mauvaise adhésion. De plus, les patients expriment des craintes vis-à-vis de ces thérapies, ils ont besoin d'informations complémentaires. Une information et une bonne compréhension de l'objectif du traitement amélioreraient l'adhésion (Torrecillas et al. 2016).

III.3.3.4.2.3 Etat émotionnel du patient

L'état émotionnel du patient va avoir un impact sur son adhésion à la thérapie. La dépression en particulier est un facteur limitant. Les patients souffrant d'un syndrome dépressif sont trois fois plus à risque. Premièrement, les patients déprimés ont plus de mal à initier leur traitement. Leur adhésion insuffisante peut être expliquée par une perte d'espoir notamment dans l'efficacité du traitement. Leur manque d'énergie et de motivation fait que le patient est passif dans sa prise en charge. La dépression est souvent retrouvée chez les patients cancéreux, environ 25 % des patients atteints de cancer vont souffrir à un moment donné d'une dépression. La dépression est souvent sous diagnostiquée et donc non prise en charge (Chabrier et al. 2013).

III.3.3.4.3 Facteurs liés à la maladie

Le stade du cancer va avoir un impact sur l'adhésion. Un mauvais pronostic, donc à un stade avancé de la maladie va induire une mauvaise adhésion au traitement. Les comorbidités associées au cancer semblent être un facteur diminuant l'adhésion. La polymédication est un facteur de risque de mauvaise adhésion. Si le patient a plus de trois médicaments différents au quotidien, le risque de mauvaise observance augmente (Greer et al. 2016).

III.3.3.4.4 Facteurs liés au système de santé et aux professionnels de santé

Les relations avec l'oncologue et le corps médical vont avoir un impact important sur l'adhésion. Une communication faible, des relations pauvres, des consultations de suivi courtes, un suivi par un autre médecin qu'un oncologue, plusieurs médecins différents pour la prise en charge vont être source de mauvaise adhésion au traitement (Verbrugghe et al. 2013).

Le fait que le patient ne soit pas impliqué dans les décisions de sa prise en charge et la non communication par l'oncologue des effets indésirables au commencement du traitement sont des facteurs de non adhésion évitables. La qualité de la première consultation va être déterminante pour que le patient adhère à son traitement. La communication est primordiale pour créer une relation de confiance et une alliance thérapeutique. La disponibilité du médecin, son empathie et son écoute des effets indésirables sont des facteurs importants pour créer cette alliance. Les professionnels de santé sont positionnés comme des connecteurs entre le patient et les facteurs externes (système de santé, thérapie, maladie). La formation en communication des professionnels de santé pourrait faciliter l'adhésion des patients au traitement (Verbrugghe et al. 2013).

III.3.3.4.5 Facteurs liés aux caractéristiques socio-économiques

Plus le statut socio-économique du patient est élevé et plus l'adhésion au traitement est bonne. Dans les pays anglo-saxons, le traitement peut ne pas être pris totalement en charge ce qui est une source de non adhésion. Le fait de vivre en couple et d'avoir une vie sociale riche entraîne un effet positif sur l'adhésion. Le patient est plus soutenu dans cette épreuve (Despas et al. 2013).

III.3.3.5 Conséquences de la non adhésion au traitement

La conséquence majeure est la perte de chance de guérison pour le patient. La non adhésion au traitement modifie le taux de réponse au médicament pouvant entraîner une évolution de la maladie voire augmenter la létalité (Spoelstra et al. 2013).

Le non-respect de la prescription est responsable d'un biais dans l'efficacité des traitements car il entraîne une variabilité de la réponse thérapeutique considérée à tort comme une inefficacité du traitement par le clinicien. Cette erreur peut entraîner des changements de posologie, un arrêt prématuré de la thérapie et des hospitalisations évitables (Barillet et al. 2015).

La non adhésion à la thérapie anticancéreuse orale va avoir un impact sur le système de santé. Elle est responsable d'une augmentation de l'utilisation des services de soins. Elle entraîne des coûts supplémentaires liés à l'évolution de la maladie : consultations accrues chez le médecin généraliste, aux urgences, avec l'oncologue. Mais aussi des examens supplémentaires, une prise en charge infirmière, la prolongation d'une hospitalisation ou même des hospitalisations. La mauvaise observance potentialise l'apparition de pharmacorésistance et constitue un gaspillage des ressources (Despas et al. 2013; Arthurs et al. 2015).

III.4 Stratégies pour améliorer la prise du traitement et son observance

Des outils peuvent aider les patients à prendre leur traitement. Un plan de prise dans le cas de schéma complexe peut être remis au patient. Un pilulier préparé à la journée ou à la semaine peut aider le patient à prendre correctement ses médicaments. Il peut être préparé par le patient lui-même, par un membre de sa famille ou par un infirmier sur la prescription d'un médecin. Des alarmes et des pense-bêtes peuvent aider à rappeler la prise du médicament. Le carnet de suivi (Annexe 3) ou cahier de liaison permet d'assurer un meilleur suivi et un meilleur échange d'informations entre chaque intervenant (Spoelstra et al. 2013).

Comme nous l'avons vu plus haut, les effets indésirables des traitements sont la cause majeure de non adhésion au traitement. Les patients sont souvent insuffisamment informés de la survenue de ces effets secondaires et non formés à leur prise en charge. De plus, les patients expriment vouloir être plus informés sur leur thérapie. Les entretiens pharmaceutiques et l'éducation thérapeutique des patients sont des stratégies intéressantes afin d'améliorer l'adhésion du patient à sa thérapie (Spoelstra et al. 2013).

III.4.1 Entretiens pharmaceutiques

Les entretiens pharmaceutiques existent depuis la loi hôpital, patients, santé et territoires (HPST) de 2009. Ils rentrent dans les avenants de la convention nationale pharmaceutique. Ce nouveau cadre législatif et réglementaire a permis de faire évoluer le métier de pharmacien en leur offrant la possibilité de prendre en charge de nouvelles missions de santé publique telles que les entretiens pharmaceutiques. Ces entretiens permettent aux pharmaciens d'officine de suivre certains patients atteints d'une pathologie chronique. Ils ont été effectifs en 2013 pour les patients traités par AVK. Puis les entretiens ont concerné les patients traités par anticoagulants d'action directe et les patients asthmatiques. Il n'existe pas pour le moment d'entretien pharmaceutique validé pour les patients sous thérapie anticancéreuse orale même s'ils auraient tout leur intérêt (Mouda 2013).

Les entretiens pharmaceutiques visent à aider les patients à comprendre leur traitement, améliorer l'observance et réduire le risque iatrogénique. Le bon usage des médicaments est favorisé par la précision et la pertinence des informations qui sont communiquées au patient. Ces entretiens ont prouvé une amélioration de la prise en charge des patients (Mongaret et al. 2018).

Les entretiens pharmaceutiques permettent au patient de développer ses capacités à gérer son traitement et sa maladie. Pour cela, le pharmacien lui fournit les informations et les conseils nécessaires et le motive à suivre son traitement. Ces entretiens sont un temps pour adapter au mieux le traitement du patient en ajustant en coopération avec le médecin le moment de prise du médicament, la forme galénique... Un suivi de l'observance à l'aide du questionnaire de Morisky est recommandé durant l'entretien. Il est important d'identifier si le patient a besoin d'aide dans la gestion de son traitement car des solutions peuvent être

apportées. Le pharmacien peut fournir un plan de prise ou un carnet de suivi. De plus, ces entretiens favorisent la confiance et la communication entre le pharmacien et son patient (AMELI 2018c).

Réglementairement, le pharmacien doit réaliser au moins deux entretiens la première année pour percevoir la ROSP (Rémunération sur Objectif de Santé Publique) qui s'élève à 40 euros. À partir du second entretien il devra évaluer l'observance. Les années suivantes, il pourra réaliser deux entretiens ou un seul et deux suivis d'observance pour percevoir la ROSP (30 euros). La mise en place des suivis découle de l'appréciation du degré d'observance et du degré de compréhension du patient par le pharmacien. L'assurance maladie met à disposition sur le site AMELI la fiche de suivi pour l'entretien, le questionnaire de suivi de l'observance et un guide de l'entretien (AMELI 2018c).

