



HAL
open science

Interactions médicamenteuse en oncologie : apport du pharmacien dans l'accompagnement des patients traités par des thérapies ciblées orales

Soukaina Sbaa-Lasmane

► To cite this version:

Soukaina Sbaa-Lasmane. Interactions médicamenteuse en oncologie : apport du pharmacien dans l'accompagnement des patients traités par des thérapies ciblées orales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02155249

HAL Id: dumas-02155249

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02155249>

Submitted on 13 Jun 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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2018

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 30 novembre 2018
par

Soukaina SBAA-LASMANE

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN ONCOLOGIE : APPORT DU
PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS TRAITÉS PAR
DES THÉRAPIES CIBLÉES ORALES.**

Directeur de thèse : **M. Pascal COUDERT**

Jury :

Président : **M. Pascal COUDERT**

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

Mme. Régine CHEVRIER

Pharmacien,
Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand

M. Adrien ROSSARY

Maître de Conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme. Anne BOYER

Maître de Conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2018

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 30 novembre 2018
par

Soukaina SBAA-LASMANE

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN ONCOLOGIE : APPORT DU
PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS TRAITÉS PAR
DES THÉRAPIES CIBLÉES ORALES.**

Directeur de thèse : **M. Pascal COUDERT**

Jury :

Président : **M. Pascal COUDERT**

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

Mme. Régine CHEVRIER

Pharmacien,
Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand

M. Adrien ROSSARY

Maître de Conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme. Anne BOYER

Maître de Conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Remerciements

À mon Président et Directeur de jury,

Monsieur COUDERT Pascal,

Professeur des Universités,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse. Je vous remercie sincèrement pour votre encadrement tout au long de ce travail dont je suis très fière. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Madame CHEVRIER Régine,

Pharmacien,

Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand

Merci de m'avoir orientée sur ce sujet et de m'avoir accompagné tout au long de cette thèse. J'ai énormément appris à vos côtés depuis le début de mon stage. Je vous remercie sincèrement pour votre accueil, votre confiance ainsi que pour toutes les compétences que vous m'avez permis d'acquérir. Veuillez accepter l'expression de ma plus profonde gratitude.

Monsieur ROSSARY Adrien

Maître de Conférences,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

C'est un grand honneur pour moi que de vous voir siéger dans mon jury de thèse et je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Au-delà de cette thèse, je souhaite vous adresser ma plus grande reconnaissance pour les cours dispensés tout au long de mon cursus. Recevez par ce dernier l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

Madame BOYER Anne

Maître de Conférences,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury et je tenais à vous en remercier. Également je voulais vous faire part de ma reconnaissance pour votre implication dans les cours que vous dispensez aux étudiants de pharmacie. Ces interventions m'ont permis d'apprendre à concilier théorie et pratique professionnelle.

À mes parents Abdellatif et Fatima-Zohra, pour leur soutien inconditionnel dans mes projets professionnels et personnels. Je vous dois tant de choses que je ne saurais vous exprimer ma reconnaissance et mon amour à travers ces quelques mots. Je vous dédie cette thèse qui est l'aboutissement de longues années d'études.

À mon cher époux Abdelilah, notre couple a grandi en même temps que mon projet professionnel, le premier servant de socle solide à l'épanouissement du second. Je n'aurais pu y parvenir sans ta présence et ton soutien inconditionnel au quotidien. Tu es ce que ces dernières années m'ont apporté de plus beau. Avec tout mon amour.

À mes chères sœurs Soumeya et Asmaa et mon cher frère Oussama, de m'avoir supportée pendant toutes ces années. Je vous souhaite tout le bonheur du monde. Votre grande sœur qui sera toujours là pour vous.

À toute ma famille, d'avoir été présents à mes côtés depuis toujours. Merci pour votre amour et votre bienveillance à mon égard.

À ma belle-famille, merci pour votre accueil et votre soutien. Puissiez-vous trouver dans ces quelques mots l'expression de mon affection et estime.

À mes amis,

À mon amitié d'enfance toujours si importante pour moi aujourd'hui : Sonia. À mesure que les années passent, les souvenirs, nos fous rires et bêtises ne s'épuisent.

À mes belles amitiés construites sur les bancs de la fac : Kaoutar (alias Zoubida), LyLy, Widad, Lysa, Sarah B., Malek, Sarah A. et tous les autres ! Ces années n'auraient pas eu la même saveur sans votre présence. Je vous souhaite encore de nombreux moments ensemble !

À mes maîtres de stage et l'ensemble des enseignants, j'ai beaucoup appris auprès de chacun d'entre vous.

Et mille excuses à tous ceux que j'aurais oubliés ...

Table des matières

INTRODUCTION.....	10
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
1. Interactions médicamenteuses	14
1.1. Définition.....	14
1.2. Médicaments à marge thérapeutique étroite.....	14
1.3. Grands types d'interactions médicamenteuses.....	15
1.3.1. Interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique.....	15
a) Conséquences pharmacologiques.....	16
1.3.2. Interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique.....	17
a) Risques pharmacocinétiques liés à la résorption	19
b) Risques pharmacocinétiques liés à la distribution	22
c) Risques pharmacocinétiques liés au métabolisme.....	23
d) Risques pharmacocinétiques liés à l'élimination.....	27
2. Drug Related Problems (DRP)	28
2.1. Définition.....	28
2.2. Risque iatrogène.....	29
PARTIE 2 : THÉRAPIES ORALES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	31
1. Contexte.....	32
1.1. Incidence des interactions médicamenteuses	32
1.2. Incidence des DRP	34
2. Thérapies ciblées orales anticancéreuses.....	34
2.1. État des lieux	35
2.1.1. Les traitements.....	35
2.1.2. Les thérapies ciblées.....	35
2.1.3. Coût des thérapies ciblées.....	36
2.1.4. Évolution de l'offre des anticancéreux.....	38
2.2. Mécanisme d'action, cibles et indications	38
2.2.1. Concept de cible	38
2.2.2. Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs)	41
a) Structure des RTKs	41
b) Les récepteurs HER ou ErbB	44
c) Les récepteurs VEGF.....	46
d) Autres.....	48
2.2.3. Les récepteurs des cytokines.....	49
a) Récepteurs des hématopoïétines (classe I) et des interférons (classe II)	50
b) Les récepteurs du TNF.....	51
2.2.4. Voies de transduction.....	51
a) Voie RAS/MAPK.....	51
b) Voie PI3K/AKT	53
c) Voie Src (FAK et Pax, PYK2B).....	54

d) Voie PLC γ	55
e) Voie des JAK-STAT.....	56
f) Voie Hedgehog ou HH.....	57
2.2.5. Inhibiteurs du protéasome.....	58
2.2.6. Inhibiteurs de la PARP.....	58
2.2.7. Les protéines de choc (HSP).....	60
2.2.8. Cycline D1.....	60
2.2.9. Apoptose.....	61
2.3. Bénéfices de la voie orale.....	65
2.3.1. Amélioration de la qualité de vie.....	65
2.3.2. Des enjeux d'organisation et de coordination des acteurs.....	65
2.3.3. Enjeux économiques.....	67
2.4. Des inconvénients.....	68
2.4.1. Inconvénients liés au patient.....	68
2.4.2. Observance.....	68
2.5. Causes des variations pharmacocinétiques et conséquences pharmacodynamiques.....	72
2.5.1. Causes des variations pharmacocinétiques.....	72
2.5.2. Relation pharmacodynamique - pharmacocinétique.....	73
a) Effets sur l'efficacité du traitement.....	73
b) Effets sur la toxicité.....	74
2.5.3. Principaux effets indésirables.....	75
a) Effets dermatologiques.....	76
b) Effets digestifs.....	76
c) Effets cardiovasculaires.....	78
d) Autres effets indésirables.....	79
3. Interactions médicamenteuses.....	80
3.1. Interactions des thérapies ciblées anticancéreuses orales avec d'autres médicaments..	80
3.1.1. Prévalence des interactions médicamenteuses.....	80
3.1.2. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.....	80
a) Interactions pharmacocinétiques et variation des concentrations plasmatiques.....	80
b) Rôle des cytochromes.....	81
c) Rôle des transporteurs.....	82
d) Cas des anti-acides.....	83
3.1.3. Interactions pharmacodynamiques : allongement du QT et risque de torsade de pointe.....	84
3.1.4. Tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses potentielles.....	86
3.2. Interactions avec les plantes médicinales.....	87
3.2.1. Usage des médecines alternatives et complémentaires par les patients atteints de cancer.....	87
3.2.2. Interactions pharmacocinétiques médicaments-plantes médicinales et médicaments-aliments.....	87

PARTIE 3 : LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRÉVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : ENQUÊTE AU SEIN DU CENTRE JEAN PERRIN91

1. Contexte des nouvelles responsabilités du pharmacien	92
2. Rôle de l'Education Thérapeutique du Patient	93
2.1. Définitions	93
2.2. Réglementation	94
2.3. Programme d'éducation thérapeutique en oncologie.....	95
2.3.1. Les étapes d'un programme d'ETP.....	95
2.3.2. Quelques chiffres.....	97
2.3.3. Justification de l'ETP en oncologie	98
2.3.4. Justification du rôle du pharmacien en ETP	99
3. Rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient sous thérapies ciblées orales : Étude au sein du Centre Jean Perrin	101
3.1. Consultations pharmaceutiques.....	102
3.1.1. Organisation	102
3.1.2. Évaluation des connaissances du patient.....	102
3.1.3. Analyse pharmaceutique.....	102
3.1.4. Modalité de prise et posologie.....	103
3.1.5. Prévention et gestion des effets indésirables et interactions médicamenteuses ..	103
3.1.6. Liaison ville-hôpital.....	104
3.2. Méthodologie	105
3.3. Résultats	110
3.3.1. Caractéristiques des consultations pharmaceutiques	110
a) <i>Type de thérapie ciblée / cancer</i>	110
b) <i>Caractéristiques des patients</i>	111
3.3.2. Prévention du risque d'interactions médicamenteuses	112
3.3.3. Décision/Avis du pharmacien	115
3.3.4. Disponibilité du pharmacien	116
3.4. Les freins évoqués par les pharmaciens.....	116
4. Discussion	117
5. Conclusion	121
CONCLUSION GÉNÉRALE	122

Table des illustrations

Figure 1 : Marge thérapeutique et concentrations plasmatiques	14
Figure 2 : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme	18
Figure 3 : Mécanisme de transport à travers la barrière membranaire	21
Figure 4 : Schéma général de la métabolisation	23
Figure 5 : Prévalence, classification et mécanisme des potentielles interactions médicamenteuses..	33
Figure 6 : Répartition des anticancéreux par voie orale	35
Figure 7 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM	36
Figure 8 : Voie d'administration des thérapies ciblées dans le traitement du cancer	36
Figure 9 : Montant des ventes annuelles des médicaments anticancéreux en ville et à l'hôpital	37
Figure 10 : Pourcentage de boîtes de thérapies ciblées vendues par classe pharmacologique	37
Figure 11 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période 2010-2015	38
Figure 12 : Classification des anticancéreux et médecine de précision	39
Figure 13 : Stratégies des thérapies ciblées	40
Figure 14 : Classification des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs)	42
Figure 15 : Voies d'activation des RTKs	43
Figure 16 : La complexité des voies de transduction à l'intérieur d'une cellule	43
Figure 17 : Les Récepteurs HER ou ErbB et leurs ligands	45
Figure 18 : Ciblage thérapeutique de l'EGFR : inhibition par des anticorps monoclonaux et par des inhibiteurs de tyrosine kinases	46
Figure 19 : Les voies de fonctionnement des VEGF	47
Figure 20 : Cellules à l'origine de la production de l'IL-6	49
Figure 21 : Récepteurs de classe I et II et leurs voies de transduction	51
Figure 22 : Voies de signalisation des RAS/MAPK	52
Figure 23 : Représentation de la voie de signalisation de PI3K	54
Figure 24 : Voie de signalisation des PLC	55
Figure 25 : Voie JAK/STAT	56
Figure 26 : Représentation de la voie de signalisation Hedgehog	57
Figure 27 : Processus d'inhibition de la PARP	59
Figure 28 : Phénomène d'apoptose	61
Figure 29 : Les deux principales voies de l'apoptose	63
Figure 30 : Répartition des dépenses officinales selon les classes pharmacologiques des anticancéreux oraux	68
Figure 31 : Exemples d'interactions impliquant le cytochrome	82
Figure 32 : Exemples d'interactions impliquant la P-gp et BCRP	83
Figure 33 : Les étapes d'un programme ETP	96
Figure 34 : Programmes d'ETP en oncologie autorisés dans la région ARA en fonction des départements.....	98
Figure 35 : Liste des anticancéreux oraux lors des consultations	110
Figure 36 : Répartition des localisations cancéreuses.....	111
Figure 37 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge	112
Figure 38 : Classe thérapeutique des médicaments concernés.....	113
Figure 39 : Représentation des interactions médicamenteuses.....	115

Table des tableaux

Tableau I : Récapitulatif des conséquences pharmacologiques.....	17
Tableau II : Résorption des médicaments	20
Tableau III : Exemple de médicaments métabolisés préférentiellement par un CYP	25
Tableau IV : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques	28
Tableau V : Les quatre niveaux de contraintes des interactions médicamenteuses	30
Tableau VI : Libellé d'une interaction	30
Tableau VII : Classification des cytokines	50
Tableau VIII : Liste des traitements anticancéreux oraux commercialisés.	64
Tableau IX : Mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les agents anticancéreux oraux ..	73
Tableau X : Recensement des toxicités survenues.....	74
Tableau XI : Interactions pharmacocinétiques décrites dans la littérature	81
Tableau XII : Principaux médicaments à risque de torsade de point	85
Tableau XIII : Interactions médicamenteuses avec les thérapies ciblées orales.....	86
Tableau XIV : Interactions médicamenteuses avec les plantes.....	89
Tableau XV : Recueil des consultations effectuées (1/2)	107
Tableau XV : Recueil des consultations effectuées (2/2)	108
Tableau XVI : Recueil des interventions pharmaceutiques	109
Tableau XVII : Caractéristiques des patients inclus dans les consultations	111
Tableau XVIII : Types d'interactions recensées par le pharmacien.....	112
Tableau XIX : Suivi des appels entrants provenant des patients.....	116

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CYP : Cytochromes

EGF : Epidermal Growth Factor

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FDA : Food and Drug Administration

FGF : Fibroblastic Growth Factor

GDP : Guanosine Diphosphate

GIST : Tumeur Stromale Gastro-Intestinale

GTP : Guanosine Triphosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HGF : Hepatocyte Growth Factor

IFN : Interféron

IGF : Insulin-like Growth Factor

JAK : Janus Kinase

MAC : Médecines Alternatives et Complémentaires

MET : Mesenchymal Epithelial Transition

mTOR : mechanistic Target Of Rapamycin

NRP : Neuropine

OAT : Transporteurs d'anions organiques

OATP : Polypeptides Transporteurs d'Anions Organiques

OCT : Transporteurs de Cations Organiques

PDDI : Potential Drug Drug Interactions

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PDK1 : Phosphatidylinositol 3-Dependent Kinase 1

PgP : Glycoprotéine P

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase

PIGF : Placental Growth Factor

PIP3 : Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphate

RTKs : Récepteurs à activité Tyrosine Kinase

SCF : Stem Cell Factor

STATs : Signal Transducers and Activators Transcription

TNF : Tumor Necrosis Factor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

Près de 355 000 nouveaux cas de cancers sont décelés chaque année en France. Ce chiffre à la hausse s'explique par la conjonction de divers facteurs, le vieillissement et l'augmentation de la population, ainsi que les modes de vie qui se dégradent. Parallèlement à l'augmentation de l'incidence des cancers, on note une baisse de la mortalité notamment grâce à l'arrivée d'innovations thérapeutiques dans le domaine de l'oncologie. Par ailleurs, l'essor des thérapies orales a contribué aux progrès de la prise en charge des patients. Cependant, ces thérapies ont bouleversé l'organisation des systèmes de santé avec une part dévolue aux soins ambulatoires de plus en plus conséquente.

Considéré comme une maladie chronique, le cancer est devenu un véritable enjeu de santé publique. Il s'inscrit dans le cadre du Plan Cancer 2014-2019 qui repose notamment sur la mise en place de programmes d'Éducation Thérapeutique du Patient avec la présence d'un Pharmacien. L'objectif est d'impliquer le patient dans sa prise en charge tout en améliorant sa qualité de vie afin de garantir l'efficacité et la sécurité des thérapeutiques. Bien que la voie orale représente de nombreux avantages, notamment en termes de qualité de vie et d'autonomie, elle est également associée à de nombreuses problématiques qui nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire afin de garantir l'efficacité et la sécurité de ces thérapeutiques.

L'amélioration de l'observance, la gestion de la toxicité mais encore la prévention du risque iatrogène, représentent des enjeux majeurs pour les professionnels de santé, qui doivent adapter leur organisation et assurer une meilleure coordination afin de garantir la qualité et la sécurité de la prise en charge du patient.

Les interactions médicamenteuses constituent un des risques iatrogènes les plus importants avec les thérapies orales en raison de leur métabolisme essentiellement hépatique. L'intervention du Pharmacien au travers de son analyse pharmaceutique permettra une prévention optimale de ce risque qui peut avoir des conséquences majeures sur la toxicité et/ou l'efficacité du traitement.

Dans ce travail nous présenterons dans un premier temps, les généralités relatives aux interactions médicamenteuses, puis leur relation avec les thérapies ciblées orales. Ensuite, nous analyserons l'implication du pharmacien dans la prévention et la détection des

interactions médicamenteuses chez les patients sous thérapies ciblées orales au sein du Centre Jean Perrin.

PARTIE 1 :

GÉNÉRALITÉS SUR LES

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

1. Interactions médicamenteuses

1.1. Définition

Les interactions médicamenteuses sont définies comme la prise simultanée de substances (médicamenteuses ou non) qui modifient l'effet et/ou la toxicité attendus ou obtenus d'un médicament. Le mécanisme d'un des médicaments peut contrer l'action de l'autre médicament ou modifier la manière dont ce dernier est absorbé et éliminé par le corps humain (1).

1.2. Médicaments à marge thérapeutique étroite

Certains médicaments ont une marge thérapeutique étroite signifiant que la dose thérapeutique est très proche de la dose toxique ou de la dose d'inefficacité (Figure 1).

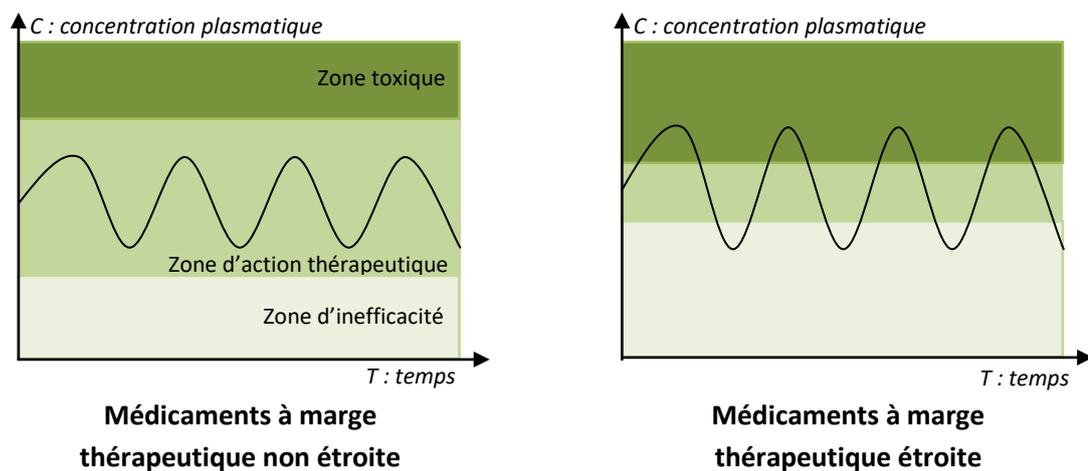


Figure 1 : Marge thérapeutique et concentrations plasmatiques (2)

Cette notion est d'autant plus importante pour les médicaments dont l'activité thérapeutique est majeure et pour lesquels le risque encouru peut être éminemment important s'ils ne sont pas administrés à la bonne posologie. Suite à une interaction médicamenteuse, une faible variation de concentration du médicament peut avoir de graves conséquences en cas de surdosage ou de sous-dosage.

1.3. Grands types d'interactions médicamenteuses

Les mécanismes des interactions médicamenteuses sont multiples et peuvent être classifiés en deux groupes : les interactions pharmacodynamiques et les interactions pharmacocinétiques.

1.3.1. Interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique

Une interaction médicamenteuse pharmacodynamique a lieu lorsque sont associées deux substances ayant des effets (thérapeutiques ou indésirables) convergents (synergie) ou divergents (antagonisme). Dans ce cas, les concentrations plasmatiques des médicaments interagissant ne sont pas modifiées.

Ces interactions résultent par un effet additif ou antagoniste de plusieurs molécules agissant sur des mêmes récepteurs ou des voies de signalisations intracellulaires communes. Il s'agit par exemple de l'association :

- Des neuroleptiques (antagonistes dopaminergiques) et des agonistes dopaminergiques (L-DOPA) qui sont des antagonistes pharmacologiques au niveau des récepteurs dopaminergiques.
- Des aminosides (famille d'antibiotique) et la vancomycine. Ces derniers sont incriminés comme médicaments ototoxiques, qui ont pour inconvénient de pouvoir léser les structures de l'oreille interne ou du nerf auditif. Ces deux antibiotiques sont souvent associés afin de traiter les infections menaçant rapidement le pronostic vital (pneumonie nosocomiale tardive grave, choc septique nosocomial etc.), ce qui potentialise le risque d'ototoxicité.

Elles peuvent également être dues à des effets de médicaments possédant les mêmes fonctions physiologiques ou des fonctions compensatrices. Une augmentation du risque hémorragique est effective lors de l'association d'un AVK (anti-vitamine K) et d'un antiagrégant plaquettaire. Ces derniers possèdent mutuellement des propriétés anti-agrégantes.

De plus, la synergie peut s'expliquer par la modification de l'équilibre ionique. Par exemple, l'association de digitalique avec des médicaments susceptibles d'induire une

hypokaliémie (diurétique, laxatifs...) accroît la toxicité myocardique des digitaliques et favorise les troubles du rythme ventriculaire.

En raison du caractère prévisible de ces interactions par la bonne connaissance des principaux effets des médicaments associés, elles ne constituent pas une source majeure de difficulté en clinique.

a) Conséquences pharmacologiques

Les conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses se manifestent par des modifications quantitatives d'un ou plusieurs effets d'un médicament (effets thérapeutiques ou indésirables). Dans le cas d'une synergie ou d'une potentialisation, ils peuvent être renforcés en termes d'intensité, de rapidité ou de durée. Au contraire, ils sont susceptibles d'être atténués ou annulés, auquel cas il s'agit d'une interaction antagoniste (1).

➤ Synergie

Le terme synergie est employé lorsque les effets thérapeutiques et/ou indésirables des médicaments s'ajoutent ou se multiplient entre eux en rapidité, en intensité ou en durée. La synergie concerne uniquement les effets pharmacologiques communs aux substances impliquées. Elle peut être additive, complète, partielle ou potentialisatrice (Tableau I) (3).

Par exemple, l'ototoxicité est accrue lors d'une co-administration d'un aminoside et de vancomycine.

➤ Potentialisation

La potentialisation est caractérisée par l'augmentation des effets ou de l'activité d'un médicament en rapidité, en durée ou en intensité sous l'effet de la prise d'un autre médicament. L'augmentation est nettement supérieure à la simple addition (Tableau IV).

➤ Antagonisme

Un médicament antagoniste est une molécule qui interagit avec un ou plusieurs récepteurs spécifique d'un médiateur endogène en bloquant la capacité de ce(s) récepteur(s) d'interagir avec ce dernier et en diminuant ainsi son effet physiologique. On

parle d'antagonisme partiel ou total lorsqu'il y a une diminution ou neutralisation de l'effet global (Tableau I).

Tableau I : Récapitulatif des conséquences pharmacologiques (2)

Prenons : Un médicament A → Effet a
 Un médicament B → Effet b.
 Par conséquent : Médicament A + Médicament B → Effet global C

Renforcement des effets	Synergie additive : $a + b = c$
	Synergie additive potentialisatrice : $a + b < c$
	Potentialisation $a + b \ll c$
Antagonisme des effets	Partiel : $c \neq 0 < a + b$
	Total : $c = 0$

Par conséquent, la synergie peut entraîner une augmentation de l'effet indésirable ou thérapeutique, ce qui peut s'avérer dangereux voire mortel pour le patient puisque le ou les médicament(s) deviennent toxiques. Cependant, les interactions médicamenteuses ne sont pas toujours négatives : elles peuvent parfois être bénéfiques et recherchées. Elles permettent d'augmenter l'efficacité thérapeutique. C'est le cas des diurétiques, qui potentialisent l'effet antihypertenseur de toutes les autres classes d'antihypertenseurs.

1.3.2. Interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique

Les interactions d'ordre pharmacocinétique entraînent la modification du profil cinétique du médicament dès lors qu'il est administré dans l'organisme. La pharmacocinétique se définit comme étant l'étude du devenir du médicament dans l'organisme (Figure 2).

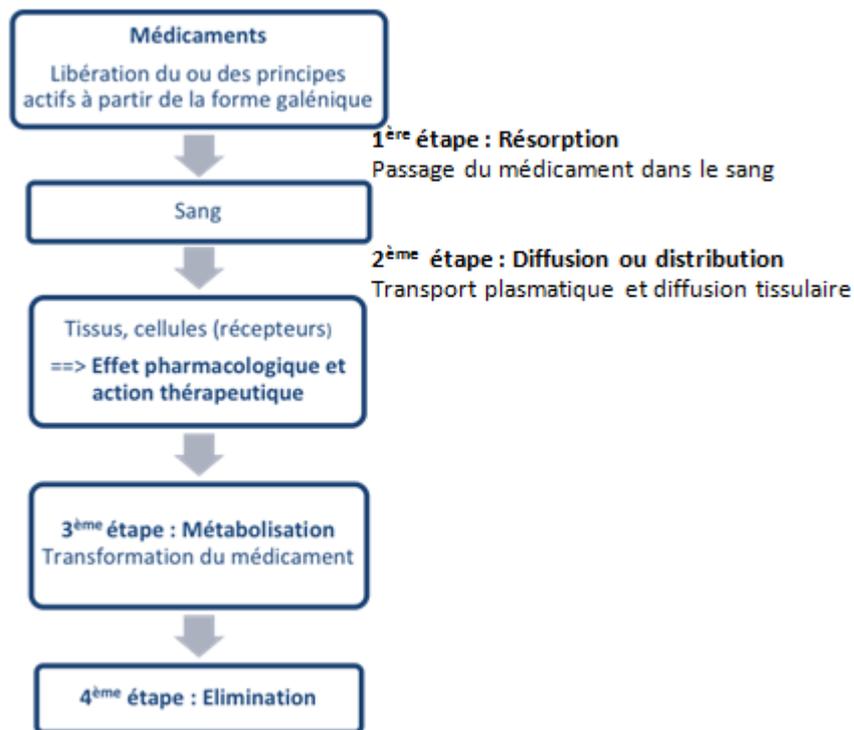


Figure 2 : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme (2)

On peut distinguer trois grands types d'action :

- Action sur les récepteurs cellulaires ;
- Action sur les mécanismes de transport ;
- Action sur les systèmes enzymatiques.

➤ Action sur les récepteurs cellulaires

Les récepteurs cellulaires sont des protéines localisées au niveau de la membrane de la cellule sur laquelle va venir se fixer un médiateur chimique. Ce dernier est une substance sécrétée par l'organisme et qui intervient dans le fonctionnement cellulaire. Il peut s'agir d'un neurotransmetteur/neuromédiateur ou d'une hormone.

Un récepteur a ainsi la capacité de reconnaître et de fixer un médiateur de façon spécifique, réversible et saturable. On désigne alors sous le terme de ligand toute substance capable de se fixer sur un récepteur.

➤ Action sur les mécanismes de transport

Les mécanismes de transport peuvent être subdivisés en 2 catégories : les canaux ioniques ou les transports actifs.

Les canaux ioniques correspondent à des pores membranaires permettant le transfert d'ions entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule suivant le gradient de concentration, P_gP par exemple. Ce système est à opposer au transport actif qui permet le passage de substance contre le gradient de concentration.

➤ Action sur les systèmes enzymatiques

Les enzymes sont des catalyseurs de nature protéique thermolabiles capables d'agir en dehors de la cellule au niveau des produits. Les grandes fonctions de la vie cellulaire, de la dégradation et de la biosynthèse sont conditionnées par celles-ci. Elles permettent l'évolution d'une substance transformable appelée substrat. Un des rôles des enzymes est de positionner 2 substrats afin qu'ils se lient de manière adéquate. De nombreux facteurs font varier la vitesse des réactions enzymatiques comme le pH, la concentration en substrat ou encore la température (2).

Ces interactions pharmacocinétiques peuvent survenir à toutes les étapes du parcours d'un médicament dans l'organisme : résorption, distribution ou diffusion, métabolisation ou élimination. Ces interactions se traduisent par une variation des concentrations sanguines du médicament. Dans le cas d'une augmentation de concentration du médicament, le risque d'apparition d'effets thérapeutiques ou indésirables est majoré. À l'inverse, une baisse de concentration conduira à une diminution, voire à une disparition de l'efficacité thérapeutique du médicament.

a) Risques pharmacocinétiques liés à la résorption

L'absorption est le processus par lequel un médicament passe de son site d'administration à la circulation générale. La voie d'administration du médicament influence cette première phase. La voie intraveineuse, à la différence des autres voies, permet à toute la dose administrée d'atteindre la circulation générale.

Deux principaux mécanismes permettent au médicament d'atteindre la circulation générale (Figure 3) :

- La diffusion passive se définit comme étant non spécifique, non compétitive et insaturable. Ce mécanisme ne requiert pas d'énergie pour être fonctionnel puisqu'il suit la loi de Fick. Cette loi tend à établir un équilibre selon le gradient de concentration. Cette diffusion dépend des caractères physico-chimiques du médicament, de l'état d'ionisation de la substance ainsi que du pH du milieu. Par voie orale, un acide faible non ionisé en milieu acide sera résorbé au niveau de l'estomac. À l'inverse, une base faible non ionisée en milieu basique sera résorbée au niveau de l'intestin grêle : c'est le cas de la plupart des médicaments en raison de la présence des villosités intestinales et de l'importante vascularisation (Tableau II).

Tableau II : Résorption des médicaments

Lieu de la résorption	Estomac (pH acide)	Intestin (pH basique)
Acide faible	Non ionisé, liposoluble Résorption +++	Ionisé Résorption +
Base faible	Ionisée Résorption +	Non ionisée, liposoluble Résorption +++

- Le transport actif désigne le passage d'une molécule ou d'un ion à travers une membrane contre le gradient de concentration. Ce mécanisme est spécifique, compétitif et saturable. Ce processus concerne les substances insolubles dans les lipides et celles qui doivent franchir les membranes contre le gradient de concentration.

Prenons la Glycoprotéine P (PgP) correspondant à une protéine membranaire d'efflux qui expulse les médicaments hors de la cellule. La Pgp est présente en grande partie dans les entérocytes au niveau intestinal, dans les cellules des tubules rénaux et des canaux biliaires. Des inhibiteurs ou inducteurs de cette protéine pourront être à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Dans le cas des transporteurs d'influx, il existe :

- Les transporteurs d'anions organiques (OAT), qui transportent les petites molécules ;
- Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) acheminant de plus grosses molécules ;
- Les transporteurs de cations organiques (OCT).

Pour illustrer ces propos : la quinidine (inhibiteur de la Pgp) tend à élever la concentration plasmatique de la digoxine, qui est un substrat de la Pgp.

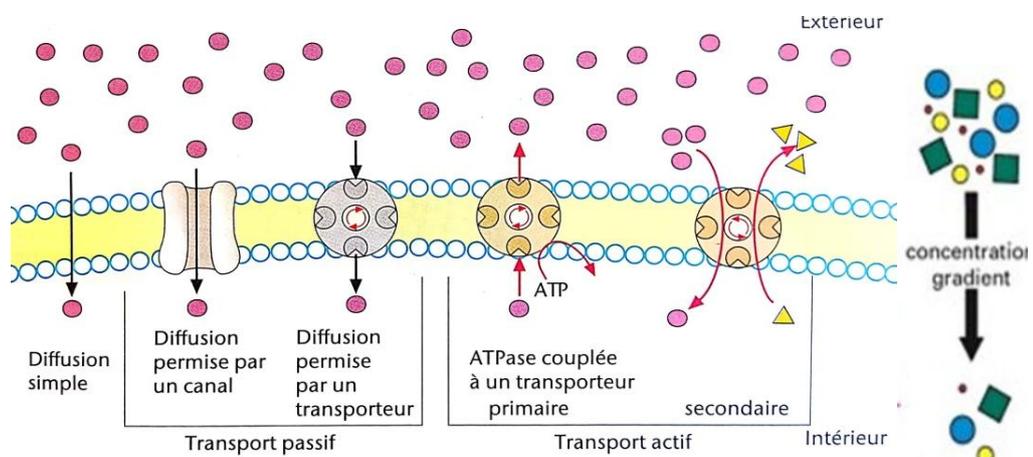


Figure 3 : Mécanisme de transport à travers la barrière membranaire (4)

Ce passage transmembranaire peut être modifié en fonction de différents paramètres :

- la solubilité, le pH gastrique mais encore par chélation en formant des complexes insolubles de la molécule. En effet, certains médicaments ont une résorption digestive pH-dépendante : une augmentation du pH gastrique va entraîner une diminution de leur résorption et par conséquent de leur concentration plasmatique ;
- le transit influençant la vidange gastrique ou la motilité intestinale ;
- les interactions au niveau des transporteurs présents dans les entérocytes au niveau intestinal ou dans les cellules des tubules rénaux. Par exemple, les protéines d'efflux comme la Pgp diminuent la résorption digestive de certains médicaments en les expulsant hors des cellules dans la lumière intestinale. La P-gp favorise également l'élimination rénale. Lorsqu'un ligand est substrat de la P-gp il peut être inducteur ou inhibiteur de cette protéine de transport ;

- la prise alimentaire (nature, délai entre les repas et prise alimentaire) peut avoir un impact sur la biodisponibilité des médicaments. Cela justifie la nécessité de prodiguer aux patients des conseils vis-à-vis de la modalité d'administration en fonction de l'alimentation ;
- La biodisponibilité qui correspond au pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. Un médicament administré par voie orale devra obligatoirement passer par le foie avant d'atteindre la circulation générale. Lors de ce passage, une fraction plus ou moins importante du médicament peut subir une première métabolisation et être détruite. Une part plus ou moins importante de la dose administrée n'atteindra donc pas la circulation générale. La biodisponibilité sera par conséquent inférieure à 100% lorsque la voie intraveineuse n'est pas utilisée.

b) Risques pharmacocinétiques liés à la distribution

La distribution est la répartition du médicament dans l'ensemble de l'organisme. Elle se déroule en deux temps : un premier avec le transport du médicament dans le sang ou encore nommé transport plasmatique. Puis la diffusion tissulaire, qui permet au médicament de passer du sang vers les tissus et organes.

Lors du transport plasmatique, le médicament peut être sous 2 formes : une forme liée aux protéines plasmatiques et une forme libre.

La forme liée est inactive et non diffusible, elle ne traversera pas les membranes biologiques et servira de réservoir du principe actif. En parallèle, la forme libre est active, diffusible et éliminable. Le pourcentage de la forme liée/libre est caractéristique d'un médicament donné. Seule la fraction libre va pouvoir traverser les membranes cellulaires et exercer une action pharmacologique. La fixation protéique est un phénomène réversible.



Au cours du transport plasmatique, des interactions sont possibles avec les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ($\geq 90\%$) et à marges thérapeutiques étroites.

Suite à ce transport, la diffusion tissulaire s'opère : la forme libre du médicament passe du sang vers les tissus et organes dans lesquels il se fixe. La diffusion du médicament dépend de l'importance de la vascularisation des tissus : le sang permet d'emmener le médicament dans toutes les parties du corps (5,6).

c) Risques pharmacocinétiques liés au métabolisme

La métabolisation ou biotransformation consiste à transformer le médicament dans l'organisme par des processus enzymatiques. Les molécules obtenues sont nommées « métabolites » (Figure 4). Ces réactions ont essentiellement lieu dans le foie car il est riche en enzymes mais également dans d'autres organes tels que le tube digestif, les poumons ou encore le rein. L'objectif principal de la métabolisation est de favoriser l'élimination du médicament, en le rendant hydrosoluble dans la plupart du temps.

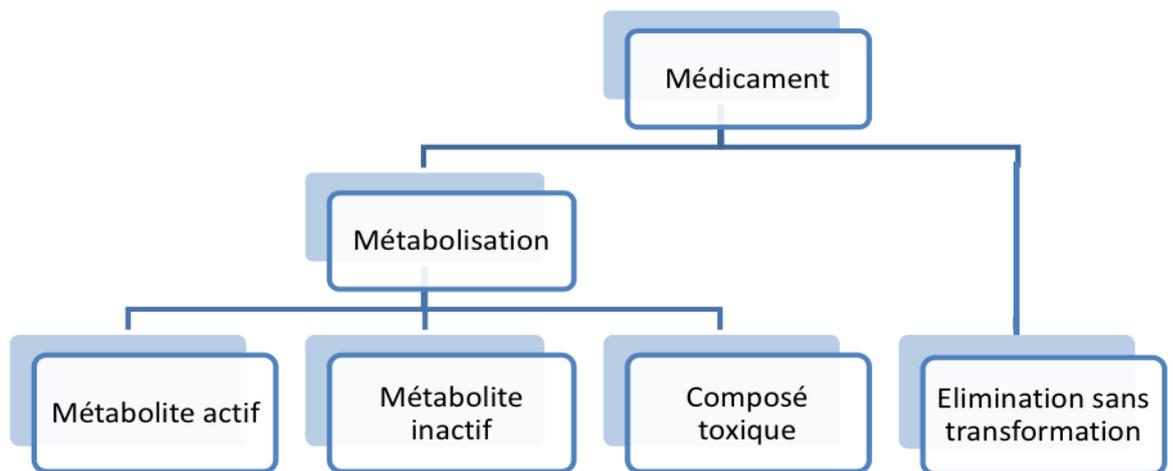


Figure 4 : Schéma général de la métabolisation

Cette étape peut être réalisée par différents types de réactions :

- Les réactions d'oxydation qui constituent la plus grande partie des biotransformations. Elles mettent en jeu le système des cytochromes P450, correspondant à une superfamille d'isoenzymes pouvant agir sur différents substrats ;
- Les réactions d'hydrolyse et d'hydratation ;
- Les réactions de réduction ;

- Les réactions de conjugaison : dans ce cas les produits se combinent à de petites molécules de l'organisme conduisant à la formation de métabolites inactifs hydrosolubles facilitant l'élimination du médicament. Deux sous-types de réactions de conjugaison sont principalement impliquées : les réactions de glucuroconjugaison (conjugaison avec l'acide glycuronique) et de sulfoconjugaison (conjugaison avec l'acide sulfurique).