Cependant ces entretiens s'essouffent, plusieurs raisons peuvent expliquer le désengagement des pharmaciens. La rémunération des entretiens est estimée insuffisante au regard du temps que le pharmacien y consacre. Elle n'est pas uniquement liée à la perception de leur rémunération mais à leur paiement effectif. En effet, 70% des entretiens réalisés en 2016 n'ont pas été payés par l'assurance maladie. Un défaut de communication auprès des patients et des autres professionnels de santé semble être retrouvé. Les patients ne comprennent pas le réel intérêt de ces entretiens (Mongaret et al. 2018).

III.4.2 Éducation thérapeutique du patient (ETP)

Les entretiens pharmaceutiques sont une première information au patient, mais ils sont unidirectionnelles, d'un émetteur vers un récepteur. L'ETP implique aussi la transmission d'informations mais également des conseils et un soutien psychosocial des professionnels de santé au patient. Plus le patient est impliqué dans la prise en charge de sa maladie plus la thérapie sera efficace. Il est primordial que les professionnels de santé prennent conscience de l'importance de leur rôle éducatif dans la prise en charge des maladies chroniques et notamment dans le cancer (Aulagner et al. 2016). Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient : « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (World Health Organization 1998).

La loi HPST fournit un cadre législatif à l'ETP, elle précise que l'ETP fait partie intégrante du parcours de soin du patient avec comme but « de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ». Les programmes d'éducation thérapeutique sont structurés et doivent être validés par l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour être mis en œuvre. Les professionnels doivent avoir suivi une formation d'au moins 40h sur l'ETP pour pouvoir la dispenser. L'article 38 de la loi HPST inscrit l'ETP dans les nouvelles missions facultatives du pharmacien d'officine (Ministère de la santé et des sports 2009).

Le pharmacien a sa place à différents niveaux de l'ETP. Il peut informer les patients de l'existence des programmes d'ETP et les orienter vers des structures qui le dispensent en tenant compte des ressources locales. Il peut lui-même adopter une posture éducative sans être impliqué dans un programme d'ETP. Le pharmacien formé à l'ETP peut intégrer un programme et le dispenser. Le pharmacien peut avoir un rôle généraliste mais surtout un rôle d'éducateur spécialisé dans le médicament. Le pharmacien hospitalier est plus anciennement impliqué dans ces programmes que le pharmacien d'officine. Le développement de ces programmes reste difficile à l'officine du fait de certaines contraintes telles que le manque de temps, la rémunération, les locaux, la pluriprofessionnalité et l'offre éducative proposée qui reste limitée (Aulagner et al. 2016).

L'ETP a pour but d'aider le patient à devenir le premier acteur de ses soins. Il acquiert des compétences spécifiques qui lui permettront d'intégrer sa maladie dans ses projets de vie et donc d'améliorer sa qualité de vie et celle de ses proches. Ces compétences peuvent être d'autosoins qui correspondent à la maladie et au traitement et d'adaptation qui prennent en compte l'aspect psychosociale. L'ETP se déroule en quatre étapes. Premièrement, le diagnostic éducatif qui est un entretien entre le patient et un professionnel de santé. Il permet au professionnel de santé d'apprendre à connaître le patient et d'identifier ses besoins et ses attentes. Deuxièmement, le contrat éducatif qui consiste à définir un programme personnalisé d'ETP. Il permet de définir les compétences à acquérir par le patient. La troisième étape consiste à mettre en œuvre les séances d'ETP à l'aide de méthodes pédagogiques adaptées. Les séances peuvent être individuelles ou collectives ou les deux selon la préférence du patient

et lui permettront d'acquérir ces compétences. Enfin, les compétences doivent être évaluées. Un bilan est réalisé pour définir ce qu'il reste à acquérir au patient (HAS 2009).

L'éducation thérapeutique du patient a tout à fait sa place pour les patients traités par chimiothérapies orales du fait notamment de la chronicisation de leur prise en charge, de la survenue d'effets indésirables, du risque accru d'interactions médicamenteuses et du risque de non observance. Le plan cancer 2014-2019 consacre une partie sur la sécurisation de l'utilisation des chimiothérapies orales. L'action 3-3 implique le patient dans sa prise en charge en développant l'éducation thérapeutique en cancérologie. Ce plan prévoit le développement de programmes d'éducation thérapeutique des patients centrés sur l'information, l'observance et la gestion des effets indésirables tout en associant les équipes hospitalières et les professionnels de santé de premier recours (médecin, pharmacien, infirmier) (INCa 2014).

L'éducation thérapeutique chez les patients traités par chimiothérapies orales permettrait de prévenir les complications de la maladie, les effets indésirables, d'améliorer la qualité de vie des patients et de favoriser l'adhésion au traitement. Globalement, elle favoriserait une utilisation optimale de la thérapie pour avoir les meilleurs résultats cliniques et améliorer la survie des patients (Arthurs et al. 2015).

Les programmes d'ETP ne sont encore que peu développés en oncologie. Ceux disponibles ont démontré des bénéfices chez les patients traités par thérapies anticancéreuses orales en termes d'amélioration de l'observance et de réduction de la toxicité. Ces programmes sont développés pour la plupart dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). Cependant, les établissements pratiquant l'ETP expriment un grand nombre de difficultés à mettre en place ces programmes. Le poids du cadre administratif, les modalités d'auto-évaluation des programmes, leur aspect chronophage et le manque de financement sont des freins à leur développement (Torrecillas et al. 2016).

EXEMPLE D'UN PROGRAMME D'ETP : PRETORA EN ACTION

PRETORA en action est un programme d'ETP régional développé par le Centre François Baclesse destiné aux patients atteints de cancer et traités par thérapies anticancéreuses orales. Ce programme est autorisé depuis le 30 juin 2017. L'ERET (Espace Régional d'Education Thérapeutique) de Basse Normandie coordonne le parcours du patient. Le patient peut suivre trois parcours possibles : parcours à l'hôpital, parcours à la ville, parcours mixte. Les professionnels de santé proposent aux patients d'intégrer le programme en remettant le flyer d'information (Annexe 5) et l'ERET organise la prise en charge du patient selon ses souhaits (OncoNormandie 2018).

Les ateliers proposés sont les suivants (OncoNormandie 2018) :

- Mon quotidien avec mes traitements :
 - Je comprends mon traitement et les principaux effets indésirables
 - Je gère les effets indésirables cutanés, mucite, hypertension
 - Je gère les effets indésirables digestifs et hématologiques
- Mon quotidien avec ma maladie :
 - J'en suis où avec ma maladie et mes symptômes
 - Mon alimentation et mes activités
 - Besoin d'aide pour la reprise professionnelle et les démarches

Les objectifs du programme sont d'expliquer la maladie et les contraintes qui en découlent, gérer le traitement dans son quotidien, adapter le traitement antalgique selon ses besoins et dépister, prévenir et gérer les principaux effets indésirables (toxicité cutanée, mucite, troubles digestifs, troubles hématologiques, HTA...). Le patient acquiert ainsi les compétences d'auto-soin et d'adaptation requises pour gérer son traitement (OncoNormandie 2018).

III.5 Besoins et attentes des officinaux

Afin d'évaluer les besoins et les attentes des officinaux, une enquête auprès des pharmaciens d'officine de Gironde a été réalisée. Un questionnaire a été mis en forme et a été envoyé à 580 officines. 308 questionnaires ont été retournés soit environ un taux de réponse de 53% ce qui témoigne de l'intérêt que portent les pharmaciens d'officine à la prise en charge des patients atteints de cancer. L'analyse des réponses a permis de révéler les difficultés rencontrées par les pharmaciens. 84% des pharmaciens ayant répondu mentionnent qu'ils ont déjà été confrontés à des difficultés lors de la délivrance des anticancéreux oraux. 94 % ont été sollicités par les patients pour des questions sur leur traitement anticancéreux (modalités de prise, effets secondaires). Ces réponses témoignent de l'importance de la formation du pharmacien d'officine à la dispensation de ces traitements. 77% des pharmaciens ont contacté le centre dans lequel le traitement anticancéreux a été prescrit et 98% pensent que le lien ville/hôpital doit être développé. Les pharmaciens d'officine y sont très favorables. L'envoi en amont de l'ordonnance au pharmacien lui permettrait d'anticiper la délivrance du traitement et permettrait au patient de commencer son traitement plus rapidement et dans des conditions optimales (Renard 2013).

CONCLUSION

L'utilisation des thérapies anticancéreuses orales est en constante augmentation. Aujourd'hui, les traitements oraux représentent 25% des traitements du cancer mais d'ici 2020 leur proportion pourrait atteindre 50%. Deux tendances peuvent s'observer : le développement des chimiothérapies orales et le développement des thérapies ciblées. Ces thérapies ont démontré des avantages en termes de qualité de vie pour le patient mais ne sont pas dénuées de risque. Elles sont parfois considérées à tort comme moins toxiques que la chimiothérapie injectable. Ces évolutions impliquent que la coordination entre le secteur hospitalier et de ville doit être repensé. Par l'acte de dispensation, le pharmacien d'officine se retrouve être un des premiers acteurs de santé auprès des patients traités par anticancéreux oraux. Le pharmacien doit être formé et élargir ses compétences afin de relayer le praticien hospitalier et ainsi répondre aux attentes du patient. Il joue un rôle important d'accompagnateur dans la prise du traitement et dans la gestion des effets indésirables qui surviennent au domicile.

Le développement de l'ambulatoire implique de trouver des solutions afin d'améliorer la prise en charge des patients. Cette nouvelle prise en charge expose notamment au risque de non observance avec comme conséquence majeure la perte de chance de guérison pour le patient. Dans ce contexte, l'ETP trouve tout son intérêt. Le plan Cancer 2014-2019 a la volonté de développer l'ETP en cancérologie mais ce dispositif n'est pas encore généralisé et rencontre de nombreux obstacles.

D'autres évolutions en cancérologie sont aussi à venir comme la possibilité de réaliser les chimiothérapies intraveineuses au domicile des patients. Par exemple, en 2020 cette prise en charge dans le cancer du sein pourrait atteindre 14% contre 3% actuellement. Des nouveaux anticancéreux administrés par voie intraveineuse sont en développement. Il s'agit de l'immunothérapie et notamment des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire qui sont des molécules en plein essor et très prometteuses.

BIBLIOGRAPHIE

Abid, F. Ben, A. Gazzah, A. Ousbane, M. Gutierrez, et E. Brain. 2007. « Les alkylants ». *Oncologie* 9 (11): 751-57. <https://doi.org/10.1007/s10269-007-0785-z>.

AFSOS. 2013. « L'AFSOS, Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support - Soins de support - Hématologie, Oncologie, Cancérologie ». (page consultée le 10/09/2018) 20 décembre 2013. <http://www.afsos.org/>

AMELI. 2018a. « Le Dossier Médical Partagé ». (page consultée le 07/09/2018) 2018. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/dossier-medical-partage/dossier-medical-partage>

———. 2018b. « Symptômes, diagnostic et évolution de l'hypothyroïdie ». (page consultée le 07/05/2018) 2018. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypothyroidie/symptomes-diagnostic-evolution>

———. 2018c. « Avenants ». (page consultée le 20/06/2018) juin 2018. <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>

———. 2018d. « Le binôme pharmacien-médecin a besoin de la messagerie sécurisée ». (page consultée le 10/10/2018) 18 juillet 2018. <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/le-binome-pharmacien-medecin-besoin-de-la-messagerie-securisee>

Arthurs, Gilly, Janice Simpson, Andrea Brown, Ohnma Kyaw, Sharon Shyrrier, et Catherine M. Concert. 2015. « The Effectiveness of Therapeutic Patient Education on Adherence to Oral Anti-Cancer Medicines in Adult Cancer Patients in Ambulatory Care Settings: A Systematic Review ». *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports* 13 (5): 244-92. <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2015-2057>.

Astier, A. 2016. « Chapitre3 - Épidémiologie générale des cancers ». In *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*, édité par Association nationale des enseignants de pharmacie clinique,

15-22.e1. Paris: Content Repository Only! <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73488-5.00003-2>.

Aulagner, Gilles, J-L Cazin, François Lemare, et Samuel Limat. 2016. *Pharmacie clinique pratique en oncologie*. Elsevier Masson.

Banna, Giuseppe Luigi, Elena Collovà, Vittorio Gebbia, Helga Lipari, Pietro Giuffrida, Sebastiano Cavallaro, Rosaria Condorelli, Calogero Buscarino, Paolo Tralongo, et Francesco Ferraù. 2010. « Anticancer oral therapy: Emerging related issues ». *Cancer Treatment Reviews* 36 (8): 595-605. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.04.005>.

Barillet, Marie, Virginie Prevost, Florence Joly, et Bénédicte Clarisse. 2015. « Oral Antineoplastic Agents: How Do We Care about Adherence? » *British Journal of Clinical Pharmacology* 80 (6): 1289-1302. <https://doi.org/10.1111/bcp.12734>.

Bastide, C., F. Bruyère, G. Karsenty, L. Guy, et F. Rozet. 2013. « Le traitement hormonal du cancer de la prostate ». *Progrès en Urologie, Rapport AFU 2013. Le médicament en urologie*, 23 (15): 1246-57. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2013.08.325>.

Bauvet, Fanny, Jean Klastersky, et Ahmad Awada. 2008. « Soins de support en oncologie : concepts, accomplissements et nouveaux défis ». *Bulletin du Cancer* 95 (3): 381-88. <https://doi.org/10.1684/bdc.2008.0586>.

Benjamin, Laure, François-Emery Cotté, Caroline Philippe, Florence Mercier, Thomas Bachelot, et Gwenaëlle Vidal-Trécan. 2012. « Physicians' Preferences for Prescribing Oral and Intravenous Anticancer Drugs: A Discrete Choice Experiment ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 48 (6): 912-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.09.019>.

Benzaquen, J., C. -H. Marquette, N. Glaichenhaus, S. Leroy, P. Hofman, et M. Ilié. 2018. « Rationnel biologique de l'immunothérapie des cancers ». *Revue des Maladies Respiratoires* 35 (2): 206-22. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.11.008>.

Berthozat Charline, Roselyne Bouliou, Jean François Charbonnel, Juliette Dumont, et Evelyne Vallet. 2014. *Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine*. Le moniteur des pharmacies.

Blower, Peter, Ronald de Wit, Susan Goodin, et Matti Aapro. 2005. « Drug–drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? » *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 55 (2): 117-42. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.007>.

Bonniol, R., et M. -O. Timsit. 2012. « Prise en charge des effets secondaires de l’hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate ». *Progrès en Urologie*, IDE Urologie 2012, 22 (14): 881-85. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2012.04.017>.

Bouyer, Florence, François Pillon, et Jean-Paul Belon. 2010. « Les inhibiteurs de tyrosine-kinase, vers une polypharmacologie ciblée en cancérologie ». *Actualités Pharmaceutiques*, Spectre bipolaire, à propos des normothymiques diversifiés, 49 (493): 41-45. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(10\)70621-2](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(10)70621-2).

Briot, K. 2009. « Symptômes musculosquelettiques liés aux inhibiteurs de l’aromatase ». *Oncologie* 11 (1): 33-36. <https://doi.org/10.1007/s10269-008-0975-3>.

Cadranel, J., P. Créquit, A. -M. Ruppert, A. Lavolé, V. Gounant, R. Lacave, J. Fleury, M. Antoine, et M. Wislez. 2013. « Mutation de l’EGFR, de l’étude du gène à la pratique clinique : exemplarité ou exception ? » *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, Cours du Groupe d’Oncologie thoracique de Langue Française GOLF 2013, 5 (5): 519-37. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(13\)70450-6](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(13)70450-6).