Concernant les cytochromes P450 (CYP), il s'agit d'enzymes présentes dans divers tissus et qui interviennent dans la métabolisation de nombreux médicaments. Le CYP450 est un système complexe d'isoenzymes se répartissent en familles (CYP1-2-3) et sous-familles (CYP1A-2C-2D-3A). Il en existe une trentaine dans l'espèce humaine au niveau du foie et de l'intestin. Six sous-familles sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments couramment utilisés. Celles-ci sont désignées par les termes : CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 (5).

CYP	1	A	2
Cytochrome P450	Famille	Sous-famille	Gène codant

De nombreux médicaments inhibent ou activent des isoenzymes spécifiques. En revanche, certains peuvent être métabolisés par plusieurs isoenzymes. Les personnes dépourvues de ce variant enzymatique métabolisent plus lentement les médicaments. De ce fait, une augmentation de leurs effets est constatée favorisant ainsi un risque iatrogène. Des études montrant l'importance des cytochromes dans le métabolisme permettent de réaliser des prévisions quant au devenir du médicament mais aussi d'envisager des mesures de prévention vis-à-vis des effets toxiques.

Chez l'homme, le CYP3A4 représente l'enzyme en quantité la plus importante : il correspond à 30 % du contenu hépatique en CYP et est également présent au niveau intestinal (entérocytes). Le CYP3A4 permet de métaboliser environ la moitié des médicaments. Dans le tableau III, une liste non exhaustive de médicaments (principes actifs) métabolisés préférentiellement par un CYP est représentée. Ces médicaments donnent lieu à des interactions cliniquement significatives.

Tableau III : Exemple de médicaments métabolisés préférentiellement par un CYP (7)

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapine* • Ropirinole • Méthadone* • Théophylline* • Caféine 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluvoxamine • Enoxacine • Ciprofloxacine 	<p>Induction du CYP1A2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabac • Alcool (en prise chronique)
2C8	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel • Répaglinide 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemfibrozil • Clopidogrel • Triméthoprime 	<p>Induction des CYP2C/3A :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Millepertuis
2C9	<ul style="list-style-type: none"> • Antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluindione) 	<ul style="list-style-type: none"> • Miconazole 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) • Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)
2C19	<ul style="list-style-type: none"> • Phénytoïne* • Diazépam 	<ul style="list-style-type: none"> • Voriconazole • Ticlopidine 	
2D6	<ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifène • Métoprolol dans l'insuffisance cardiaque • Flécaïnide, propafénone 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoxétine, paroxétine • Divers (bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet) 	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> • Rivaroxaban, apixaban • Inhibiteurs de la tyrosine kynase • Pimozide • Immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) • IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) • Ergotamine, dihydroergotamine • Amiodarone, disopyramide, Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone • Simvastatine, atorvastatine • Vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir • Cobicistat • Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) • Macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine) • Amiodarone • Diltiazem, vérapamil • Pamplemousse (jus ou fruit) 	

*Ces médicaments font l'objet d'un suivi biologique (concentration plasmatique, INR pour les AVK)

Certains médicaments peuvent diminuer ou augmenter l'activité et la synthèse des CYP, ceux-ci seront nommés inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

Un inducteur enzymatique augmente la synthèse et l'activité des cytochromes. En règle générale, l'induction n'est pas spécifique à un seul cytochrome mais concerne principalement les CYP2C et 3A. Elle est progressive et atteint son maximum au bout d'une quinzaine de jours. À l'inverse elle disparaîtra progressivement dès l'arrêt de l'inducteur. L'induction du métabolisme d'un médicament en métabolite inactif a pour conséquence une diminution de l'effet thérapeutique. *A contrario*, si le métabolite est actif ou toxique, cela engendrera une augmentation de l'activité ou de la toxicité (6). Par exemple, l'administration simultanément de folates et de phénobarbital ou de phénytoïne entraîne une diminution des concentrations plasmatiques des deux antiépileptiques par augmentation de leur métabolisme puisque les folates sont cofacteurs du métabolisme de ces antiépileptiques (8).

Un inhibiteur enzymatique diminue la synthèse et l'activité des cytochromes. Ce mécanisme sera souvent spécifique d'un seul cytochrome. Son action est rapide, ainsi les effets apparaissent en 2-3 jours. En général, il s'en suit une augmentation des concentrations du substrat avec un risque de surdosage. Lorsqu'il s'agit d'une prodrogue, sa transformation en métabolite actif va diminuer avec un risque de perte d'efficacité thérapeutique. L'augmentation des concentrations plasmatiques de certains médicaments par inhibition peut par exemple conduire à des hémorragies avec les anticoagulants oraux, des hypoglycémies pour les sulfamides hypoglycémifiants, une hypotension pour les inhibiteurs calciques ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 etc... (8).

En conséquence, la métabolisation peut conduire à l'inactivation du médicament, la transformation en métabolite actif mais aussi à la formation d'un composé toxique. Un même médicament peut subir une ou plusieurs transformations simultanées ou successives dont le résultat est la formation de nombreux métabolites. Le plus souvent, cette transformation chimique est associée à une perte d'activité et à une augmentation du caractère hydrophile, ce qui favorise l'élimination rénale ou hépatique.

d) Risques pharmacocinétiques liés à l'élimination

Notre organisme comporte 2 principales voies d'éliminations : rénale et hépatique.

L'élimination rénale permet d'éliminer les médicaments par le biais des urines sous forme intacte ou métabolisée. Trois processus sont mis en jeu :

- La filtration glomérulaire : les substances passent du sang aux urines *via* la filtration glomérulaire. C'est un processus passif destiné aux petites molécules et qui s'applique à la fraction libre du médicament.
- La sécrétion tubulaire au niveau du tube contourné proximal : le médicament passe des capillaires péritubulaires sanguins vers les urines *via* un transporteur spécifique et saturable.
- La réabsorption tubulaire : lors du retour du médicament de l'urine vers le sang, sous l'influence du pH urinaire *via* une diffusion passive. Ce processus concerne les substances non ionisées au pH 5-8, correspondant au pH urinaire. Une variation de pH urinaire pourra donc influencer l'élimination du médicament. Il y a des exceptions telles que le lithium, qui est réabsorbé par transport actif.

Par conséquent, les personnes présentant une insuffisance rénale ainsi que les personnes âgées pour qui l'élimination rénale est diminuée, devront bénéficier d'une surveillance particulière.

Par la voie hépatique s'éliminent les médicaments non éliminables par le rein (hydrophobe...) dans les fèces. En effet, cela est possible lorsque le médicament est excrété par la bile dans l'intestin. Certains médicaments sont réabsorbés au niveau de l'intestin grêle et retournent dans la circulation générale : il s'agit du cycle entéro-hépatique. Cela a pour conséquence une diminution de leur élimination ainsi qu'une prolongation de leur activité. C'est le cas des antidépresseurs tricycliques (Laroxyl®).

L'élimination peut également se réaliser par d'autres voies : pulmonaire pour les substances volatiles, sudorale, salivaire, lacrymale ou dans le lait.

Nous illustrerons dans le tableau III quelques exemples de médicaments responsables d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, leurs mécanismes respectifs ainsi que les conséquences induites.

Tableau IV : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (9)

	Mécanismes	Exemples de médicaments responsables	Conséquences
Absorption intestinale	Ralentisseurs du transit intestinal	Anti-émétiques ou antidiarrhéiques (métoclopramide, loperamide)	Toxicité accrue
	Élévation du pH intestinal et diminution de la fraction non ionisée des acides faibles	Oméprazole	Inefficacité
	Barrière physique gastro-duodénale	Pansements gastriques	Inefficacité
Diffusion	Inhibition de transporteurs d'efflux	Inhibiteurs de P-glycoprotéine (quinidine)	Toxicité accrue
Métabolisme	Inhibition ou induction du métabolisme hépatique	Inhibiteurs ou inducteurs de CYP ou autres enzymes hépatiques (cf tableau III)	Toxicité accrue / Inefficacité
Excrétion	Inhibition de sécrétion rénale ou biliaire	Inhibiteurs de transporteurs d'efflux ou d'influx	Toxicité accrue

2. Drug Related Problems (DRP)

2.1. Définition

Les DRP sont définis comme « tout événement ou circonstance survenant dans un traitement médicamenteux et interférant ou pouvant interférer avec le résultat clinique recherché ».

La définition de référence des DRP et leur classification est établie par l'association européenne Pharmaceutical Care Research and Practice. L'objectif est de décrire la nature, la prévalence et l'incidence des DRP afin de proposer des indicateurs pour évaluer les soins pharmaceutiques dans les études expérimentales. La classification s'intéresse au type de DRP, répartis en 3 catégories (DRP pouvant interférer avec l'efficacité, avec la tolérance, autres DRP) pouvant être associées à 8 types de causes selon les étapes de survenue (prescription, dispensation, administration et suivi), ainsi qu'aux types

d'interventions pharmaceutiques auprès du médecin et/ou du patient et à leur taux d'acceptation. Cette définition et cette classification sont couramment utilisées dans les publications de pharmacie clinique dans lesquelles il est d'usage de réunir sous le terme de DRP les effets indésirables, les interactions médicamenteuses y compris avec l'alimentation et les produits de phytothérapie, et les erreurs médicamenteuses. Certains auteurs intègrent les problèmes de non-observance à la définition des DRP (10).

En effet, un nombre indéniable de facteurs de risque qui impactent le taux de DRP ont été constatés, principalement l'âge, la présence de comorbidités, la polymédication, le nombre de prescripteurs ainsi que l'automédication sont les principaux facteurs de risque (11,12).

2.2. Risque iatrogène

Le risque iatrogène peut résulter d'erreurs médicamenteuses, d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses ou d'automédication.

Afin de prévenir les interactions médicamenteuses, il existe des ouvrages et des bases documentaires français ayant pour objectif de répertorier les interactions médicamenteuses. Nous pouvons citer pour exemples : les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) rassemblés dans le dictionnaire Vidal (13), « Interactions médicamenteuses » de la revue Prescrire (14), le Thériaque (15) et le Thesaurus de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) (16). Ce dernier les classe en quatre niveaux (Tableau V). Le libellé de l'interaction mentionne la nature du risque, le niveau de contrainte et la conduite à tenir (Tableau VI). Par conséquent, les effets iatrogènes peuvent être évitables et prévisibles (16).

Tableau V : Les quatre niveaux de contraintes des interactions médicamenteuses (7)

Contre-indication	La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée.
Association déconseillée	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association des médicaments est possible dès lors que les précautions d'emploi sont respectées, notamment en début de traitement. Les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
À prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Tableau VI : Libellé d'une interaction (7)

Nature du risque	Majoration des effets indésirables ou perte d'efficacité... et mécanisme d'action succinct, lorsqu'il est connu.
Niveau de contrainte	Contre-indication, association déconseillée.
Conduite à tenir	La conduite à tenir se résume le plus souvent au seul niveau de contrainte, dans le cas d'une : "contre-indication" ou d'une "association déconseillée" Cas d'une "précaution d'emploi" : des recommandations souvent simples à mettre en œuvre sont proposées pour éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, contrôles biologiques, etc...). Le niveau "à prendre en compte " est dépourvu de recommandation pratique car il signale surtout une addition d'effets indésirables que seul le recours à d'autres thérapeutiques pourra permettre d'éviter.

PARTIE 2 :

THÉRAPIES ORALES ET

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

1. Contexte

La chronicisation du cancer et l'émergence des anticancéreux oraux s'accompagne d'une prise en charge des patients avec une part dévolue aux soins ambulatoires de plus en plus conséquente. Cela correspond également aux attentes de confort et d'autonomie du patient (1,2).

En effet, la cancérologie est en constante évolution en raison de l'essor de nouvelles thérapies orales et du développement de l'ambulatoire. Ces évolutions engendrent de profonds remaniements dans l'organisation des établissements de santé, mais aussi dans la prise en charge des patients. En effet, les patients sont exposés à de nouveaux risques par rapport à la chimiothérapie injectable à l'hôpital. Parmi eux, la gestion inappropriée des effets secondaires dans un environnement ambulatoire peut non seulement avoir des conséquences cliniques graves, mais également constituer une cause de sous-exposition thérapeutique, quand des modifications de la prescription initiale sont nécessaires : adaptations posologiques, espacements de cure et interruptions de traitement. De surcroît, la crainte des toxicités peut conduire les patients à adopter un comportement de non-observance intentionnelle (17).

[1.1. Incidence des interactions médicamenteuses](#)

Grâce à de réels progrès thérapeutiques au cours des dix dernières années, le cancer est devenu une pathologie chronique.

En oncologie, l'anticancéreux oral est fréquemment associé à des traitements thérapeutiques adjuvants afin de réduire les effets secondaires. Ces traitements coexistent souvent avec des traitements de fond dans le cadre de la prise en charge d'autres pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle, l'asthme, la cardiopathie, le diabète... Le patient traité par anticancéreux oral devient un véritable acteur de sa propre prise en charge thérapeutique. Il est donc nécessaire de développer ses compétences d'auto-soins en termes d'effets indésirables (détection, prévention, gestion et déclaration). Ce point s'inscrit dans le plan cancer 2014-2019, dont l'objectif est de faciliter son autonomie et de sécuriser son traitement.

De ce fait, il est important de quantifier les interactions médicamenteuses chez les patients sous anticancéreux oral. Afin d'avoir des données chiffrées, nous avons repris

l'étude réalisée en 2013, qui a consisté à évaluer la prévalence et la gravité des interactions médicamenteuses chez des patients sous anticancéreux oral (18). La recherche a été menée au sein de 3 centres néerlandais (Figure 5).

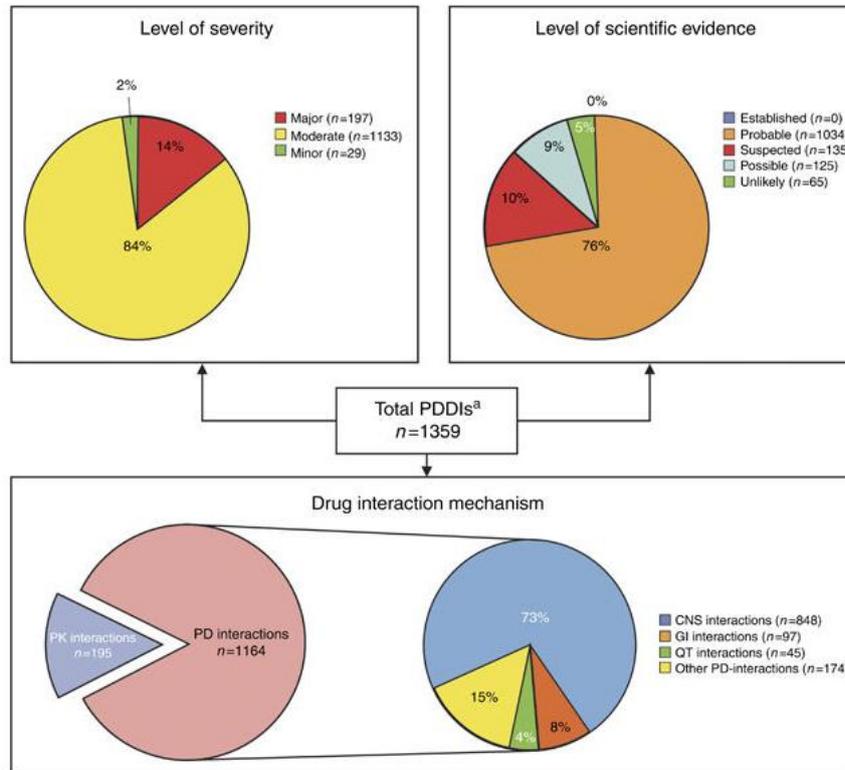


Figure 5 : Prévalence, classification et mécanisme des potentielles interactions médicamenteuses (18)

Au total, 1359 PDDI (Potential drug-drug interactions) ont été identifiées chez 426 patients. De toutes les PDDI, 14% et 84% d'entre elles ont été respectivement classées comme PDDI majeures et modérées. Une PDDI pharmacodynamique a été mise en évidence dans 86% des cas. La majorité des interactions pharmacodynamiques concernait une toxicité centrale, gastro-intestinale ou un allongement de l'intervalle QT. Les classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans une PDDI majeure sont les coumarines et les opioïdes. De cette étude, il ressort que les patients ayant une polymédication ont un risque d'interactions médicamenteuses clairement établi. L'analyse globale des traitements retrouve un risque d'interactions médicamenteuses chez 46% d'entre eux, dont 14% impliquent un anticancéreux oral.

Par conséquent, les potentielles interactions médicamenteuses sont très fréquentes chez les patients sous anticancéreux oral. Les médecins et pharmaciens doivent donc être vigilants lors de la prescription mais aussi de la délivrance de ces médicaments.

1.2. Incidence des DRP

D'après une étude prospective (19) : parmi 546 patients atteints de cancer, 952 DRP ont été détectés, soit 1,74 DRP par patient. Il s'agissait principalement d'interactions médicamenteuses (au nombre de 246 chez 157 patients) et de contre-indications potentielles (au nombre de 201 chez 143 patients). La présence d'une forte incidence des DRP a été montrée chez les patients sous anticancéreux.

Dans deux autres études de 2016 (20,21), parmi 134 patients interrogés en face à face à intervalles réguliers pendant 6 mois de traitement, 441 DRP ont été détectés soit 3,29 DRP par patient. Il a été ainsi recensé différents types de DRP : les effets indésirables représentent 74,4 % des cas, les interactions médicamenteuses représentent 21,1 % des cas, enfin les erreurs médicamenteuses représentent 4,5 % des cas.

Le taux d'interactions médicamenteuses avec les anticancéreux oraux est très important. Cependant, il est nécessaire de connaître l'origine des interactions médicamenteuses afin de pouvoir les détecter, les évaluer, et donc les prévenir.

C'est l'une des raisons pour laquelle le Plan Cancer 2014-2019 a émis la recommandation d'accompagner des patients tout au long de leur prise en charge. L'objectif est de réduire la perte d'efficacité des traitements oraux inhérente à une mauvaise observance aussi bien qu'à une gestion difficile des effets secondaires et des interactions médicamenteuses à domicile.

2. Thérapies ciblées orales anticancéreuses

En 2001, la première molécule en thérapie ciblée a été mise sur le marché, il s'agit de l'Imatinib (Glivec®). Une nouvelle ère de la pharmacothérapie avec une efficacité thérapeutique sans précédent a vu le jour. Par la suite, d'autres médicaments inhibant la voie des inhibiteurs des protéines kinases ont également obtenu une AMM.

2.1. État des lieux

2.1.1. Les traitements

Actuellement la prise en charge comporte plusieurs stratégies :

- La chirurgie, la curiethérapie et la radiothérapie qui sont des traitements locaux ;
- La chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées qui sont des traitements pharmacologiques.

Dans le cadre de cette thèse nous allons développer les thérapies ciblées orales.

2.1.2. Les thérapies ciblées

Sous le terme de thérapie ciblée on désigne un médicament dirigé contre une cible moléculaire telle qu'un récepteur, un gène ou une protéine impliquée dans différentes voies de signalisation intracellulaire, contrairement à la chimiothérapie classique. Par conséquent les effets indésirables seront différents des autres anticancéreux.

Parmi les différents types d'anticancéreux, les thérapies ciblées prennent de plus en plus de place sur le marché (Figure 6 et 7) (22,23). Vingt-huit pour cent des parts de marché sont attribuées à ces anticancéreux. Parmi les thérapies ciblées, celles dont le mode d'administration est oral sont très majoritaires : 33 thérapies sur 43 (77 % versus 23 %) (Figure 8) (24).

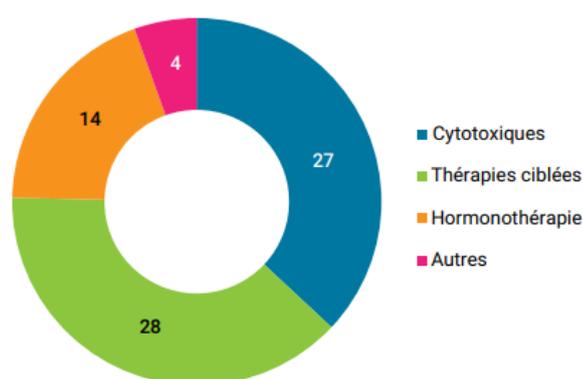


Figure 6 : Répartition des anticancéreux par voie orale (23)

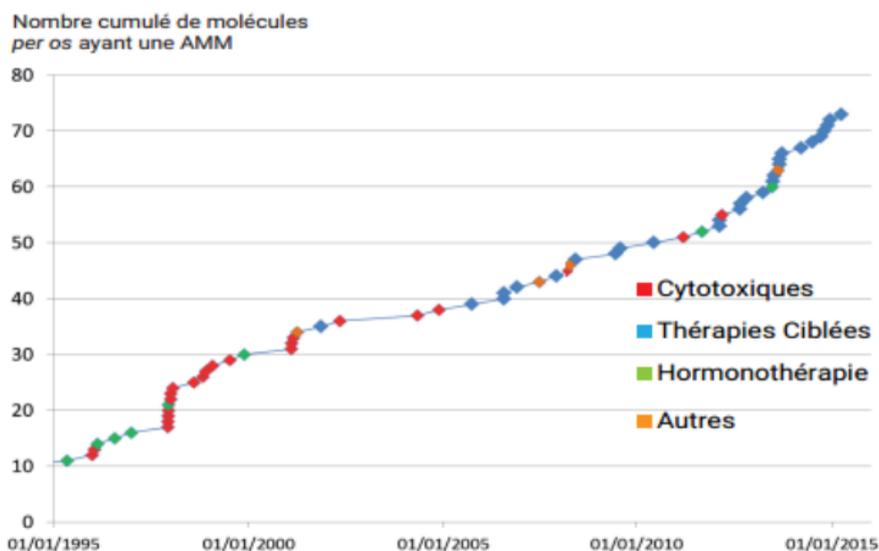


Figure 7 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM (25)

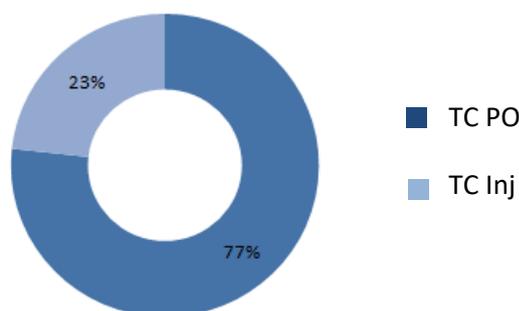


Figure 8 : Voie d'administration des thérapies ciblées dans le traitement du cancer (24)

2.1.3. Coût des thérapies ciblées

Sur la période 2012-2014, parmi les ventes en valeur des anticancéreux, les thérapies ciblées sont celles qui ont le plus augmenté. Le montant des ventes s'élève à 1,7 milliard d'euros en 2014 *versus* 1,3 milliard en 2012 (Figure 9). Ainsi, 48 % du nombre de boîtes relatives aux thérapies ciblées ont été vendues en 2014 *versus* 40 % en 2012 (Figure 10). Par rapport à l'année 2013, une hausse de 8.1 % des ventes concerne les thérapies ciblées. Notons qu'environ une dispensation sur deux des thérapies ciblées s'effectue en ville.

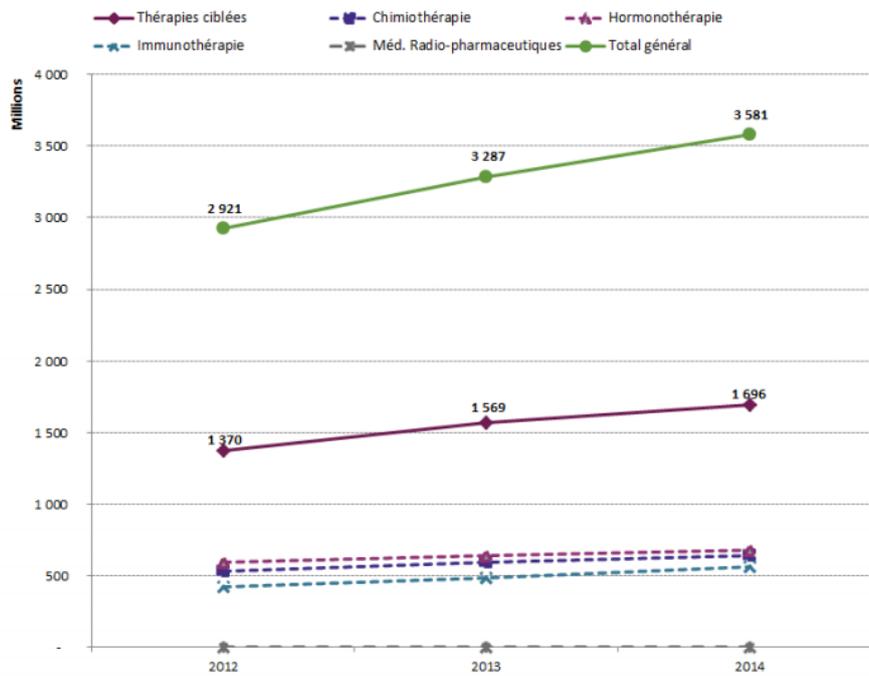


Figure 9 : Montant des ventes annuelles des médicaments anticancéreux en ville et à l'hôpital (24)

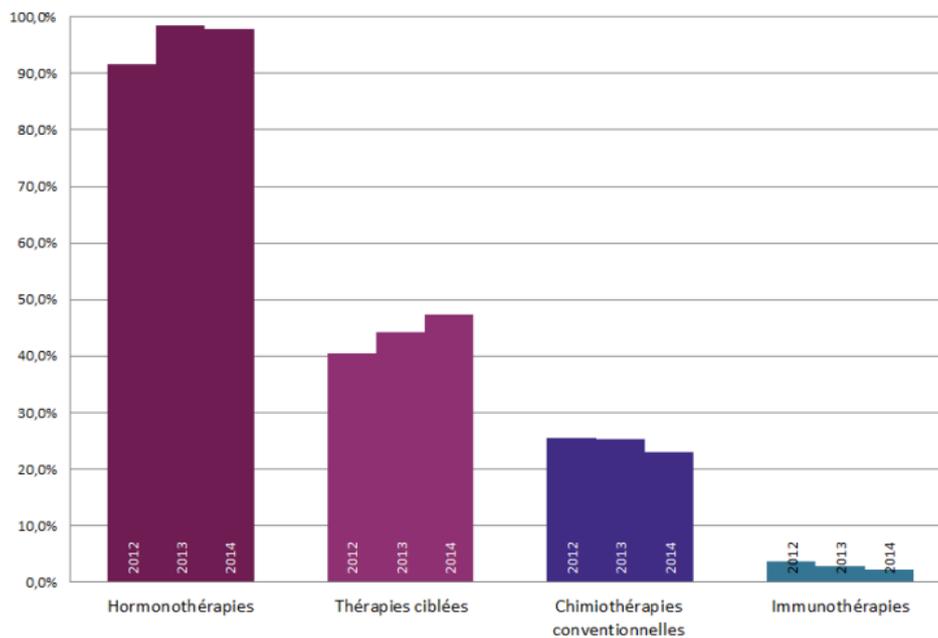


Figure 10 : Pourcentage de boîtes de thérapies ciblées vendues par classe pharmacologique (24)

2.1.4. Évolution de l'offre des anticancéreux

Depuis 2010, plus de la moitié des traitements anticancéreux sont administrés par voie orale. Les autorisations concernant les nouvelles thérapeutiques par voie orale ont donc considérablement augmenté entre 2012-2014 (Figure 11).

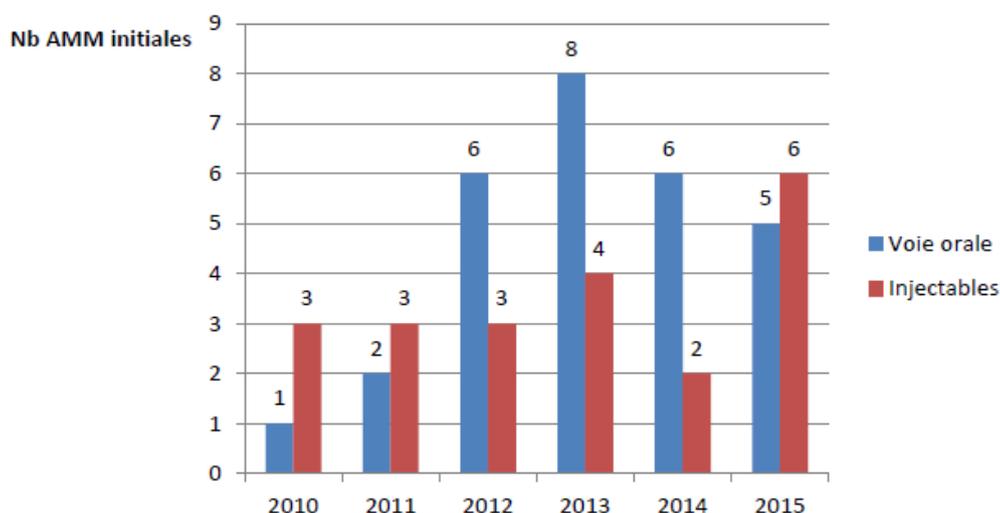


Figure 11 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période 2010-2015 (23)

Cependant les chimiothérapies injectables sont de nouveau en plein essor avec l'ère de l'immunothérapie.

[2.2. Mécanisme d'action, cibles et indications](#)

2.2.1. Concept de cible

Le mode d'action principal des thérapies ciblées passe par une inhibition des mécanismes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses.

Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires, petites molécules telles les inhibiteurs de protéines kinases, mais aussi des inhibiteurs extracellulaires, les anticorps monoclonaux injectables. L'hétérogénéité des thérapies ciblées ciblant les cellules cancéreuses et/ou leur microenvironnement permettent de répondre à des concepts et problématiques similaires en lien avec le rationnel biologique qui a sous-tendu leur développement (Figure 12).

Il s'agit ainsi d'un schéma thérapeutique au long cours, avec toutefois l'existence de phénomènes de résistance acquise et d'hétérogénéité tumorale pouvant toucher l'expression des cibles pharmacologiques visées. Les thérapies ciblées font partie de ce que l'on appelle la « médecine de précision » (26). Cette notion fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques.

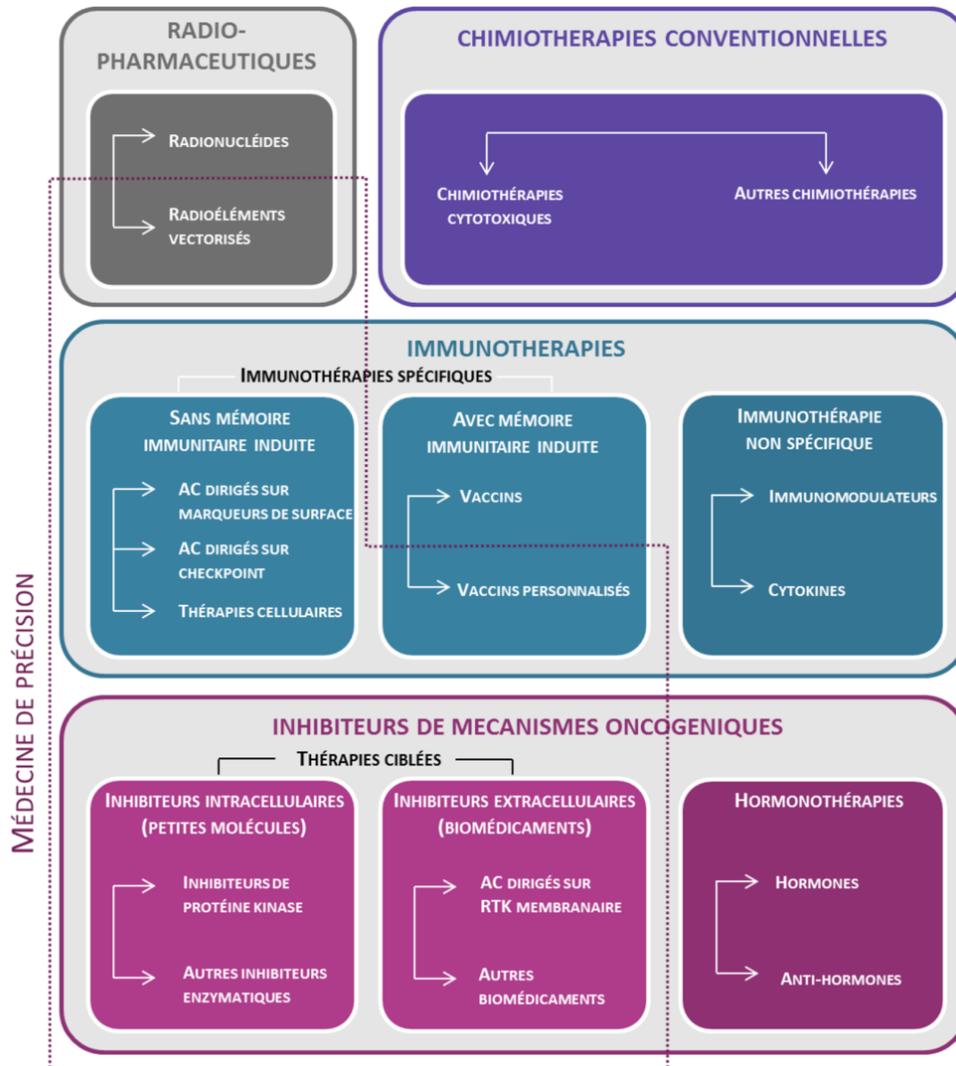


Figure 12 : Classification des anticancéreux et médecine de précision (24)

Ces thérapies ciblées peuvent être classées en fonction de leur composition, on distingue deux types de thérapies ciblées :

- ✓ Les anticorps monoclonaux qui vont se lier spécifiquement à certaines protéines présentes à la surface de la cellule cancéreuse ou présentes sur des cellules de son

environnement. La voie d'administration sera intraveineuse pour ce type de thérapie ciblée.

- ✓ Les molécules de synthèse qui sont capables de pénétrer à l'intérieur des cellules cancéreuses ou dans des cellules de l'environnement du cancer, et administrées par voie orale. Ces thérapies font appel en général à des inhibiteurs de protéines kinases.

Elles peuvent également être classées en fonction de leur mécanisme d'action, ou de leur cible : kinases intracellulaires (BCR-ABL, mTOR...), récepteurs membranaires (par exemple EGFR), ou antigènes de surface (parmi eux CD20) (Figure 13). De ce fait, une autre classification peut être envisagée :

- Les inhibiteurs d'enzymes qui interagissent avec une ou plusieurs étapes de l'activation des facteurs de croissance cellulaire ;
- Les inducteurs de l'apoptose ;
- Les inhibiteurs de l'angiogenèse et la néo-angiogenèse (27).

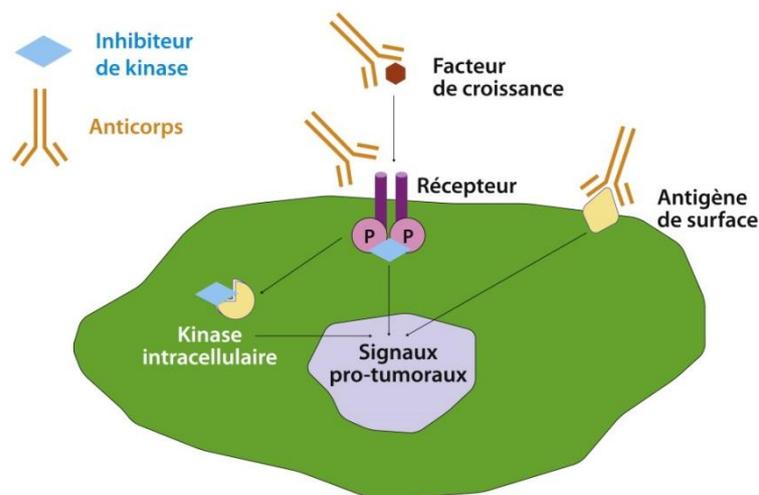


Figure 13 : Stratégies des thérapies ciblées (28)

Afin d'explorer toutes les approches des thérapies ciblées orales, nous allons décrire les récepteurs extracellulaires et les voies de signalisation les plus fréquemment impliqués, les différents acteurs de l'apoptose ou de la régulation des ubiquitines et du protéasome ainsi que les facteurs de l'angiogenèse et de la néo-angiogenèse.

2.2.2. Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs)

Cinq cent cinquante kinases présentes dans le génome humain régulent l'activité de plusieurs protéines impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire, les processus de migration et d'invasion ainsi que l'angiogenèse. Ainsi, l'inhibition des protéines kinases devient l'un des premiers choix dans le développement des stratégies ciblées contre les maladies néoplasiques.

Au nombre de 58, elles sont regroupées en familles en fonction de leur organisation structurale. La phosphorylation des protéines kinases conduit à l'activation de signaux influençant l'entrée des cellules tumorales dans le cycle cellulaire.