Caruba, Thibaut, et Emmanuel Jaccoulet. 2015. « 8 - Chimiothérapie anticancéreuse ». In *Pharmacologie et thérapeutiques (2e édition)*, 57-80. Paris: Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74634-5.00008-9>.

Casassus, Philippe. 2005. « L’imatinib (Glivec®) : une révolution dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) » 11: 9.

Centre François Baclesse. 2017. « Conseils hygiéno-diététiques chimiothérapies et/ou thérapies ciblées par voie orale ».

Cépidc. 2015. « Accueil | CépiDc ». (page consultée le 29/10/2018) 2015. <https://www.cepidc.inserm.fr/?p=communications>

Chabrier, Michaël, Olivier Bezy, Marie-Ange Mouret, Jacques-Olivier Bay, et Isabelle Jalenques. 2013. « Impact de la dépression sur l'adhésion aux traitements anticancéreux oraux ». *Bulletin du Cancer* 100 (10): 1017-22. <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1824>.

Chevrier, Régine, Isabelle Van Praagh, Philippe Chollet, Annie Laurent, Nathalie Gaume, et Emilie Thivat. 2011. « Évaluation de l'observance des thérapeutiques orales en oncologie : résultats d'une étude pilote ». *Journal de Pharmacie Clinique* 30 (2): 83-93. <https://doi.org/10.1684/jpc.2011.0170>.

Classe, J-M, Mario Campone, et Céline Lefebvre-Lacoeuille. 2016. *Cancer du sein : Dépistage et prise en charge*. Elsevier Masson.

Connor, Thomas H., et Melissa A. McDiarmid. 2006. « Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56 (6): 354-65. <https://doi.org/10.3322/canjclin.56.6.354>.

Cortot, Alexis, Jean-Pierre Armand, et Jean-Charles Soria. 2006. « Les inhibiteurs de la voie PI3 kinase-AKT-mTOR ». *Bulletin du Cancer* 93 (1): 19-26.

Cremoux, Patricia de. 2011. « Hormonothérapie des cancers du sein ». *Bulletin du Cancer* 98 (11): 1311-19. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1466>.

D. Ferey. 2017. *Conseils en pharmacie*. Maloine.

Davies, Christina, Hongchao Pan, Jon Godwin, Richard Gray, Rodrigo Arriagada, Vinod Raina, Mirta Abraham, et al. 2013. « Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial ». *Lancet* 381 (9869): 805-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1).

Debiais, Françoise. 2011. « Inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la LH-RH et ostéoporose ». *Revue du Rhumatisme Monographies, Ostéoporoses iatrogènes*, 78 (2): 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2011.02.003>.

Demoré, B., et G. Aulagner. 2016. « Chapitre31 - Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux ». In *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*, édité par Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, 275-285.e1. Paris: Content Repository Only! <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73488-5.00031-7>.

Despas, Fabien, Henri Roche, et Guy Laurent. 2013. « Observance des médicaments anticancéreux ». *Bulletin du Cancer* 100 (5): 473-84. <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1738>.

Divanon, Fabienne. 2018. « Thérapies ciblées : Focus sein, digestif, poumon ».

ECHE-GASS Audrey. 2017. « Principales toxicités des chimiothérapies orales ».

Estève, M. -A., et D. Braguer. 2016. « Chapitre5 - Thérapeutiques du cancer ». In *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*, édité par Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, 30-38.e1. Paris: Content Repository Only! <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73488-5.00005-6>.

Faure, Sébastien. 2010. « L'hormonothérapie anticancéreuse ». *Actualités Pharmaceutiques, Les compléments alimentaires à base de plantes*, 49 (496): 49-52. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(10\)70702-3](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(10)70702-3).

Ferrand, F. -R., et M. Pavic. 2014. « Traitements ciblant la voie du récepteur aux androgènes dans le cancer de la prostate ». *La Revue de Médecine Interne* 35 (10): 670-75. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.05.012>.

Findlay, M., G Von Minckwitz, et A Wardley. 2008. « Effective Oral Chemotherapy for Breast Cancer: Pillars of Strength ». *Annals of Oncology* 19 (2): 212-22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm285>.

Gater, Adam, Louise Heron, Linda Abetz-Webb, John Coombs, Jeff Simmons, François Guilhot, et Delphine Rea. 2012. « Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia ». *Leukemia Research* 36 (7): 817-25. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.01.021>.

Geiger, Thomas R., et Daniel S. Peeper. 2009. « Metastasis mechanisms ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1796 (2): 293-308. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.07.006>.

Geynisman, Daniel M., et Karen E. Wickersham. 2013. « Adherence to Targeted Oral Anticancer Medications ». *Discovery Medicine* 15 (83): 231-41.

Goldwasser, F. 2007. « Les poisons des topo-isomérases I ». *Oncologie* 9 (11): 758-65. <https://doi.org/10.1007/s10269-007-0769-z>.

Greer, Joseph A., Nicole Amoyal, Lauren Nisotel, Joel N. Fishbein, James MacDonald, Jamie Stagl, Inga Lennes, Jennifer S. Temel, Steven A. Safren, et William F. Pirl. 2016. « A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies ». *The Oncologist* 21 (3): 354-76. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0405>.

Groupe de travail Bas Normand. 2016. « BACLESSE - PROFESSIONNELS DE SANTEOUTILS THERAPIES CIBLEESGUIDE THECITOX : GESTION DE LA TOXICITÉ DES THÉRAPIES CIBLÉES ». (page consultée le 20/03/2018) 2016. https://www.baclesse.fr/7_75_226_guide-thecitox-gestion-de-la-toxicite-des-therapies-ciblees.html

Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. 2000. « The Hallmarks of Cancer ». *Cell* 100 (1): 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).

Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. 2011. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144 (5): 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

Hantraye, Bénédicte, Amélie Leroux, et Nicolas Clere. 2015. « Les inhibiteurs de tyrosine kinase ». *Actualités Pharmaceutiques* 54 (551): 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.10.006>.

Haramburu, Françoise, Ghada Miremont-Salamé, et Katia Macquin. 2002. « Effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité ». *Revue du Rhumatisme* 69 (4): 346-48. [https://doi.org/10.1016/S1169-8330\(02\)00305-8](https://doi.org/10.1016/S1169-8330(02)00305-8).

HAS. 2009. « Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation ». *Obésité* 4 (1): 39-43. <https://doi.org/10.1007/s11690-009-0174-4>.

———. 2015a. « Conditions du développement de la chimiothérapie en hospitalisation à domicile - rapport.pdf ». (page consultée le 18/09/2018) janvier 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/conditions_du_developpement_de_la_chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_rapport.pdf

———. 2015b. « Conditions du développement de la chimiothérapie en hospitalisation a domicile synthese et recommandations. » (page consultée le 18/09/2018) janvier 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/conditions_du_developpement_de_la_chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_synthese_et_recommandations.pdf

Hébert, Guillaume, Etienne Minvielle, Mario Di Palma, et François Lemare. 2018. « Quelles sont les attentes de coordination et d'accompagnement des patients français atteints de cancer vis-à-vis de leur pharmacien de ville ? » *Bulletin du Cancer* 105 (3): 245-55. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.11.017>.

Hershman, Dawn L., Lawrence H. Kushi, Theresa Shao, Donna Buono, Aaron Kershenbaum, Wei-Yann Tsai, Louis Fehrenbacher, Scarlett Lin Gomez, Sunita Miles, et Alfred I. Neugut. 2010. « Early Discontinuation and Nonadherence to Adjuvant Hormonal Therapy in a Cohort of 8,769 Early-Stage Breast Cancer Patients ». *Journal of Clinical Oncology* 28 (27): 4120-28. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9655>.

INCa. 2014. « Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer ». (page consultée le 14/01/2018) 2014. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>

———. 2015. « La chimiothérapie orale du cancer en 2014 ». (page consultée le 10/04/2018). <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-chimiotherapie-orale-du-cancer-en-2014>

———. 2016a. « Les cancers en France en 2016 : l'essentiel des faits et chiffres - Actualités ». (page consultée le 06/07/2018) 2016. <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Les-cancers-en-France-en-2016-l-essentiel-des-faits-et-chiffres>.

———. 2016b. « Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / Etat des lieux et enjeux ». (page consultée le 10/04/2018) <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>

———. 2016c. « Prévention, suivi et gestion des effets indésirables - Médicaments ». 2016.(page consultée le 18/05/2018) <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>

———. 2016d. « Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes ». (page consultée le 19/10/2018) avril 2016. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Developpement-des-anticancereux-oraux-Projections-a-court-moyen-et-long-termes>

———. 2016e. « Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux - Réponse saisine - Ref : ADPSPTAO16 ». (page consultée le 20/09/2018) novembre 2016. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine>

———. 2017. « Organisation des soins en cancérologie ». (page consultée le 20/09/2018) janvier 2017. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Organisation-des-soins-en-cancerologie>

———. 2018a. « Anticancéreux par voie orale - Recommandations et outils d'aide à la pratique ». (page consultée le 10/08/2018) 2018. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale>

———. 2018b. « Types de cancers - Qu'est-ce qu'un cancer ? » 2018. (page consultée le 15/11/2018). <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-de-cancers>

InfoCancer. 2016. « Troubles du transit ». juillet 2016. (page consultée le 05/07/2018) <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/troubles-du-transit.html>

Inserm. 2016. « Ostéoporose ». (page consultée le 10/08/2018) Inserm. 2016. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/osteoporose>

Iuga, Aurel O, et Maura J McGuire. 2014. « Adherence and health care costs ». *Risk Management and Healthcare Policy* 7 (février): 35-44. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S19801>.

Kahn, Alex, et Sylvie Gisselbrecht. 2007. *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie*.

Labrosse, H., B. Favier, et J. Fayette. 2007. « Pharmacologie des thérapeutiques ciblées ». *Oncologie* 9 (11): 773-77. <https://doi.org/10.1007/s10269-007-0756-4>.

Lamouroux, A., A. Magnan, et D. Vervloet. 2005. « [Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about?] ». *Revue Des Maladies Respiratoires* 22 (1 Pt 1): 31-34.

Laprie, Anne, et Line Claude. 2017. « Chapitre 7 - Radiothérapie ». In *Cancérologie de L'enfant*, édité par Yves Pérel et Dominique Plantaz, 83-101. Paris: Content Repository Only! <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74470-9.00007-0>.

Le moniteur des pharmacies. 2018a. « Les 23 nouvelles molécules de 2017 », n° 3216 (mars).

———. 2018b. « Ibrance dans le traitement du cancer du sein », 14 avril 2018.

Lebret, T., et A. Méjean. 2008. « Place de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate métastatique ». *Progrès en Urologie*, Rapport AFU 2008 : Les métastases des cancers urologiques, 18 (novembre): S332-37. [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(08\)74563-9](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(08)74563-9).

Lemoine, Sandra, et Sébastien Faure. 2016. « Rôle du pharmacien auprès des patientes atteintes d'un cancer du sein ». *Actualités Pharmaceutiques* 55 (558): 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.06.013>.

Leroux, Amélie, et Nicolas Clere. 2015. « Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées ». *Actualités Pharmaceutiques* 54 (551): 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.10.008>.

Leung, F., J. -J. Terzibachian, A. Govyadovskiy, A. Bourtembourg, R. Maillet, et D. Riethmuller. 2009. « Traitement adjuvant du cancer du sein par le tamoxifène : réflexions sur le risque de carcinosarcome utérin ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 37 (5): 447-51. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2009.03.010>.

Leveque, Dominique, Amina Delpuch, et Benedicte Gourieux. 2014. « New Anticancer Agents: Role of Clinical Pharmacy Services ». *Anticancer Research* 34 (4): 1573-78.

Lokiec, F. 2007. « Toxicités des chimiothérapies orales ». *Oncologie* 9 (3): HS37-40. <https://doi.org/10.1007/s10269-007-0755-5>.

Loriot, Y. 2008. « Thérapies ciblées ». *Oncologie* 10 (7-8): 485-88. <https://doi.org/10.1007/s10269-008-0927-y>.

Maloney, Kristen W., et Sarah H. Kagan. 2011. « Adherence and Oral Agents with Older Patients ». *Seminars in Oncology Nursing* 27 (2): 154-60. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.02.007>.

Merlin, J L. 2008. « Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology » 22: 12.

Ministère de la santé et des sports. 2009. « Loi_HPST.pdf ». 21 juillet 2009. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum_loi_HPST.pdf.

Moisan, Jocelyne, Laurence Guillaumie, et Professionnelle de. 2011. « L'adhésion au traitement médicamenteux : Concepts et moyens pour la maintenir ou l'améliorer », octobre, 4.

Mongaret, C., C. Lepage, L. Aubert, A. Lestrille, et F. Slimano. 2018. « Quel bilan à deux ans de la mise en place de l'accompagnement des patients traités par anti-vitamines K ? Le point de

vue du pharmacien d'officine ». *Annales Pharmaceutiques Françaises* 76 (2): 114-21.
<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2017.11.004>.

Mongaret, C., et V. Sautou. 2016. « Chapitre4 - Cancérogénèse et maladie cancéreuse ». In *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*, édité par Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, 25-29.e1. Paris: Content Repository Only! <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73488-5.00004-4>.

Morisky, Donald E., Alfonso Ang, Marie Krousel-Wood, et Harry J. Ward. 2008. « Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting ». *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 10 (5): 348-54.

Mouda, F. 2013. « Les entretiens pharmaceutiques : une révolution des pratiques qui s'accompagne ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, Congrès International ADELFSFSP « Santé publique et prévention », Bordeaux, 17-19 octobre 2013, 61 (octobre): S311.
<https://doi.org/10.1016/j.respe.2013.07.360>.

Omedit Haute Normandie. 2011. « Recommandations concernant la manipulation des excréta des patients recevant un traitement anticancéreux (oral ou intraveineux) à domicile ».

OMEDIT Haute Normandie. 2016a. « Carnet de suivi des chimiothérapies orales ».

———. 2016b. « Fiches patients chimiothérapie orale ». janvier 2016. (page consultée le 11/05/2017)
http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_patients_chimiotherapie_orale_443.htm

———. 2016c. « Fiches professionnels chimiothérapie orale ». (page consulté le 11/05/2017) janvier 2016. http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_444.htm.

OncoNormandie. 2018. « PRETORA en action ». OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie. avril 2018. (page consultée le 20/10/2018) <https://onconormandie.fr/offres-de-soins-en-cancerologie/education-therapeutique/pretora-2/>

Ordre National des Pharmaciens. 2017. « Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique ». 2017.(page consultée le 17/10/2018) <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>

Pérol, M., et D. Arpin. 2007. « Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR dans le traitement du CBNPC ». *Revue des Maladies Respiratoires* 24 (8, Part 2): 188-97. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)78153-6](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)78153-6).

Petit, F. 2012. « Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament : une revue de l'importance clinique ». *Phytothérapie* 10 (3): 170-82. <https://doi.org/10.1007/s10298-012-0705-2>.

Pfeiffer, P., J. P. Mortensen, B. Bjerregaard, L. Eckhoff, K. Schønnemann, E. Sandberg, K. Aabo, et A. Jakobsen. 2006. « Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: A randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer ». *European Journal of Cancer* 42 (16): 2738-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.06.027>.

Ravery, Vincent. 2002. *Cancer de la prostate*. Springer.

Renard, Pierre-Yves. 2013. « Délivrance des anticancéreux oraux : besoins et attentes du pharmacien d'officine ». *Actualités Pharmaceutiques* 52 (523): 44-47. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2012.12.005>.

Renet, Sophie, Christophe Maritaz, J-P Lotz, Sylvie Burnel, et Pascal Paubel. 2016. « Parcours de Soins : Modélisation et Analyse Des Risques Induits Par Les Anticancéreux Oraux ». *Bulletin Du Cancer* 103 (4): 345-52. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.12.001>.

Robert, Caroline, et Christina Mateus. 2012. « Traitement du mélanome par les inhibiteurs de BRAF », 5.