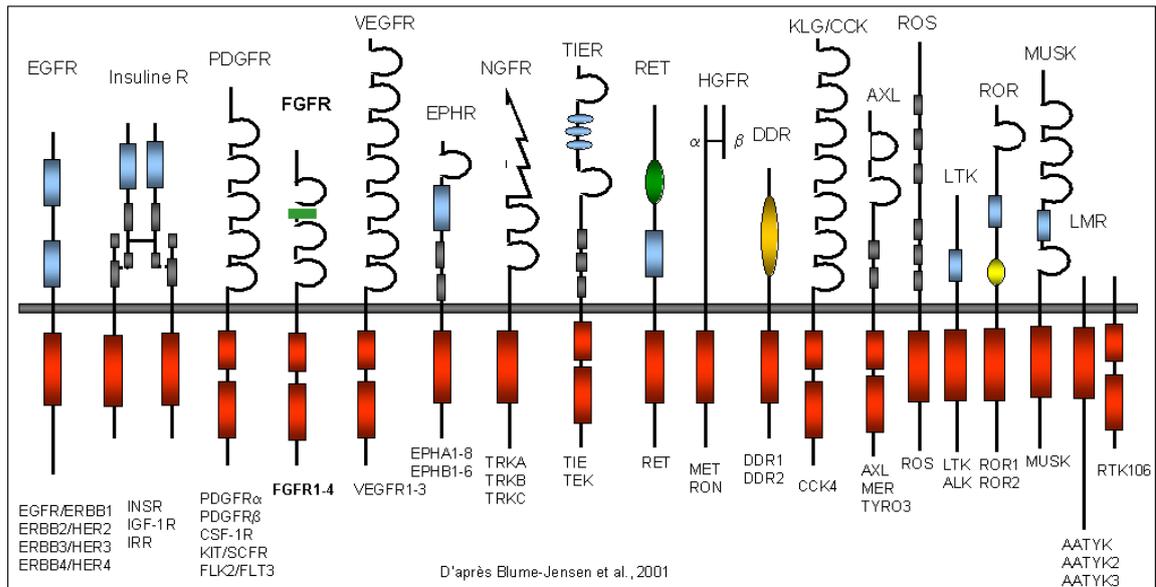
a) Structure des RTKs

Les RTKs sont des protéines transmembranaires se caractérisant par une partie extracellulaire (au-dessus de la ligne noire) où le facteur de croissance (ligand) va se fixer, puis une partie intracytoplasmique (partie en rouge) douée d'une activité enzymatique de phosphorylation sur les résidus tyrosine (Figure 14).

La région extracellulaire comporte des domaines facilitant une dimérisation du récepteur.

Le domaine transmembranaire comprend une séquence hydrophobe permettant l'ancrage du récepteur à la membrane.

La partie intracytoplasmique tyrosine kinase est caractérisée par deux parties : une N-terminale capable de fixer l'ATP, complexée aux ions Mn^{2+} et Mg^{2+} , ainsi qu'une partie C-terminale avec une activité de phosphotransférase. Cette partie est la plus conservée parmi les RTKs (29).



EGFR: epidermal growth factor receptor. **INSR**: Insulin receptor. **PDGFR**: platelet-derived growth factor receptor. **FGFR**: Fibroblast growth factor receptor. **VEGFR**: Vascular endothelial growth receptor. **EPHR**: Ephrin receptor. **NGFR**: Nerve growth factor receptor. **TIER**: Tyrosine kinase receptor in endothelial cells. **RET**: Rearranged during transfection. **HGFR**: Hepatocyte growth factor receptor. **DDR**: Discoidin domain receptor. **DDR**: Discoidin domain receptor. **KLG/CCK**: Colon carcinoma kinase. **AXL**: Tyro3 PTK. **ROS**: RTK exprimé dans certaines cellules épithéliales. **LTK**: Leukocyte tyrosine kinase. **ROR**: receptor orphan. **MUSK**: Muscle-specific kinase. **LMR**: Lemur. **RTK106**: AATYK, AATYK2, AATYK3.

■ Domaine à activité tyrosine kinase ■ Domaine riche en cystéine ○ Domaine de type immunoglobuline ■ Boîte acide ⚡ Domaine riche en leucine
 ● Domaine type EGF ● Domaine de type cadhérine ● Domaine de type dicodine ● Domaine Kringle ■ Domaine de type fibronectine III

Figure 14 : Classification des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs) (30)

Afin d'avoir une activation des RTKs, un processus commun est mis en place : le ligand doit se fixer sur le récepteur au niveau de la membrane de la cellule tumorale, celui-ci s'autodimérise. Au niveau intracellulaire, la phosphorylation est induite de part et d'autre des deux sous-unités (Figure 15). Chaque tyrosine phosphorylée fixe une molécule d'ATP entraînant une cascade de réactions à l'intérieur de la cellule avec de nombreuses connexions entre les différentes voies (Figure 16). Il est indéniable que la dérégulation de l'activité d'un RTK peut avoir de graves conséquences sur les réponses biologiques finales.

b) Les récepteurs HER ou ErbB

L'un des premiers facteurs de croissance découverts fut l'EGF (Epidermal Growth Factor ou facteur de croissance épidermique) en 1962 par Rita Levi-Montalcini et Stanley Cohen (33), son récepteur à activité tyrosine kinase fut le premier à être caractérisé puis cloné. En 1987, la surexpression du pro-oncogène (ErbB2) fût observée dans le cancer du sein. Ce dernier étant un facteur de mauvais pronostic, la société Genetech a développé le premier traitement anticancéreux ciblant l'oncogène (HER 2) : le trastuzumab, approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1998 (34).

Les récepteurs ErbB ont un rôle essentiel dans la croissance, la différenciation et le contrôle du métabolisme cellulaire. La plupart d'entre eux sont des proto-oncogènes impliqués dans l'oncogenèse. Il existe une douzaine de facteurs de croissance qui se lient à quatre récepteurs ubiquitaires d'une même famille : les RTKs Erb, également appelés HER (Human EGF Receptor related) :

- ❖ ErbB1 (aussi nommé HER1 ou récepteur au facteur de croissance de l'épiderme (EGFR)) ;
- ❖ ErbB2 (ou HER2) également appelé Neu chez le rat ;
- ❖ ErbB3 (HER3) ;
- ❖ ErbB4 (HER4).

Au niveau de la surface de la cellule, les récepteurs HER sont sous forme de monomères inactifs. La liaison du ligand sur ces récepteurs est indispensable afin que l'homo- ou l'hétéro-dimérisation et l'autophosphorylation se réalisent (35).

Les ligands peuvent être référencés suivant leur sélectivité pour les récepteurs. ErbB1 a comme ligand spécifique l'EGF, le TGF α , l'amphiréguline. La bêtacelluline, l'heparin-binding GF et l'épiréguline se lient à l'ErbB1 et à ErbB4. Les neurégulines 1-2-3-4 se fixent uniquement à ErbB3 et/ou ErbB4. En réalité, seul HER2 n'a pas besoin de ligand et est en permanence sous une forme permettant la dimérisation (Figure 17).

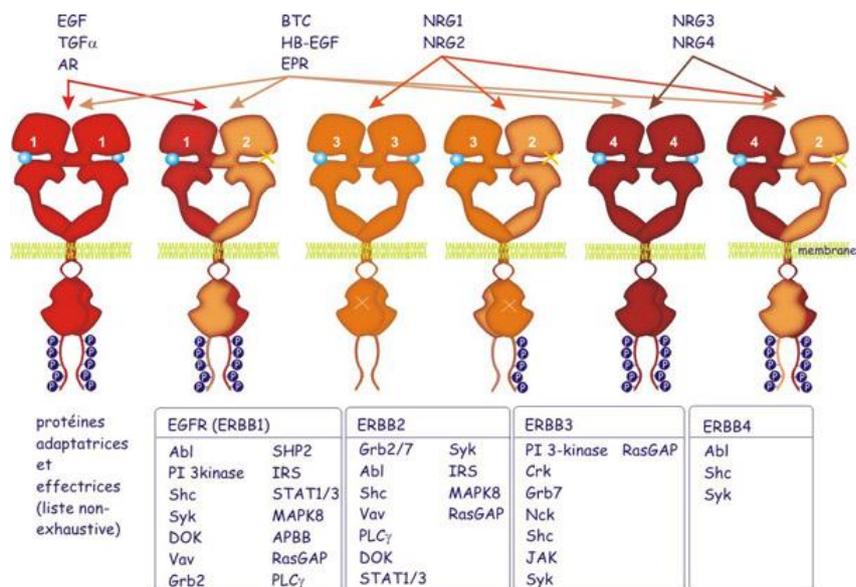


Figure 17 : Les Récepteurs HER ou ErbB et leurs ligands (36)

Le processus d'homo- et d'hétéro-dimérisation donne aux récepteurs HER un certain degré de complexité. Ainsi, il existe de nombreuses possibilités de combinaison entre dix ligands. La multitude de combinaisons peut aboutir à des réponses biologiques très diverses. L'intensité du signal peut varier selon de la présence d'hétéro ou d'homo-dimère. Les hétérodimères entraînent un signal d'intensité plus élevé que les homodimères (37).

Suite à la dimérisation, les protéines possédant des motifs de reconnaissance pour ces phosphotyrosines (domaines SH2 (Src Homology Domain 2) et PTB (PhosphoTyrosine Binding)) sont phosphorylées. La répercussion de ce phénomène est l'activation de diverses cascades de signalisation intracellulaire dont deux principales : Raf/Ras/MAP kinase et PI3 kinase/AKT. Ainsi, ces voies de signalisation activent la production de VEGF, responsable de l'induction de l'angiogenèse (38).

La dérégulation de la signalisation issue des récepteurs HER est impliquée dans l'oncogenèse (39). Des mutations aboutissant à une activation constitutive ou à une surexpression des récepteurs sont perçues dans de nombreuses formes de cancers particulièrement agressives, comme le cancer du sein, du poumon, du rein et de l'ovaire (39). Une surexpression de l'EGFR est présente dans la majorité des cancers du poumon, de la tête et du cou, ainsi que du côlon, qui sont d'ailleurs les cancers les plus fréquemment rencontrés. Par ailleurs, la surexpression des récepteurs HER2 dans les

cancers du sein et de l’ovaire est globalement associée à un mauvais pronostic. Ces éléments justifient le fait que des efforts considérables aient été mis en œuvre pour développer des inhibiteurs spécifiques (Figure 18) de ces récepteurs comme le géfitinib (Iressa®), l’erlotinib (Tarceva®) et le lapatinib (Tyverb®) (40).

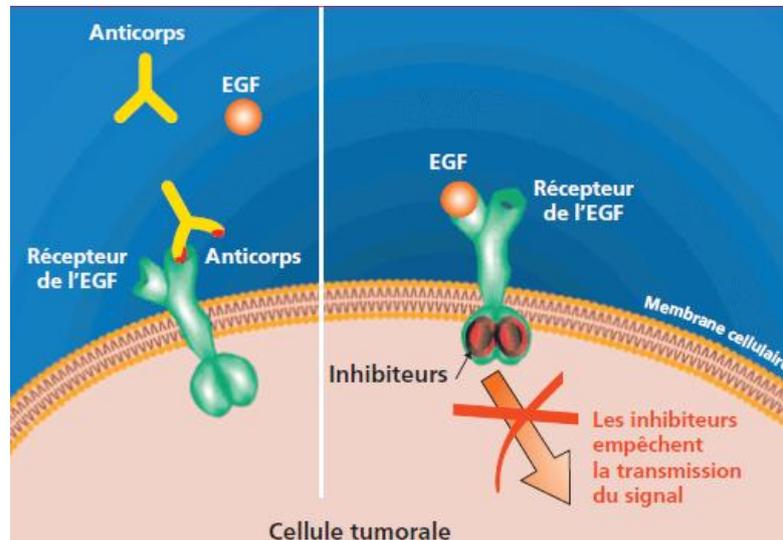


Figure 18 : Ciblage thérapeutique de l’EGFR : inhibition par des anticorps monoclonaux et par des inhibiteurs de tyrosine kinases (40)

c) Les récepteurs VEGF

La voie du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) a été mise en évidence lors de la découverte du phénomène de néo-angiogenèse tumorale. La carcinogenèse est schématisée en 2 phases : la dormante durant laquelle la tumeur est avasculaire, puis la phase vasculaire provoquée par un phénomène de « switch angiogénique », déterminée par un déséquilibre entre les facteurs anti- et pro-angiogéniques. Ce « switch » rend compte du caractère invasif des cancers. Dans ce cas, la néo-angiogenèse fait intervenir de multiples facteurs dont la cellule tumorale elle-même mais aussi le microenvironnement (41).

Sept gènes différents sont à l’origine de la famille des VEGF, générant plusieurs molécules structurellement apparentées : VEGF-A à VEGF-E et PlGF-1 et -2 (Placental Growth Factor). Dans la plupart des cas, le sigle VEGF, fait référence au VEGF-A. Initialement, VEGF-A est une glycoprotéine sécrétée par la cellule tumorale, favorisant la perméabilité vasculaire.

Les récepteurs du VEGF (VEGFR) sont majoritairement situés sur la membrane des cellules endothéliales, mais plusieurs études (42,43) ont montré leur présence sur les cellules tumorales. Il existe 3 glycoprotéines transmembranaires : VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3 (Figure 19). De plus, deux corécepteurs NRP-1 (Neuropine-1) et NRP-2, dépourvus de domaines intracellulaires à activité tyrosine kinase sont décrits. Ces derniers jouent un rôle dans la potentialisation de la voie des VEGF ainsi que dans l'acquisition des résistances primaires ou acquises.

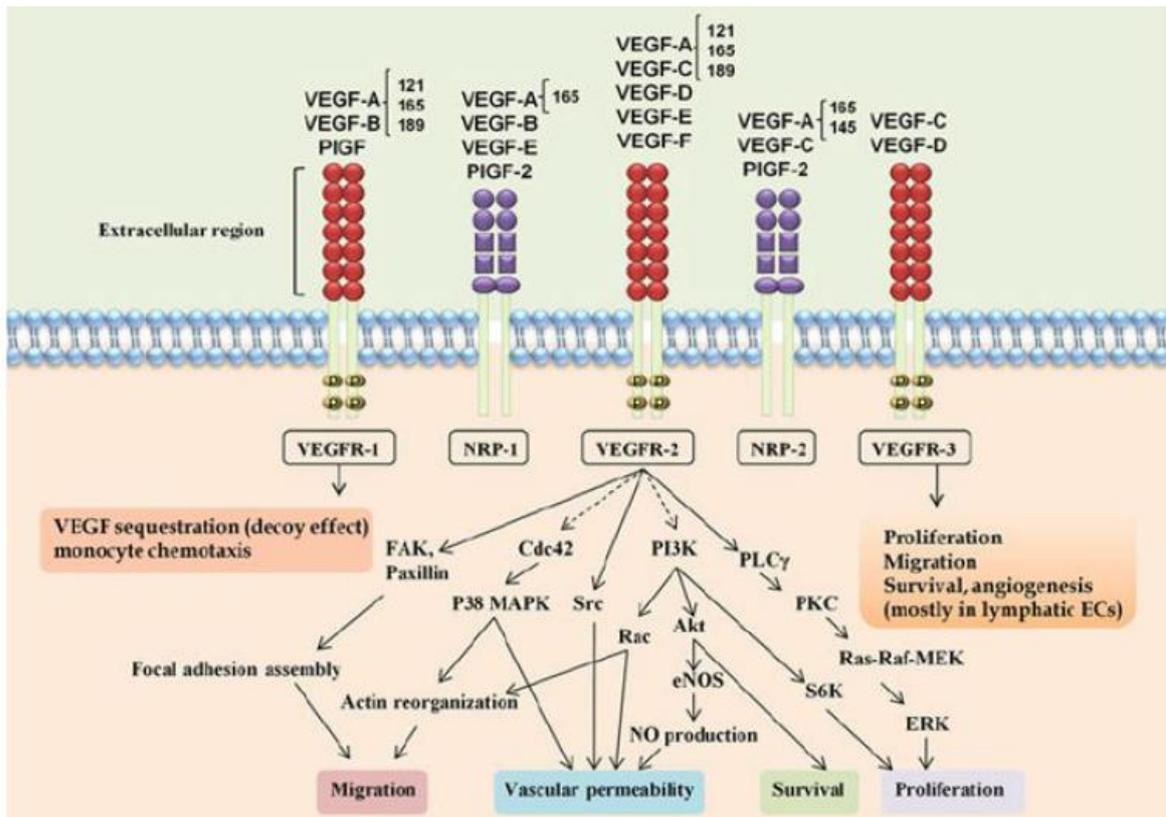


Figure 19 : Les voies de fonctionnement des VEGF (22)

La fixation des ligands sur leurs récepteurs membranaires déclenche une cascade de phosphorylations induisant une prolifération, une migration, une augmentation de la perméabilité etc...

Le mode d'action des traitements anti-VEGF semble agir sur le microenvironnement de la cellule tumorale. Nous évoquerons certains modes d'actions tels que :

- ❖ L'action cytostatique et/ou pro-apoptotique sur la cellule endothéliale, inhibant la création de néo-vaisseaux tumoraux ;

- ❖ La chémo-attraction des précurseurs ;
- ❖ L'induction d'une immuno-modulation. Il existe une inhibition *via* la voie du VEGF causée par la maturation des cellules qui expriment le VEGFR. Ainsi, les traitements anticancéreux conduiraient à cette maturation.

Parmi les ITK faisant appel à la voie du VEGFR disponibles sur le marché, nous pouvons citer : le sunitinib (Sutent®), ITK de VEGFR 1 et 2, de PDGFR, de c-Kit et de Flt3. Il est indiqué dans le cadre du cancer du rein, des tumeurs endocrines du pancréas et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) (44).

d) Autres

De plus, il existe une multitude d'autres RTKs.

✓ Les récepteurs PDGF (Platelet Derived Growth Factor), également transmembranaires. Afin d'agir sur ces récepteurs, les ligands doivent au préalable se dimériser. Ces dimères correspondent aux facteurs de croissance PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C ainsi que PDGF-D. Suite à la stimulation, la cascade des réactions qui s'ensuit, conduit à la progression du cycle cellulaire (45).

D'autres facteurs de croissance, les cytokines SCF (Stem Cell Factor), FLT3 et CSF1 reconnaissent respectivement les récepteurs KIT (ou SCFR), FLT3R et CSF1-R ont une parenté structurale prononcée avec les récepteurs RTKs ;

✓ Les récepteurs à l'IGF (Insulin-like Growth Factor), qui une fois activés vont conduire à la stimulation de deux principales voies de signalisation : PI3K/AKT et Ras/MAPK.

Cette stimulation engendre une diminution de l'apoptose, une augmentation de la synthèse protéique, une prolifération cellulaire, une augmentation de la métabolisation du glucose etc...(46) ;

✓ Les récepteurs au FGF (Fibroblastic Growth Factor), sur lesquels se lient les ligands préalablement dimérisés. La dimérisation est facilitée par l'interaction avec l'héparine et l'héparane sulfate (47) ;

✓ Le récepteur MET (Mesenchymal Epithelial Transition) dont le seul ligand est l'HGF (Hepatocyte Growth Factor). Cette voie contribue à la croissance invasive de l'embryogénèse. Physiologiquement, cette croissance est peu efficace chez l'adulte, néanmoins elle peut être réactivée lors d'une lésion tissulaire ;

✓ Le récepteur KIT ou SCF ; le proto-oncogène c-kit code pour un récepteur transmembranaire KIT. Le ligand KIT ou SCF se lie au domaine extracellulaire du récepteur favorisant sa dimérisation et son autophosphorylation. Cette phosphorylation de résidus tyrosine du récepteur induit sa liaison à des sites qui contiennent des domaines SK2 de la voie PI3K et à d'autres voies de signalisation incluant MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), STAT, RAS, JAK.

✓ Le récepteur AXL, les récepteurs DDR1 et DDR2, sont pour leur part peu impliqués dans les phénomènes de cancérogenèse.

2.2.3. Les récepteurs des cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines redondantes de faible poids moléculaire. Synthétisées par différents types de cellules (Figure 20), elles ont des cibles variées, expliquant leurs divers rôles dans l'inflammation (pro- et anti-inflammatoire), la réponse immunitaire ou encore l'hématopoïèse (48).

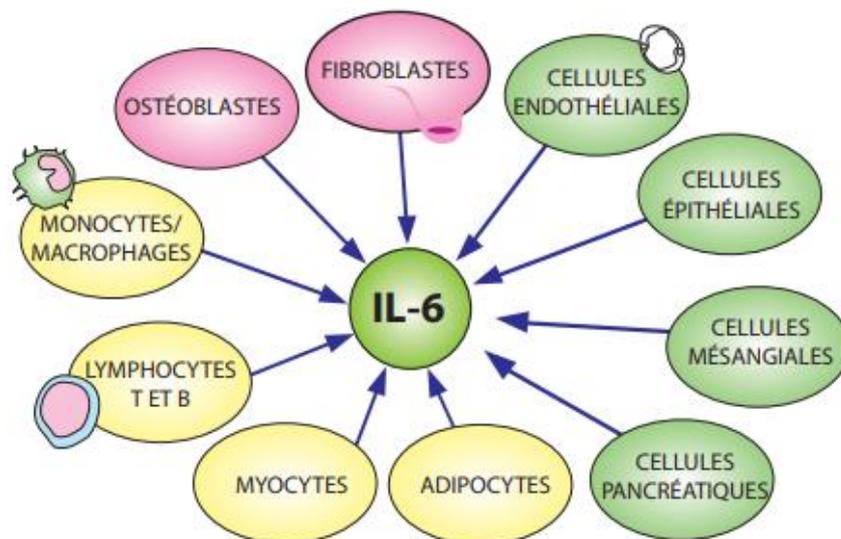


Figure 20 : Cellules à l'origine de la production de l'IL-6 (49)

Elles sont classées par similitude de structure (Tableau VII). Nous aborderons uniquement les classes I et II.

Tableau VII : Classification des cytokines (49)

Structure	Cytokine
Classe I : Hématopoïétines	<ul style="list-style-type: none"> •IL-2, IL-3(CSF), IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, IL-27, IL-35, TSLP •GM-CSF, G-CSF •OSM, CNTF, LIF, CT-1, NNT-1/BSF-3/CLC •GH, PRL, EPO, TPO
Classe II : Famille des IFN (interférons) /IL-10 (interleukine)	<ul style="list-style-type: none"> •IFN-α, IFN-β, IFN-γ, IL-28(IFN-λ2, 3), IL-29(IFN-λ1) •IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26
Classe III : Famille du TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> •TNF-α, FasL, TRAIL, TWEAK, LIGHT, NGF, BAFF, APRIL •LT-α, LT-β, CD40L, OX40L, AITRL, CD30L, 4-1BBL, CD27L, RANKL •IL-1α(F1), IL-1β(F2), IL-18(F4), IL-1F5 à F11(IL-33)
Classe IV : Famille de l'IL-1	<ul style="list-style-type: none"> •M-CSF, SCF, FLT3L, PDGF, EGF, FGF, IGF, HGF, VEGF
Classe V : Famille de l'IL-17	IL-17A-F, IL-25
Chémokines ou chimiokines	<ul style="list-style-type: none"> •CXCL1 à CXCL16 (CXCL8 : IL-8) •CCL1 à CCL28 (CCL5 : Rantes) •XCL1 et XCL2 •CX3CL1 (Fractalkine)
Autres	<ul style="list-style-type: none"> •TGF-α, TGF-β, BMPs

a) Récepteurs des hématopoïétines (classe I) et des interférons (classe II)

Ces 2 classes regroupent la majorité des cytokines ; leurs récepteurs ne possèdent pas d'activité tyrosine kinase intrinsèque, mais sont couplés à une tyrosine kinase intracytoplasmique. Leur transduction fait intervenir les JAKs (Janus Kinase) 1 et 2, ainsi que les STATs (Signal Transducers and Activators Transcription) (50). Ces kinases sont régulées par SOCS (Suppressor of Cytokine Signaling Protein) et PTPs (Protein Tyrosine Phosphatase)(51) (Figure 21).

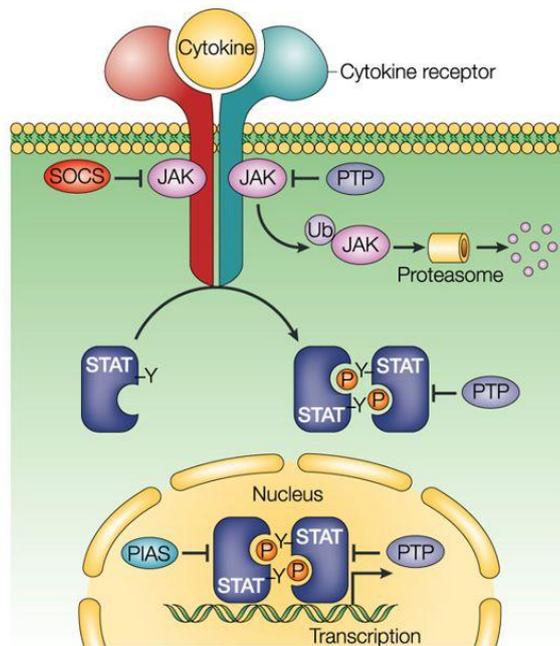


Figure 21 : Récepteurs de classe I et II et leurs voies de transduction (52)

b) Les récepteurs du TNF

Les récepteurs du TNF (Tumor Necrosis Factor) possèdent un « death-domain » qui induit un signal de mort cellulaire en conduisant à l'activation des caspases. Par ailleurs, si l'activation des récepteurs TNF peut induire l'apoptose, elle peut également l'inhiber *via* la voie NF- κ B.

2.2.4. Voies de transduction

a) Voie RAS/MAPK

Les RAS sont des proto-oncogènes qui comprennent 3 gènes caractéristiques : HRAS, NRAS et KRAS. Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases : elles jouent un rôle essentiel dans la transmission de signaux extracellulaires. Les protéines RAS permettent de réguler la prolifération, la survie, la différenciation, la migration cellulaire, l'angiogenèse et la néo-angiogenèse.

Ces protéines RAS sont considérées comme des « interrupteurs » dans les voies de signalisation et alternent entre deux états : un état actif où elles sont liées au GTP (Guanosine TriPhosphate) et un autre inactif lorsqu'elles sont liées au GDP (Guanosine DiPhosphate).

L'oscillation d'un état à un autre est possible grâce à des protéines adaptatrices sans activité enzymatique. Elles permettent de créer un lien entre 2 protéines qui n'auraient pas pu se lier entre elles.

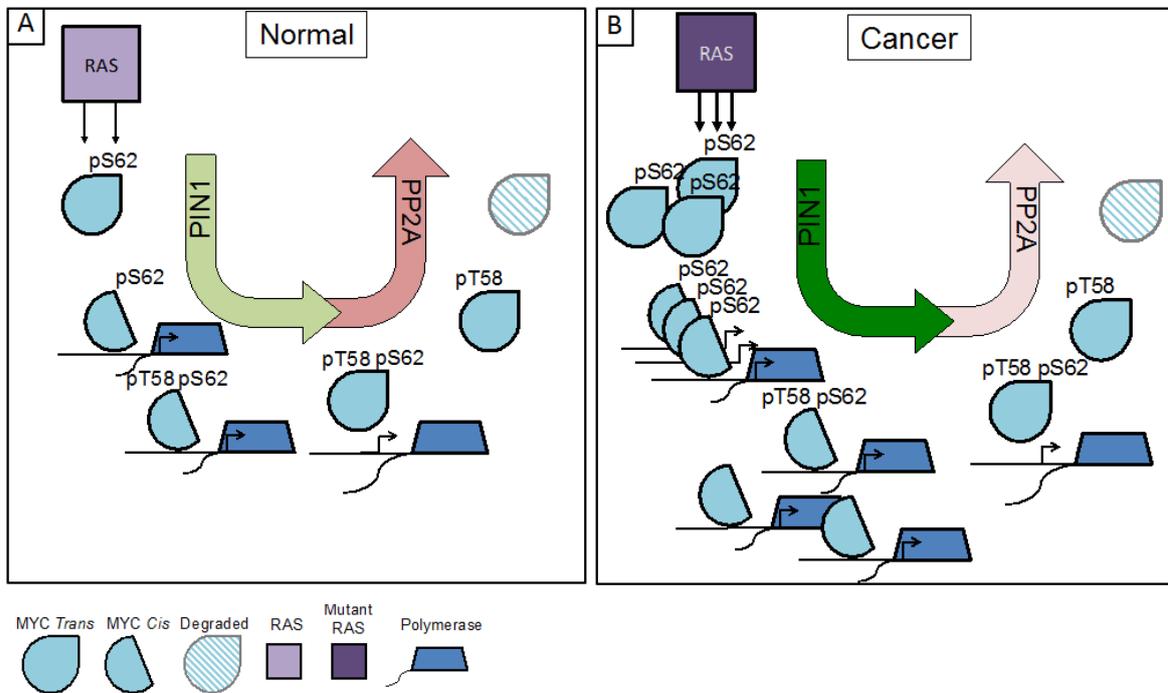


Figure 22 : Voies de signalisation des RAS/MAPK (53)

Comme nous pouvons le voir sur la figure 22, dans une cellule normale, la signalisation RAS conduit à la phosphorylation de la sérine 62 de MYC (facteur de transcription oncogène). La forme pS62 est reconnue par PIN1 (Peptidyl-prolyl cis-trans Isomerase NIMA-interacting 1), qui isomérise MYC de *trans* en *cis*, entraînant un recrutement abondant de MYC dans l'ADN et une expression accrue des gènes cibles de MYC. La phosphorylation subséquente de MYC au niveau de la thréonine 58 médiée par GSK3 (Glycogen Synthase Kinase-3) (54), se traduit par une seconde isomérisation *via* PIN1 de P63 de *cis* en *trans*. Cette dernière est associée à la libération de MYC de l'ADN, à la déphosphorylation de pS62 médiée par PP2A (Protein Phosphatase 2A) conduisant à la dégradation de MYC.

A contrario, dans une cellule cancéreuse, le phénomène de cancérisation est provoqué par la présence accrue de RAS mutant, avec le PIN1 actif et la PP2A inhibée. Ainsi, ces

incidents entraînent une accumulation de MYC actif pouvant conduire à des évènements pro-tumoraux (53).

L'activation de la voie des MAPK, également appelée « ERK » (Extracellular signal-Regulated Kinase), débute par l'activation et le recrutement de la protéine RAF-1 par RAS. Cette protéine est responsable de l'activation par phosphorylation de MEK (MAPK-ERK-Kinase). Par la suite, MEK active de manière très spécifique ERK, ce qui entraîne sa translocation au niveau du noyau et l'expression de gènes précoces codant pour des facteurs de transcription (c-FOS) et autres (c-MYC, c-JUN, ou JUNB). Ces protéines vont à leur tour stimuler l'expression de nombreux gènes, notamment ceux de la cycline D1 et de cdk6 (55).

b) Voie PI3K/AKT

La PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase) est un hétérodimère composée de deux protéines : une sous-unité régulatrice nommée p85 et une sous-unité catalytique p110. PI3K peut être activée par un récepteur tyrosine kinase, *via* la protéine Ras (56).

PI3K peut être inhibée par PTEN (Phosphatase and TENsin). Son expression est diminuée dans plusieurs types de tumeurs (Figure 23).

PI3K contribue à la formation du composé lipidique membranaire PIP3 (Phosphatidylinositol-3, 4, 5-Triphosphate) qui recrute l'AKT (correspondant à une sérine-thréonine kinase) phosphorylée par PDK1 (Phosphatidylinositol 3-Dependent Kinase 1). AKT est un proto-oncogène qui a de nombreuses cibles dont mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) (57).

L'enzyme intracellulaire mTOR comporte une activité sérine-thréonine kinase. Pour être activée, elle doit être associée à d'autres protéines adaptatrices au sein de complexes multiprotéiques :

- ❖ mTORC1 dans lequel l'association implique RAPTOR (Rapamycin-sensitive Adaptor Protein of mTOR) ;
- ❖ mTORC2 dans lequel elle est associée à RICTOR (Rapamycin-Insensitive Companion of mTOR) ;

Le complexe mTORC1 est inhibé par l'évérolimus (Afinitor®), contrairement à mTORC2. Afinitor® est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, des tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques et enfin dans le cancer du rein avancé chez les patients ayant eu une progression pendant ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

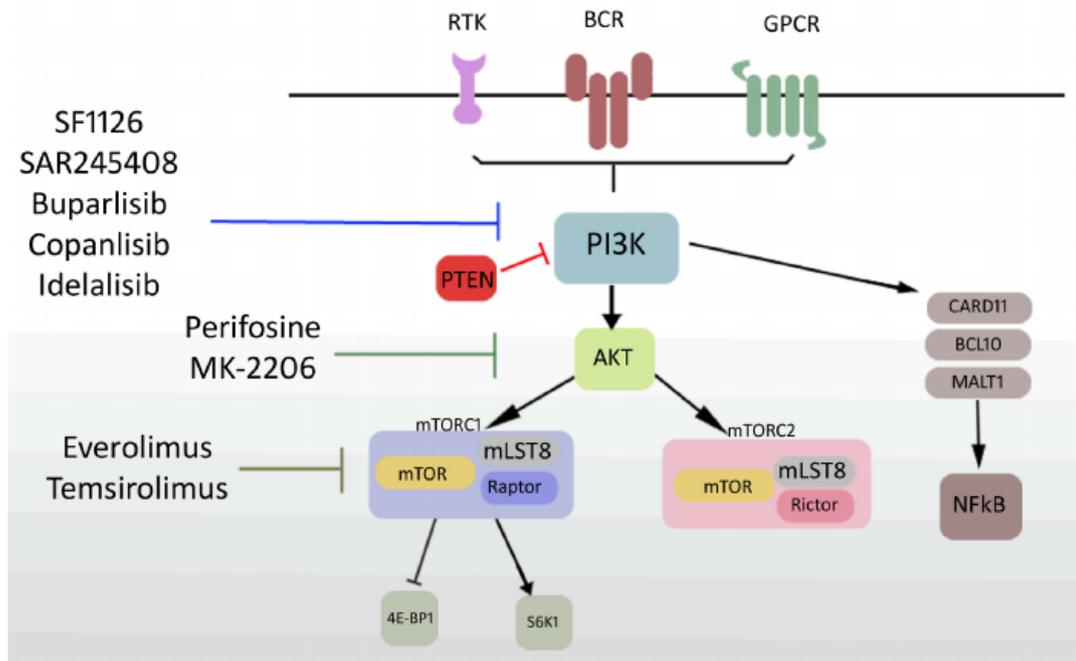


Figure 23 : Représentation de la voie de signalisation de PI3K (57)

Différents rôles sont attribués à mTOR selon les protéines qu'elle active ou inhibe : la régulation de la traduction et de la synthèse protéique, du cycle cellulaire et de l'apoptose, l'angiogenèse, etc... Cela explique le nombre important d'évènements pouvant provoquer des anomalies dans la voie PI3K/AKT/mTOR conduisant au développement de la tumeur : surexpression du récepteur ou de son ligand, mutation activatrice de ce récepteur, surexpression de Ras, perte de fonction de PTEN, mutation de PI3K ou d'AKT etc...

c) Voie Src (FAK et Pax, PYK2B)

Src est une protéine kinase sans récepteur membranaire spécifique. Elle va phosphoryler les résidus tyrosine de nombreuses protéines. Ainsi, la

voie Src agit sur la division cellulaire, la motilité, l'adhérence et la survie cellulaire. Une progression du cancer est liée à un niveau d'activité élevé de cette protéine.

La protéine Src représente une voie d'activation de FAK (Focal Adhesion Kinase) et de PYK2B (Protein Tyrosine Kinase 2 Beta) (58), dont la résultante après une cascade de phosphorylations est l'activation des voies ERK et PI3K.

d) Voie PLC γ

Comme nous pouvons le voir sur la figure 24, la Phospholipase C (PLC) est une enzyme cytosolique, localisée au niveau de la membrane plasmique. La PLC est activée par une Protéine G et a pour substrat la PIP₂. Cette dernière est clivée en IP₃ et DAG (59).

Le second messenger IP₃ (Inositol-1, 4, 5-triPhosphate) est libéré dans le cytoplasme afin de se lier au récepteur IP₃, puis de relarguer le calcium (Ca²⁺). En fonction du type de cellule, l'augmentation du calcium au niveau intracellulaire va induire différentes réponses telles que la prolifération cellulaire, l'induction de la transcription etc...

Suite à son clivage, le DAG (Diacylglycérol) active spécifiquement la Protéine Kinase C (PKC). Selon la cellule dans laquelle il se trouve, le DAG va phosphoryler différentes protéines cytoplasmiques qui auront pour rôle de contrôler la transcription, d'intervenir dans la voie RAS/MAPK etc...

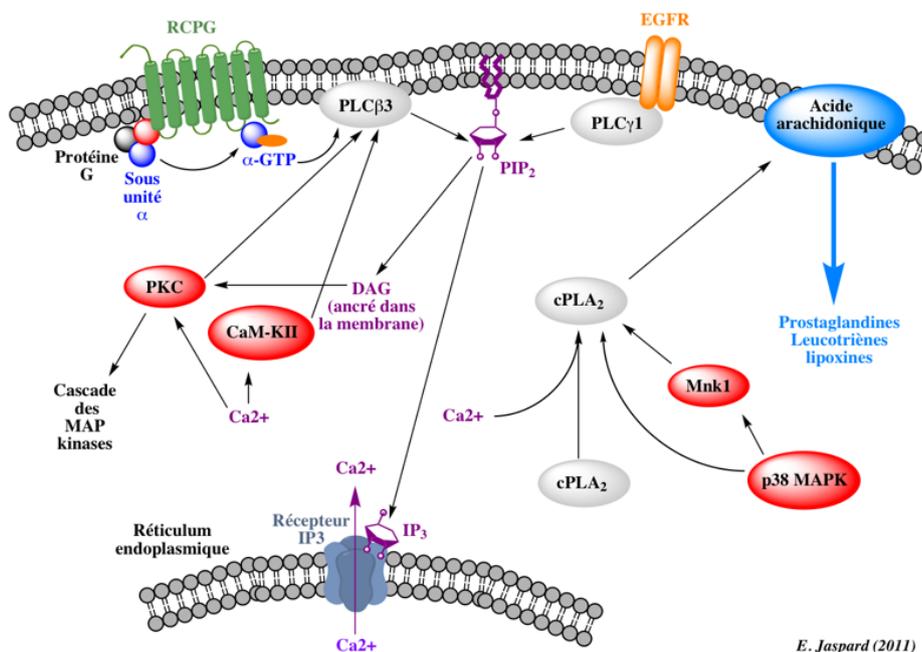


Figure 24 : Voie de signalisation des PLC (60)

e) Voie des JAK-STAT

La voie JAK-STAT comporte 3 acteurs principaux :

- ❖ JAK (Janus Kinase) ;
- ❖ STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), un facteur de transcription qui régule l'expression des gènes ;
- ❖ SOCS (Suppressor of Cytokine Signaling), qui provoque l'arrêt du signal.

La fixation d'un ligand au récepteur monomérique associé aux JAK, entraîne une dimérisation du récepteur. Une phosphorylation croisée des JAK se produit alors, provoquant l'activation de la tyrosine kinase. Une autre tyrosine va alors être phosphorylée au niveau du récepteur, qui deviendra un site de fixation de STAT. Ce sont donc 2 molécules de STAT juxtaposées aux JAK qui s'y fixeront. Les JAK pourront alors les phosphoryler. Les STAT seront donc capables de se dimériser et de se détacher du récepteur. Ces 2 unités de STAT migreront ensuite dans le noyau afin de se fixer sur des régions spécifiques régulant ainsi l'expression de certains gènes (Figure 25).

Parmi les gènes dont l'expression va être induite par STAT, on retrouve celui qui code pour SOCS. Cet acteur aura un rôle d'inhibition fonctionnelle au niveau des JAK mais également des STAT. C'est un exemple qui permet de comprendre comment la signalisation induit un rétrocontrôle négatif aboutissant à son arrêt.

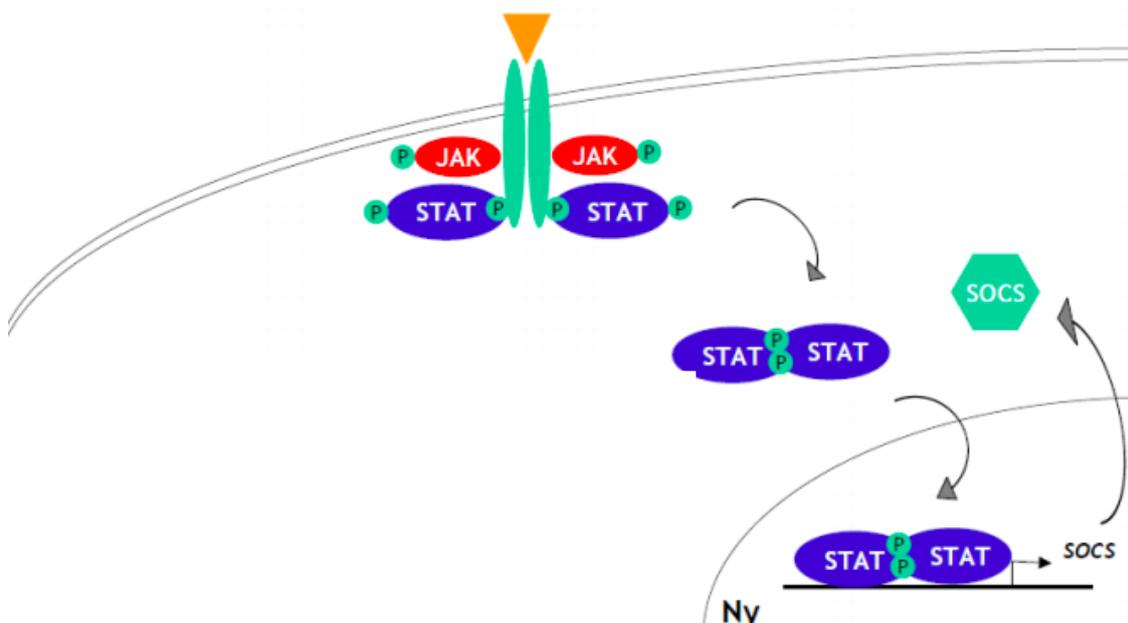


Figure 25 : Voie JAK/STAT (61)

f) Voie Hedgehog ou HH

La voie Hedgehog est l'une des voies la plus impliquée dans les cancers du poumon, du sein, de la prostate, du pancréas etc... La protéine Hedgehog est une protéine sécrétée qui agit par voie paracrine et/ou autocrine en fonction du type de cellule. Chez l'adulte, en l'absence de ligand HH, le récepteur PTCH (Patched) inhibe la protéine membranaire SMO (Smoothened). Ci (Cubitus interruptus) sera recruté puis clivé afin de libérer sa forme répressive : Ci-R (Ci-répresseur). Ce dernier est transporté dans le noyau où il agit comme répresseur transcriptionnel (Figure 26). La fixation de HH à PTCH lève l'inhibition de SMO conduisant à la prolifération et à la différenciation non contrôlées des cellules ou encore à l'augmentation de la vitesse de croissance tumorale. Cela est dû à des mutations ou des dérégulations de la voie (62).

En effet, en 1996, les premières observations sur le carcinome basocellulaire (BCC) et le médulloblastome démontrent un lien entre la voie HH et les cancers. Par ailleurs, plusieurs études dont celle de Gupta S, « *Targeting the Hedgehog pathway in cancer* » (63), expliquent le déroulement de la dérégulation de la voie HH dans l'apparition des cancers par le biais de 4 modèles expérimentaux. Cette étude a permis de suggérer que la voie HH pourrait être impliquée dans la propagation des tumeurs aux cellules du stroma ou aux cellules souches.

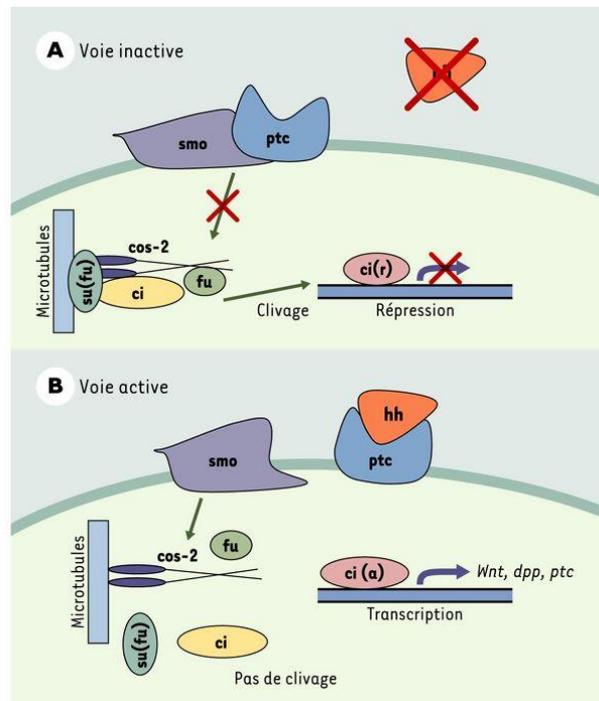


Figure 26 : Représentation de la voie de signalisation Hedgehog (64)

2.2.5. Inhibiteurs du protéasome

Le protéasome est décrit comme un ensemble d'enzymes nommées protéases, qui ont pour rôle de détruire les protéines inutiles dans le cytoplasme. Notons que les protéines cellulaires sont détruites selon deux mécanismes :

- ❖ le système lysosomal (10-20% des protéines essentiellement membranaires) ;
- ❖ le système du protéasome (environ 80% des protéines intracellulaires).

Un des éléments clé de ce « nettoyage » est l'ubiquitine, protéine présente dans toutes les cellules. Lorsque cette ubiquitine se fixe sur une protéine, celle-ci sera détruite par protéolyse. L'ubiquitine sera ensuite relarguée dans la cellule. Le protéasome est donc indispensable à la survie de la cellule.

En cas de non fonctionnalité du protéasome, une accumulation de protéines anormales se produit, menant à la mort de la cellule. Les médicaments agissant au niveau du protéasome sont des inhibiteurs dérivés de l'acide boronique (65). Ils bloquent l'activité thréonine protéase *via* l'inhibition de l'activité chymotrypsine, aboutissant à une diminution de la dégradation des protéines régulant le cycle cellulaire (I κ B α , cycline E, p53 ou p27). Par conséquent, les dérivées boroniques vont induire la diminution de la prolifération cellulaire tumorale et l'apoptose.

2.2.6. Inhibiteurs de la PARP

En raison des différents dommages subis par l'ADN, des systèmes de réparation sont mis en place afin de préserver l'intégrité du génome. Plusieurs voies de réparation sont disponibles en fonction de la cassure (simple ou double brin), par exemple :

- ❖ Réparation des mésappariements ;
- ❖ Réparation par recombinaison homologue directe ;
- ❖ Réparation des cassures non-homologues ;
- ❖ Réparation par excision des bases ;
- ❖ Etc ...

Lors d'une cassure double brin, les gènes BRCA1 et -2 encodent des protéines impliquées dans la réparation d'ADN mais également dans la transcription et la régulation du cycle cellulaire. Lorsqu'il y a un déficit de BRCA, des voies alternatives prennent le relais.

Cependant, sur le plan génomique, ces voies sont moins stables et laissent place à la présence de mutations carcinogènes.

Les PARP (Poly-(ADP-Ribose) Polymérase), tout comme les BRCA, sont impliquées dans la réparation de l'ADN pour les cassures simple brin.

Les deux voies ci-dessus sont complémentaires, les protéines BRCA étant absentes dans les cellules tumorales, l'inhibition des PARP s'avère particulièrement intéressante en thérapeutique (Figure 27) (66).

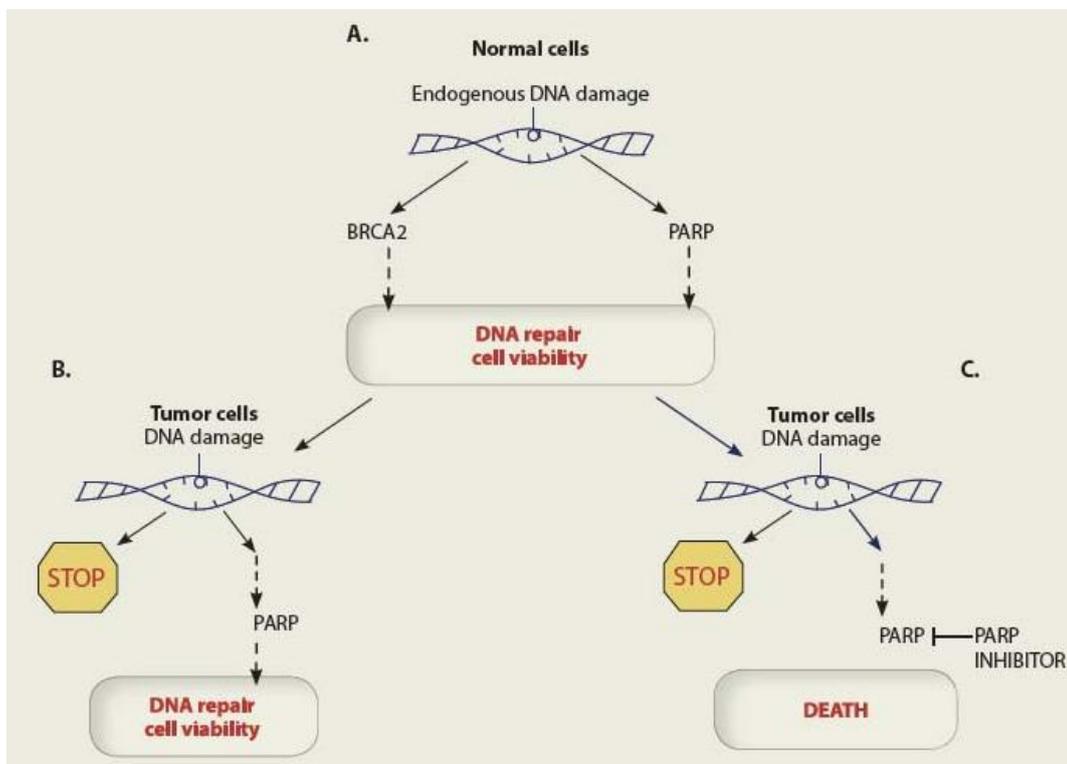


Figure 27 : Processus d'inhibition de la PARP (66)

Deux médicaments sont utilisés en oncologie :

- ❖ Olaparib Olaparib® indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant, en réponse à une chimiothérapie à base de platine ayant une mutation BRCA ;
- ❖ Niraparib Tesaro® indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal, récidivant et sensible au platine, sans mutation du gène BRCA.

2.2.7. Les protéines de choc (HSP)

Comme le protéasome, les protéines de choc HSP sont impliquées dans la dégradation des protéines anormales. Leur expression augmente avec la température, notamment par exemple lors des états de choc infectieux, d'où leur nom (67).

Certaines HSP telles que HSP70, HSP90 et HSP27 sont constitutivement exprimées et particulièrement abondantes dans de nombreuses cellules cancéreuses, par exemple dans le carcinome du sein et du côlon.

Les HSP interfèrent avec les thérapies anticancéreuses par le biais de leurs activités chaperonnes impliquées dans le repliement des protéines. En effet, leur présence favorise l'agressivité de la tumeur, ainsi que la formation de métastases. Ces HSP font partie « des protéines de survie » (cancer survival family of proteins, dont font également partie Bcl2, la survivine etc...), définies comme « ayant une expression accrue dans certaines cellules cancéreuses afin d'accroître leur résistance à l'apoptose et faciliter leur capacité à échapper à la surveillance immunitaire » (68). Par conséquent, il est nécessaire de développer des thérapies visant à détruire l'activité chaperonne des Hsp, tout en s'attachant à ne pas favoriser une autre maladie telles les pathologies neurodégénératives (69).

2.2.8. Cycline D1

Au final, tous les mécanismes dus à la transduction du signal des récepteurs se parachèvent par une régulation du cycle cellulaire. Notamment sous l'impulsion des cyclines D (-1, -2 et -3) qui opèrent les transitions de G0-G1 et G1-S du cycle cellulaire. L'expression de ces cyclines est induite par l'activation de la voie Ras/MAPK et PI3K.

Le contrôle du cycle cellulaire est assuré par une famille de protéines : les cdk (cycline-dependent kinase). La formation du complexe cdk-Cycline permet de mettre en évidence 2 sous-unités : la sous-unité catalytique qui est représentée par la protéine cdk et la sous-unité régulatrice par la cycline D1. Notons que ce complexe est lui-même régulé par des kinases et des inhibiteurs (Myc, E2F, RB, ...). Les cdk ne sont actives que lorsqu'elles sont fixées à la Cycline.

La cycline D1 est une protéine ubiquitaire, codée par le gène *CCDN*. Elle permet de réguler les *cdk4* et *-6*. Cette protéine se dimérise pour engager les cellules à évoluer de la phase G1 à la phase S.

La principale cible des complexes Cycline D-*cdk4* et Cycline D-*cdk6* est la protéine rétinoblastome (*rb*) ainsi que les protéines apparentées *p107* et *p130*. De nombreux mécanismes régulent les *cdk*, par exemple les CKI (Cyclin Kinase Inhibitor).

En oncologie, deux thérapeutiques s'inscrivent dans ce mécanisme :

- ❖ Palbociclib Ibrance®, indiqué pour le traitement du cancer du sein métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif aux récepteurs de facteur de croissance épidermique humain-2 (HER-2), chez la femme ménopausée.
- ❖ Ribociclib Kisqali®, indiqué pour le traitement du cancer du sein métastatique, RH+/HER2-, chez la femme ménopausée, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital.

2.2.9. Apoptose

L'apoptose, ou également mort cellulaire programmée, est un processus d'auto-destruction suite à un signal. Cette mort programmée est un processus actif contrôlé génétiquement par la cellule même.

L'apoptose se manifeste par une condensation et une marginalisation de la chromatine et du cytoplasme. Ensuite le noyau se fragmente, chaque fragment est enveloppé d'une membrane. Enfin, les corps apoptotiques sont relargués afin d'être phagocytés par les cellules voisines (Figure 28). Ce phénomène n'est possible que s'il y a présence de protéines spécifiques : les caspases.

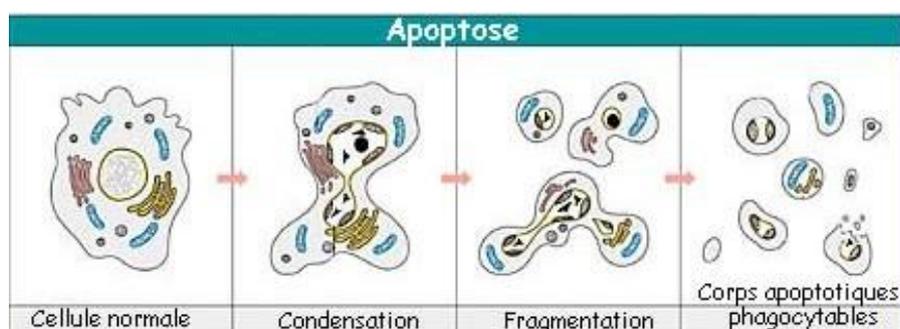


Figure 28 : Phénomène d'apoptose (70)

Les caspases appartiennent à une famille de 14 protéines classées en 2 types :

- ❖ Caspases initiatrices : caspases -8, -9 et -10 ;
- ❖ Caspases exécutrices/effectrices : caspases -3, -6 et -7.

Le mécanisme d'apoptose implique 2 principales voies d'activation :

- ❖ La voie dite extrinsèque ou voie des récepteurs TNF (Tumor Nécrosis Factor) qui contient un « death-domain » ou « DD ».

Cette voie est déclenchée par un signal extérieur à la cellule, le ligand induit l'apoptose par activation des récepteurs Fas. L'activation de Fas induit le recrutement d'un complexe nommé DISC (Death Inducine Signaling Complex), composé de molécules adaptatrices FADD (Fas Associated Death Domain) et des procaspases 8 et 10. FADD se lie *via* son DD au récepteur Fas. La formation de ce complexe déclenche l'autoclivage des caspases qui aboutit à l'activation partielle des caspases effectrices.

- ❖ La voie dite intrinsèque mitochondriale entre en jeu lorsque les cellules sont lésées ou exposées à un stress. Par opposition à la première voie, l'induction est produite par des signaux internes, par exemple la protéine p53 lors des dommages de l'ADN. Cette protéine induit une rupture de la mitochondrie afin de libérer des molécules pro-apoptotiques telles que le Cytochrome C (protéine Bax), Smac/DIABLO, OMI/HtrA2, l'endonucléase-G ainsi que l'AIF (Apoptosis Inducing Factor). La protéine Bax appartient à la famille Bcl-2 a pour rôle d'empêcher le relargage et de réprimer les processus apoptotiques. De manière équivalente à FADD de la voie extrinsèque, Bax va se lier à des protéines adaptatrices telle Apaf-1, qui va à son tour se fixer à la procaspase-9. Ainsi le complexe formé, nommé apoptosome (71), va pouvoir activer une série de caspases dont la caspase-3. Par la suite, la caspase-3 sera clivée afin d'induire l'apoptose (Figure 29).

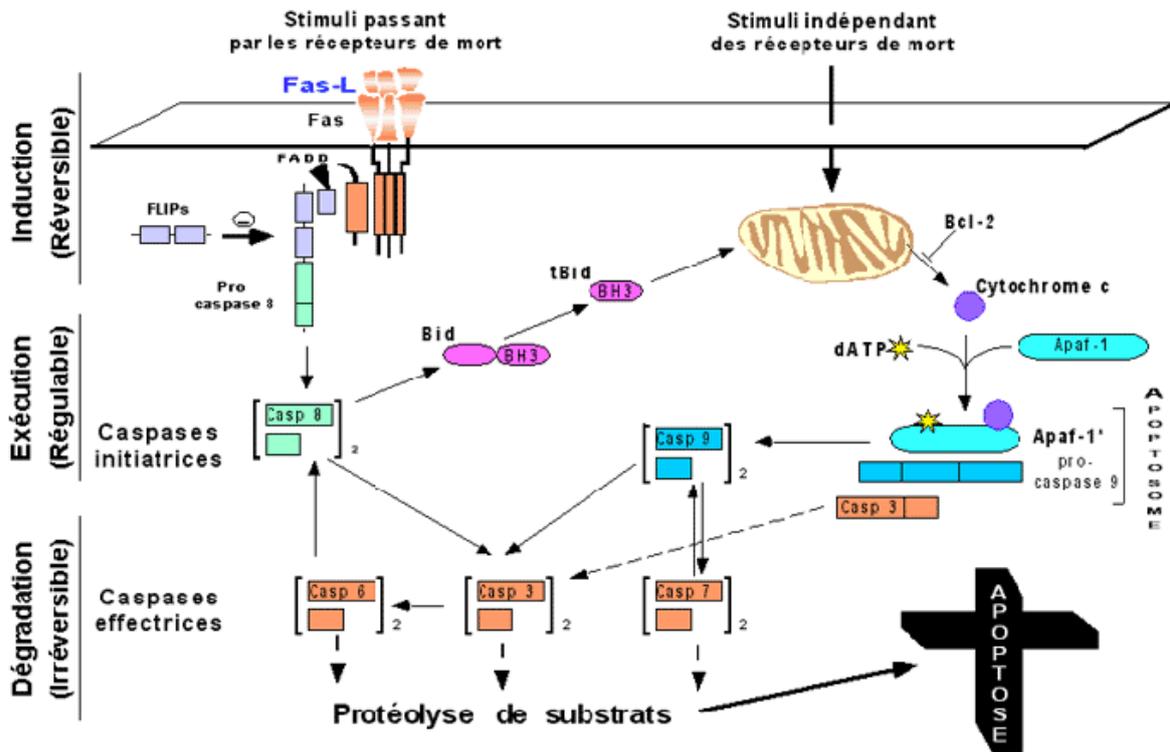


Figure 29 : Les deux principales voies de l'apoptose (67)

Nous avons pu voir qu'une multitude de facteurs interviennent dans la genèse du cancer, chaque facteur pourrait constituer une cible potentielle pour un traitement spécifique. En revanche, la complexité du système et les nombreuses connexions potentielles favorisent l'apparition de phénomènes d'échappement ou de résistances aux traitements. Le tableau VIII, liste les thérapies ciblées orales existantes avec leur(s) cible(s) respective(s).

Tableau VIII : Liste des traitements anticancéreux oraux commercialisés. À partir de (13)

DCI	Spécialité	Cible
Évérolimus	AFINITOR	mTOR
Bosutinib	BOSULIF	Bcr-Abl ; famille Src
Vismodegib	ERIVEDGE	Inhibiteur de la voie Hedgehog
Afatinib	GIOTRIF	Famille ErbB/EGFR/HER
Imatinib	GLIVEC	Bcr-Abl ; c-Kit ; DDR1 et-2 ; PDGFR ; CSF-1R ; récepteur du SCF
Ponatinib	ICLUSIG	Bcr-Abl
Axitinib	INLYTA	VEGFR 1-2-3
Géfitinib	IRESSA	Famille ErbB/EGFR/HER 1
Ruxolitinib	JAKAVI	JAK
Sorafénib	NEXAVAR	CRAF ; BRAF ; c-KIT ; FLT-3 ; PDGFR ; VEGFR 1 -2 ET-3 ; RET
Dasatinib	SPRYCEL	Bcr-Abl ; SRC ; c-KIT, PDGFR...
Régorafénib	STIVARGA	VEGFR 1, -2, -3 ; TIE2 ; c-KIT ; RET ; RAF-1 ; BRAF ; PDGFR ; FGFR
Sunitinib	SUTENT	PDGFR ; VEGFR 1-2-3 ; KIT ; RET ; FLT-3
Dabrafénib	TAFINLAR	RAF
Erlotinib	TARCEVA	Famille ErbB/EGFR/HER 1
Nilotinib	TASIGNA	Bcr-Abl
Lapatinib	TYVERB	Famille ErbB/EGFR/HER 1 et 2
Pazopanib	VOTRIENT	PDGFR ; VEGFR 1-2-3 ; c-KIT
Evelulumus	VOTUBIA	mTOR
Temsirolimus	TORISEL	mTOR
Crizotinib	XALKORI	ALK
Vemurafenib	ZELBORAF	BRAF
Idelalisib	ZYDELIG	PI3K
Ibrutinib	IMBRUVICA	BTK
Ceritinib	ZYKADIA	ALK
Lenvatinib	LENVIMA	VEGFR 1, 2 et 3, FGFR1, 2, 3 et 4, PDGFR α , c-KIT, RET
Osimertinib	TAGRISSO	EGFR
Cobimetinib	COTELLIC	BRAF
Olaparib	LYNPARZA	PARP
Niraparib	TESARO	PARP
Cabozantinib*	CABOMETYX	VEGF, c-MET, AXL, RET
Palbociclib*	IBRANCE	Cycline D1, CDK4/6
Ribociclib*	KISQALI	Cycline D1, CDK4/6
Binimetinib*	BINIMETINIB	MEK
Alectinib*	ALECENSA	ALK
Lorlatinib*	LORLATINIB	ALK
Vandétanib*	CAPRELSA	VEGFR2 ; EGFR ; proto-oncogène RET

*ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

2.3. Bénéfices de la voie orale

L'essor des traitements par voie orale ces dernières années concorde avec les aspirations des patients. En effet, en 1997, plusieurs études (72,73) ont été réalisées sur des patients atteints de tumeurs à différents stades, nécessitant la mise en place d'une thérapie. À efficacité égale, les patients ont eu le choix entre une administration IV ou une administration orale. Les résultats de ces études montrent de façon très nette que la majorité des patients (entre 65% et 80%) optent pour une chimiothérapie orale. Notons que certains facteurs tels que « *l'âge, le sexe, l'expérience d'une chimiothérapie antérieure, le type de tumeur ne semblent pas influencer ces résultats* ». En revanche *l'efficacité du traitement prime sur tout le reste* » (73). Néanmoins, les patients se disent prêts à délaisser la voie orale à partir du moment où les taux ou les durées de réponse du traitement seraient supérieurs à ceux de la voie intraveineuse.

2.3.1. Amélioration de la qualité de vie

L'amélioration de la qualité de vie est l'une des raisons pour laquelle la voie orale est préférée. En pratique, la prise du traitement à domicile libère le patient des contraintes liées aux hospitalisations à répétition et réduit le stress généré par la maladie. Cela représente donc un gain de temps considérable, mais aussi d'autonomie et d'indépendance. De plus, ce temps pourrait être utilisé à bon escient : maintenir une activité professionnelle, sociale etc... (74).

Il existe par ailleurs une amélioration face aux risques et aux contraintes liés à la voie intraveineuse. En effet, les patients n'ont plus à subir les douleurs ou le stress provoqués par les injections. Par ailleurs, cela évite au patient d'être exposé aux risques post-injection : saignements, extravasations, infections et thromboses. L'utilisation des anticancéreux oraux semble apporter un meilleur confort aux patients.

2.3.2. Des enjeux d'organisation et de coordination des acteurs

L'essor des thérapies par voie orale nécessite de repenser la coordination entre les acteurs de ville et hospitaliers.

En effet, les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine, les infirmiers libéraux sont les professionnels de santé de premier recours. Ils prennent en charge les patients

en ville bien qu'ils soient souvent insuffisamment informés, dans la mesure où les prescriptions sont réalisées par des médecins hospitaliers oncologues et où ils sont rarement confrontés à ces médicaments en raison des populations ciblées assez limitées. De plus, face à ces nouvelles difficultés, le patient sera amené à multiplier le recours à d'autres alternatives comme la recherche d'informations, avec le risque de recevoir des conseils inadaptés ou contradictoires. Ainsi, la coordination ville-hôpital doit être améliorée, en établissant des échanges entre les professionnels, en mettant à disposition des supports d'information sur la prise en charge thérapeutique pour accompagner les patients et les professionnels.

Face aux changements de pratique induits par l'essor des thérapies ciblées orales (diminution des hospitalisations, augmentation du nombre de patients sous traitement oral, complexité des consultations et du suivi), les professionnels hospitaliers doivent mettre en place une organisation coordonnée et multidisciplinaire. Ces démarches doivent s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale et personnalisée afin de permettre de fluidifier et d'adapter les parcours de santé dès le diagnostic.

Dans cette logique de fluidification et de continuité de prise en charge, il est recommandé aux équipes hospitalières médicales et pharmaceutiques ayant initié le traitement de développer une capacité de suivi et un rôle d'appui aux professionnels de ville. Il paraît également important de ménager, autour de la phase d'initiation du traitement, une phase de suivi par l'équipe hospitalière permettant de mieux identifier et gérer les effets indésirables du traitement. Les équipes hospitalières doivent s'assurer du suivi ambulatoire du patient, et « passer le relais » aux professionnels de premier recours. La formalisation de cette étape par la mise en place d'un programme personnalisé ou de carnets de suivi est encouragée. Elle doit rendre accessible aux malades et aux proches une information adaptée relative au programme personnalisé de soins et répondant au mieux à leurs besoins.

Ces nouvelles démarches permettent aux familles et à l'entourage de se « préparer » différemment. En effet, ces derniers jouent un rôle primordial dans l'accompagnement du patient, et sont énormément exposés au stress et aux difficultés tout au long de la maladie. L'alternative de la voie orale permettrait de dédramatiser le traitement et serait moins anxiogène pour ces derniers (74).

2.3.3. Enjeux économiques

Les molécules orales sont pour la plupart des molécules onéreuses dont le coût pour l'assurance maladie constitue un argument supplémentaire de bon usage. En effet, les anticancéreux oraux dispensés à l'officine représentaient une dépense de plus de 644 millions d'euros en 2012, dont près des deux tiers (63,6%) pour la classe des thérapies ciblées (75).

En 2013, les dépenses associées aux traitements anticancéreux pour l'assurance maladie s'élevaient à 2,6 milliards d'euros par an (contre 2,4 milliards en 2012), réparties comme suit :

- ❖ 1,5 milliard lié aux médicaments hospitaliers ;
- ❖ 200 millions pour la rétrocession dont près de 150 concernent les thérapies ciblées ;
- ❖ 880 millions pour l'officine (soit une augmentation de 14 % par rapport à 2012), essentiellement dédiés aux chimiothérapies orales ; environ 86 % des montants et notamment les thérapies ciblées (soit une part de 54 % des chimiothérapies orales et une croissance de +15,7 % des thérapies ciblées).

En ce qui concerne les chimiothérapies orales, la part des dépenses en ville représentait 757 millions d'euros en 2013, soit une augmentation de 17,5 % par rapport à 2012 (644 millions d'euros en 2012) (Figure 30). Le développement des chimiothérapies orales a également un impact sur la structure des coûts du traitement des cancers dans les établissements de santé, à travers une diminution des séjours hospitaliers et la progression des consultations. Cela conduit à une évolution des modes de tarification en cours d'élaboration sous l'égide du ministère en charge de la santé (Direction Générale de l'Offre de Soins, DGOS) et en concertation avec les acteurs (76).

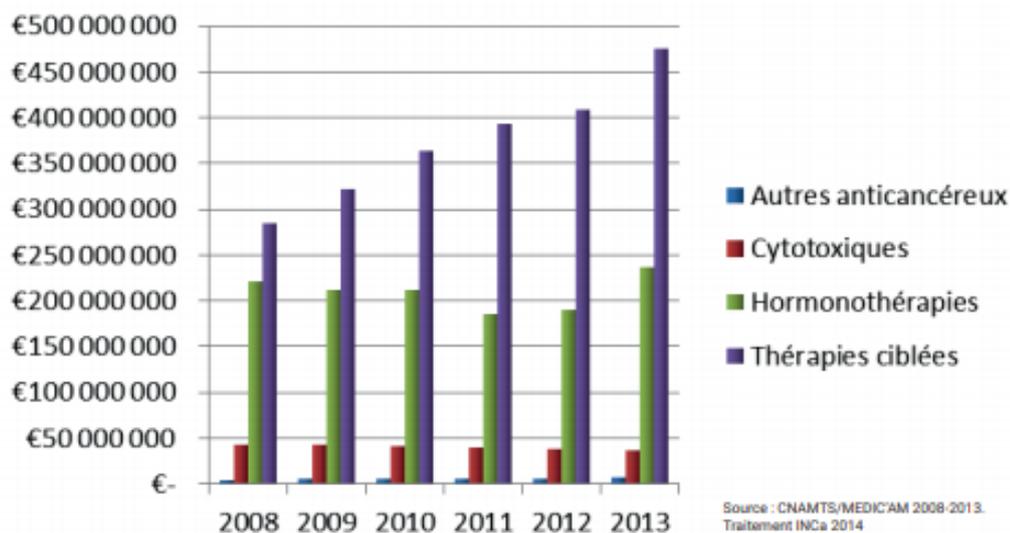


Figure 30 : Répartition des dépenses officielles selon les classes pharmacologiques des anticancéreux oraux (76)

2.4. Des inconvénients

2.4.1. Inconvénients liés au patient

Dans le cadre d'un traitement ambulatoire oral, la responsabilité des patients est mise en avant, notamment concernant la prise du traitement et la gestion des effets indésirables. De ce fait, la prescription de ces anticancéreux oraux doit prendre en compte la capacité du patient à gérer au mieux ces thérapies. Ces derniers, avec leur entourage familial, doivent donc être accompagnés et être informés sur le risque des effets indésirables et des potentielles interactions médicamenteuses.

2.4.2. Observance

La prise en charge des cancers par voie intraveineuse permettait au personnel médical d'avoir le contrôle sur les traitements administrés aux patients. Avec l'émergence des thérapies par voie orale, se pose le problème de l'observance thérapeutique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'observance thérapeutique, également appelée *compliance* ou *adherence* chez les anglo-saxons, comme « *la capacité du patient à prendre en charge sa maladie et ses traitements associés à la volonté de persister dans la mise en pratique d'un comportement prescrit* » (77). En effet, le patient doit mettre en pratique les recommandations émises par les professionnels de santé.

Cependant, l'observance est soumise à des variations au cours du traitement prescrit, puisqu'elle est influencée par de nombreux de facteurs que l'OMS répertorie en cinq catégories :

❖ Les facteurs socio-économiques :

La catégorie socioprofessionnelle semble avoir un effet sur le niveau de compréhension et de motivation du patient. En effet, des études ont démontré que les individus de milieux socio-économiques défavorisés avaient plus de difficultés à notifier les effets indésirables et à suivre les recommandations des professionnels de santé (78). À l'inverse, un haut niveau socio-éducatif favoriserait la bonne observance du traitement (77).

❖ Les facteurs liés au système de soins :

La relation de confiance entre le patient et le personnel médical est un enjeu primordial pour l'observance. En revanche, si les patients sont insuffisamment informés sur leur traitement, il est possible que des effets indésirables affectent leur qualité de vie. D'où l'importance pour l'équipe soignante d'aborder ce thème auprès des patients et de leurs proches, notamment à travers l'éducation thérapeutique du patient.

D'après l'OMS, l'éloignement géographique des patients constitue souvent un risque significatif de ne pas pouvoir respecter le traitement prescrit (77). Ce risque est d'autant plus important lorsqu'ils habitent dans un endroit isolé dans la mesure où ils ont du mal à trouver une pharmacie près de chez eux.

❖ Les facteurs liés au patient :

Les caractéristiques du patient pouvant concourir à une mauvaise observance sont multiples. Elles sont à la fois cognitives, comportementales, sociales et émotionnelles. Des problèmes de non-observance concernent aussi bien la personne âgée (difficultés fonctionnelles diverses) que la jeune (dépendance des enfants vis-à-vis des parents, psychologie particulière de l'adolescent). Le niveau de comorbidités du patient influe également sur sa capacité à suivre son traitement. Ensuite, les composantes psychiques comme l'anxiété et la dépression sont également des facteurs prédictifs (82). Enfin, les connaissances, les représentations et les croyances propres à chaque individu vis-à-vis de

la maladie et des traitements jouent un rôle dans l'observance thérapeutique : conviction que le traitement n'est pas nécessaire ou qu'il est dangereux, informations inexactes véhiculées par les médias ou les réseaux sociaux...

❖ Les facteurs liés à la maladie :

Les caractéristiques de la pathologie peuvent également influencer l'observance thérapeutique. Elle sera meilleure si le patient peut en constater une évolution des symptômes dans le cas de tumeurs symptomatiques. Il témoigne d'un sentiment de lassitude face à la rigueur du schéma thérapeutique et la répétition des prises médicamenteuses qui, dans le cas d'un cancer, peuvent s'étaler sur des mois voire des années. Enfin, l'observance du patient vis-à-vis de son traitement peut également dépendre du stade et de la gravité du cancer dont il est atteint.

❖ Les facteurs liés aux traitements médicamenteux :

Les caractéristiques du traitement lui-même influencent grandement l'observance du patient. Son impact bénéfique contre le cancer se mesure sur la durée alors que les contraintes et les effets indésirables sont immédiats, ce qui peut être un frein à la bonne observance. Ceci peut même constituer un facteur d'interruption du traitement chez le patient non informé au préalable. Un traitement sera d'autant mieux suivi que le patient le ressent comme efficace et bien toléré. Les effets indésirables du traitement sont un obstacle majeur à l'observance, d'où l'importance de sensibiliser le patient à ce sujet afin d'éviter l'effet de surprise.

La durée du traitement joue également un rôle déterminant dans l'observance des traitements : la prise en charge d'une maladie chronique est beaucoup plus difficile à assurer.

Le nombre élevé de comprimés à prendre quotidiennement ainsi qu'un impact fort de la thérapeutique sur la vie quotidienne (multiplicité des prises médicamenteuses...) sont aussi des facteurs de mauvaise observance. Le recours à des molécules à longue durée d'action ou à des formes retard, permettant une seule prise par jour aboutirait à une amélioration de l'observance.

L'observance est le fruit d'un ensemble d'interactions entre ces différents facteurs, faisant d'elle un processus complexe (1). Deux types de méthodes permettent de la mesurer. La méthode directe consiste à observer la prise du médicament et doser les concentrations sanguines ou urinaires des traitements. Cependant ces pratiques s'avèrent coûteuses et difficiles à mettre en pratique dans les faits. Quant aux méthodes indirectes, elles comprennent les questionnaires patients, l'évaluation de la réponse clinique, des dispositifs de surveillance électronique comme des piluliers électroniques connus pour leurs précisions de mesure, ou encore les cahiers d'auto-évaluation. Néanmoins, le patient a tendance à surestimer son observance lorsqu'il s'auto-évalue (79).

Pour de nombreuses thérapeutiques de longues durées, les taux d'observance observés sont relativement faibles. Chez 2 816 patientes atteintes du cancer du sein traitées par tamoxifène, Barron montre un taux important d'arrêt précoce du traitement : 22,1 % d'entre-elles l'ont arrêté au bout d'un an et 35,2% à 3,5 ans. En pratique, la durée recommandée de ce traitement est de 5 ans afin de prévenir les risques de récives (78).

Les conséquences d'une mauvaise observance conduisent à une diminution de chance de guérison pour le patient, un risque d'évolution de la maladie mais aussi l'apparition de complications. La mauvaise observance peut être due à un défaut ou à une sur-observance. En effet, le clinicien peut attribuer la dégradation de l'état d'un patient à une absence d'activité du traitement alors qu'elle est liée à une non-observance. Cette conclusion erronée peut être à l'origine d'un changement de posologie ou de traitement bien que cela ne soit pas nécessaire. Afin de limiter ce phénomène, la création d'une relation de confiance entre le professionnel de santé et le patient doit être établie : on parle d'alliance thérapeutique.

De plus, la crainte de toxicité peut conduire les patients à adopter un comportement de non-observance intentionnelle (17). Les études publiées rapportent que le pourcentage de patients considérés comme observant à leur traitement peut varier entre 20 % et 100 % (79,80), les exposant à des doses infra-thérapeutiques par rapport aux études cliniques. Ces résultats sont préoccupants au même titre que leur hétérogénéité.

A contrario, en oncologie, les patients sont généralement motivés en raison de la gravité de la maladie et l'espoir qu'ils placent dans leur traitement. La problématique de la sur-observance demeure réelle, qu'elle soit volontaire ou non. Elle engendre généralement une toxicité accrue, causée par la prise d'une dose supra-thérapeutique, un non-respect de la fenêtre thérapeutique nécessaire à la bonne tolérance du traitement (81).

2.5. Causes des variations pharmacocinétiques et conséquences pharmacodynamiques

2.5.1. Causes des variations pharmacocinétiques

L'origine des variations pharmacocinétiques interindividuelles observées sont multiples. Elles peuvent être génétiques (par exemple liées au polymorphisme génétique des cytochromes et des transporteurs), physiologiques (en fonction de l'état des fonctions hépatiques et/ou rénales, des pathologies associées), environnementales (causées par l'alimentation, l'alcool, le tabac...) ou intrinsèques en raison d'une co-médication (interactions médicamenteuses). L'objectif n'est pas de faire une liste exhaustive des interactions rapportées avec les thérapies ciblées orales compte-tenu du nombre important de médicaments. Néanmoins, il est intéressant de présenter certains éléments de compréhension des mécanismes d'ordre pharmacocinétique répertoriant quelques exemples d'interactions pharmacocinétiques interagissant avec les thérapies ciblées orales (Tableau IX).

Tableau IX : Mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les agents anticancéreux oraux (82)

Mécanisme	Conséquences cinétiques	Conséquences cliniques potentielles	Exemples
Augmentation pH digestif	Baisse de la solubilité, baisse de l'absorption digestive, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Oméprazole et dasatinib
	Augmentation de la solubilité, augmentation de l'absorption, augmentation des concentrations	Augmentation de l'activité	Repas et bosutinib
Repas		Augmentation de la toxicité	Repas et acétate d'abiratéron
	Baisse de la perméabilité, baisse de l'absorption, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Repas et sorafénib
Induction enzymatique / des transporteurs	Augmentation de l'élimination, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Rifampicine et imatinib
	Augmentation de l'absorption, diminution de l'élimination, augmentation des concentrations	Augmentation de la toxicité	Kétoconazole et lapatinib
Inhibition enzymatique / des transporteurs	Diminution de l'absorption, diminution des concentrations	Baisse de l'activité	Pas d'exemple à ce jour
	Diminution des concentrations du métabolite actif	Baisse de l'activité ?	Fluoxétine et tamoxifène

2.5.2. Relation pharmacodynamique - pharmacocinétique

a) Effets sur l'efficacité du traitement

D'après l'étude de Widmer N. (83), lorsqu'un patient est exposé à une augmentation de la posologie d'une des thérapies ciblées orales suivantes : imatinib, géfitinib, erlotinib, sorafénib, sunitinib ou pazopanib, une amélioration de la survie globale et/ou de la survie sans progression est observée. En effet, une AUC (Aire Sous la Courbe) élevée est corrélée avec une meilleure survie et une meilleure réponse anti-tumorale.

Une autre étude (84) a permis d'établir un lien de corrélation entre une AUC élevée et l'augmentation de la durée de survie sans progression et de la survie globale chez des patients traités par sunitinib, lors d'un cancer du rein au stade métastatique

(mRCC) ou présentant une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST). En revanche, pour d'autres types de cancers solides, les résultats sont discordants.

Concernant la réponse anti-tumorale, une étude a tenté d'établir un lien de causalité entre la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'observance et la réponse clinique chez des patients sous imatinib lors d'un traitement pour une GIST (85). Les patients qui répondent au traitement de manière partielle ou totale, ou qui présentent une stabilisation de la maladie ont des concentrations plasmatiques minimales libres supérieures à celles des patients dont la pathologie progresse.

Les concentrations plasmatiques oscillent entre deux valeurs, l'une maximale et l'autre minimale. Seules les concentrations plasmatiques libres sont pharmacologiquement actives. Pour une efficacité optimale, la concentration maximale doit être inférieure au seuil toxique et la concentration minimale doit être supérieure au seuil thérapeutique.

b) Effets sur la toxicité

Si l'augmentation des posologies des thérapies ciblées orales induit une amélioration de leur efficacité, elle entraîne également une augmentation de leur toxicité. Dans le tableau X, nous avons résumé les différentes toxicités survenues lors de l'élévation de l'AUC dans l'étude de Widmer N. (83). En parallèle, il convient toutefois de noter qu'il n'existe pas toujours de relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

Tableau X : Recensement des toxicités survenues

Molécules	Toxicité
Imatinib	Toxicité hématologique Rash, rétention d'eau, nausée, douleur musculosquelettique
Géfitinib	Rash Toxicité gastro-intestinale, toxicité cutanée
Erlotinib	Rash, paronychie Toxicité cutanée
Sorafénib	Toxicité cutanée, syndrome main-pied, hypertension
Sunitinib	Hypertension Neutropénie
Nilotinib	Anémie, élévation de la bilirubine Prolongation de l'intervalle QT
Pazopanib	Diarrhées, stomatites, élévation des transaminases

On constate par exemple que l'administration concomitante d'évérolimus et de vérapamil conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de l'évérolimus et une augmentation de sa néphrotoxicité. Les concentrations plasmatiques de l'évérolimus sont augmentées par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil.

Cette interaction justifie une précaution d'emploi pendant et après l'arrêt de l'association : il est ainsi nécessaire de doser les concentrations plasmatiques d'évérolimus en vue d'une éventuelle adaptation posologique tout en contrôlant la fonction rénale.

En inhibant l'activation de l'IL-2-dépendante des lymphocytes T, l'évérolimus induit une immunodépression. Par conséquent, il peut modifier la réponse immunitaire à la vaccination et exacerber le pouvoir pathogène des virus et des bactéries utilisés. De ce fait, l'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par évérolimus (vaccins antigrippaux, vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, la typhoïde, antipoliomyélitiques, Bacillus Calmette Guérin, antiamariles) (86).

2.5.3. Principaux effets indésirables

Les thérapies ciblées orales sont associées à des effets indésirables dont certains restent difficiles à détecter et à prévenir, comme la toxicité hépatique ou cardiaque des anti-angiogéniques (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, allongement de l'intervalle QT) (87), l'hypothyroïdie associée aux inhibiteurs de tyrosine kinases ou encore les réactivations virales liées aux inhibiteurs de mTor.

À l'inverse, d'autres effets secondaires peuvent être évités grâce à l'implication du patient en matière de prévention, de détection précoce et de conduite à tenir. C'est notamment le cas pour les effets indésirables cutanés, digestifs, de la fatigue, de l'hématotoxicité, des troubles du métabolisme et nutritionnels, de l'hypertension artérielle, des accidents thrombotiques et des pneumopathies non infectieuses.

À ce jour, il n'existe pas de consensus sur la gestion des effets indésirables induits par les thérapies ciblées orales, mais les publications sont nombreuses, et ont conduit à des recommandations d'experts (87).

Afin de pouvoir surveiller et gérer au mieux ces différents effets, il est nécessaire de pouvoir les identifier selon le type de molécules (25). Seront abordés les effets indésirables les plus fréquents.

a) Effets dermatologiques

Les effets indésirables cutanés sont liés aux mécanismes d'action des thérapies ciblées orales incriminées. Ils peuvent survenir chez des patients traités par une thérapie orale ciblant EGF (Epidermal Growth Factor). Ils sont de type rashes cutanés et prurit surtout pour le sorafénib et le sunitinib (87). L'application de crèmes émoullientes (y compris à base d'urée), est préconisée, ainsi que celle de corticoïdes topiques comme la bétaméthasone en évitant des utilisations au long cours puisqu'ils sont susceptibles de générer des problèmes cutanés infectieux.

Le syndrome main-pied, ou érythro-dyesthésie palmo-plantaire, survient chez 1 patient sur 5 et se manifeste par des signes tels qu'une paresthésie et une dyesthésie, un érythème, un œdème, une hyperkératose, et une sécheresse de la peau. Ceux-ci apparaissent habituellement dès les premiers cycles de traitement, plus rarement à long terme (88), et plutôt chez des patients jeunes et actifs. Les grades 3-4 concernent 6 à 9% des patients (89,90) et ont des répercussions sur leur vie quotidienne pouvant justifier des adaptations de posologie. La prévention est primordiale et repose sur l'application de crèmes émoullientes, et d'agents kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique. Toute source de friction au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds doit être évitée de même que l'exposition à la chaleur, y compris les bains chauds. Les chaussures confortables et la fraîcheur sont à privilégier. Le port de gants est préconisé pendant les travaux de bricolage, de jardinage et d'entretien. En cas d'apparition de l'un de ces effets, l'application de corticostéroïdes est préconisée avant le recours à la réduction posologique voire à l'interruption de traitement. Il est également recommandé d'éduquer les patients à la détection précoce des symptômes (91,92).

b) Effets digestifs

Les troubles digestifs les plus fréquemment associés aux thérapies ciblées orales sont les nausées, les vomissements et les diarrhées. Ces troubles surviennent généralement dans les 2 à 5 jours après l'initiation du traitement (93), et leur apparition reste possible après plusieurs mois (88,94). En plus d'altérer considérablement

la qualité de vie des patients, ils peuvent engager le pronostic vital s'ils sont insuffisamment maîtrisés. Il est de ce fait recommandé d'éduquer les patients sur la détection précoce, les règles d'alimentation de base et la nécessité d'une bonne hydratation (95). La prise en charge médicamenteuse repose sur le loperamide lors de diarrhée. En cas de gravité de grade 3-4, des réductions posologiques sont requises, voire des interruptions de traitement, jusqu'au retour à la normale.

D'autres effets indésirables digestifs sont souvent rapportés, tels que les mucites, stomatites, sécheresses buccales, et perturbations du goût (dysgueusie et agueusie). Ces effets sont surtout fréquents avec le sunitinib et peuvent toucher 1 patient sur 3. Leur délai d'apparition est rapide (à partir de deux semaines de traitement) (93).

Les mucites entraînent une gêne à l'alimentation, des douleurs, et, en cas de sécheresse buccale, des risques infectieux. En l'absence de recommandation thérapeutique validée, les règles hygiéno-diététiques reposent sur le choix d'aliments doux, de glaces, et de boissons non alcoolisées. Les bains de bouche non alcoolisés et au bicarbonate de sodium sont préconisés, ainsi que l'utilisation de brosses à dents souples accompagnée d'une bonne hygiène dentaire et buccale (94).

Ces mesures sont applicables à la prise en charge des stomatites associées dans 3 à 8% des cas, à l'évérolimus, malgré leur symptomatologie différente. Des corticoïdes locaux (dexaméthasone), des AINS et des anesthésiques (lidocaïne) peuvent permettre de favoriser la guérison et de réduire la douleur. Une réduction de dose, voire une interruption de traitement peuvent s'imposer.

Les troubles digestifs et les modifications du goût sont susceptibles d'entraîner une perte d'appétit, voire une anorexie. Il est primordial que le patient et l'entourage puissent reconnaître les signes comme la fatigue, la dépression, ou encore la perte de dents. Les conséquences cliniques sont potentiellement graves, pouvant conduire au décès du patient. La prévention est donc indispensable, portant sur des conseils nutritionnels et la prescription conditionnelle de salive artificielle, de bains de bouche et d'antiémétiques pour éviter les troubles digestifs à l'origine de l'anorexie (96).

c) Effets cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires sont liés aux mécanismes d'action des thérapies ciblées orales imputées. Ces derniers peuvent se manifester lors de prise des traitements ciblant VEGF (Vascular endothelial Growth Factor). Ces derniers peuvent être subdivisés en plusieurs catégories :

❖ **Hypertension artérielle**

Dans les essais cliniques, 12 à 41% des patients traités par un inhibiteur de kinases, et plus récemment par un inhibiteur de mTor, déclarent présenter une hypertension artérielle (89). L'hypertension artérielle peut être associée à une protéinurie et une insuffisance rénale. Les complications potentiellement sérieuses comme les hémorragies intracérébrales et l'insuffisance cardiaque justifient une détection précoce, basée sur une mesure régulière de la tension, à laquelle les patients doivent être sensibilisés et formés. Les règles hygiéno-diététiques portent sur la limitation des apports en sel et protéines, et l'arrêt du tabac.

La mesure quotidienne de la tension requiert toute son importance en ambulatoire et nécessite une formation et une sensibilisation des patients. La prise en charge thérapeutique repose sur des traitements antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, antagonistes calciques). L'arrêt du traitement est envisagé dans certains cas (97).

❖ **Problèmes thromboemboliques veineux et artériels**

Les thromboses veineuses représentent une complication fréquente chez les patients atteints de cancer (98). Elles sont aggravées par des facteurs de risque comme l'âge (plus de 65 ans), les antécédents de thrombose veineuse ou encore la chirurgie. Elles surviennent chez 3% des patients traités par sunitinib.

En l'absence de recommandation validée sur la nécessité d'une prophylaxie anti-thrombotique ambulatoire pour les patients sous thérapie ciblée orale, il reste indispensable d'éduquer les patients sur la symptomatologie et les signes d'alerte de l'embolie pulmonaire et de la phlébite (œdème, paresthésie d'un membre ...). Par ailleurs, la vigilance est attirée sur l'utilisation de l'acide acétylsalicylique et des autres

agents anti-agrégants plaquettaires en association avec les agents anti-VEGF en raison du risque d'hémorragie.

d) Autres effets indésirables

❖ **Pneumopathies**

Des cas de pneumopathies non infectieuses associées aux inhibiteurs de mTor comme l'évérolimus, surviennent avec une incidence de 14% (99), dans un délai de 2 à 6 mois après le début du traitement (100). Le risque peut être prévenu par la détection précoce de tout signe respiratoire et une prise en charge immédiate (87). Les patients sont éduqués sur la reconnaissance de la symptomatologie évocatrice (toux, essoufflement). En cas de pneumopathie sous évérolimus, une corticothérapie est instaurée. Une réduction de dose peut être envisagée ou éventuellement une interruption de traitement jusqu'à la disparition des signes.

❖ **Troubles métaboliques : hyperglycémie et hyperlipidémie**

L'hyperglycémie et l'hyperlipidémie représentent des effets indésirables pouvant survenir chez des patients traités par une thérapie orale ciblant mTOR et, à une fréquence moindre, par un inhibiteur de tyrosine kinase. Les risques cardiovasculaires associés rendent la prévention primordiale. Celle-ci passe par l'éducation des patients sur les règles hygiéno-diététiques visant à limiter l'apport en graisses, sucre, alcool et à augmenter les fibres, contrôler le poids et maintenir une activité physique (97).

Les risques d'hyperglycémie justifient un suivi de la glycémie chez tous les patients, diabétiques ou non, et une information sur les signes comme l'hyperurie et l'hyperdypsie (87).

La prise en charge thérapeutique est habituelle, reposant sur l'instauration ou l'augmentation de la posologie des hypoglycémifiants (insuline et hypoglycémifiants oraux) et des normolipémiants (fibrates et statines) (97).

3. Interactions médicamenteuses

3.1. Interactions des thérapies ciblées anticancéreuses orales avec d'autres médicaments

3.1.1. Prévalence des interactions médicamenteuses

Lors de la dispensation des traitements anticancéreux oraux, 40% des pharmaciens ont rencontré des problèmes dont un quart sont relatifs aux interactions médicamenteuses (101).

Par ailleurs, une autre étude composée d'un échantillon de 36 patients sous sunitinib montre que les patients reçoivent en moyenne une prescription de 6 à 8 co-médications (102). Quarante-sept pour cent de ces patients sont exposés à un risque d'interaction pharmacodynamique se manifestant par un allongement du QT. Des interactions potentielles d'ordre pharmacocinétique, majeures ou modérées, dues à la co-administration d'inhibiteur de CYP, d'inducteur de CYP, d'un substrat de CYP et de la P-gp ont été rapportées dans 8%, 11%, 53% et 19% des cas, respectivement.

3.1.2. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

a) Interactions pharmacocinétiques et variation des concentrations plasmatiques

Lors de prise simultanée de certaines molécules, des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique peuvent augmenter ou diminuer l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (103). Le tableau XI illustre certains exemples d'interactions pharmacocinétiques avec des thérapies ciblées orales.

Tableau XI : Interactions pharmacocinétiques décrites dans la littérature (103)

Thérapies ciblées Médicaments	Erlotinib	Géfitinib	Évérolimus	Sorafénib	Sunitinib	Lapatinib	Imatinib
Aprépitant	■						
Azithromycine			■				
Carbamazépine						■	
Ciprofloxacine	■						
EIAEDs*	■	■		■		■	■
Erlotinib					■		
Erythromycine			■				
Féلودipine				■			
Fénofibrate	■						
Itraconazole		■	■				
Kétoconazole	■		■	■	■	■	■
Lévothyroxine							■
Mitotane					■		
Néomycine				■			
Oméprazole	■			■			■
Pantoprazole	■						
Phénytoïne							■
Ranitidine	■	■					
Rifampicine	■	■	■	■	■		■
Ritonavir							■
Sorafénib	■	■					
Millepertuis							■
Vérapamil			■				
Voriconazole			■				
■	Diminution modérée (20 à 30%) de l'AUC de la thérapie ciblée						
■	Forte diminution (>50%) de l'AUC de la thérapie ciblée						
■	Augmentation modérée (20 à 30%) de l'AUC de la thérapie ciblée						
■	Forte augmentation (>50%) de l'AUC de la thérapie ciblée						
■	Pas d'interactions pharmacocinétiques						

*EIAEDs : enzyme-inducing antiepileptic drugs

b) Rôle des cytochromes

Les inhibiteurs de protéines kinases administrés par voie orale sont en général métabolisés par le CYP3A4. Par ailleurs, d'autres enzymes jouent un rôle secondaire (CYP autre que le CYP3A4, UGT). L'association thérapies ciblées orales et inducteurs enzymatiques aboutit à une diminution de l'AUC. La figure 31 répertorie les principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques de CYP. Par exemple, l'association

rifampicine, inducteur puissant des CYP 3A4, 2C9, 2C19, 2B6, diminue l'AUC de 67 % pour l'erlotinib, de 85% pour le géfitinib, de 80% pour le nilotinib, de 68% pour l'imatinib, et de 51% pour le sunitinib. *A contrario*, la co-administration d'un inhibiteur enzymatique comme le kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP 3A4, augmente l'AUC de 86 % pour l'erlotinib, de 50% pour le sunitinib, et de 40% pour l'imatinib (104).

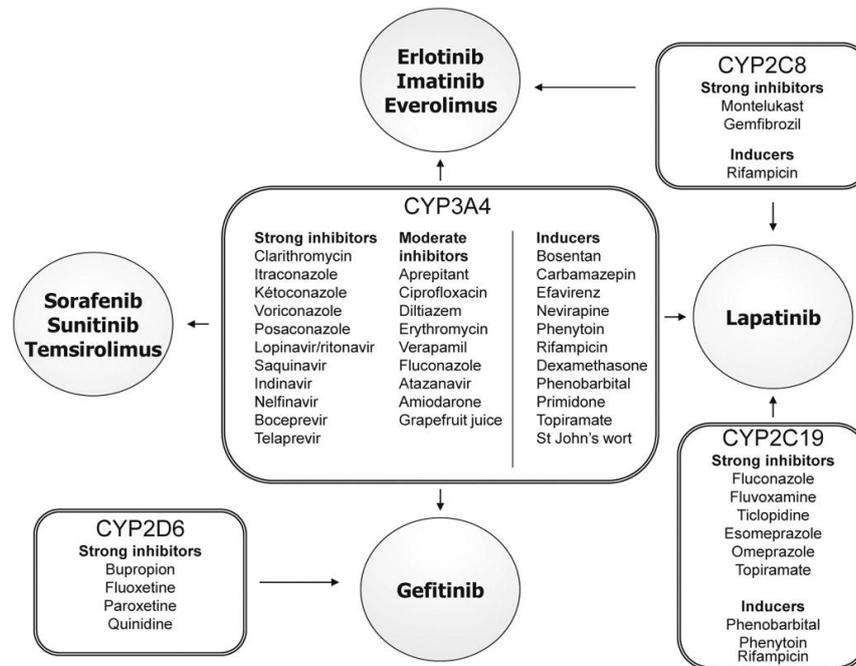


Figure 31 : Exemples d'interactions impliquant le cytochrome (103)

Il est indispensable de connaître le(s) cytochrome(s) impliqué(s) dans le métabolisme afin de détecter la potentielle apparition d'interactions pharmacocinétiques.

c) Rôle des transporteurs

La P-gp et la BCRP ont pour substrat la plupart des ITK. Par ailleurs, il existe d'autres transporteurs d'influx comme l'OATP1A1 (Organic Anion Transporting Polypeptide de type 1A1), l'OATP1A2, l'OATP1B1 ou encore l'OCT-1 (Organic Cation Transporter 1). Ces transporteurs d'influx permettent l'entrée cellulaire du substrat contre l'efflux d'une substance endogène intracellulaire (comme le bicarbonate) en respectant un échange électrique neutre. L'imatinib, transporté de manière pH-dépendante, est substrat du transporteur intestinal OATP1A2.

En revanche, il arrive que les ITK inhibent les transporteurs, comme par exemple le sorafénib qui inhibe la P-gp (103).

Nous pouvons illustrer ces propos par une étude chez la souris (83), sur le vandétanib Caprelsa®, traitement indiqué dans le cadre « du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique ». L'association avec les inhibiteurs de m-TOR, qui sont également des inhibiteurs des transporteurs d'efflux de la barrière hémato-encéphalique (BHE), entraîne une augmentation des concentrations de vandétanib dans le cerveau.

La figure 32 permet d'établir un schéma permettant de synthétiser les potentielles interactions médicamenteuses impliquant ces transporteurs.

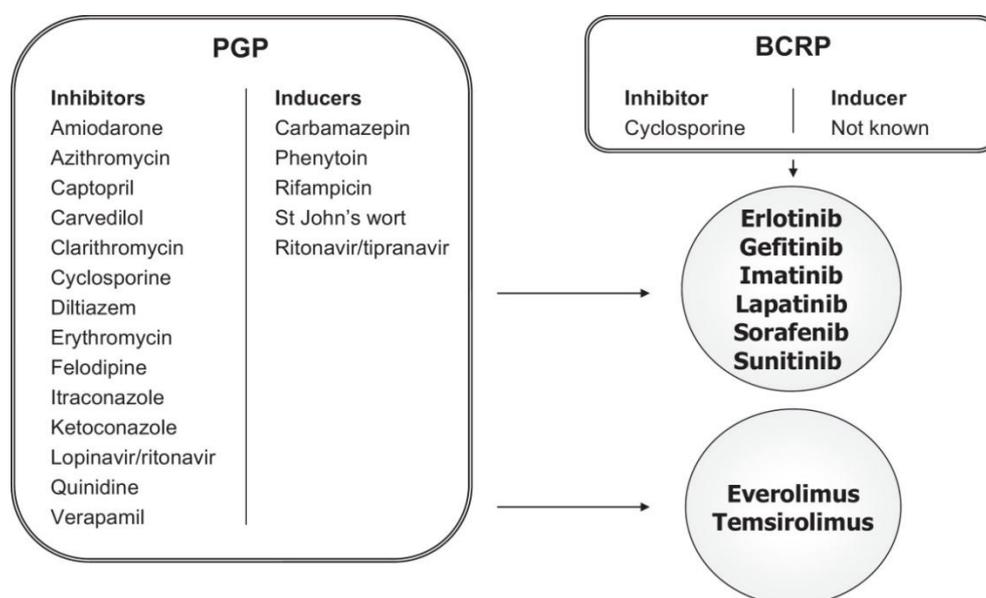


Figure 32 : Exemples d'interactions impliquant la P-gp et BCRP (103)

d) Cas des anti-acides

Certaines thérapies ciblées orales comportent une solubilité pH-dépendante : elles deviennent plus solubles à pH acide. Nous pouvons le voir à travers l'exemple du géfitinib, qui a une solubilité de 21mg/ml à pH=1,0 versus <0,001mg/ml à pH=7,0 (105). La prise simultanée d'un anti-acide avec une thérapie ciblée orale favorise l'augmentation du pH gastrique, par conséquent une diminution de la solubilité du géfitinib et donc une diminution de son absorption et des concentrations plasmatiques (105).

Une co-administration de l'oméprazole, inhibiteur de la pompe à protons, (traite et/ou prévient les ulcères et le reflux) à raison d'une prise par jour pendant 5 jours avec du

dasatinib entraîne une diminution de l'AUC de la thérapie ciblée orale de 43%. En effet, l'oméprazole, diminue la production de l'acide chlorhydrique dans l'estomac.

De la même manière, un anti-acide topique tel que le Maalox® (prescrit en cas de brûlures d'estomac et de remontées acides) associé au dasatinib induit une diminution de 55% de l'AUC. Cependant, lorsque l'administration du Maalox® a lieu deux heures avant la prise du dasatinib, l'AUC n'est pas modifiée (105). Par conséquent, la variation du pH gastrique fluctue au cours du temps. Les prises doivent donc être espacées de 2 heures.

Ainsi, la modification de la solubilité *via* les anti-acides représente l'une des causes de la diminution de l'absorption. Cependant, d'autres facteurs peuvent l'influencer : l'alimentation, la modification du transit etc... C'est pour cette raison que le Thésaurus des interactions médicamenteuses met en garde contre les associations des inhibiteurs de la pompe à protons et des anti-sécrétoires anti-histaminiques H₂ avec les ITK. Ces associations sont définies comme étant des « associations à prendre en compte » : « Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante » (16).

3.1.3. Interactions pharmacodynamiques : allongement du QT et risque de torsade de pointe

Les torsades de pointe sont une forme particulière de tachycardie ventriculaire survenant chez le patient présentant un allongement anormal de l'intervalle QT, dont le diagnostic repose sur l'ECG. La plupart du temps, ce trouble s'arrête spontanément, mais il peut parfois dégénérer en fibrillation ventriculaire. Ce phénomène de torsade de pointe entraîne des risques d'instabilité hémodynamique sévère pouvant conduire au décès.

De plus, le dysfonctionnement des canaux ioniques conduit à un excès de charges intracellulaires d'ions positifs en raison d'une sortie inadéquate des ions potassiques. Cet excès allonge la repolarisation ventriculaire et, par conséquent, l'intervalle QT.

Par ailleurs, l'allongement du QT peut être dû à une cause médicamenteuse. Les molécules incriminées sont généralement les anti-arythmiques de la classe Ia, Ic ou III,

ainsi que les antidépresseurs tricycliques, les phénothiazines et certains antiviraux et antifongiques (Tableau XII) (106).

Tableau XII : Principaux médicaments à risque de torsade de point (106)

Principes actifs	Noms de spécialité	Classe/effet	Principes actifs	Noms de spécialité	Classe/effet
Médicaments à risque de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue prolonge l'intervalle QT et est à risque de provoquer des torsades de pointe (TdP))			Clozapine	Clopin Léponex	Antipsychotique
Amiodarone	Cordarone	Antiarythmique	Dronédarone	Multaq	Antiarythmique
Chloroquine	Nivaquine	Antimalarique	Foscarnet	Foscavir	Antiviral : VIH
Clarithromycine	Klacid	Antibiotique	Lévofloxacine	Tavanic	Antibiotique
Chlorpromazine	Chlorazin	Antipsychotique/ antiémétique	Lithium	Litarex, Lithiofor Priadel retard Quilonorm/ retard	Antimaniaque
Dompéridone	Motilium	Antinauséux	Octréotide	Sandosatin	Analogue de la somatostatine
Dropéridol	Dropéridol Sintetica	Antiémétique/antagoniste dopaminergique	Ondansétron	Zofran	Antiémétique
Erythromycine	Erythrocline Eryaknen	Antibiotique ; procinétique	Quétiapine	Seroquel	Antipsychotique
Halopéridol	Haldol	Antipsychotique	Rispéridone	Risperdal	Antipsychotique
Ibutilide	Corvert	Antiarythmique	Tacrolimus	Prograf	Immunosuppresseur
Méthadone	Kétalgine Méthadone Streuli	Opiacé	Tamoxifène	Nolvadex, Tamec 20	Anticestrogène
Moxifloxacine	Avalox	Antibiotique	Vardénafil	Levitra	Inhibiteur phosphodiesterase
Pentamidine	Pentacarinat	Anti-infectieux	Venlafaxine	Efexor	Antidépresseur
Quinidine	Cardioquin	Antiarythmique	Voriconazole	Vfend	Antifongique
Sotalol	Sotalex	Antiarythmique	Médicament avec risque conditionnel de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue prolonge l'intervalle QT et est à risque de provoquer des TdP, mais seulement dans certaines conditions (surdosage, interactions...))		
Médicament avec possible risque de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue peut prolonger le QT, mais pas d'évidence d'un risque augmenté de TdP lors d'une utilisation adéquate du médicament)			Ciprofloxacine	Ciproxine	Antibiotique
Alfuzosine	Xatral	Alpha I -bloqueur	Citalopram	Seropram	Antidépresseur
Amantadine	Symmetrel PK-Merz	Dopaminergique	Fluconazole	Diflucan	Antifongique
Atazanavir	Reyataz	Inhibiteur de la protéase : VIH	Fluoxétine	Fluctine	Antidépresseur
Azithromycine	Zithromax	Antibiotique	Sertraline	Zoloft	Antidépresseur
Chloral hydrate	Nervifène	Sédatif, hypnotique	Triméthoprimé/ sulfamé- thoxazole	Bactrim	Antibiotique

Certains ITK ont comme caractéristique d'allonger l'intervalle QT, notamment en présence de facteur favorisant une hypokaliémie (diarrhées, vomissements). Néanmoins cela se produit rarement aux doses thérapeutiques. Dans une étude, ce type d'interaction a été observé lors de l'association pazopanib – amiodarone (médicament torsadogène) (107).

L'allongement de l'intervalle QT est en général proportionnel à la concentration plasmatique du médicament imputé, à l'exception de quelques-uns comme la quinidine, pour laquelle l'effet maximal de blocage des canaux potassiques est déjà atteint à de très faibles concentrations (108).

3.1.4. Tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses potentielles

À partir des données du VIDAL, nous avons pu établir le tableau XIII, qui récapitule les interactions potentielles avec les thérapies ciblées orales en fonction de leurs propriétés pharmacocinétiques, des enzymes, des transporteurs et du risque d'allongement du QT.

Tableau XIII : Interactions médicamenteuses avec les thérapies ciblées orales

Molécules	Métabolisation	Transport	Effet inhibiteur (inh.) / inducteur (ind.)	Allongement QT
Afatinib		P-gp, BCRP	Inh. P-gp, BCRP	
Axitinib	CYP 3A4/5 CYP 1A2, 2C19, UGT1A1	P-gp, OATP1B1		
Bosutinib	CYP 3A4	P-gp	Inh. P-gp	
Crizotinib	CYP 3A4/5	P-gp	Inh. CYP 3A4/5, P-gp	X
Dabrafénib	CYP 2C8, 3A4	P-gp, BCRP	Ind. CYP 3A4, Inh. BCRP, OAT 1 et 3, OATP 1B1/3,	X
Dasatinib	CYP 3A4/5, 1A1/2, 1B1	P-gp, BCRP	Inh. P-gp, BCRP	
Erlotinib	CYP 3A4/5 CYP 1A1/2, 2C8, 2D6	P-gp, BCRP	Inh. CYP 2C8, UGT1A1, BCRP	
Évérolimus	CYP 3A4/5, 2C8	P-gp		
Géfitinib	CYP1A1, 2D6, 3A4/5	P-gp, BCRP	Inh. CYP 2D6, 1A1, 2C9/19, P-gp, BCRP	
Imatinib	CYP 3A4/5, CYP 1A1/2, 1B1, 2C9/19, 2D6	P-gp	Inh. CYP 3A4/5/7, 2C9, 2D6, OCT1et 2, P-gp, BCRP	
Lapatinib	CYP 3A4/5, CYP 2C8/19	P-gp, BCRP	Inh. CYP 3A4, P-gp	X
Nilotinib	CYP 3A4	P-gp, BCRP	Inh. CYP 3A4, 2C8/9, 2D6, UGT1A1, P-gp, BCRP Ind. 2B	X
Pazopanib	CYP3A4 CYP1A2, 2C8	P-gp, BCRP	Inh. CYP 3A4, UGT1A1, OATP1B1	X
Ponatinib	CYP 3A4/5, 2D6/8	P-gp, BCRP	Inh. CYP 2C8, P-gp, BCRP	
Régorafénib	CYP 3A4, UGT1A9		Inh. CYP 3A4, 2B6, 2C8/9/19, P-gp, BCRP	
Ruxolitinib	CYP 3A4			
Sorafénib	CYP 3A4, UGT1A9	P-gp, BCRP	Inh. CYP 1A2, 2B6, 2C8/9/19, 2D6, UGT1A1/9, P-gp, BCRP, MRP2/4	X
Sunitinib	CYP 3A4	P-gp, BCRP	Inh. P-gp, MRP2/4	X
Vandétanib	CYP 3A4		Inh. P-gp, BCRP	X
Vémurafénib	CYP 3A4	P-gp, BCRP	Inh. CYP 1A2, 2D6, P-gp	X

3.2. Interactions avec les plantes médicinales

3.2.1. Usage des médecines alternatives et complémentaires par les patients atteints de cancer

Les médecines alternatives et complémentaires (MAC) correspondent à des méthodes de soins diverses et variées. Elles peuvent aussi être appelées « médecines douces ». Face à l'essor considérable des MAC sur le terrain, de plus en plus de facultés mettent à disposition des futurs professionnels de santé des unités d'enseignements dédiées (109). Les MAC comprennent différents domaines : l'ostéopathie, l'acupuncture, la phytothérapie, les traitements de chiropraxie, la relaxation, l'hypnose, le magnétisme, l'homéopathie etc...(110,111).

Une enquête européenne (112) portant sur une population de 956 patients atteints de cancer a révélé que 35,9% d'entre eux avaient recours aux MAC dans l'ordre suivant : les médicaments à base de plantes, puis l'homéopathie, les vitamines/minéraux, les thés médicinaux, les thérapies spirituelles et enfin les techniques de relaxation.

En revanche, certaines plantes consommées par les patients sous thérapies ciblées orales peuvent interagir au niveau des cytochromes et/ou des transporteurs.

3.2.2. Interactions pharmacocinétiques médicaments-plantes médicinales et médicaments-aliments

Selon le Thésaurus, le millepertuis est contre-indiqué avec les ITK, quant au jus de pamplemousse, il est déconseillé. Ces deux interactions pharmacocinétiques sont les plus incriminées (16). Cependant, il existe d'autres plantes ou aliments pouvant inhiber ou induire les cytochromes et/ou les transporteurs.

- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Utilisé pour ses propriétés antidépressives, il est inducteur de nombreux cytochromes dont notamment le CYP3A4, et la P-gp. Lors de la co-administration du millepertuis avec une thérapie ciblée orale, nous observons une diminution des concentrations plasmatiques du médicament. Cet effet n'est pas exclusif aux thérapies ciblées orales mais s'applique également à de nombreuses molécules telles que la ciclosporine, les contraceptifs oraux, la digoxine ou encore l'oméprazole etc... (113).

En matière de thérapies ciblées orales en association avec le millepertuis, une étude a montré une diminution de l'AUC de 32% mais également du Cmax et du temps de demi-vie de l'imatinib (114).

- Le pamplemousse (*Citrus maxima*)

Le pamplemousse agit sur les CYP3A4 comme inhibiteur de très forte affinité en raison des furanocoumarines qu'il contient. L'inhibition des CYP3A4 peut être effective jusqu'à 23h après la consommation de pamplemousse. Le pamplemousse agit également sur les transporteurs (OATP1A2) *via* ses flavonoïdes. *A contrario*, cette inhibition est transitoire et se limite à quelques heures. L'inhibition des P-gp semble également être provoquée par le pamplemousse. Toutefois, les inhibitions citées ci-dessus dépendent de la quantité présente de ces substances dans le pamplemousse. En effet, cette teneur en principes actifs est fonction de la maturité du fruit, du mode de stockage, et de son exploitation (113).

L'association du pamplemousse avec le nilotinib provoque une augmentation de 29% de l'AUC et de 60% du Cmax. Néanmoins, suite à la consommation du pamplemousse, la fréquence des effets indésirables n'a pas été impactée (115).

- Autres :

Notons que les études cliniques relatives aux interactions médicamenteuses avec les plantes sont peu nombreuses. En revanche les études *in vitro* sont plus abondantes, elles permettent d'anticiper les mécanismes d'interactions, les éventuelles apparitions de toxicité ou d'inefficacité des médicaments (116).

Les concentrations utilisées *in vitro* en vue d'évaluer le risque d'interaction potentielle des plantes peuvent être différentes de celles utilisées par les patients (116). Cependant, il est prouvé que ces plantes ont des effets sur les médicaments lors de leur co-administration. Nous exposerons dans le tableau XIV ci-dessous quelques plantes pouvant interagir avec les thérapies ciblées orales.

Tableau XIV : Interactions médicamenteuses avec les plantes

Plantes	Propriétés majeures / indications	Mécanismes d'interaction	Etudes sources
Ail (<i>Allium cepa</i>)	Anti-arythmique, vasodilatateur, antihypertenseur chronotrope et inotrope négatifs	Induction du CYP 3A4	(116,117)
Chardon-marie (<i>Silybum marianum</i>)	Hépatoprotecteur	Inhibiteur du CYP 3A4	(117,118)
Curcuma (<i>Curcuma longa</i>)	Hépatoprotecteur, prévention des troubles digestifs (constipation, ballonnements)	Induction de la P-gp	(116,117)
Echinacées (Genre des <i>Echinacea</i> : - <i>Echinacea angustifolia</i> , - <i>Echinacea pallida</i> - <i>Echinacea purpurea</i>)	Prévention des infections des voies respiratoires supérieures, immunostimulant	Inhibition/Induction du CYP 3A4	(116,117)
Ginkgo biloba	Prévention des troubles mineurs de la circulation, des troubles cognitifs	Induction du CYP 3A4	(116)
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Lutte contre la fatigue	Inhibition/Induction du CYP 3A4	(103,116,118)
Menthe poivrée (<i>Mentha piperita</i>)	Antalgique, anti-nauséeux, stimulant digestive	Inhibition du CYP 3A4	(116)
Thé vert (<i>Camellia sinensis</i>)	Stimulant : contre la fatigue, antioxydant,	Non connu : mais diminution de la biodisponibilité du Sunitinib	(103)

Dans l'étude de Thomas-Schoemann A., «*Drug interactions with solid tumour-targeted therapies*» (103), le ginseng semble être impliqué dans deux situations contradictoires. Dans le premier cas, lors d'une association imatinib-ginseng, une hépatotoxicité est apparue. En revanche, lors de la prise unique d'imatinib, cette toxicité n'est pas réapparue. Cela pourrait s'expliquer par l'inhibition du métabolisme de l'imatinib par le ginseng. La 2^{ème} situation, concerne un patient traité par géfitinib et qui présentait une progression de sa maladie. Ce patient consommait un complément

alimentaire contenant du ginseng, du sélénium et différents champignons. Il en a été conclu que le ginseng avait un pouvoir inducteur sur le CYP3A4 (47).

Face aux nombreuses interactions médicamenteuses lors de la prise des thérapies ciblées orales, la détection mais également l'appréciation de ces dernières peuvent s'avérer difficiles à mettre en œuvre. D'où la nécessité d'assurer une prise en charge globale du patient, notamment à travers l'implication du pharmacien dans leur détection et leur prévention.

PARTIE 3 :

**LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA
PRÉVENTION ET LA PRISE EN
CHARGE DES INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES : ENQUÊTE AU
SEIN DU CENTRE JEAN PERRIN**

1. Contexte des nouvelles responsabilités du pharmacien

Avec le troisième Plan Cancer 2014-2019 (119), l'Institut National du Cancer fait de la qualité et de la sécurité une priorité nationale pour la prise en charge ambulatoire des patients traités par anticancéreux oraux. Le plan prévoit 4 axes principaux déclinés en 17 mesures. Un des objectifs de ce plan est de réduire la perte d'efficacité des traitements oraux inhérente à une mauvaise observance aussi bien qu'à une gestion difficile des effets indésirables à domicile.

Pour pallier cette problématique, une nouvelle organisation est requise, permettant ainsi une réelle articulation entre les acteurs de premier recours et l'hôpital, l'information du patient et son implication dans la conduite du traitement. Cette démarche doit s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale et personnalisée afin de fluidifier et d'adapter les parcours de santé dès le diagnostic.

Dans cette logique de fluidification et de continuité des prises en charge, il est recommandé à l'équipe pharmaceutique ayant accompagné l'initiation du traitement de développer un suivi et un rôle d'appui aux professionnels de ville. Il est également important de mettre en place une phase de suivi suite à l'initiation du traitement afin de mieux identifier et gérer les effets indésirables de ces traitements, de prévenir et détecter les interactions médicamenteuses. Les pharmaciens devront s'assurer du suivi ambulatoire du patient, et « passer le relais » aux professionnels de premier recours (médecin traitant, pharmacien d'officine, etc...). Afin de faciliter ces nouvelles démarches, il est conseillé de mettre à disposition du pharmacien hospitalier et officinal des outils tels que des carnets de suivi, des fiches médicaments, des plans personnalisables etc... Ces outils peuvent s'appuyer sur les travaux déjà initiés par les OMÉDIT (Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques) (120), les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), et les Réseaux Régionaux de Cancérologie.

De plus, les CLCC veulent identifier et qualifier les principales évolutions des prises en charge en cancérologie d'ici à 2020 afin d'en évaluer les impacts. Pour cela, une étude a été mise en place « UNICANCER : Quelle prise en charge des cancers en 2020 ? ». Cette étude est réalisée sous le contrôle d'un comité scientifique composé d'experts des CLCC représentant les différentes disciplines impliquées dans la prise en charge du cancer.

Une des 6 pistes évoquée est le développement des soins de support (121). En effet, l'un des objectifs des CLCC pour 2025 est d'intégrer les soins de support tout au long du parcours de soins sous le format de programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP). Ainsi, les soins de support sont loin d'être secondaires, puisqu'ils apportent un accompagnement indispensable à l'entourage et aux patients atteints de cancer. Ils ont montré qu'ils diminuaient les hospitalisations non programmées, devenant donc indispensables à la prise en charge des patients. Le pharmacien prend une place tout aussi importante dans la mise en place des programmes d'ETP.

Ces nouvelles responsabilités du pharmacien doivent être mises au profit de tous les patients ainsi qu'à leurs proches afin de mieux répondre à leurs besoins grâce à une information adaptée et personnalisée. Cet accompagnement implique de donner au patient atteint de cancer tous les moyens de participer pleinement à sa prise en charge. Pour ce faire, la mise en place de programme d'ETP ou des actions d'accompagnement du patient, axés sur l'information, l'observance, la gestion des effets indésirables et la détection des interactions médicamenteuses, est indispensable.

2. Rôle de l'Education Thérapeutique du Patient

2.1. Définitions

La Haute Autorité de Santé (HAS) définit l'ETP comme un processus visant « à aider le patient à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec une maladie chronique ». L'éducation thérapeutique a pour objectif d'améliorer la qualité de vie du patient tout au long de sa prise en charge. « Elle comprend des activités organisées, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, des comportements liés à la santé et à la maladie » (122).

L'ensemble de ces activités doit permettre « l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins et également la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation » (123). Les compétences d'auto-soins correspondent à « des décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé » et qui consistent à « soulager les symptômes, adapter des doses de médicaments, modifier son mode de vie (équilibre diététique...), prévenir des complications évitables, faire face aux

problèmes occasionnés par la maladie, impliquer son entourage dans la gestion de sa maladie et de ses traitements ». Les compétences d'adaptation (« life skills ») sont, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), des « *compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent à des individus de maîtriser et de diriger leur existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci* ». Elles recouvrent, entre autres, les thèmes suivants : « *se connaître soi-même, avoir confiance en soi, savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress, développer un raisonnement créatif et une réflexion critique, développer des compétences de communication, prendre des décisions et résoudre un problème, se fixer des buts à atteindre et faire des choix, s'observer, s'évaluer, se renforcer*» (123). Les compétences d'adaptation reposent sur le développement de l'autodétermination et de la capacité d'agir du patient. Elles permettent de soutenir l'acquisition des compétences d'auto-soins.

2.2. Réglementation

En 2007, la HAS a publié un panel de recommandations qui a été formalisé dans l'arrêté du 2 août 2010, puis dans celui du 14 janvier 2015, afin de définir clairement les termes de l'ETP. Ces recommandations officielles concernent les acteurs de santé qui s'y engagent, en précisant les modalités d'organisation des programmes et les compétences (124).

L'ETP s'intéresse aux pathologies chroniques et notamment aux 30 affections de longue durée reconnues par l'Assurance Maladie. Les pathologies d'origine cancéreuse sont incluses dans cette liste : « *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique* ».

L'arrêté du 14 janvier 2015 précise « *qu'un programme doit être mis en œuvre par au moins deux professionnels de santé de professions différentes* » (124). Pour exercer l'ETP, une équipe composée d'un médecin au minimum est nécessaire. Cet arrêté stipule donc que certaines compétences sont indispensables pour exercer l'ETP telles que des compétences techniques, biomédicales et de soins, des compétences relationnelles, pédagogiques et d'animation, méthodologiques et organisationnelles. Celles-ci expliquent la nécessité d'une multidisciplinarité, afin d'obtenir une meilleure cohésion et

organisation possibles dans les actions éducatives qui seront proposées au patient.

D'après l'arrêté ministériel du 2 août 2010 mis à jour par l'arrêté du 14 janvier 2015, les programmes d'ETP doivent répondre à un cahier des charges national. Ces programmes, évalués par la Haute Autorité de Santé, sont mis en œuvre au niveau local après autorisation du directeur de l'ARS. L'autorisation de l'ARS est valable 4 ans (125).

Notre système de santé a été modernisé par la Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 afin de répondre aux problématiques auxquelles il se trouve confronté. Parmi celles-ci se trouvent : « *les maladies chroniques, l'allongement de la durée de vie et les inégalités de santé* ». Cette loi de santé tend à innover autour de trois thématiques : « *la prévention et la promotion de la santé ; la continuité des prises en charge et le parcours de soins ; les droits des patients* ».

« [...] À titre expérimental et pour une durée de cinq ans à compter de la promulgation de la présente loi, peuvent être mis en œuvre des projets d'accompagnement sanitaire, social et administratif des personnes souffrant d'une maladie chronique ou étant particulièrement exposées au risque d'une telle maladie ainsi que des personnes handicapées. Avec l'accord de la personne concernée, ils peuvent bénéficier à son entourage.

Cet accompagnement a pour but l'autonomie de la de façon à disposer des informations, des conseils, des soutiens et des formations lui permettant de maintenir ou d'accroître son autonomie, de participer à l'élaboration du parcours de santé la concernant, de faire valoir ses droits et de développer son projet de vie [...]»(126).

[2.3. Programme d'éducation thérapeutique en oncologie](#)

2.3.1. Les étapes d'un programme d'ETP

L'ETP permet la mise en place d'un accompagnement personnalisé du patient sur le long terme et intègre 4 étapes représentées dans la figure 33.

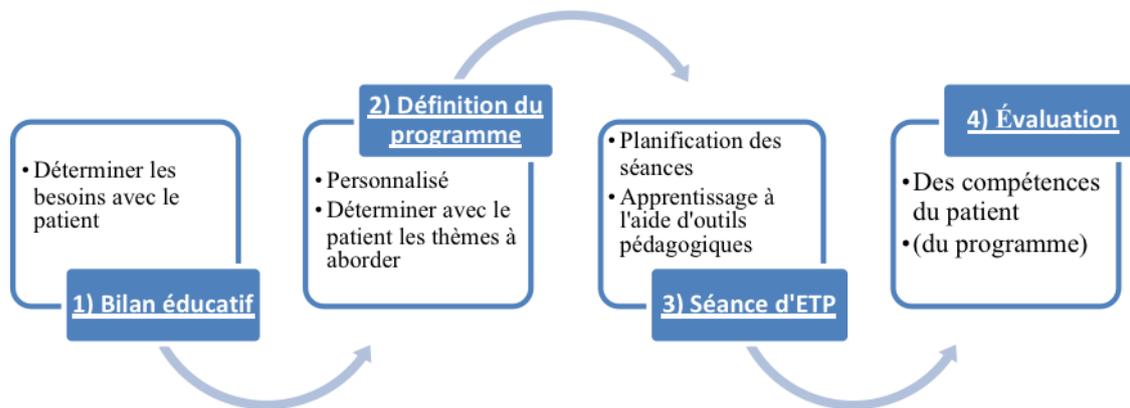


Figure 33 : Les étapes d'un programme ETP

Ces étapes sont définies de manière précise dans le guide méthodologique sur l'ETP élaboré par l'HAS et l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) (123).

1. Élaborer un bilan éducatif

Cette première étape est primordiale. Un entretien individuel d'environ une heure est mis en place afin de connaître le patient, d'identifier ses besoins, ses attentes et son adhésion à la proposition d'ETP. Cette étape a pour but plusieurs objectifs comme par exemple :

- ✓ Connaître le patient et estimer ses connaissances, ses représentations, ses logiques explicatives, son ressenti à propos de sa maladie ;
- ✓ Reconnaître la manière de réagir du patient face à une situation ;
- ✓ Noter l'influence des facteurs socio-environnementaux et socio-culturels ;
- ✓ Identifier les attentes du patient ;
- ✓ Favoriser l'implication du patient en cherchant avec lui les modalités de gestion du traitement qui lui conviennent le mieux.

2. Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

En présence du patient, il s'agit de définir les compétences à acquérir afin de planifier avec lui un programme personnalisé en tenant en compte de ses demandes et

des priorités d'apprentissage des personnels médicaux.

3. Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelles ou collectives

Les séances d'ETP peuvent être des séances individuelles ou des séances collectives d'environ 45 minutes. Elles sont mises en œuvre avec des outils éducatifs adaptés au patient.

4. Réaliser une évaluation des compétences acquises par le patient

Le but de cette dernière étape est de s'assurer que le patient a acquis les compétences relatives au programme d'ETP. Dans le cas échéant, il faudra lui proposer de nouvelles séances d'ETP adaptées à ses difficultés.

2.3.2. Quelques chiffres

Nous pouvons constater dans la figure 34 que tous les départements ne pratiquent pas l'ETP de manière homogène. En effet, le Puy-de-Dôme ne possède que 3% des programmes d'ETP au sein de la région Auvergne-Rhône-Alpes (ARA). À l'inverse, avec 52 % des programmes d'ETP, le département du Rhône joue un rôle moteur au sein de l'ARA.

Toutefois, de nombreuses actions éducatives sont mises en place dans tous les départements sans que l'on puisse pour autant parler de programmes d'ETP.

Programmes d'ETP en oncologie autorisés en ARA en fonction des départements

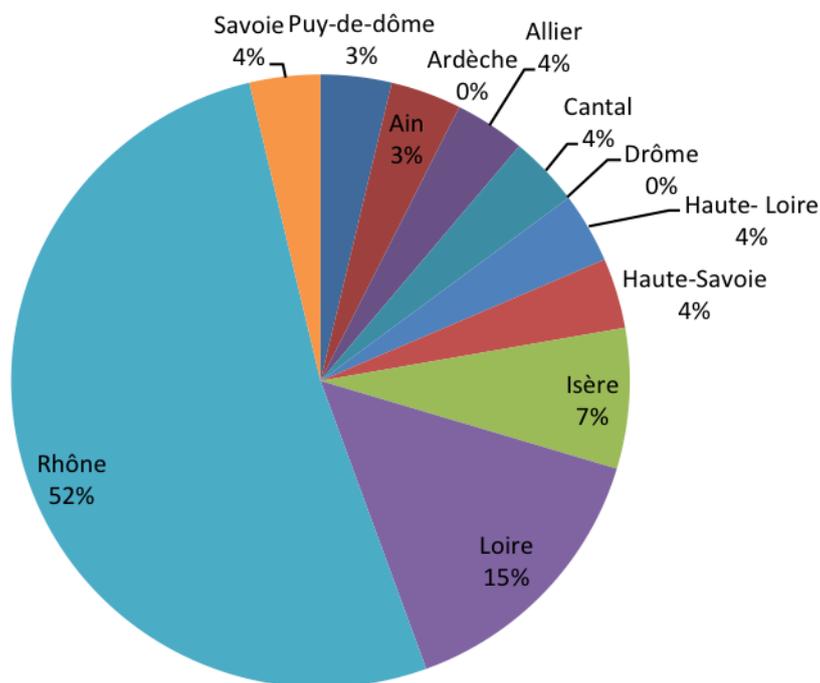


Figure 34 : Programmes d'ETP en oncologie autorisés dans la région ARA en fonction des départements

2.3.3. Justification de l'ETP en oncologie

De nombreuses études (127–129) ont mis en évidence l'importance de l'ETP dans le domaine de la cancérologie en matière de prévention, de thérapeutique (chimiothérapie orale, hormonothérapie, stomie...), de gestion des effets secondaires ou indésirables des traitements, des risques relatifs aux traitements chirurgicaux, médicaux et de radiothérapie.

En 2002, un programme Australien (educational group) pour les personnes atteintes de cancer est nommé « I cancope » (129). Ce programme révèle un impact significatif de l'ETP en permettant aux patients d'augmenter leurs connaissances sur leur maladie et aussi de réduire leur niveau d'anxiété. Par la suite, d'autres programmes mettent également en évidence une amélioration de la relation des patients avec leurs proches.

En Europe, un programme éducatif intitulé « Learning to live with cancer » met en exergue le fait que les patients comprennent mieux le processus de soin, des traitements

relatifs à leur maladie. Par ailleurs, ce programme montre que les patients arrivent à se confier plus facilement aux professionnels de santé bien que nous assistions parfois à une stratégie de « coping » (130). D'après Lazarus et Folkman, le coping renvoie à « *l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux, constamment changeants, (déployés) pour gérer des exigences spécifiques internes et/ou externes qui sont évaluées (par la personne) comme consommant ou excédant ses ressources* » (131). Ainsi, sous l'effet du stress, les patients peuvent chercher à transformer ou modifier la réalité afin de rendre leur situation plus favorable. Notons que les patients ont non seulement développé leurs connaissances sur la maladie et les traitements mais également sur les processus d'adaptation suite au diagnostic de cancer (132).

En conséquence, toutes ces études montrent l'importance et le rôle de l'ETP en oncologie dans la mesure où elle permet aux patients d'acquérir des informations relatives à leur maladie et ses effets, à leurs traitements, mais également les aider dans leur vie sociale et familiale. L'objectif est de permettre à chaque patient de vivre au quotidien avec sa maladie chronique en minimisant l'impact sur sa qualité de vie.

Il est important que le patient sache émettre son avis auprès des professionnels de santé, ses priorités, ses préférences, afin de devenir un acteur à part entière dans la prise en charge de sa maladie. Lors de son parcours de soin, le patient passe par des moments « forts » qui doivent être accompagnés : lors de l'annonce du diagnostic du cancer, d'une rechute éventuelle, du retour à domicile pendant ou après la guérison de la maladie etc... Ces moments doivent être pris en compte lors de la mise en place des actions éducatives notamment pour améliorer la qualité de vie du patient.

2.3.4. Justification du rôle du pharmacien en ETP

Une étude a permis d'évaluer la plus-value de l'intervention du pharmacien dans un hôpital de jour de cancérologie (133). En tant que spécialiste du médicament, maillon essentiel dans la chaîne de soins, il a un rôle prépondérant dans la prise en charge des patients sous thérapies ciblées orales. Il apporte une contribution significative en vérifiant le traitement prescrit et en détectant les interactions. Il œuvre dans le but de repérer les situations à risque, de mettre en situation les patients afin de leur transmettre des informations, de réduire les problèmes liés à la prise de médicaments et d'optimiser la pharmacothérapie des patients.

En effet, il a pu détecter des interactions médicamenteuses (environ 1,7 interaction/patient), conduisant dans 45% des cas à une modification des co-traitements (par exemple des inhibiteurs de la pompe à protons, des antidépresseurs etc...), à un arrêt de traitement (AINS) dans 40% des situations et à une adaptation de posologie dans 15% des cas (lors de prise d'antiacides). Au final, 63% de ces interactions auraient potentialisé la toxicité du traitement et 37% auraient diminué son efficacité. De plus, le pharmacien est intervenu auprès de 8 patients sur 10 dans le cadre des MAC. La pertinence des interventions pharmaceutiques a été confirmée par le prescripteur des traitements.

Un lien a pu être établi entre la présence d'un pharmacien spécialisé en oncologie dédié à l'éducation des patients et la surveillance des interactions médicamenteuses auprès des patients ambulatoires sous anticancéreux injectables et/ou oraux (134). Le pharmacien optimise la prise en charge thérapeutique *via* l'analyse de prescription, l'information transmise aux patients et aux soignants, à la gestion des interactions médicamenteuses et des effets indésirables. Dans ce cadre, la présence du pharmacien a permis l'amélioration de la prophylaxie du syndrome main-pied, des mucites, de la douleur ainsi que la prévention de la constipation.

L'importance du suivi *via* une organisation tripartite constituée d'un pharmacien, d'une infirmière et d'un médecin oncologue a pu être démontrée (135). En outre, le pharmacien contrôle et analyse l'historique médicamenteux ainsi que les effets indésirables inhérents. Il pourra également prévenir et détecter les interactions médicamenteuses. Le recours au pharmacien au sein d'une équipe pluridisciplinaire permet d'améliorer la prise en charge globale du patient et de son entourage.

Des études plus récentes (20,21,136,137) se sont focalisées sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique des patients ambulatoires sous anticancéreux oraux. Des actions éducatives ont été mises en place par des pharmaciens expérimentés en oncologie lors de l'initiation de l'anticancéreux oral, sous forme d'entretiens pharmaceutiques. Celles-ci apportent aux patients une information sur le médicament (conditions de conservation, effets indésirables potentiels, risques d'interactions médicamenteuses y compris liées à l'automédication et à la phytothérapie). Ces programmes s'appuient sur des documents écrits et utilisés par les pharmaciens

(procédures, guides d'entretien etc...) et/ou remis au patient (fiche personnalisée etc...). Les pharmaciens ont détecté des interactions médicamenteuses qui auraient pu entraîner un préjudice clinique permanent (21). Le taux particulièrement élevé des interactions médicamenteuses peut s'expliquer par l'âge des patients, l'étude ayant été réalisée sur des patients en oncogériatrie (136). De plus, la population étudiée a consommé le plus souvent un nombre élevé de médicaments au long cours (en moyenne 6,4 par patient) en raison de leur comorbidité.

Les pharmaciens ont également eu à modifier le schéma d'administration, voire à arrêter un médicament, ou proposer une alternative thérapeutique. De plus, la présence du pharmacien a permis de gérer les effets indésirables et de corriger les erreurs médicamenteuses, la plupart d'entre elles étant des erreurs de posologie et de médicament (20). Lorsque les interactions médicamenteuses ne justifient pas l'arrêt des traitements impliqués, le pharmacien a un rôle accru dans le conseil et l'éducation du patient sur l'autogestion des effets indésirables potentiellement liés à une interaction. Afin d'évaluer les bénéfices des programmes, les études s'appuient en général sur une évaluation antérieure et postérieure à l'action éducative.

3. Rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient sous thérapies ciblées orales : Étude au sein du Centre Jean Perrin

L'un des objectifs des consultations pharmaceutiques est d'accompagner au maximum les patients tout au long du parcours de soins afin de garantir l'efficacité et la sécurité de ces thérapeutiques. En plus de l'information transmise au patient par le médecin oncologue, l'élaboration des consultations pharmaceutiques où les interactions médicamenteuses sont abordées permet d'impliquer et d'accompagner le patient dans sa prise en charge.

Il est donc nécessaire d'analyser d'une part, l'implication des pharmaciens au sein du Centre Jean Perrin par le biais des consultations pharmaceutiques destinées aux patients sous thérapie orale. D'autre part, il convient de mettre en évidence les principales difficultés auxquelles les pharmaciens sont exposés.

3.1. Consultations pharmaceutiques

3.1.1. Organisation

Les consultations pharmaceutiques sont destinées aux patients sous anticancéreux oraux, ainsi qu'à leurs proches, au travers de consultations tripartites : médecin oncologue, infirmière de coordination et pharmacien. Chaque patient rencontre successivement ces derniers dans la même journée, dans la mesure du possible.

La consultation médicale a pour objectif d'instaurer le traitement ou de mettre en place un suivi durant les premières semaines.

Ensuite, un pharmacien ou un interne en pharmacie réalise la consultation pharmaceutique, dont nous décrivons les objectifs.

3.1.2. Évaluation des connaissances du patient

Dans un premier temps, il est nécessaire d'évaluer les connaissances du patient sur son traitement, ses besoins et attentes. La consultation est menée par le biais de questions ouvertes afin de permettre au patient de s'exprimer et au pharmacien d'établir un diagnostic. Ce dernier est indispensable pour proposer une prise en charge personnalisée.

3.1.3. Analyse pharmaceutique

Pour informer au mieux le patient sur sa thérapie orale, le pharmacien s'aide de la fiche d'informations du patient (annexe I) qu'il aura préalablement remplie. Une analyse pharmaceutique des traitements du patient est réalisée en s'appuyant sur le dossier patient, les anciennes ordonnances, ou encore les appels téléphoniques à la pharmacie de ville si le patient n'est pas en mesure de fournir les informations relatives à ses traitements. Lors du recueil des co-médications, il s'appuie sur différentes bases de données telles que le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) sur le VIDAL, Thériaque et Thésaurus de l'ANSM, le guide « Prescrire », DDI Predictor, afin d'étudier les éventuelles interactions médicamenteuses.

DDI-Predictor est un site Web consacré à la prévision quantitative de l'impact d'interactions médicamenteuses impliquant les cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2. Il permet d'estimer l'exposition d'un médicament sous l'effet d'un inhibiteur ou inducteur pour un cytochrome donné.

Le pharmacien interrogera ensuite le patient sur ses pratiques en termes d'automédication et des MAC afin d'approfondir son analyse et de lui prodiguer les conseils adéquats. Plusieurs bases de données relatives à la phytothérapie sont disponibles comme PubMed, HEDRINE (HErb Drug INternational darabasE) et Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

HEDRINE recense les études cliniques et cas rapportés des interactions entre des plantes médicinales et les médicaments. Les interactions répertoriées sont toutes issues de la bibliographie internationale.

3.1.4. Modalité de prise et posologie

Des explications sont fournies au patient sur la posologie et l'horaire d'administration. Le pharmacien s'assure de la bonne compréhension du patient en s'aidant d'un plan de prise. Il lui fait prendre conscience ainsi qu'à son entourage de l'importance du traitement. Il leur explique la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissement, notamment qu'il est important de ne pas reprendre le traitement.

3.1.5. Prévention et gestion des effets indésirables et interactions médicamenteuses

Au travers de questions ouvertes, le pharmacien fait le point avec le patient des connaissances acquises en termes d'effets indésirables de sa thérapeutique et comment les gérer en cas d'apparition. Par la suite, il met le patient en situation d'apparition d'effets indésirables afin de lui permettre d'établir un consensus et d'acquérir des « automatismes ».

En fin de consultation, il remet au patient une fiche d'informations de la thérapie ciblée orale (annexe II). Un exemplaire plus exhaustif est mis à disposition des professionnels de santé tels que le pharmacien de ville, le médecin traitant... (annexe III). Ces fiches sont élaborées par le groupe pharmacien du réseau Oncauvergne.

Enfin, la consultation avec l'infirmière de coordination a pour objectif d'évaluer le niveau de compréhension du patient concernant les informations qui lui ont été transmises. Elle permet également de faire ressortir les freins et leviers du patient vis-à-vis de la gestion du traitement à domicile d'un point de vue social et professionnel.

Par conséquent, plusieurs professionnels de santé sont impliqués dans cette action. La présence du pharmacien au sein d'une équipe pluridisciplinaire peut ainsi permettre une optimisation de la gestion du traitement à domicile, et la transmission d'une information personnalisée.

3.1.6. Liaison ville-hôpital

Le pharmacien hospitalier tend à impliquer les professionnels de santé de premiers recours dans le parcours de soin du patient, comme le médecin traitant, le pharmacien de ville et infirmière libérale si le cas se présente. L'objectif est de prendre en charge le patient aussi bien dans l'établissement de santé qu'à l'extérieur.

Pour ce faire, un projet national piloté par l'INCa est mis en place *via* le DCC (Dossier Communiquant en Cancérologie). Ce dernier est un outil informatique sécurisé de partage et d'échange de données médicales concernant les patients atteints de cancer, exclusivement réservé aux professionnels de santé hospitaliers et libéraux. Une étude expérimentale est actuellement menée en Auvergne pour intégrer au DCC un volet pharmaceutique permettant un véritable dialogue entre le pharmacien hospitalier/ville. Le pharmacien hospitalier y intégrera notamment les comptes-rendus pharmaceutiques, l'ordonnance contenant l'anticancéreux oral, la fiche d'informations de la thérapie impliquée, et éventuellement le résultat des conciliations médicamenteuses.

Le DCC expérimental développé par le réseau Oncuvergne, a pour objectif de :

- Faciliter la coordination ville-hôpital, la prise en charge des patients sous anticancéreux oral en faisant intervenir plusieurs professionnels de santé relevant de différentes structures ;
- Mettre à disposition les fiches RCP (Réunions de concertation pluridisciplinaires), les plans personnalisés de soins ;

De son côté, il sera demandé au pharmacien d'officine de faire remplir au patient 3 questionnaires portant sur l'observance (MORISKY), les effets secondaires et la satisfaction des patients vis-à-vis de sa thérapie ciblée orale.

Par ailleurs, toute création de DCC est soumise au consentement du patient concerné. Le partage, l'échange et l'hébergement de ses données de santé respectent les règles de confidentialité prévues par la loi.

3.2. Méthodologie

Afin de pouvoir analyser le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous thérapies ciblées orales, nous avons étudié les données recueillies en provenance du suivi et de la traçabilité effectuée par les pharmaciens lors de ces consultations pharmaceutiques. Chaque entrevue fait l'objet d'un compte-rendu qui est intégré dans le dossier patient informatisé.

Un recueil de données est automatiquement réalisé par le pharmacien sur un fichier Excel afin de permettre la traçabilité des consultations (tableau XV), des interventions pharmaceutiques (tableau XVI) et des appels des patients.

Chaque ligne du tableau XV comporte un certain nombre d'informations relatives à chaque patient :

- Date de la consultation ;
- Identité du patient ;
- Sexe ;
- Âge ;
- Pathologie : type de cancer ;
- Chimiothérapie orale prescrite ;
- Pharmacien responsable de la consultation ;
- IP (Intervention Pharmaceutique) : si présence d'IP ;
- Types d'interactions :
 - o Interaction médicamenteuse : interaction médicament-médicament
 - o Interaction alimentaire : interaction médicament-aliment
 - o Interaction liée à l'ingestion de plantes ou de compléments alimentaires
- Détail de l'interaction ;
- Contact établi par e-mail avec la pharmacie de ville ;
- Contact établi par courrier avec la pharmacie de ville ;
- Identification de la pharmacie :
 - o Nom
 - o Numéro de téléphone
 - o Adresse mail

- Commentaires

Dès lors que le pharmacien réalise une intervention pharmaceutique, il complète le tableau XVI dans lequel il inscrit :

- Identité du patient ;
- Date de naissance ;
- Chimiothérapie orale ;
- Problème identifié ;
- Type de substance impliquée dans l'interaction (médicament, phytothérapie, alimentation, complément alimentaire) ;
- Classe thérapeutique du médicament lorsqu'il y a une interaction médicamenteuse ;
- Quel mécanisme pharmacologique est impliqué ?
 - Pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination),
 - Pharmacodynamie
- Description du problème ;
- Type d'intervention pharmaceutique ;
- Détail de l'intervention pharmaceutique ;
- Remarques.

Cette traçabilité apporte une meilleure lisibilité ainsi qu'une mise en valeur de l'offre de soins personnalisés à disposition des patients au sein du Centre Jean Perrin.

Elle pourra avoir comme objectif d'évaluer l'action en elle-même, de comparer le nombre de patients participant aux consultations d'une année à l'autre, de mesurer l'évolution lorsqu'un dispositif a été mis en place etc... De plus, elle sera à même d'évaluer l'impact du pharmacien par le biais du recensement des interactions médicamenteuses et des interventions pharmaceutiques.

Elle pourra éventuellement aboutir à la construction d'indicateurs de suivi et de résultats.

Tableau XV : Recueil des consultations effectuées (1/2)

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Date	Patient	Date de naissance	Sexe	Age	Pathologie	Traitement	Pharmacien	IP	Interaction médicamenteuse	Interaction alimentaire	Consommation Phyto ou compléments alimentaires	Interaction phyto ou compléments alimentaires
07/09/2017			Femme	71	sein	Palbociclib		Oui	Oui	Non	Non	Non
11/09/2017			Femme	52	sein	XELODA-TYVERB		oui	non	non	oui	oui
13/09/2017			Femme	50	sein	XELODA-TYVERB		non	non	non	non	non
14/09/2017			Femme	75	sein	ENDOXAN		oui	Oui	Non	Non	Non
20/09/2017			Femme	81	sein	XELODA		Non	Non	Non	Non	Non
21/09/2017			Femme	73	poumon	TARCEVA		non	non	non	non	non
25/09/2017			Femme	65	sein	Palbociclib		oui	oui	non	non	non
28/09/2017			Femme	66	sein	Palbociclib		oui	Oui	non	oui	Non
28/09/2017			Femme	78	sein	XELODA		non	non	non	non	non
03/10/2017			Femme	59	Sein	Palbociclib		non	non	non	non	non
09/10/2017			Homme	79	Prostate	XTANDI		Oui	Oui	non	non	non
10/10/2017			Homme	79	Prostate	XTANDI		Oui	Oui	non	non	non
09/10/2017			Femme	47	Sein	XELODA		Oui	Oui	non	non	non
10/10/2017			Homme	76	Prostate	XTANDI		Oui	Oui	non	non	non
12/10/2017			Femme	58	gynéco	LYNPARZA		Oui	Non	Non	Oui	Oui
16/10/2017			Femme	65	gynéco	LYNPARZA		Oui	Oui	Non	Non	Non
18/10/2017			Femme	67	Sein	Palbociclib		Oui	Oui	Non	Non	Non
09/11/2017			Femme	61	Ovaire	LYNPARZA		Oui	Oui	Non	Oui	Oui
14/11/2017			Femme	67	colon	LONSURF		Non	Non	Non	Oui	Non
17/11/2017			Femme	71	colon	XELODA		Oui	Oui	Non	Non	Non
23/11/2017			Femme	76	sein	AFINITOR		Non	Non	Non	Non	Non
23/11/2017			Femme	66	sein	Palbociclib		Non	Non	Non	Non	Non
27/11/2017			Homme	77	Poumon	MEKINIST+Tafinlar		Non	Non	Oui	Non	Non
01/12/2017			Femme	73	sein	XELODA		Non	Non	Non	Oui	Non
04/12/2017			Femme	75	Poumon	GIOTRIF		Non	Non	Non	Non	Non
06/12/2017			Femme	70	gynéco	LYNPARZA		Non	Non	Non	Oui	Oui
20/12/2017			Femme	83	Sein	ENDOXAN		Non	Non	Non	non	non
21/12/2017			Femme	67	sein	Palbociclib		non	non	non	non	non
22/12/2017			Homme	54	muscle	VOTRIENT		Non	Non	Non	Oui	Oui
22/12/2017								Non	Non	Non	Oui	Non
22/12/2017			Homme	86	rectum	LONSURF		non	non	non	non	non

Tableau XV : Recueil des consultations effectuées (2/2)

N	O	P	Q	R	S	T
Détail interaction	Envoi du mail à l'officine	Retour courrier officine	Nom Pharmacie	Téléphone	Mail	Commentaires
Palbociclib + IPP	NA					
Cure de curcuma (inh 3a4) + tyverb : substrat 3a4	Oui					
	Non	ttmt déjà débuté				
IPP / endoxan	Non	ttmt déjà débuté				
	Non	ttmt déjà débuté				
	Non	ttmt déjà débuté				
IPP/palbo	NA					
Ginkor fort : ginko biloba : inhibiteur 3A4	NA					
	Non	ttmt déjà débuté				
Xtandi + Simvastatine	Non					
Xtandi + Tamsulosine LP	Non					
Xeloda + IPP (lansoprazole)	NA HAD					
Xtandi/Eliquis, Xtandi/Bisoprolol, Xtandi/Furosémide, Xtandi/Tamsulosine, Xtandi/Finastéride	Non					
Aubépine : ind 3A4 et Fenouil : inh 3A4.	NA					
otaparib : Substrat 3A4	rétrocession					
Olaparib : inh 3A4 etPgp et Xarelto : susbrat 3A4 (30%)	NA					
IPP + palbo	NA					
Monotildiem : Inhibiteur du Cyp 3A4 et Lynparza métabolisé par 3A4, donc diminution posologie de lynparza	NA					
	rétrocession					
Interaction entre le XELODA et COUMADINE due à une inhibition de 2C9 par le XELODA	Non	ttmt déjà débuté				
	Oui					
	NA					
interaction avec Pamplemousse	Oui					
	Non					
	Non					
Menthe et épices (curcuma, gingembre)	NA					
	Non					La pharmacienne connaît très bien l'ENDOXAN et ne souhaite pas avoir de documentation dessus
	NA					
Infusion à 4 plante	Oui					
	Oui					
	NA HAD					

Tableau XVI : Recueil des interventions pharmaceutiques

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	Patient	Date de naissance	Traitement	Problème	Substance	Classe thérapeutique concernée	Type d'IM	Détail du problème	Intervention pharmaceutique (IP)	Détail de l'IP
77			VOTRIENT	Interaction	Phytothérapie	NA	métabolisation	Recherche si IM entre VOTRIENT (substrat 3A4 et PGP) et Euphytose (aubépine, valériane, ballote, passiflore). Aubépine : ind 3A4. Valériane : inh 2D6-3A4-PGP. IM VOTRIENT et Ultra-levure : RAS	Arrêt	Eviter la prise d'euphytose
78	E		voitrien	Interaction	Médicament	Statine	métabolisation	Simvastatine, statine métabolisée par 3A4 d'où un risque d'interactions avec le Voitrien qui est un inhibiteur 3A4. Demande au Mt de cochanger par Pravastatine non métabolisée par le 3A4.	Substitution/échange	
79	E		voitrien	Interaction	Médicament	Prostate	métabolisation	Voitrien : substrat du 3A4. Il y a donc une légère majoration de la dose de silodosine avec l'association par Voitrien. L'augmentation de cet alpha bloquant pourrait majorer les effets indésirables de cette classe comme notamment l'hypotension : voir pour chgt ou arrêt	Suivi thérapeutique	
80	E		voitrien	Interaction	Médicament	IPP ou antiacide	Absorption	IPP + Voitrien	Optimisation des modalités d'administration	
81	F		Palbociclib	Interaction	Phytothérapie	NA	métabolisation	palbo (Substrat 3A4) + reishi et thé vert : inh 3A4 >> à éviter	Arrêt	
82	C		VOTRIENT	Interaction	Médicament	cardiovasculaire	métabolisation	Voitrien : inh 3A4 + colchicine Substrat 3A4 (70%) >> AUC colchicine : 1,2/ Colchicine : marge th étroite	Adaptation posologique	Diminution de la poso de colchicine
83	C		Palbociclib	Interaction	Médicament	IPP ou antiacide	Absorption	IPP + palbo >> à distance	Optimisation des modalités d'administration	
84	C		Palbociclib	Interaction	Médicament	statine	métabolisation	palbo (inh 3A4) + atorvastatine (S 3A4) >> proposition switch par pravastatine	Substitution/échange	
85	F		Palbociclib	Interaction	Alimentation	NA	métabolisation	Palbo : Substrat 3A4 + thé vert : inhibiteur 3A4 + citron vert : inhibiteur 3A4	Arrêt	
86	I		XELODA	Interaction	Médicament	IPP ou antiacide	Absorption	Xeloda + IPP	Optimisation des modalités d'administration	IPP nécessaire, continuer la prise à distance
87	I		Afinitor	Interaction	Médicament	cardiovasculaire	métabolisation	Afinitor + Isoptine : substrat du 3A4 + inhibiteur du 3A4	Adaptation posologique	Diminution de la posologie d'Afinitor à 5mg/j
88	I		Palbociclib	Interaction	Médicament	IPP ou antiacide	Absorption	Palbo + IPP	Optimisation des modalités d'administration	
89	J		ZYKADIA	Interaction	Médicament	cardiovasculaire	métabolisation	Isoptine : inhibiteur puissant 3a4 + palbo : substrat 3A4 >> risque ++ augmenter la tox et donc les EI du palbo	Adaptation posologique	
90	J		ZYKADIA	Interaction	Alimentation	NA	métabolisation	Interaction avec l'ail, le fenouil, le citron vert, thé vert : à	Arrêt	
91	C		AFINITOR	Interaction	Alimentation	IPP ou antiacide	Absorption	AFINITOR + IPP	Arrêt	
92			XELODA	Interaction	Médicament	IPP ou antiacide	Absorption	Xeloda + IPP	Arrêt	Courrier fait au MT, patient non informé pendant la consultation car ne connaissait pas ses traitements (obtenus à posteriori)
93			Palbociclib	Interaction	Médicament	IPP ou antiacide	Absorption	Palbociclib + IPP	Optimisation des modalités d'administration	IPP nécessaire, le prendre à distance du Palbo
94	V		XELODA-TYVERB	Interaction	Phytothérapie	NA	métabolisation	Cure de curcuma (inh 3a4) + tyverb : substrat 3a4	Arrêt	
95	I		ENDOXAN	Interaction	Médicament	IPP ou antiacide	Absorption	IPP / endoxan	Optimisation des modalités d'administration	
96	I		Palbociclib	Interaction	Médicament	IPP ou antiacide	Absorption	IPP/palbo	Optimisation des modalités d'administration	
97	J		Palbociclib	Interaction	Médicament	NA	métabolisation	ginko fort : inh 3A4 + palbo : substrat 3a4	Arrêt	
98			Xtandi	Interaction	Médicament	statine	métabolisation	Xtandi inducteur 3A4	Arrêt	courrier médecin traitant pour switch Pravastatine
99			Xtandi	Interaction	Médicament	uro	métabolisation	Xtandi inducteur 3A5	Arrêt	courrier médecin traitant pour réévaluer intérêt
100			Xeloda	Interaction	Médicament	IPP ou antiacide	Absorption	IPP/Xeloda : modifie l'absorption	Optimisation des modalités d'administration	IPP indispensable (brûlures gastriques + reflux), prise à distance du Xeloda
101			Xtandi	Interaction	Médicament	Diurétique	Effets indésirables	Xtandi/Lasilix : risque d'augmentation de l'intervalle QT par hypokaliémie due au furosémide	Suivi thérapeutique	Surveillance +++ kaliémie pendant le traitement
102			Xtandi	Interaction	Médicament	Bêta bloquant	métabolisation	Xtandi/Bisoprolol : diminution des effets du bisoprolol par induction 3A4 de l'Xtandi	Substitution/échange	Consultation cardio au CJ, réévaluation du traitement et switch sur Pradaxa
103			Xtandi	Interaction	Médicament	Anticoagulant	métabolisation	Xtandi/Eliquis : diminution des effets du bisoprolol par induction 3A4 de l'Xtandi	Substitution/échange	Consultation cardio au CJ, réévaluation du traitement et switch sur Nébilivol

3.3. Résultats

3.3.1. Caractéristiques des consultations pharmaceutiques

a) Type de thérapie ciblée / cancer

Les anticancéreux oraux majoritairement concernés étaient Ibrance® (29,4 % des cas), Afinitor® (18,3 %), ou encore Xeloda® (15,1 %) (Figure 35). L'exploitation des données de l'étude nous permet d'identifier une diversité de catégorie de cancers (au nombre de 10) pour lesquels les patients ont été traités par chimiothérapie orale (figure 36). Parmi eux, 62% avaient un cancer du sein et 13% un cancer du poumon.

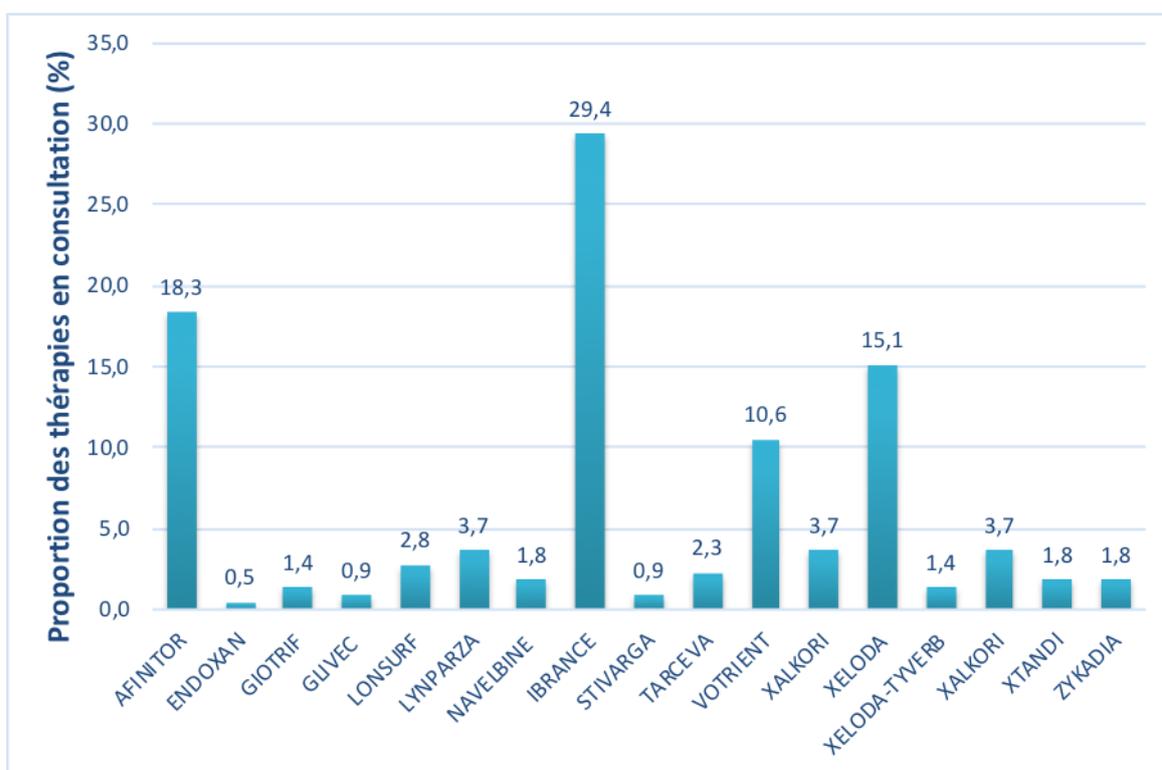


Figure 35 : Liste des anticancéreux oraux lors des consultations

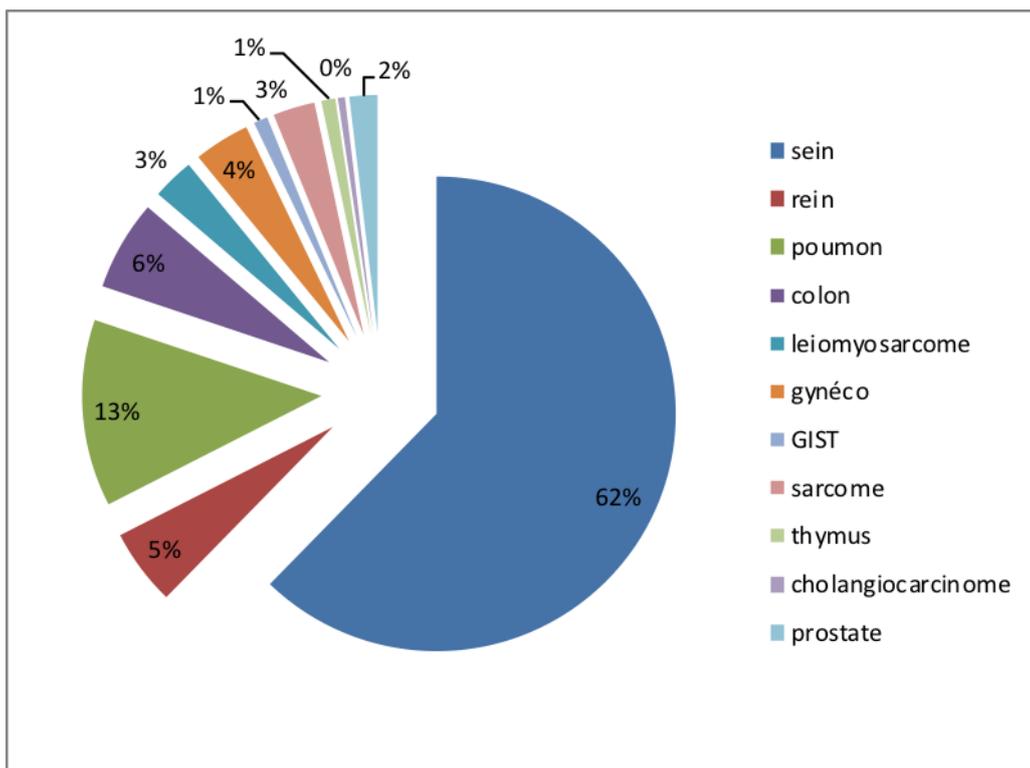


Figure 36 : Répartition des localisations cancéreuses

b) Caractéristiques des patients

Deux cent vingt-deux patients ont pu bénéficier des consultations pharmaceutiques depuis 2016 dont 84,7 % sont des femmes (Tableau XVII). Ils étaient âgés de 29 à 90 ans avec une moyenne d'âge de 64,88 ans. Environ deux tiers des patients sont compris dans la tranche d'âge 61-80 ans (Figure 37).

Tableau XVII : Caractéristiques des patients inclus dans les consultations

Caractéristiques		
<u>Genre</u>		
Femme	188	84,7 %
Homme	34	15,3 %
<u>Âge</u>		
Âge moyen	64,88	
Âge minimum	29	
Âge maximum	90	

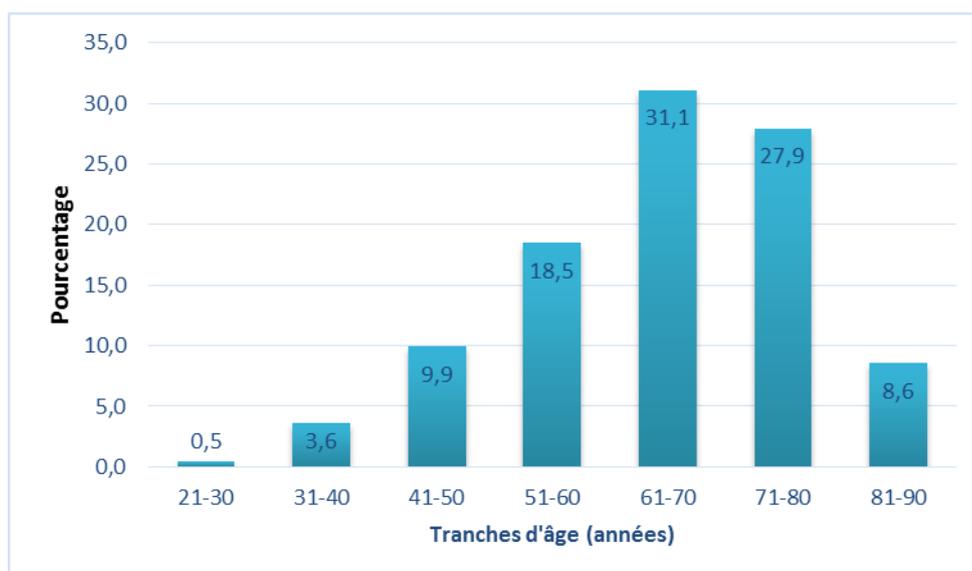


Figure 37 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

3.3.2. Prévention du risque d'interactions médicamenteuses

Sur un total de 222 consultations pharmaceutiques, 111 interventions pharmaceutiques ont été recensées (Tableau XVIII). Le nombre et la nature de ces dernières ont été classés en fonction des types d'interactions :

- Interaction médicament-médicaments ;
- Interaction médicament-alimentation ;
- Interaction médicament-MAC.

Tableau XVIII : Types d'interactions recensées par le pharmacien

Types d'interactions	Nombre d'interactions médicamenteuses	Pourcentage d'interactions médicamenteuses
Interactions médicamenteuses	83	75%
Interactions alimentaires	15	14%
Interactions avec des MAC	13	11%
Nombre total d'interventions pharmaceutiques	111	100%

Sur 222 patients, 15 avaient des habitudes alimentaires incompatibles avec le traitement instauré, du fait d'une consommation fréquente de pamplemousse, de réglisse et de thé vert pour 6, 3 et 3 patients respectivement. Une patiente de 62 ans sous Lynparza® avait pour habitude de consommer beaucoup de réglisse. Une autre de 43 ans traitée par Afinitor® prenait très fréquemment du pamplemousse (jus, fruit, tisane). En effet, ces derniers sont connus pour leur inhibition du CYP3A4, ils sont donc à éviter lors du traitement afin de ne pas augmenter l'exposition plasmatique et la potentielle toxicité de ces thérapies.

Soixante-quinze pour cent des interventions sont liées à des interactions de nature médicamenteuse. Les médicaments impliqués dans les associations ont été détaillés dans la figure 38. Les anti-sécrétoires et/ou anti-acides sont les classes thérapeutiques les plus impliquées (pantoprazole Inipomp®, oméprazole Oméprazole®...) (51%), suivis des traitements cardiovasculaires (amiodarone Cordarone®) (19%), des anticoagulants (fluindione Previscan®...) (9%), des statines (atorvastatine Tahor®) (8%), etc...

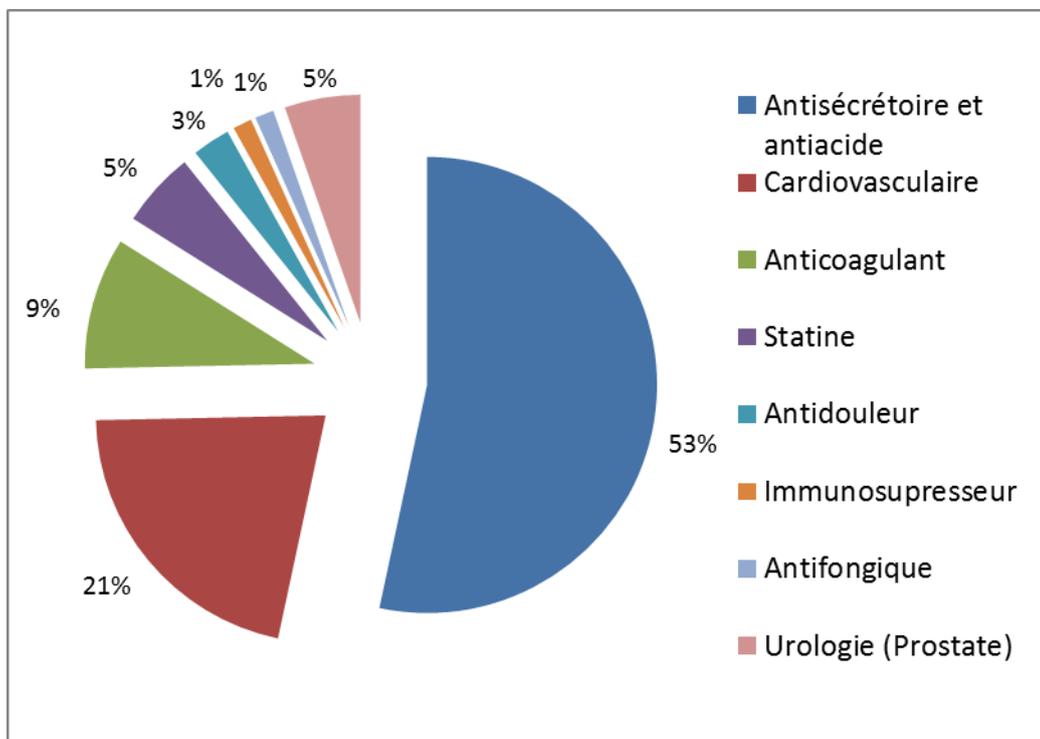


Figure 38 : Classe thérapeutique des médicaments concernés

Prenons l'exemple d'une intervention pharmaceutique chez un patient de 82 ans sous pazopanib Votrient® (thérapie ciblée orale) et ésomeprazole Inexium® (IPP). L'IPP était dispensé sans indication particulière : *a priori* le patient est sous Inexium® sans raison apparente puisqu'il ne se plaint pas de problèmes d'acidité gastrique et ignore la raison pour laquelle le traitement lui a été prescrit. À la suite de la détection de l'interaction médicamenteuses, le pharmacien a informé le médecin traitant par courrier afin qu'il puisse modifier la prescription en tenant compte du contexte clinique du patient et de l'interférence de l'IPP avec Votrient®. En effet l'administration simultanée de ces derniers tend à faire diminuer l'absorption digestive de la thérapie ciblée, et donc une diminution de son efficacité.

La seconde situation concerne un patient de 67 ans sous olaparib Lynparza® et rivaroxaban Xarelto® (anticoagulant oral). L'interaction est d'ordre pharmacocinétique liée au métabolisme : l'olaparib est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et de la P-gp alors que le rivaroxaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. Cela pourrait engendrer une augmentation de sa concentration et donc présenter un potentiel risque hémorragique. Le pharmacien a donc adressé un courrier au médecin traitant afin de l'informer et de lui demander d'être vigilant sur les signes cliniques d'hémorragies. Il lui suggère la possibilité de switcher avec un AVK de type Préviscan® afin de contrôler plus précisément l'INR et d'adapter la posologie si nécessaire, soit de faire un relai par une héparine de type HBPM.

Une mauvaise connaissance de la thérapie ciblée orale peut mettre en danger la vie du patient, notamment lorsque le profil du patient est déterminé comme « à risque » pour un médicament donné. C'est le cas d'un patient sous crizotinib Xalkori®, acébutolol Sectral® et escitalopram Seroplex®. L'interaction impliquée est de nature pharmacodynamique : il a été décrit des cas d'allongement du QT avec le Xalkori®. Son association au Seroplex® et Sectral® vise à amplifier cet effet. L'usage concomitant de médicaments allongeant l'intervalle QT nécessite d'instaurer une surveillance cardiologique importante.

Les risques d'interactions pharmacocinétiques recensés représentent 98,5 % des cas : la majorité d'entre eux sont liés à l'absorption (40,9 %) et à la métabolisation (52,3 %). En termes de proportion, ces résultats sont en adéquation avec les mécanismes des médicaments les plus impliqués lors des interventions pharmaceutiques (Figure 39).

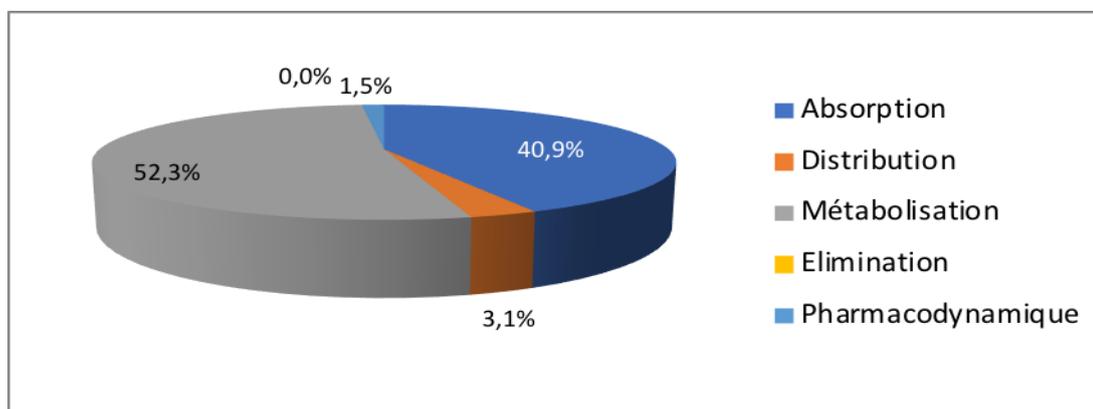


Figure 39 : Représentation des interactions médicamenteuses

L'exemple d'un patient âgé de 62 ans, sous Afinitor® et Revia®-Esperal®, pour un sevrage alcoolique est intéressant. Esperal® est un inhibiteur de multiples enzymes notamment du CYP450, d'où un risque d'interaction avec l'Afinitor® qui est substrat du CYP450. Dans ce cas, l'intervention pharmaceutique nécessite d'instaurer une surveillance clinique et biologique (bilan hépatique) renforcée de la part des professionnels de santé. D'autant plus que ce dernier est actuellement perturbé. Il est fort probable qu'il y ait une exposition élevée de l'Afinitor® et donc de sa toxicité. En raison du caractère indispensable de ces deux traitements, une demande auprès de l'oncologue a été effectuée afin de réduire la posologie d'instauration de l'Afinitor®.

3.3.3. Décision/Avis du pharmacien

Afin de pallier ces risques iatrogènes, les pharmaciens optimisent la prise en charge thérapeutique en proposant au médecin traitant différentes alternatives :

- l'arrêt des traitements (dans 36 % des cas) ;
- une information concernant les modalités d'administration (28 %) ;
- un suivi thérapeutique (18 %) ;
- une substitution des traitements (10 %) ;
- une adaptation posologique (4 %) ;
- une sensibilisation concernant l'observance (4 %).

3.3.4. Disponibilité du pharmacien

Lorsqu'un patient ne peut pas assister à la consultation pharmaceutique pour diverses raisons, il peut tout de même contacter le pharmacien pour un entretien téléphonique. Ce dernier réalise un suivi des appels entrants provenant des patients (Tableau XIX). Soixante-deux patients se sont entretenus avec le pharmacien par téléphone dont 55 % n'ont pas eu de consultation pharmaceutique. Au total, 63% des patients avaient des questions relatives aux médicaments, 32% à la phytothérapie et 5 % à l'homéopathie.

Tableau XIX : Suivi des appels entrants provenant des patients

	Type d'échange	Nombre	Pourcentage
TOTAL	Patients vus en consultation	28	45%
	Patients non vus en consultation	34	55%
		62	100%

Pour exemple, une patiente n'ayant pas pu assister à la consultation pharmaceutique a contacté le pharmacien afin de se renseigner sur la consommation de sève de bouleau bien qu'elle soit sous Palbociclib®. Etant donné qu'aucune information n'ait été trouvée dans les bases de données, il a semblé nécessaire de mettre en garde la patiente concernant un éventuel risque d'interaction.

3.4. Les freins évoqués par les pharmaciens

Des difficultés à intégrer, pratiquer et maintenir une approche éducative ont été mises en évidence par les pharmaciens.

❖ **Manque d'exhaustivité sur les bases de données**

Des outils (RCP sur le Vidal, Thériaque de l'ANSM, DDI-Predictor, HEDRIN, PubMed...) sont mis à disposition des pharmaciens afin d'augmenter la faculté de détecter les interactions médicamenteuses. Cependant ces derniers ne recensent pas toutes les interactions médicamenteuses, ils peuvent parfois conduire à des divergences, rendant ainsi l'analyse des interactions difficiles en termes de bénéfice/risque pour le patient.

❖ **Difficultés financières**

Le travail pluridisciplinaire se révèle très chronophage. En effet, la mise en place des actions éducatives pharmaceutiques requiert de nombreuses réunions au préalable afin d'appliquer les principes de l'ETP. Cependant, malgré l'investissement en temps et en énergie des pharmaciens pour les consultations pharmaceutiques, il n'existe aucun financement en contrepartie du travail effectué.

En effet, les consultations tripartites ne sont pas intégrées dans un programme d'ETP, par conséquent aucun financement par l'ARS n'est octroyé. Le manque d'incitation tarifaire pourrait être une cause menant au désinvestissement des professionnels de santé.

❖ **Difficultés logistiques et organisationnelles**

Le patient suit un ordre spécifique lors des consultations tripartites. Cette organisation est donc lourde à mettre en place afin que le patient n'ait pas à revenir ou à attendre pendant de longues heures.

❖ **Manque de ressources humaines**

Contrairement aux médecins et infirmières, les pharmaciens n'ont pas toujours de temps dédié pour les consultations pharmaceutiques. D'autre part, les effectifs sont souvent restreints ce qui limite le périmètre d'activité. Actuellement seuls 60 % des patients débutant un traitement par thérapie ciblée orale bénéficient de consultation tripartite.

4. Discussion

Cette recherche nous a permis de mettre en exergue l'implication des pharmaciens au sein des consultations pharmaceutiques visant à accompagner les patients sous thérapies ciblées orales. Présent tout au long de cette action, le pharmacien apparaît comme étant un professionnel de santé apportant une réelle plus-value, notamment au sein du Centre Jean Perrin.

Les patients sont demandeurs d'informations concernant leur traitement par anticancéreux oraux notamment sur les effets indésirables, les modalités d'administration et les interactions médicamenteuses. La majorité d'entre eux ont une perception positive

du pharmacien. Par ailleurs, les pharmaciens d'officine sont prêts à s'investir mais sont souvent inquiets en raison de leur isolement et de leur manque de formation actualisée en oncologie (138). De plus, le manque de collaboration et d'interfaçage des systèmes de prescription informatisée entre la ville et l'hôpital conduisent à sous-notifier les DRP (139). De plus, ce phénomène pourrait être accentué par le fait que le pharmacien ne contacte pas l'officine lorsque la chimiothérapie orale a déjà débuté lors de la consultation pharmaceutique. L'évolution du dossier pharmaceutique avec le DCC peut être vue comme une piste d'amélioration. En effet, le manque de coordination et de suivi favorise l'apparition des DRP. Une concertation entre pharmaciens hospitaliers et libéraux permettrait de partager des données (surface corporelle du patient, protocole de chimiothérapie, bilans médicamenteux) et des outils (fiches d'information, plans de prise ...) (140).

La sous-évaluation et/ou la sous-déclaration de ces DRP est un problème largement rapporté dans la littérature (139). Entre autres, cela est probablement dû à la méconnaissance des signes cliniques des interactions par les patients et au manque de traçabilité. Toute intervention pharmaceutique devrait faire l'objet d'un enregistrement sur une fiche d'intervention standardisée pour garantir une certaine traçabilité dans le DCC. Cette fiche comporterait les informations suivantes : l'identification du patient, le problème identifié, l'intervention réalisée, le médicament concerné par l'intervention et la famille thérapeutique ainsi que les avis émis par les pharmaciens. Ces derniers aboutissent à un arrêt du traitement, une substitution de molécule, un changement de la voie d'administration ou une adaptation posologique. Cette fiche pourrait être collective à tous les CLCC dans le but de centraliser et d'analyser au niveau national les interventions, permettant ainsi de mieux détecter et prévenir les interactions médicamenteuses.

Il apparaît que le lien ville-hôpital reste insuffisamment développé. Pourtant, la plus-value des pharmaciens de ville est clairement démontrée dans la détection et la résolution des DRP, notamment lorsque la prise en charge devient de plus en plus ambulatoire. D'autant plus que dans les deux tiers des cas, la population cible des consultations pharmaceutiques a entre 61 et 80 ans. En raison de leur comorbidité, il

consomme un nombre élevé de médicaments (en moyenne 6,4 par patient). Il s'avère que le taux d'interactions médicamenteuses est particulièrement élevé pour cette tranche d'âge (136). L'étude de Voll. MI *et al* (141) montre l'intérêt du pharmacien de ville dans la détection et la gestion des interactions médicamenteuses liées aux anticancéreux oraux pour près de 1 patient sur 5. Il est donc primordial que les dispositifs visant à sécuriser les thérapies ciblées orales s'inscrivent désormais dans une dimension ville-hôpital. Cela s'inscrit pleinement dans le 3^{ème} Plan Cancer qui prône un réel partage de connaissances et d'outils. Il va de soi qu'un modèle valide au niveau national pourrait fédérer les professionnels de santé.

Présent dans les actions éducatives, le pharmacien apparaît comme le quatrième professionnel de santé le plus investi au sein de ces dispositifs, derrière les infirmières qui constituent la catégorie la plus impliquée, les médecins qui coordonnent ces actions, et les diététiciennes. Le fonctionnement transversal entre les intervenants semble permettre de créer une complémentarité, une consolidation des liens entre les professionnels de santé mais également entre les intervenants et le patient.

Par ailleurs, l'implication du pharmacien de manière générale contribue à la sécurisation des thérapies ciblées orales, notamment en prévenant leurs iatrogénies *via* une analyse des prescriptions du patient, mais également au travers d'une activité éducative portée sur la gestion du traitement, des comportements à risques, des potentielles interactions médicamenteuses. En effet, le risque d'interactions impliquant les thérapies ciblées orales nécessite une analyse pharmaceutique approfondie, que les pharmaciens réalisent au travers d'une recherche utilisant différentes bases de données. Cependant, Schwartz et Fusier ont mis en exergue le manque d'exhaustivité de ces dernières et la présence de discordances ; seulement 25,6% des 726 interactions médicamenteuses recensées sont décrites dans le Vidal, et l'absence de conduite à tenir en cas d'interaction détectée dans 58% des cas (142). Afin de combler ces carences, l'émergence d'outils de gestion des interactions en pratique clinique se développe. Comme DDI-Predictor, site Web consacré à la prévision quantitative de l'impact d'interactions médicamenteuses impliquant les cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2. Ces lacunes doivent encourager le développement d'outils en termes de gestion des interactions médicamenteuses, afin d'apporter une aide considérable au pharmacien. Ceci permettrait un ajustement précis

des posologies de médicaments en cas d'interaction avérée, notamment pour les médicaments qui sont le plus couramment incriminés (anti-acides, anti-sécrétoires, principes actifs à visée cardiovasculaire, antidépresseurs...).

De plus, les pharmaciens sont amenés à répondre aux interrogations des patients inclus ou non dans les « consultations pharmaceutiques » concernant leurs risques d'interactions : 30 % des appels téléphoniques en provenance des patients étaient relatifs à la phytothérapie. Ils détiennent donc une responsabilité évidente dans la prévention de la toxicité et des interactions entre les MAC et les traitements ordinaires. Malgré une recherche bibliographique croisée, Pubmed et HEDRIN restent les principales bases de données utilisées en termes d'interaction avec les MAC. L'appréciation du risque d'interaction avec ces derniers représente une réelle difficulté pour une grande majorité des pharmaciens. Cela s'explique par le fait qu'il existe un manque de données dans la littérature et l'existence d'études réalisées majoritairement *in vitro*. En effet, les concentrations utilisées *in vitro* peuvent être différentes de celles utilisées par les patients (116). Malgré tout, les pharmaciens sont amenés à évaluer et à se prononcer sur le risque inhérent à cette consommation, et ce, d'autant que 35.9% des patients atteints de cancer utiliseraient une forme de MAC (112). Il est donc nécessaire de développer des études cliniques concernant la phytothérapie afin de disposer des informations fiables.

Le pharmacien a pu réaliser 222 consultations pharmaceutiques, parmi lesquelles 111 interactions médicamenteuses ont été recensées. L'efficacité et les bénéfices des consultations pharmaceutiques sont désormais reconnus, notamment dans le domaine de l'oncologie. Son essor au sein du Centre Jean Perrin est activement soutenu par le troisième Plan Cancer, et plusieurs études mettent en évidence des résultats significatifs en faveur des consultations pharmaceutiques, encourageant ainsi les établissements de santé à développer des actions participant à la structuration des soins ambulatoires (127,128,143,144). Cependant, dans les faits, un certain nombre de problèmes multidimensionnels subsistent, freinant ainsi l'évolution de ces actions. Le caractère chronophage des formalités administratives et le manque de ressources humaines engendrent une charge de travail si conséquente qu'ils constituent des freins à leur déploiement. De plus, les difficultés logistiques nécessitent d'instaurer une organisation rigoureuse qui en pratique peut être difficile à mettre en œuvre. Ces difficultés pourraient

être comblées par l'anticipation de différents paramètres tels que l'optimisation de la gestion du planning des soignants, la disponibilité des patients mais encore le suivi administratif. En effet, la prise en charge du patient lors des consultations pharmaceutiques est pluridisciplinaire (oncologue, pharmacien, infirmière) : elle nécessite donc une étroite coopération entre divers corps de métiers afin de faciliter leur management. Il ne faudrait pas se contenter de créer de nouvelles configurations pour faire « vivre » cette action mais de créer une dynamique transversale partagée par les soignants, dans le but de développer ensemble des actions éducatives pharmaceutiques adaptées et personnalisées au patient.

Cependant, le manque de financement constitue un autre frein au déploiement de cette action. En effet, n'étant pas inscrite dans un programme d'ETP, les consultations pharmaceutiques ne bénéficient d'aucun financement de l'ARS.

La principale limite de l'étude concerne son manque d'exhaustivité et de représentativité, dans la mesure où les données ont toutes été recueillies au sein du Centre Jean Perrin. Il aurait été intéressant de pouvoir comparer ces données avec d'autres établissements, afin de pouvoir évaluer le niveau d'implication et l'apport du pharmacien dans la prise en charge des interactions médicamenteuses avec les thérapies ciblées orales.

5. Conclusion

Le pharmacien permet aux patients d'acquérir des compétences afin de reconnaître les effets indésirables et les interactions médicamenteuses, les prévenir, les gérer, évaluer leur sévérité et alerter les professionnels de santé. Les démarches éducatives se multiplient pour faciliter l'acquisition de ces compétences.

Pour ce faire, des consultations pharmaceutiques sont proposées aux patients. Elles visent à optimiser la prise en charge thérapeutique par un parcours de soins personnalisé (suivi téléphonique du patient et consultations pluridisciplinaires sur le bon usage des thérapies ciblées orales) en lien avec les acteurs de premiers recours (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmière libérale) et en fonction des facteurs de risque iatrogènes propres au patient (âge, polymédication, comorbidités, fragilités psycho-sociales et environnementales). Centrées sur le patient et faisant partie intégrante de son parcours

de soins, ces démarches d'actions éducatives répondent à la demande croissante d'informations de ce dernier. D'ailleurs, les patients adhèrent plus facilement à leur traitement dès lors qu'ils sont mieux informés.

L'objectif est de permettre au patient de gérer au mieux sa maladie et ses traitements. Pour cela, un lien régulier et facilité avec les professionnels de santé est instauré. De plus, le patient reçoit des informations sur sa pathologie et ses médicaments, avec la remise de supports écrits (plaquettes d'informations). Le pharmacien permet donc aux patients de se sentir davantage en sécurité et mieux accompagnés. D'ailleurs, les consultations pharmaceutiques y contribuent largement dans la mesure où elles permettent de réduire le risque iatrogène.

CONCLUSION

Les thérapies ciblées orales ont bouleversé le parcours de soin du patient, notamment avec le développement de la prise en charge ambulatoire. En effet, le patient devient un acteur à part entière dans la gestion de sa maladie. Cependant, l'administration des thérapeutiques par voie orale nécessite une approche pluridisciplinaire basée sur une coordination transversale entre les professionnels de santé, afin de garantir l'observance du traitement. Dans ce cadre, les actions d'accompagnement des patients apparaissent comme une solution permettant d'améliorer le parcours de soins ainsi que la qualité de vie du patient.

Au travers de cette thèse, nous avons mis en exergue le rôle du pharmacien dans la prévention et la prise en charge des interactions médicamenteuses chez des patients sous thérapies ciblées orales, dans le cadre des consultations pharmaceutiques du Centre Jean Perrin. Ces dernières sont tripartites et visent à apporter une aide relative à la prise en charge médicale et thérapeutique. Notre étude tendrait à démontrer que l'implication du pharmacien permet une amélioration de la prise en charge globale du patient, en favorisant notamment l'observance thérapeutique. Ses connaissances de la physiopathologie, du traitement, mais surtout ses conseils lui permettent de jouer un rôle moteur dans l'optimisation de la gestion du traitement afin de détecter, évaluer et prévenir les interactions médicamenteuses. Ainsi le pharmacien contribue à une prise en charge personnalisée des patients.

Toutefois, ces actions d'accompagnement du patient se heurtent à des difficultés financières, organisationnelles, administratives ou encore logistiques. D'où la nécessité d'octroyer des moyens additionnels afin d'améliorer le déploiement de ces consultations pharmaceutiques indispensables à la prévention et à la détection des interactions médicamenteuses liées aux thérapies ciblées orales.

Bibliographie

1. EurekaSanté. Les interactions médicamenteuses [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/interactions-medicamenteuses.html>
2. Le Gueut D. Interactions médicamenteuses : mécanismes et analyses de cas. Le Moniteur des pharmacies ; 2017. 205 p. (Pro-officina).
3. Mathieu N. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la réalité [Thèse d'exercice]. [France] : Université de Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques ; 2008.
4. Lulluman H, Mohr K, Hein L. Atlas de poche de pharmacologie. 5^e éd. Médecine Sciences Publications ; 2016. 414 p. (Atlas de poche).
5. Jolliet P, Bourin M. Pharmacologie générale et pratique. 3^e éd. Ellipses Marketing ; 1999. 144 p. (hors collection).
6. Allain P. Les médicaments : Pharmacologie. 4^e éd. CdM Editions ; 2014. 494 p.
7. ANSM. Interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/>
8. Barriot P, Montastruc J-L. Médicaments et iatrogénèse : Le guide. Lavoisier Médecine sciences. Paris : Médecine Sciences Publications; 2015. 383 p.
9. Collège National de Pharmacologie Médicale. Risque des médicaments [Internet]. Pharmacomedicale.org. 2018 [cité 13 sept 2018]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses/118-interactions-pharmacocinetiques>
10. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-Related Problems : Their Structure and Function. DICP Ann Pharmacother. 1 nov 1990 ; 24(11) : 1093-1097.
11. Koh Y, Kutty FBM, Li SC. Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. Ther. Clin. Risk. Manag. mars 2005 ; 1(1) : 39-48.
12. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gériatrie Société. 2002 ; 25(103) : 198.
13. Bouvier V. VIDAL : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
14. Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Vol. 33. La revue Prescrire ; 2013. 576 p.

15. CNHIM. Thériaque [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
16. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2016.
17. Ranchon F, Bouret C, Charpiat B, Leboucher G. Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses administrables par voie orale. 14 avr 2009 ; 44(1) : 36,44.
18. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. Br. J. Cancer. 19 mars 2013 ; 108(5) : 1071-1078.
19. Bulsink A, Imholz ALT, Brouwers JRB, Jansman FGA. Characteristics of potential drug-related problems among oncology patients. Int. J. Clin. Pharm. juin 2013 ; 35(3) : 401-407.
20. Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Romero-Jimenez RM, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapy follow-up of key points in the safety of oral antineoplastic agents. Eur. J. Cancer Care. (Engl). mai 2017 ; 26(3).
21. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients : safety, efficiency and patient satisfaction. Int. J. Clin. Pharm. avr 2016 ; 38(2) : 280-288.
22. Bertel Venezia Y. Les thérapies ciblées orales [Internet]. CAHPP; 2016 [cité 9 janv 2018]. Disponible sur : http://www.cahpp.fr/wp-content/uploads/2016/11/onco-news-10_1016-stdc.pdf
23. Institut National Du Cancer. Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes [Internet]. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Developpement-des-anticancereux-oraux-Projections-a-court-moyen-et-long-termes>
24. Institut National Du Cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux [Internet]. 2016 [cité 8 janv 2018]. Disponible sur : <http://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>
25. Chaumard-Billotey N. Prise en charge par les anticancéreux oraux à domicile [Internet]. 2016 [cité 9 janv 2018]. Disponible sur : <http://www.centreleonberard.fr/Portals/0/Documents/Espace%20pro/Prise-en-charge-anticancereux-oraux-domicile.pdf>
26. Soria J-C, Vignot S, Massard C, Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. John Libbey Eurotext ; 2014. 532 p.
27. Richard V. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. Pharmacomedicale.org. 2017 [cité 27 févr 2018]. Disponible sur :

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>

28. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses. *Actual. Pharm.* 1 mai 2015 ; 54(546) : 57-61.
29. Hubbard SR, Till JH. Protein tyrosine kinase structure and function. *Annu. Rev. Biochem.* 2000 ; 69 : 373-398.
30. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature.* 17 mai 2001 ; (411) : 355-365.
31. Laurenty A-P, Selves J, Guimbaud R. Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique [Internet]. Association française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. [cité 9 avr 2018]. Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/biomarqueurs-des-cancers-colorectaux-utiles-en-pratique-clinique/>
32. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell. Press.* 7 janv 2000 ; 100(1) : 57-70.
33. Cohen S, Levi-Montalcini R. Current Comments. *Essays of an Information Scientist.* 27 avr 1987 ; 10(17) : 106.
34. Hubert P. Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs. *Bull. Cancer.* avr 2006 ; 93(7) : 1-8.
35. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor : from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J. Clin. Oncol.* 15 sept 2001 ; 19(18 Suppl) : 32S-40S.
36. Couderc L, Dalaine J, Duchartre Y, Makki K, Violet P-C. Les récepteurs ERBB et leurs voies de signalisation [Internet]. *Cell. Biology Promotion.* 2007 [cité 15 oct 2018]. Disponible sur : <http://www.cellbiol.net/ste/alpHERCEPTIN3.php>
37. Larbouret C, Gaborit N, Poul M-A, Pèlegri A, Chardès T. Le récepteur HER3 ou ERBB3 - La face cachée de la planète ERBB. *Med. Sci.* 1 mai 2015; 31(5) : 465-468.
38. Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am. J. Pathol.* déc 1997 ; 151(6) : 1523-1530.
39. Wikstrand CJ, Bigner DD. Prognostic applications of the Epidermal Growth Factor Receptor and its ligand, Transforming Growth Factor- α . *J. Natl. Cancer. Inst.* 1998 ; 90(11) : 799-801.
40. Valentin T, Bonnet D, Guimbaud R. Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF. *Hépatogastro & Oncol. Dig.* 1 sept 2011 ; 18(1) : 4-16.

41. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat. Rev. Cancer.* août 2008 ; 8(8) : 579-591.
42. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis. *Genes & Cancer.* déc 2011 ; 2(12) : 1097-1105.
43. Shinkaruk S, Bayle M, Lain G, Déléris G. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy. *Curr. Med. Chem.* mars 2003 ; 3(2) : 95-117.
44. Vidal. SUTENT 12,5 mg gél - Indications [Internet]. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/sutent-73973-indications.htm>
45. Demoulin J-B, Essaghir A. PDGF receptor signaling networks in normal and cancer cells. *Cytokine & Growth Factor Rev.* juin 2014 ; 25(3) : 273-283.
46. Denduluri SK, Idowu O, Wang Z, Liao Z, Yan Z, Mohammed MK, et al. Insulin-like Growth Factor (IGF) signaling in tumorigenesis and the development of cancer drug resistance. *Genes & Diseases.* 1 mars 2015 ; 2(1) : 13-25.
47. Ahmad I, Iwata T, Leung HY. Mechanisms of FGFR-mediated carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* avr 2012 ; 1823(4) : 850-860.
48. Gisselbrecht S. Les récepteurs de cytokines. *Hématologie.* 1 nov 2003 ; 9(6) : 477-483.
49. Wachsmann D, Soulas-Sprauel P, Miossec P, Webdlin D. Les communications intercellulaires : les cytokines et leur réseau [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/13255887-Chapitre-6-les-communications-intercellulaires-les-cytokines-et-leur-reseau.html>
50. Guglielmo L. Les cytokines et leurs récepteurs. [Internet]. Université de Montpellier I ; [cité 4 avr 2018]. Disponible sur : <http://docplayer.fr/1740801-Les-cytokines-et-leurs-recepteurs-laurence-guglielmi-laurence-guglielmi-univ-montp1-frli.html>
51. Warren S. A. Suppressors Of Cytokine Signalling (SOCS) in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* juin 2002 ; 2(6) : 410-416.
52. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK–STAT signalling in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* nov 2003 ; 3(11) : 900-911.
53. Allen-Petersen B, Sears R. RAS and MYC : Co-conspirators in Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2017 [cité 20 sept 2018]. Disponible sur : <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/ras/ras-central/blog/2017/myc-ras>
54. Beurel E, Grieco SF, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) : regulation, actions and diseases. *Pharmacol. Ther.* avr 2015 ; 148 : 114-131.
55. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 28 juin 2012 ; 486(7404) : 532-536.
56. Chantal Dreyer, Eric Raymond, Sandrine Faivre. La voie de signalisation

- PI3K/AKT/mTOR. Cancéro. Dig. sept 2009 ; 1(3) : 187-189.
57. Majchrzak A, Witkowska M, Smolewski P. Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in diffuse large B-cell lymphoma : current knowledge and clinical significance. Mol. Basel. Switz. 11 sept 2014 ; 19(9) : 14304-14315.
 58. Cornillon J, Campos L, Guyotat D. Focal adhesion kinase (FAK), une protéine aux fonctions multiples. Med. Sci. 1 juin 2003 ; 19(6-7) : 743-752.
 59. Kölsch V, Charest PG, Firtel RA. The regulation of cell motility and chemotaxis by phospholipid signaling. J. Cell. Sci. 1 mars 2008 ; 121(5) : 551-559.
 60. Jaspard E. Biochimie régulation métabolique [Internet]. 2011 [cité 21 sept 2018]. Disponible sur : <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/6ModuleS5BG2/2Enonce.htm>
 61. Cave H, Campos A, Jenvrin A. Signalisation : mécanismes moléculaires de la transduction des signaux. [Internet]. 2012 [cité 19 nov 2018]. Disponible sur : http://l2bichat2012-2013.weebly.com/uploads/1/3/9/0/13905422/roneo_cours_2_signalisation.pdf
 62. Jabrani A. Régulation de la voie Hedgehog : étude structurale et fonctionnelle de protéines de signalisation [Thèse d'exercice]. [Paris] : Université Paris-Sud 11 ; 2012.
 63. Gupta S, Takebe N, LoRusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. Ther. Adv. Med. Oncol. juill 2010 ; 2(4) : 237-250.
 64. LaRue H, Simoneau M, Aboukassim T, Lemieux P, Girard J, Hamed S, et al. La voie de signalisation PATCHED/Sonic Hedgehog dans le cancer superficiel de la vessie. Med. Sci. oct 2003 ; 19(10) : 920-925.
 65. Malard F, Mohty M. Inhibiteurs du protéasome dans le myélome multiple. Hématologie. 1 nov 2015 ; 21(6) : 326-332.
 66. Rios J, Puhalla S. PARP Inhibitors in Breast Cancer : BRCA and beyond. Oncol. J. oct 2011 ; 25(11) : 1014-1025.
 67. Ricci J-E. Rôle de la tyrosine kinase p59Fyn et des protéines du choc thermique, dans l'apoptose induite par l'engagement des récepteurs de mort cellulaire et du récepteur T [Thèse d'exercice] Université de Nice ; 2000.
 68. Jäättelä M. Escaping cell death : survival proteins in cancer. Exp. Cell. Res. 10 avr 1999 ; 248(1) : 30-43.
 69. Arrigo A-P. Chaperons moléculaires et repliement des protéines : l'exemple de certaines protéines de choc thermique. Med. Sci. 1 juin 2005 ; 21(6-7) : 619-625.
 70. Kerboeuf D, Le Vern Y. L'apoptose [Internet]. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/1150385/>
 71. Zou H, Li Y, Liu X, Wang X. An APAF-1-Cytochrome C : Multimeric complex is a functional apoptosome that activates Procaspase-9. J. Biol. Chem. 23 avr 1999 ;

274(17) : 11549-11556.

72. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* janv 1997 ; 15(1) : 110-115.
73. Fallowfield L, Atkins L, Catt S, Cox A, Coxon C, Langridge C, et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets : results from a study of women with breast cancer. *Ann. of Oncol.* févr 2006 ; 17(2) : 205-210.
74. Cuquel A., Loreznzo S. Mise en place d'une consultation pharmaceutique pour les patients sous chimiothérapie par voie orale : intérêts et premiers résultats [Internet]. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/12013491/>
75. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 [Internet]. [cité 3 janv 2018]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
76. Institut National Du Cancer. La chimiothérapie orale du cancer en 2014 [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-chimiotherapie-orale-du-cancer-en-2014>
77. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur : http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
78. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen : a lesson for oncologists. *Cancer.* 1 mars 2007 ; 109(5) : 832-839.
79. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *Cancer J. Clin.* févr 2009 ; 59(1) : 56-66.
80. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations : a quantitative review of 50 years of research. *Med. Care.* mars 2004 ; 42(3) : 200-209.
81. Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin J-P, Guastalla JP, Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy : results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *Eur. J. Cancer Care.* juill 2011 ; 20(4) : 520-527.
82. Levêque D, Duval C, Poulat C, Palas B, El Aatmani A, Dory A, et al. Mécanismes des interactions pharmacocinétiques impliquant les agents anticancéreux oraux. *Bull. Cancer.* 1 janv 2015 ; 102(1) : 65-72.
83. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two targeted therapies. *Eur. J. Cancer.* août 2014 ; 50(12) : 2020-2036.

84. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer : results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* juill 2010 ; 66(2) : 357-371.
85. Von Mehren M, Widmer N. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) : an emerging role for drug blood level testing? *Cancer Treat. Rev.* juin 2011 ; 37(4) : 291-299.
86. Massard C, Patard J, Hermine O, Ravaud A. Management of side effects of targeted therapies in renal cancer iatrogenic side effects. *Bull. Cancer.* 2011 ; (98) : 79-94.
87. Eisen T, Sternberg CN, Robert C, Mulders P, Pyle L, Zbinden S, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma : review of adverse event management strategies. *J. Natl. Cancer Inst.* 18 janv 2012 ; 104(2) : 93-113.
88. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma : follow-up of patients from phase III TARGET. *Eur. J. Cancer.* sept 2010 ; 46(13) : 2432-2440.
89. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1 août 2009 ; 27(22) : 3584-3590.
90. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 11 janv 2007 ; 356(2) : 115-124.
91. Roigas J. Clinical Management of Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol. Suppl.* 1 sept 2008 ; 7(9) : 593-600.
92. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann. Oncol.* nov 2008 ; 19(11) : 1955-1961.
93. King CR. Multitargeted agents for therapeutically challenging tumor : an introduction for oncology nurses. *Oncol. Nurs. Soc. News.* 2006 ; 21(8 Suppl) : 57-58.
94. Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A, Koldenhof J, Chrysou M, Boers-Doets C, et al. Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma : recommendations from a European nursing task group. *Eur. J. Oncol. Nurs.* avr 2012 ; 16(2) : 172-184.
95. O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. *Clin Colorectal Cancer.* mars 2005 ; 4(6) : 375-381.
96. Andrew IM, Waterfield K, Hildreth AJ, Kirkpatrick G, Hawkins C. Quantifying the impact of standardized assessment and symptom management tools on symptoms

- associated with cancer-induced anorexia cachexia syndrome. *Palliat. Med.* déc 2009 ; 23(8) : 680-688.
97. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev.* juill 2014 ; 28(3) : 126-133.
 98. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J. Clin. Oncol.* 10 oct 2009 ; 27(29) : 4865-4873.
 99. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1 août 2010 ; 182(3) : 396-403.
 100. Porta C, Osanto S, Ravaud A, Climent M-A, Vaishampayan U, White DA, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with cancer. *Eur. J. Cancer.* juin 2011 ; 47(9) : 1287-1298.
 101. Hammond L, Marsden E, O'Hanlon N, King F, Henman MC, Keane C. Identification of risks associated with the prescribing and dispensing of oral anticancer medicines in Ireland. *Int. J. Clin. Pharm.* déc 2012 ; 34(6) : 893-901.
 102. Kruse V, Somers A, Van Bortel L, De Both A, Van Belle S, Rottey S. Sunitinib for metastatic renal cell cancer patients : observational study highlighting the risk of important drug-drug interactions. *J. Clin. Pharm. Ther.* juin 2014 ; 39(3) : 259-265.
 103. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, Noé G, Boudou-Rouquette P, Vidal M, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1 janv 2014 ; 89(1) : 179-196.
 104. Klümper H-J, Samer CF, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gurney H. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* juin 2011 ; 37(4) : 251-260.
 105. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs : is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy ? *Clin. Pharmacol. Ther.* août 2012 ; 92(2) : 203-213.
 106. Zürcher J-P, Waeber G, Schlaepfer J, Pasquier M. Le QT long acquis. *Rev. Médicale Suisse.* 2013 ; 9(395) : 1538-1542.
 107. Shah R-R, Morganroth J, Shah D-R. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors : with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf.* mai 2013 ; 36(5) : 295-316.
 108. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome : implications for patient care. *Am. Heart J.* juin 1986 ; 111(6) : 1088-1093.

109. Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer : a systematic review. *Cancer*. 15 août 1998 ; 83(4) : 777-782.
110. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot JL, Lobstein A, Rubinstein I, et al. Complementary and alternative medicines taken by cancer patients. *Bull. Cancer*. mai 2007 ; 94(5) : 483-488.
111. Girard A. La place du pharmacien dans le conseil en phytothérapie [Thèse d'exercice]. [France] : Université de bordeaux. UFR des Sciences pharmaceutiques ; 2018.
112. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients : a European survey. *Ann. Oncol.* avr 2005 ; 16(4) : 655-663.
113. Gautier S, Béné J, Auffret M, Caron J. Interactions entre pamplemousse et médicaments. *Phytothérapie*. 1 avr 2014 ; 12(2) : 98-104.
114. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Herb-drug interactions in oncology : focus on mechanisms of induction. *The Oncologist*. août 2006 ; 11(7) : 742-752.
115. Yin OQP, Gallagher N, Li A, Zhou W, Harrell R, Schran H. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J. Clin. Pharmacol.* févr 2010 ; 50(2) : 188-194.
116. Petitet F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament : une revue de l'importance clinique. *Phytothérapie*. 1 juin 2012 ; 10(3) : 170-182.
117. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bull. Cancer*. mai 2013 ; 100(5) : 485-495.
118. Goey AKL, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JHM, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat. Rev.* nov 2013 ; 39(7) : 773-783.
119. Institut National Du Cancer. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs [Internet]. [cité 14 déc 2017]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
120. Foroni L. Présentation de l'OMÉDIT Auvergne-Rhône-Alpes [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur : <http://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/presentation-de-lomedit-auvergne-rhone-alpes>
121. Unicancer. Quelle prise en charge des cancers en 2020 ? [Internet]. [cité 17 mai 2018]. Disponible sur : <http://www.unicancer.fr/patients/quelle-prise-charge-cancers-2020>
122. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique : recommandations de l'éducation thérapeutique du patient, définition, finalités et organisation. [Internet].

[cité 20 déc 2017]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp

123. Haute Autorité de Santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. [cité 20 déc 2017]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601290/en/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques%3Fportal%3Dr_1482172
124. La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Arrêté du 14 janvier 2015 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation et de leur renouvellement et modifiant l'arrêté du 2 août 2010 modifié relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient [Internet]. janv 23, 2015 p. 1009. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/1/14/AFSP1501146A/jo/texte>
125. Haute Autorité de Santé. Mise en œuvre de l'éducation thérapeutique [Internet]. 2015 [cité 29 déc 2017]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/mise_en_oeuvre_education_therapeutique_fiche_technique_2013_01_31.pdf
126. Assemblée nationale, Sénat. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.
127. Johnson J. The effects of a patient education course on persons with a chronic illness. *Cancer Nurs.* avr 1982 ; 5(2) : 117.
128. Diekmann JM. An Evaluation of selected "I Can Cope" programs by registered participants. *Cancer Nurs.* oct 1988 ; 11(5) : 274-282.
129. Todd K, Roberts S, Black C. The Living with Cancer Education Programme : development of an Australian education and support programme for cancer patients and their family and friends. *Eur. J. Cancer Care.* déc 2002 ; 11(4) : 271-279.
130. Grahn G, Danielson M, Ulander K. Learning to live with cancer in European countries. *Cancer Nurs.* févr 1999 ; 22(1) : 79-84.
131. Bruchon-Schweitzer M. Le coping et les stratégies d'ajustement face au stress. *Concepts Stress Coping.* déc 2001 ; (67) : 68-83.
132. Grahn G. Coping with the cancer experience : developing an education and support programme for cancer patients and their significant others. *Eur. J. Cancer Care.* 5(3) : 176-181.
133. Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients : a single-centre experience. *Int. J. Clin. Pharm.* déc 2014 ; 36(6) : 1251-1259.

134. Iihara H, Ishihara M, Matsuura K, Kurahashi S, Takahashi T, Kawaguchi Y, et al. Pharmacists contribute to the improved efficiency of medical practices in the outpatient cancer chemotherapy clinic. *J. Eval. Clin. Pract.* août 2012 ; 18(4) : 753-760.
135. Valgus J, Jarr S, Schwartz R, Rice M, Bernard SA. Pharmacist-led, interdisciplinary model for delivery of supportive care in the ambulatory cancer clinic setting. *J. Oncol. Pract.* nov 2010 ; 6(6) : e1-e4.
136. Yeoh TT, Tay XY, Si P, Chew L. Drug-related problems in elderly patients with cancer receiving outpatient chemotherapy. *J. Geriatr. Oncol.* juill 2015 ; 6(4) : 280-287.
137. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J. Clin. Oncol.* 1 mai 2015 ; 33(13) : 1453-1459.
138. Benguigui S, Bardin C, Borja-Prats C, Conort O, Daouphars M, Goldwasser F, et al. Chimiothérapies orales en officine : Quelles sont les attentes du patient ? Quels sont les besoins des pharmaciens ? Comment évoluer ? 10^{èmes} Journées de la Société Française de Pharmacie Oncologique ; 2015 oct 14 ; Nantes.
139. Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment : oral chemotherapy. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1 mai 2007 ; 64(9 Supplement 5) : s4-s7.
140. Périchou J, Ranchon F, Carpentier I, Schwiertz V, Vantard N, Gourc-Berthod C, et al. Cancer patients' medication knowledge : what about oral immunomodulatory drugs to treat myeloma? 10^{èmes} Journées de la Société Française de Pharmacie Oncologique ; 2015 oct 14 ; Nantes.
141. Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug-drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm. World Sci.* oct 2010 ; 32(5) : 575-580.
142. Schwiertz V, Bertin C, Henry A, Charpiat B. Estimation du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses concernant les médicaments anticancéreux. *Bull. Cancer.* mai 2007 ; 94(5) : 477-482.
143. Grahn G, Johnson J. Learning to cope and living with cancer. Learning-needs assessment in cancer patient education. *Scand. J. Caring Sci.* 1990 ; 4(4) : 173-181.
144. Todd K, Roberts S, Black C. The Living with Cancer Education Programme. Development of an Australian education and support programme for cancer patients and their family and friends. *Eur. J. Cancer Care.* déc 2002 ; 11(4) : 271-279.

Annexes

ANNEXE I : Fiche d'informations du Patient



FICHE RECAPITULATIVE « CONSULTATION PHARMACEUTIQUE »

PATIENT

NOM / Prénom :

Age :

Date de naissance :

Pathologie traitée :

Traitement anticancéreux per os :

Traitement anticancéreux per os déjà instauré lors de la consultation : OUI NON

Si oui, depuis combien de temps :

ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

Date :

J'ai vu ce jour né(e) le pour une consultation pharmaceutique dans le cadre de la prescription de.....

Antécédents : pa

Histoire de la maladie :

Traitement habituel

Je l'interroge sur les traitements qu'il prend au long cours afin de m'assurer de l'absence d'interaction médicamenteuse :

Automédication OUI

NON

Je m'assure que Me..... ne prenne pas d'autres traitements sans avis médical, même à base de phytothérapie.

Je lui conseille de bien informer tout professionnel de santé de son traitement et l'informe également sur le risque d'interactions avec

Interaction médicamenteuse OUI

NON

Traitement anticancéreux

Nous voyons ensemble les modalités d'administration de: un traitement continu à raison de (posologie).

Nous en profitons pour revoir les réflexes à avoir en cas d'oubli de prise (*attendre la prochaine prise sans doubler la dose*) ou en cas de vomissements (*ne pas reprendre la dose, attendre la prochaine prise sans la doubler*)



FICHE RECAPITULATIVE « CONSULTATION PHARMACEUTIQUE »

Effets indésirables évoqués

J'évoque avec elle les effets indésirables pouvant survenir au cours de son traitement afin de mieux les prendre en charge :

-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

EVALUATION DES ACQUIS APRES PROGRAMME EDUCATIF

J'évalue les acquis de Me à gérer son traitement grâce à un jeu de cartes qui au travers de questions vrai ou faux permet de tester la compréhension des consignes de sécurité.

Connaissances des modalités de prise du traitement	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> A REVOIR
Connaissance du comportement en cas d'oubli de prise	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> A REVOIR
Connaissance du comportement en cas de vomissement après une prise	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> A REVOIR
Connaissance des effets indésirables et de leurs modalités de prévention	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> A REVOIR

CONTACTS

Pharmacie de ville		
Pharmacie Centre Jean Perrin	Dr Régine CHEVRIER	04 73 27 81 54 (secrétariat) 04 73 27 82 07 (ligne directe internes) Regine.CHEVRIER@clemont.unicancer.fr

ANNEXE II : Fiche d'information patient

FICHE INFORMATION PATIENT

Recommandations générales

● GROSSESSE – ALLAITEMENT

Avant tout traitement, prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Une méthode contraceptive efficace doit être instaurée.

● VACCINATIONS

Les vaccinations peuvent être possibles dans certains cas. Parlez-en à votre médecin.

● BILANS SANGUINS

Des bilans sanguins destinés à suivre la tolérance et l'efficacité de votre traitement seront réalisés avant et au cours de celui-ci.

● HYGIENE DE VIE

Il est important de respecter une bonne hygiène de vie au cours d'un traitement anti-cancéreux :

- Si vous fumez, parlez-en à votre médecin, il peut vous aider à arrêter : le tabac peut aggraver des petites ulcérations buccales, ce qui sera douloureux et source éventuelle d'infections.
- Evitez de boire de l'alcool, le jour du traitement et quelques jours après ; l'alcool peut également aggraver des ulcérations buccales.
- Protégez-vous des rayons du soleil : évitez de vous exposer, utilisez un écran total.
- Les médicaments sont éliminés pendant plusieurs jours dans les urines et les selles. Il est important de bien nettoyer les toilettes après utilisation.

● MÉDICAMENTS ASSOCIÉS

Ne prenez pas de médicament, même délivré sans ordonnance (comme l'aspirine ou le paracétamol) sans en parler avec votre médecin.

Pendant votre traitement, certains médicaments vous seront administrés pour éviter les effets secondaires. Informez votre médecin des traitements que vous prenez habituellement car certains peuvent interagir avec l'Everolimus, notamment certains antifongiques, certains antiépileptiques, certains antibiotiques (Erythromycine, Clarithromycine), corticostéroïdes, Diltiazem, Vérapamil... Le pamplemousse doit également être évité sous toutes ses formes (fruit, jus) ainsi que le Millepertuis ou herbe de la Saint Jean.

● AUTRES REMARQUES

Indiquez à votre médecin si vous souffrez de troubles du foie

Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Protocole AFINITOR

**Vous allez suivre un traitement
par thérapie ciblée selon le protocole
AFINITOR® (Everolimus)**

Ce médicament sera pris par voie orale,
à raison d'un comprimé une fois par jour,
de préférence à la même heure chaque jour.



Ce document a été élaboré par
le groupe pharmaceutique du réseau Oncalvergne et validé par le conseil scientifique.
Ce document d'information n'a aucune valeur contractuelle.
Malgré le soin apporté à la rédaction de ces fiches, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser
et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Le réseau Oncalvergne, réseau régional de cancérologie en Auvergne a pour mission de favoriser l'homogénéité de la prise en charge des cancers dans la région en mettant à disposition des professionnels de santé des outils concernant les bonnes pratiques, la communication et la formation. Il doit également mettre en œuvre des actions d'information à destination du public.

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES EVENTUELS ?

Protocole AFINITOR

FRÉQUENCE	PRÉVENTION	QUE FAIRE ?
<p>Fréquents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stomatite, muçite : aphtes, ulcérations dans la bouche ou sur les lèvres. • Sécheresse cutanée, éruption cutanée, prurit. • Nausées, vomissements, manque d'appétit. • Augmentation de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides. • Oedème des membres. • Dyspnée (difficultés respiratoires), toux, atteinte pulmonaire non infectieuse. • Fatigue. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se brosser régulièrement les dents avec une brosse à dents souple et éviter les dentifrices mentholés. Eviter les aliments trop chauds, épicés, acides, l'alcool et le tabac. • Se protéger du soleil : ne pas s'exposer et utiliser un écran total. Appliquer une crème hydratante. • Prendre les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements, manger lentement et fractionner les repas. Prendre plusieurs petites collations par jour et boire beaucoup. • Un dosage sera réalisé avant et au cours de votre traitement. • Anticiper les moments de fatigue et prévoir des moments de repos. Se fixer des priorités. 	<ul style="list-style-type: none"> • Faire systématiquement les bains de bouche prescrits (BICARBONATE seul, sans adjonction d'autres produits). Si les ulcérations s'aggravent, prévenir le médecin qui pourra prescrire un traitement adapté (séances de laser basse énergie). • En parler au médecin. • Si les vomissements ont lieu moins de une heure après la prise des comprimés (sauf Lyoc), renouveler la prise. Si les vomissements persistent, prévenir le médecin. Privilégier les aliments à fort pouvoir calorique. Demander les conseils d'une diététicienne. • Des traitements adéquats pourront être prescrits si nécessaire. • En parler au médecin. • Prévenir rapidement le médecin. • Le signaler au médecin.
<p>Moins fréquents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées. • Douleurs du dos, des articulations. • Epistaxis, saignement de nez. • Sécheresse buccale, douleurs abdominales. • Syndrome main-pied, altération des ongles. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eviter les aliments épicés et frits. Limiter la consommation de boisson contenant de la caféine. • Boire suffisamment. • Eviter toute exposition des mains et des pieds à la chaleur, et toute compression des extrémités. Utiliser un savon doux et une crème hydratante neutre sans parfum. Se couper les ongles courts. 	<ul style="list-style-type: none"> • Boire beaucoup d'eau (minimum 2 litres par jour). Si les diarrhées persistent plus de 48 h, prévenir le médecin. • Ces phénomènes disparaissent souvent à l'arrêt du traitement mais peuvent également persister en s'atténuant dans le temps. • Le signaler au médecin. • Le signaler au médecin. • En parler au médecin ou à l'infirmière.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

ANNEXE III : Fiche d'information professionnels de santé

RECOMMANDATIONS GENERALES

GROSSESSE - ALLAITEMENT

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

BILANS SANGUINS

NFS à réaliser régulièrement. Contacter le médecin en cas de fièvre supérieure à 38°C. Surveillance glycémique, du bilan lipidique (cholestérol et triglycérides), hépatique, et de la fonction rénale.

HYGIENE DE VIE

Il est important de respecter une bonne hygiène de vie au cours d'un traitement anti-cancéreux :

- Eviter le tabac et l'alcool. Ces derniers peuvent aggraver les ulcérations buccales.
- Maintenir une activité physique autant que possible.
- Eviter les expositions au soleil, utiliser un écran total.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (retrouvées dans le RCP)

L'Everolimus est un substrat du CYP3A4 et inhibiteur modéré de la glycoprotéine 6. In vitro, l'everolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6.

INHIBITEURS CYP 3A4	INDUCTEURS CYP 3A4
Pampleousse et son jus Amiodarone, quinidine, nicardipine Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéases	Anticonvulsivants Anti-infectieux Griseofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

Vaccins vivants : à éviter pendant le traitement par AFINITOR®

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

AUTRES REMARQUES

En cas d'oubli : Ne pas prendre la dose manquée. Noter l'oubli. Prendre la prochaine dose du lendemain normalement.

En cas de vomissement après la prise d'AFINITOR® : Ne pas répéter l'administration de cette dose. Noter l'incident.

Version Novembre 2015

FICHE INFORMATION PROFESSIONNELS DE SANTE

Protocole AFINITOR (Everolimus)

L'Everolimus est une thérapie ciblée, il inhibe de manière sélective la voie de signalisation mTOR.

Indications :

- Cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.
- Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résecables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez les adultes.
- Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

Modalités de prises : Médicament à prendre par voie orale une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour, pendant ou en dehors des repas.

Posologie : La posologie usuelle est de 10 mg une fois par jour.



Ce document a été élaboré par

le groupe pharmaciens du réseau Oncocauvergne et validé par le conseil scientifique.

Il répond à l'obligation d'information des patients (articles L5126-5 et R5015-48 du Code de Santé Publique). Malgré le soin apporté à la rédaction de ces fiches, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Le réseau Oncocauvergne, réseau régional de cancérologie en Auvergne a pour mission de favoriser l'homogénéité de la prise en charge des cancers dans la région en mettant à disposition des professionnels de santé des outils concernant les bonnes pratiques, la communication et la formation. Il doit également mettre en œuvre des actions d'information à destination du public.

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES EVENTUELS ?

Fréquence	Prévention	Que faire ?
Fréquents - Stomatite, mucite - Cutanés : rash, prurit, sécheresse cutanée, - Nausées, vomissements - Œdèmes des membres - Dyspnée, toux, pneumopathie interstitielle non infectieuse	- Maintenir une bonne hygiène buccale, utiliser une brosse à dents souple. Eviter les dentifrices mentholés ainsi que les aliments trop chauds, épicés, acides, l'alcool et le tabac. - Eviter toute exposition au soleil, utiliser un écran total. Appliquer régulièrement de la crème hydratante. Eviter de rester debout trop longtemps, ainsi que le port de vêtements et chaussures trop serrés. Se couper les ongles courts. - Fractionner les repas, boire beaucoup d'eau.	- Faire les bains de bouches prescrits par le médecin, sans alcool. Alerter le médecin si présence d'ulcérations douloureuses. - Alerter le médecin en cas de gêne importante, ou rendant difficiles des activités de la vie quotidienne. - Prendre les médicaments antiémétiques prescrits par le médecin. Si les vomissements surviennent moins d'une heure après la prise des comprimés antiémétiques (sauf lyc), renouveler la prise. Alerter le médecin en cas de vomissements persistants. - Alerter le médecin - Alerter l'oncologue référent si survenue d'une toux, dyspnée, avec ou sans fièvre.
Moins fréquents - Diarrhées - Arthralgies - Epistaxis	- Eviter les aliments épicés et frits. Limiter la consommation de boisson contenant de la caféine. Boire beaucoup d'eau (au moins 2L/jour).	- Prendre les anti-diarrhéiques prescrits par le médecin. Prévenir le médecin si les diarrhées persistent plus de 48h. - Souvent réversibles à l'arrêt du traitement mais peuvent persister en s'atténuant dans le temps. - Contacter le médecin.

Ces effets indésirables ne sont pas systématiques, il est nécessaire d'être rassurant avec les patients

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la
Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans

Les préceptes de mon art et de leur

Témoigner ma reconnaissance en

Restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé

Publique, ma profession avec

Conscience et de respecter non

Seulement la législation en

Vigueur, mais aussi les règles de

L'honneur, de la probité et du

Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité

Et mes devoirs envers le malade

Et sa dignité humaine ; en aucun

Cas, je ne consentirai à utiliser

Mes connaissances et mon état pour

Corrompre les mœurs et favoriser

Des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur

Estime si je suis fidèle à mes

Promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et

Méprisé de mes confrères si j'y

Manque.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN ONCOLOGIE : APPORT DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS TRAITÉS PAR DES THÉRAPIES CIBLÉES ORALES.

Résumé :

Les thérapies ciblées orales contribuent à la mise en place d'un nouveau parcours de soin. En raison de la marge thérapeutique étroite de ces anticancéreux, les patients sont exposés à des risques iatrogènes importants dont les interactions médicamenteuses. Cela représente un enjeu de santé publique nécessitant l'implication du pharmacien.

L'auteur a analysé les résultats des pratiques du pharmacien en matière d'accompagnement du patient sous thérapie ciblée orale au sein du Centre Jean Perrin. L'objectif était d'évaluer l'implication du pharmacien dans la détection et la prévention des interactions médicamenteuses. Pour ce faire, le pharmacien participe aux consultations tripartites dans lequel il réalise une consultation pharmaceutique. Au travers de son analyse pharmaceutique, son entretien avec le patient et l'instauration du lien ville-hôpital, il œuvre pour la prévention des interactions médicamenteuses, l'efficacité et la sécurité des thérapeutiques. Sur un total de 222 consultations, 111 interventions pharmaceutiques ont été recensées. Parmi les interactions détectables, 75% concernent des médicaments, 14% l'alimentation et 11% les médecines alternatives et complémentaires. Lors de la mise en évidence d'interactions médicamenteuses, le pharmacien proposera au médecin traitant différentes alternatives : l'arrêt du traitement, une adaptation posologique, un suivi ou une alternative thérapeutique, une information concernant les modalités d'administration...

Notre étude met en évidence le rôle essentiel dans la détection et la prévention des interactions médicamenteuses.

Mots-clés :

- Interactions médicamenteuses
- Thérapies ciblées orales
- Anticancéreux oraux
- Consultation pharmaceutique