Robert, Jacques. 2010. « La voie de la phosphatidylinositol-3-kinase ». In *Signalisation cellulaire et cancer*, 59-69. Oncologie pratique. Springer, Paris. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0028-8_4.

———. 2011. « Les inhibiteurs de tyrosine kinase ». *Bulletin du Cancer* 98 (11): 1321-34. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1472>.

———. 2015. *Pharmacologie des cancers*. Lavoisier Médecine Sciences.

Sicard, J., et F. Véron. 2016. « EPCO LIVE Cancer 2016 — Points de vue des pharmaciens sur les faits marquants de l'ASCO 2016 (Chicago, 3–7 juin 2016) ». *Oncologie*, octobre. <https://doi.org/10.1007/s10269-016-2655-z>.

Sicard, Jérôme, Philippe Minighetti, et Jacques Buxeraud. 2012. « CancerOfficine® 2012 : que retenir pour la pratique officinale ? » *Actualités Pharmaceutiques*, Le cancer de la prostate en 2012 : une indolence prolongée, 51 (519): 24-31. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(12\)71191-6](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(12)71191-6).

Smith, Patrick F., Julie M. Bullock, Brent M. Booker, Curtis E. Haas, Charles S. Berenson, et William J. Jusko. 2004. « Induction of Imatinib Metabolism by Hypericum Perforatum ». *Blood* 104 (4): 1229-30. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1240>.

Soria, J.-C., Stéphane Vignot, Christophe Massard, et Olivier Mir. 2010. *Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer*.

Spoelstra, Sandra L., Barbara A. Given, Charles W. Given, Marcia Grant, Alla Sikorskii, Mei You, et Veronica Decker. 2013. « An Intervention to Improve Adherence and Management of Symptoms for Patients Prescribed Oral Chemotherapy Agents: An Exploratory Study ». *Cancer Nursing* 36 (1): 18-28. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3182551587>.

Thieblemont, Catherine. 2015. « Ibrutinib : applications cliniques et perspectives de développement dans les hémopathies malignes B ». *Bulletin du Cancer*, 2e Congrès de la Société Française du Cancer, 102 (6, Supplement 1): S85-90. [https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(15\)31222-4](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(15)31222-4).

Torrecillas, S., E. Perrot, L. Gérinière, M. Locatelli-Sanchez, L. Laffay, P. -J. Souquet, et S. Couraud. 2016. « Croyances des patients envers les thérapies ciblées orales et leur influence sur l'observance dans le cancer broncho-pulmonaire : une étude pilote prospective ». *Revue*

de Pneumologie Clinique, Carte blanche aux Hospices civils de Lyon, 72 (1): 25-34.
<https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.03.005>.

Treuil, Pascal. 2008. « La Leucémie Myéloïde Chronique et Son Traitement Par l'imatinib ». *Actualités Pharmaceutiques*, à 5, 47 (473): 25-30. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(08\)70237-4](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70237-4).

Tubiana, Maurice. 2008. « Généralités sur la cancérogenèse ». *Comptes Rendus Biologies*, Dossier : Nouveautés en cancérogenèse / New developments in carcinogenesis, 331 (2): 114-25. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2007.03.003>.

Van Leeuwen, R. W. F., F. G. A. Jansman, P. M. L. A. van den Bemt, F. de Man, F. Piran, I. Vincenten, A. Jager, et al. 2015. « Drug-Drug Interactions in Patients Treated for Cancer: A Prospective Study on Clinical Interventions ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 26 (5): 992-97. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv029>.

Verbrugghe, M., S. Verhaeghe, K. Lauwaert, D. Beeckman, et A. Van Hecke. 2013. « Determinants and Associated Factors Influencing Medication Adherence and Persistence to Oral Anticancer Drugs: A Systematic Review ». *Cancer Treatment Reviews* 39 (6): 610-21. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.12.014>.

Vidal. 2016. « Comment réagir en cas de jambes lourdes ? » (page consultée le 10/06/2018) EurekaSanté. 2016. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/jambes-lourdes.html>

———. 2017. « VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux ». (page consultée le 10/01/2018) VIDAL. 2017. <https://www.vidal.fr/>

———. 2018. « MEKINIST 2 mg cp pellic - Posologie et mode d'administration ». (page consultée le 15/06/2018) 2018. https://www.vidal.fr/Medicament/mekinist-145582-posologie_et_mode_d_administration.htm.

Villedieu, Marie. 2018. « “Cancérologie et médicaments anticancéreux” : Biologie des cancers et cible thérapeutique ».

Visier, Laurent. 2007. *Medecine, maladie, société : Le cancer*. SAURAMPS MEDICAL.

Vuillet-A-Ciles, Hadrien, Aline Lagarde, et Jacques Buxeraud. 2014. « La chimiothérapie cytotoxique ». *Actualités Pharmaceutiques* 53 (540): 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.09.005>.

WHO. 2011. « OMS | Maladies chroniques ». (page consultée le 10/07/2018) WHO. 2011. http://www.who.int/topics/chronic_diseases/fr/.

Wood, Leslie. 2012. « A Review on Adherence Management in Patients on Oral Cancer Therapies ». *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society* 16 (4): 432-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2011.10.002>.

World Health Organization. 1998. « Therapeutic Patient Education : Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases : Report of a WHO Working Group ». (page consultée le 10/06/2018) <http://apps.who.int/iris/handle/10665/108151>

ANNEXES :

Annexe 1 : Exemple de fiche professionnel chimiothérapie orale (OMEDIT Haute Normandie 2016c)

Fiche TARCEVA® professionnels de santé

version de janvier 2016

TARCEVA®

Erlotinib

INDICATIONS AMM

L'*erlotinib* est un agent antinéoplasique inhibiteur des récepteurs de l'EGFR (facteur de croissance exprimé en excès par certaines tumeurs) qui induit l'apoptose des cellules tumorales exprimant ce facteur.

Le TARCEVA® est indiqué dans :

- le **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) :

*1^o ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR

*le traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.

* traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

- le **cancer du pancréas** : en association à la gemcitabine, traitement du cancer du pancréas métastatique.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Trois présentations sont disponibles sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 30 comprimés ronds dosés à 25 mg
- boîte de 30 comprimés ronds dosés à 100 mg
- boîte de 30 comprimés ronds dosés à 150 mg

Conservez ce médicament à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, et hors de portée des enfants.

POSOLOGIE

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

La posologie quotidienne recommandée est de 150 mg.

Cancer du pancréas :

La posologie quotidienne recommandée est de 100 mg, en association à la gemcitabine;

Utiliser avec précautions en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En raison de son métabolisme hépatique via les CYP 3A4 et 2C8, il peut interagir avec tous les substrats, inducteurs et inhibiteurs de ces CYP. (liste complète des médicaments métabolisés par les CYP3A4 et 2C8 présente à la fin du DOROSZ). Une liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.

L'association des AVK (surveillance accrue de l'INR) et AINS doit être faite avec précautions (risque d'hémorragies gastro-intestinales).

NB : Le tabac diminuant les concentrations plasmatiques, les fumeurs devront être incités à arrêter de fumer.

Rédigée par l'OMÉDIT de Haute-Normandie

- 1 -

Validée par le Réseau Onco-Normand

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Eruption cutanée, acné, démangeaisons, assèchement ...	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil et utiliser une protection solaire adaptée Possibilité d'une prévention par antibiothérapie.	Ces symptômes sont prédictifs de l'efficacité (avant 4 à 8 semaines), ils pourront être soulagés par l'usage d'une crème hydratante. En cas de gravité de ces effets, une réduction des doses est à voir avec l'oncologue. En cas d'éruption bulleuse : arrêt immédiat du traitement.
Diarrhée	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégier les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. Traitement anti-diarrhéique par lopéramide en complément d'une réhydratation orale, voir une réduction des doses à voir avec l'oncologue. Surveillance de la kaliémie.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments fris, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel.
Dyspnée, toux	Bilan pulmonaire régulier. Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie...	En cas de majoration de toux ou de dyspnée, une recherche de pneumopathie interstitielle doit être effectuée. En cas de confirmation du diagnostic, voir avec l'oncologue pour un arrêt du traitement.

Une surveillance du bilan rénal et hépatique est recommandée.

Des céphalées et une fatigue inhabituelle surviennent fréquemment, la prudence est donc recommandée en cas de conduite de véhicule.

La survenue d'infection est fréquente, le patient devra limiter les contacts avec les personnes malades.

La survenue d'une alopecie est fréquente.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- L'erlotinib est pris **une fois par jour, au même moment tous les jours, de préférence le matin**. Il doit être pris avec un grand verre d'eau, **à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après un repas**.

- **Ne pas écraser ou mastiquer les comprimés**. Si vous ne pouvez avaler les comprimés, placer les comprimés dans un peu d'eau tiède. Mélanger jusqu'à ce que le comprimé se soit brisé en très petites particules (environ 5 minutes). Boire sans attendre puis rincez le verre et buvez le avec de l'eau de façon à récupérer le maximum de médicament resté au fond du verre.

- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.

- Ne pas laisser à la portée des enfants.

- Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

- En raison de son métabolisme (substrat et inhibiteur des CYP 3A4 et 2C8), évitez de manger des **pamplemousses** ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement.

- L'**erlotinib** est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Une **contraception efficace** pendant le traitement et au moins 2 semaines après l'arrêt doit être mise en place.

- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

- **En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante**. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- troubles respiratoires (rechercher des signes de pneumopathie interstitielle).
- éruption cutanée bulleuse.

Pour une information complète, se reporter au RCP.

Annexe 2 : Exemple de fiche patient chimiothérapie orale (OMEDIT Haute Normandie 2016b)

Fiche TARCEVA® Patients

version de janvier 2016

TARCEVA®

Erlotinib

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament doit être prescrit par un **médecin hospitalier spécialiste** en oncologie ou en hématologie ou par un médecin compétent en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Trois présentations sont disponibles sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 30 comprimés dosés à 25 mg
- boîte de 30 comprimés dosés à 100 mg
- boîte de 30 comprimés dosés à 150 mg

Les comprimés sont ronds, blancs à jaunâtres.

Conservez ce médicament à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, et hors de portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie est personnelle (elle varie habituellement de 100 ou de 150 mg par jour).

La prise se fait en **une fois par jour**, au même moment tous les jours, de préférence le matin, à distance des repas.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules. **N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance à votre médecin.**

Ne prendre aucun nouveau médicament sans l'accord du médecin.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Rougeur de la peau, acné, démangeaisons, assèchement...	Utilisez un savon doux et un agent hydratant. Evitez les expositions au soleil, utilisez une protection solaire écran total.	L'apparition d'acné et l'éruption cutanée peuvent être prédictives de l'efficacité du traitement. Informez votre médecin, des traitements médicaux peuvent vous soulager.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments froids, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement symptomatique.
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. En cas de persistance, prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement.

Difficulté à respirer, toux	Evitez les contacts avec des personnes malades.	Contactez le médecin si ces signes surviennent.
Fatigue inhabituelle, maux de tête.	Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Reposez-vous souvent. Des exercices légers (marche) peuvent être utiles.	Prudence en cas de conduite de véhicules.

Une perte de cheveux due au traitement peut survenir.

La liste de ces effets indésirables n'est pas complète, d'autres peuvent survenir. Pour plus de renseignements, consulter la notice du médicament.

CONSEILS AUX PATIENTS



Le TARCEVA® est pris **une fois par jour, au même moment tous les jours**, de préférence le **matin**. Il doit être pris avec un grand verre d'eau, à **jeun, une heure avant ou deux heures après un repas**.



Ne pas **écraser** ou **mastiquer** les comprimés. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien, si vous ne pouvez pas avaler les comprimés.



Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.



Ne pas laisser à portée des enfants.



Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez les à votre pharmacien.



Ne pas boire de jus de pamplemousse ni manger de **pamplemousse** pendant le traitement.



Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de TARCEVA®, ne prenez pas la dose oubliée et ne doublez pas la dose suivante. Prenez la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



Ne jamais **arrêter le traitement** ou **modifier le rythme d'administration** sans avis du **médecin prescripteur**.



Ne pas prendre TARCEVA® en cas de grossesse et d'allaitement. Utilisez une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 2 semaines après la fin de celui-ci.



En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).



Il est conseillé aux hommes d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle.



Contactez rapidement le médecin en cas de:

- toux ou de difficulté à respirer.
- aggravation d'une éruption cutanée (bulles sur la peau).

Annexe 3 : Carnet de suivi (OMEDIT Haute Normandie 2016a)



CARNET DE SUIVI



Vos Contacts

Notez sur cette page les N° de téléphones utiles:

Tampons

Médecin Oncologue: _____

Tel: _____

Médecin Traitant: _____

Tel: _____

Pharmacien: _____

Tel: _____

Infirmier(e): _____

Tel: _____

Prestataire de services: _____

Tel: _____

Personne(s) à contacter en cas d'urgence:

Autres: _____

Informations générales



Ne laissez pas vos traitements à portée des enfants.



Lavez-vous les mains avant et après chaque manipulation.



Ne jetez pas vos traitements inutilisés ou les emballages à la poubelle. Rapportez les à votre pharmacien.



Ne prenez aucun autre médicament que ceux prescrits par votre médecin.

En cas d'oubli, ne doubler jamais la prise suivante et n'augmenter pas le nombre de prise.

Si par erreur vous avez pris trop de médicament, contactez rapidement votre médecin.

Principaux effets indésirables

Comme la plupart des traitements, votre chimiothérapie peut s'accompagner d'effets indésirables. Ci dessous, une liste des effets les plus fréquents ainsi que la conduite à tenir s'ils apparaissent:

✓ Diarrhée:



Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.



Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, cola, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), les carottes, et les bananes.

✓ Nausée et vomissement:

Boire lentement entre les repas des boissons légèrement fraîches ou à température ambiante (évités les boissons trop froides ou chaudes).

Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.

En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger.

✓ Constipation:



Pratiquez une activité physique régulière.

Privilégiez les aliments riches en fibres (compote de pruneaux, fruits et légumes frais).

Boire au moins 2 litres d'eau par jour.

✓ **Irritation, ulcération de la bouche:**

Utilisez une brosse à dents souple, un dentifrice doux et un bain de bouche sans alcool. Privilégiez une alimentation liquide, froide, dépourvue d'acidité (vinaigre, noix, gruyère, épice).

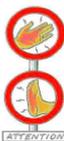
✓ **Eruption cutanée:**

Lavez vous avec du produit sans savon.

Evitez de vous exposer au soleil, et dans tous les cas utilisez une protection solaire écran total.

Utilisez une crème de jour ou un maquillage sans parfum, hypoallergénique et spécial peau sensible.

✓ **Syndrome main pied:**



Cet effet se manifeste par des sensations de picotements, d'engourdissements ou de rougeurs au niveau des mains ou de la plante des pieds. Si ces symptômes deviennent douloureux, prévenez rapidement votre médecin.

Evitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Evitez les vêtements et les chaussures trop serrées. Utilisez un savon doux sans parfum. Evitez les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Evitez les pansements adhésifs.

En cas d'apparition de ces symptômes, trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis séchez sans frotter. Appliquez des crèmes hydratantes sur les zones atteintes. Informez rapidement votre médecin.

✓ **Fièvre:**



En cas de fièvre supérieure à 38°C ou de frissons, contactez rapidement votre médecin.

✓ **Chute des cheveux:**

La chute des cheveux, des cils et sourcils est l'un des effets indésirables les plus fréquents lors des chimiothérapies. Elle commence généralement 10 à 20 jours après le début du traitement.

Elle est toujours réversible à l'arrêt du traitement. La repousse peut demander plusieurs semaines. La couleur et la texture des cheveux peuvent être modifiées.

• La nature et la sévérité des effets secondaires peuvent varier d'une personne à l'autre. Contactez le médecin si ces effets sont sévères ou si d'autres effets surviennent.

• Certains produits peuvent interagir avec votre traitement. Pensez toujours à signaler et à demander conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre un nouveau médicament ou un complément alimentaire.



Evitez de prendre vos traitements avec du jus de pamplemousse, celui-ci peut modifier l'efficacité de certains médicaments.

Suivi de votre traitement

Un **tableau de suivi par semaine** est mis à votre disposition.

Dans la colonne "**prise**" du tableau de suivi : notez le **nombre de comprimés** de chimiothérapie que vous avez pris chaque jour.

Dans la colonne "**effets**" du tableau, notez les **effets indésirables** éventuellement survenus.

Le tableau est reproduit plusieurs fois dans le carnet de suivi : **un nouveau tableau est à remplir chaque semaine***.

* Selon le médicament qui vous a été prescrit et le rythme d'administration indiqué par votre médecin, toutes les colonnes ou seulement une partie seront à remplir chaque semaine.

Une **page de commentaires par semaine** vous est proposée.

Vous pourrez y noter **vos commentaires**. Cette page pourra également être remplie par votre **médecin, votre pharmacien et/ou votre infirmière** lors de chaque visite.

Tableau de suivi par semaine

Pour le suivi des effets indésirables, vous pouvez utiliser les abréviations suivantes :

- B: je me sens bien
- SMP: syndrome main-pied
- N: nausée
- F: fièvre
- E: éruption cutanée
- X: autres symptômes
- O: oubli d'une prise
- PB: je ne me sens pas bien
- D: diarrhée
- V: vomissement
- C: constipation
- I: irritation, ulcération de la bouche
- RAS: rien à signaler
- A: arrêt du traitement

Tableau de suivi : semaine du au

Médicament		•Jour 1		•Jour 2		•Jour 3		•Jour 4		•Jour 5		•Jour 6		•Jour 7	
		Prise	Effets												
	MATIN	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	MIDI	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	SOIR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	MATIN	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	MIDI	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	SOIR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

B: je me sens bien PB: je ne me sens pas bien SMP: syndrome main-pied D: diarrhée N: nausée V: vomissement F: fièvre C: constipation E: éruption cutanée I: irritation, ulcération de la bouche X: autres RAS: rien à signaler O: oubli d'une prise A: arrêt du traitement

Commentaires : semaine du ... au ...

Vos commentaires sur la semaine de traitement:

.....

.....

.....

.....

.....

Commentaires du médecin:

.....

.....

.....

.....

Commentaires du pharmacien:

.....

.....

.....

.....

Commentaires de l'infirmier(e):

.....

.....

.....

.....

PLAN D'ADMINISTRATION

DATE: _____

Ce schéma d'administration reprend tous les traitements habituels prescrits par votre médecin.

Il est à remplir par votre médecin ou votre pharmacien. Il vous indique à quel moment de la journée vous devez prendre vos traitements anticancéreux et vos traitements habituels.

A jeun, 30 minutes avant le petit-déjeuner:



Petit-déjeuner

1h après le petit-déjeuner:

1h avant déjeuner :



Déjeuner:

1h après le déjeuner:

1h avant le dîner:



Dîner:

Au coucher:

REPLI PAR : _____

Annexe 4 : Questionnaire de Morisky à 8 questions (Moisan, Guillaumie, et de 2011)

Questionnaire de Morisky à 8 questions ¹²		
1.	Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre vos comprimés contre (nom de la condition) ?	Non = 1
2.	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre médicament contre (nom de la condition) ?	Non = 1
3.	Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre vos médicaments contre (nom de la condition) sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
4.	Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments contre (nom de la condition) ?	Non = 1
5.	Avez-vous pris vos médicaments contre (nom de la condition) hier ?	Oui = 1
6.	Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Non = 1
7.	Le fait de devoir prendre des médicaments contre (nom de la condition) tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement contre (nom de la condition) ?	Non = 1
8.	Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments contre (nom de la condition) ?	
***	Choix de réponses et scores pour la question 8.	
	Jamais/Rarement = 1	De temps en temps = 0,75
	Régulièrement = 0,25	Tout le temps = 0
	Parfois = 0,5	

Note : Il est possible de remplacer (nom de la condition) par « votre médicament » ou par le nom précis du médicament.

Annexe 5 : Flyer programme d'ETP Pretora en action (OncoNormandie 2018)

PRETORA en action est un programme d'éducation thérapeutique, fruit d'une étroite collaboration entre des professionnels hospitaliers et libéraux de Normandie occidentale. Il est autorisé par l'ARS de Normandie depuis juin 2017.

PRETORA en action s'adresse aux patients adultes atteints de cancer ayant reçu la prescription d'un médicament anticancéreux par voie orale. Il peut être proposé quelle que soit la localisation tumorale du patient et à tout moment de son parcours de soins.

Des adaptations sont en cours pour les enfants et pour les personnes âgées de plus de 75 ans.

→ Objectifs du programme :

PRETORA en action vise l'amélioration de la qualité de vie des patients et une bonne observance des traitements. Les patients acquièrent ainsi les compétences d'auto-soins et d'adaptation nécessaires, parmi lesquelles :

- **Expliquer sa maladie** et les contraintes qui en découlent.
- **Gérer son traitement** dans son quotidien.
- **Adapter son traitement** antalgique selon ses besoins.
- **Dépister les signes** cliniques pouvant évoquer les effets indésirables de son traitement.
- **Prévenir ou gérer** les principaux effets indésirables : toxicité cutanée, mucite, troubles digestifs, hématologiques, hypertension artérielle.

→ Déroulement du programme :

1. Un bilan éducatif partagé réalisé par un professionnel de santé formé.
2. La participation aux ateliers éducatifs (6 maximum, selon les besoins du patient). Les ateliers peuvent être individuels ou collectifs.
 - THÈME : Mon quotidien avec mes traitements**
 - Atelier 1 : Je comprends mon traitement et les principaux effets indésirables.
 - Atelier 2 : Je gère les effets indésirables cutanés, mucite, HTA.
 - Atelier 3 : Je gère les effets indésirables digestifs et hématologiques.
 - THÈME : Mon quotidien avec ma maladie**
 - Atelier 4 : J'en suis où avec ma maladie et mes symptômes ?
 - Atelier 5 : Mon alimentation et mes activités.
 - Atelier 6 : Besoin d'aide pour la reprise du travail et les démarches.
3. Un bilan de fin de parcours.

3 parcours sont possibles au choix du patient.

LE PROFESSIONNEL DE SANTÉ
Propose d'intégrer le programme.
Remet le flyer d'information
et la liste des professionnels libéraux et hospitaliers formés.

LE PATIENT
Accepte (ou non) d'intégrer le programme.
Informe l'ERET de son choix.

LA STRUCTURE DE COORDINATION
Organise la prise en charge du patient selon ses souhaits.

ERET
ÉQUIPE RÉGIONALE D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

02 61 53 50 20

info@eret-bn.fr • www.ereftn.org

Secrétariat de l'ERET est ouvert
lundi, mardi, jeudi et vendredi matin de 9h à 12h30 - Fermé le mercredi

PRETORA en action INFORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

La liste des professionnels de santé et des établissements intervenant dans **PRETORA en action** est en ligne sur le site du réseau OncoNormandie www.onconormandie.fr, onglet Lien Ville-Hôpital, rubrique Chimiothérapie orale, puis Éducation thérapeutique.

→ Co-coordonateurs du Programme :

PATRICIA LECOQ
Infirmière coordinatrice d'éducation thérapeutique
au Centre François Baclesse, CAEN.

THOMAS MAUNY
Pharmacien d'officine
Pharmacie de la Guérinière, CAEN.

Si vous souhaitez vous former pour intervenir dans le programme,
contactez le service Enseignement du Centre François Baclesse
au **02 31 45 50 94**

Votre patient a reçu la prescription d'un anticancéreux par voie orale ?

Il peut bénéficier du programme régional d'éducation thérapeutique

→ PRETORA en action

Le patient ACTEUR de son traitement.
Un meilleur contrôle des effets secondaires pour une efficacité renforcée.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs