



**HAL**  
open science

## L'accompagnement des patients traités par chimiothérapies orales à l'officine

Nellie Géraldine Laurence Lartigue

► **To cite this version:**

Nellie Géraldine Laurence Lartigue. L'accompagnement des patients traités par chimiothérapies orales à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03244248

**HAL Id: dumas-03244248**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03244248>**

Submitted on 1 Jun 2021

**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.

**U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2021

Thèse n°48

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par LARTIGUE, Nellie Géraldine Laurence

Née le 30 décembre 1995 à Pessac

Le 6 mai 2021

**L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS TRAITES PAR  
CHIMIOThERAPIES ORALES A L'OFFICINE**

Sous la direction de Julie DUPIOT

Membres du jury :

Mme AULOIS-GRIOT, Marine  
Mme DUPIOT, Julie  
Mme HORSEY, Karine

Président  
Directeur de thèse  
Membre

## **Remerciements**

**A Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT,**  
*Professeur de Droit et Économie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux*  
*Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université*

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

**A Madame le Docteur Julie DUPIOT,**  
*Docteur en Pharmacie*

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir guidée tout au long de ce travail.  
Merci pour tous vos conseils, votre patience et votre disponibilité.

**A Madame le Docteur Karine HORSEY,**  
*Docteur en Pharmacie*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury mais surtout merci pour ta gentillesse et tes précieux conseils durant tous ces mois passés ensemble à la pharmacie.

### **A mes parents,**

Papa, maman, merci de m'avoir permis de faire ces études dans les meilleures conditions possibles. On le sait tous, mon envie de devenir pharmacien remonte au temps où je rangeais les boîtes de médicaments dans l'armoire à pharmacie.

Merci pour vos encouragements, votre soutien constant et votre dévouement. Je ne saurais suffisamment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

### **A ma sœur Julie,**

Qui vole maintenant de ses propres ailes mais qui restera à jamais « ma petite sœur ».

Merci pour tous ces moments passés ensemble, pour tous ces fous rires. Je sais qu'on pourra toujours compter l'une sur l'autre.

### **A Maxime,**

Merci pour tes encouragements, ta patience et ton soutien sans faille durant toutes ces années. Merci pour ta présence, tes attentions quotidiennes et ton amour.

### **A ma famille,**

Grands-parents, oncles et tantes, cousins et cousines, merci pour votre gentillesse et pour tous ces moments partagés.

### **A ma belle-famille,**

Merci pour votre accueil et votre générosité.

## **A mes amis,**

A Morgane, mon binôme de TP qui a une place à part. Merci pour tous ces moments passés ensemble, ces goûters, ces séances de yoga et même pour ces heures bloquées dans la neige et le froid. Merci pour ton soutien et pour notre complicité.

Aux membres de la Team BU : Audrey, Marion, Maëlle, Charlotte, Camille, Arthur, Juliette et Baptiste. Merci pour votre présence tout au long de ces études. J'espère que nous continuerons à partager d'autres belles choses ensemble.

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais avec qui j'ai pu partager de très bons moments.

## **Aux pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé,**

A l'équipe de la Pharmacie Dassié (Mimizan), qui m'a fait découvrir ce beau métier.

A l'équipe de la Pharmacie Nadau (Parentis-en-Born), qui m'a accueillie pour le stage de troisième année.

A l'équipe de la Pharmacie Dutour (Pontenx-les-Forges), pour m'avoir permis de travailler à leur côté pendant plusieurs années.

A l'équipe de Ma Pharmacie Caudéran (Bordeaux), pour m'avoir accompagnée et formée durant le stage de sixième année. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>15</b>
<b>Partie 1 : Le cancer - généralités</b> .....	<b>16</b>
<b>I. Définition</b> .....	<b>16</b>
<b>II. Épidémiologie</b> .....	<b>17</b>
<b>A. Prévalence</b> .....	<b>17</b>
<b>B. Incidence</b> .....	<b>17</b>
<b>C. Mortalité</b> .....	<b>18</b>
<b>D. Taux de survie</b> .....	<b>18</b>
<b>III. Historique des traitements</b> .....	<b>18</b>
<b>A. La chirurgie</b> .....	<b>18</b>
<b>B. La radiothérapie</b> .....	<b>19</b>
<b>C. La chimiothérapie</b> .....	<b>21</b>
<b>D. L'hormonothérapie</b> .....	<b>23</b>
<b>E. Les thérapies ciblées</b> .....	<b>24</b>
<b>F. La radiologie interventionnelle</b> .....	<b>25</b>
<b>IV. Le parcours de soins des patients atteints de cancer</b> .....	<b>25</b>
<b>A. Les Plans Cancer</b> .....	<b>25</b>
1. Plan Cancer 2003-2007.....	25
2. Plan Cancer 2009-2013.....	26
3. Plan Cancer 2014-2019.....	27
<b>B. Le parcours de soins des patients</b> .....	<b>29</b>
1. Le dispositif d'annonce.....	29
2. Les traitements du cancer.....	31
3. Les soins de support.....	33
<b>Partie 2 : Les chimiothérapies orales</b> .....	<b>35</b>
<b>I. La voie orale</b> .....	<b>35</b>
<b>A. La place de la voie orale</b> .....	<b>35</b>
<b>B. Les avantages de la voie orale</b> .....	<b>36</b>
1. Amélioration de la qualité de vie.....	36
2. Efficacité comparable à la voie intraveineuse .....	37
3. Avantages économiques.....	38
<b>C. Les inconvénients de la voie orale</b> .....	<b>38</b>
1. Banalisation du traitement.....	39
2. Problème d'observance.....	39
3. Variations de la biodisponibilité.....	40
4. Règles d'hygiène et de sécurité .....	41
<b>II. Les chimiothérapies orales disponibles à l'officine</b> .....	<b>41</b>
<b>A. Les cytotoxiques</b> .....	<b>42</b>
1. Les alkylants .....	43

2.	Les antimétabolites .....	45
a.	<i>Les antifoliques</i> .....	45
b.	<i>Les antipuriques</i> .....	45
c.	<i>Les antipyrimidiques</i> .....	46
3.	Les inhibiteurs de topoisomérase .....	47
4.	Poison du fuseau.....	48
5.	Les autres cytotoxiques .....	48
6.	Récapitulatif des cytotoxiques par voie orale disponibles en ville.....	49
<b>B.</b>	<b>L'hormonothérapie .....</b>	<b>50</b>
1.	L'hormonothérapie dans le cancer du sein .....	51
a.	<i>Les anti-œstrogènes</i> .....	52
b.	<i>Les inhibiteurs de l'aromatase</i> .....	53
c.	<i>Progestatif anticancéreux</i> .....	54
2.	L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate.....	54
a.	<i>Les anti-androgènes</i> .....	55
3.	Récapitulatif de l'hormonothérapie par voie orale disponible en ville.....	58
<b>C.</b>	<b>Les thérapies ciblées .....</b>	<b>58</b>
1.	Les inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase .....	60
a.	<i>Les inhibiteurs d'EGFR</i> .....	60
b.	<i>Les inhibiteurs d'ALK</i> .....	61
2.	Les inhibiteurs de protéines kinases cytoplasmiques .....	61
a.	<i>Les inhibiteurs de BCR-ABL</i> .....	61
b.	<i>Inhibiteur de la BTK</i> .....	63
c.	<i>Inhibiteur de JAK</i> .....	63
d.	<i>Les inhibiteurs de B-RAF et inhibiteurs de MEK</i> .....	64
e.	<i>Inhibiteur de mTOR</i> .....	65
f.	<i>Inhibiteur des CDK 4/6</i> .....	66
3.	Les anti-angiogéniques .....	66
4.	Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog .....	68
5.	Récapitulatif des thérapies ciblées par voie orale disponibles en ville.....	69
<b>Partie 3 : Les effets indésirables des chimiothérapies orales, prise en charge et conseils associés .....</b>		<b>70</b>
<b>I.</b>	<b>Toxicité hématologique.....</b>	<b>71</b>
<b>A.</b>	<b>Anémie .....</b>	<b>71</b>
1.	Description .....	71
2.	Prise en charge .....	71
3.	Conseils .....	71
<b>B.</b>	<b>Neutropénie .....</b>	<b>72</b>
1.	Description .....	72
2.	Prise en charge .....	72
3.	Conseils .....	72
<b>C.</b>	<b>Thrombopénie .....</b>	<b>73</b>
1.	Description .....	73
2.	Prise en charge .....	73
3.	Conseils .....	73
<b>II.</b>	<b>Toxicité digestive.....</b>	<b>73</b>
<b>A.</b>	<b>Nausées et vomissements .....</b>	<b>73</b>
1.	Description .....	73
2.	Prise en charge .....	74
3.	Conseils .....	75
<b>B.</b>	<b>Diarrhées .....</b>	<b>75</b>
1.	Description .....	75
2.	Prise en charge .....	75
3.	Conseils .....	76

<b>C.</b>	<b>Constipation .....</b>	<b>76</b>
1.	Description .....	76
2.	Prise en charge .....	76
3.	Conseils .....	76
<b>D.</b>	<b>Sécheresse buccale et dysgueusie .....</b>	<b>77</b>
1.	Description .....	77
2.	Prise en charge .....	77
3.	Conseils .....	77
<b>III.</b>	<b>Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères .....</b>	<b>77</b>
<b>A.</b>	<b>Xérose .....</b>	<b>77</b>
1.	Description .....	77
2.	Prise en charge .....	78
3.	Conseils .....	79
<b>B.</b>	<b>Éruption acnéiforme .....</b>	<b>79</b>
1.	Description .....	79
2.	Prise en charge .....	80
3.	Conseils .....	81
<b>C.</b>	<b>Syndrome main-pied (SMP).....</b>	<b>81</b>
1.	Description .....	81
2.	Prise en charge .....	82
3.	Conseils .....	83
<b>D.</b>	<b>Troubles de la pigmentation.....</b>	<b>83</b>
1.	Description .....	83
2.	Prise en charge et conseils.....	84
<b>E.</b>	<b>Photosensibilité.....</b>	<b>84</b>
1.	Description .....	84
2.	Prise en charge et conseils.....	85
<b>F.</b>	<b>Mucites.....</b>	<b>86</b>
1.	Description .....	86
2.	Prise en charge .....	86
3.	Conseils .....	86
<b>G.</b>	<b>Alopécie .....</b>	<b>87</b>
1.	Description .....	87
2.	Prise en charge .....	88
3.	Conseils .....	89
<b>H.</b>	<b>Atteintes unguéales.....</b>	<b>90</b>
1.	Description .....	90
2.	Prise en charge .....	91
3.	Conseils .....	91
<b>IV.</b>	<b>Toxicité cardiovasculaire .....</b>	<b>92</b>
<b>A.</b>	<b>Hypertension artérielle.....</b>	<b>92</b>
1.	Description .....	92
2.	Surveillance.....	92
3.	Prise en charge .....	92
4.	Conseils .....	93
<b>B.</b>	<b>Insuffisance cardiaque .....</b>	<b>93</b>
1.	Description .....	93
2.	Surveillance et prise en charge .....	93
<b>C.</b>	<b>Allongement de l'intervalle QT.....</b>	<b>94</b>
1.	Description .....	94
2.	Surveillance et prise en charge .....	94



<b>D.</b>	<b>Bradycardie .....</b>	<b>94</b>
1.	Description .....	94
2.	Surveillance et prise en charge .....	94
<b>E.</b>	<b>Risque thrombo-embolique .....</b>	<b>95</b>
1.	Description .....	95
2.	Surveillance et prise en charge .....	95
<b>V.</b>	<b>Toxicité neurologique .....</b>	<b>95</b>
<b>A.</b>	<b>Description.....</b>	<b>95</b>
<b>B.</b>	<b>Surveillance et prise en charge.....</b>	<b>96</b>
<b>VI.</b>	<b>Toxicité rénale et vésicale .....</b>	<b>96</b>
<b>A.</b>	<b>Description.....</b>	<b>96</b>
<b>B.</b>	<b>Surveillance et prise en charge.....</b>	<b>96</b>
<b>VII.</b>	<b>Toxicité hépatique.....</b>	<b>97</b>
<b>A.</b>	<b>Description.....</b>	<b>97</b>
<b>B.</b>	<b>Surveillance et prise en charge.....</b>	<b>97</b>
<b>VIII.</b>	<b>Toxicité pulmonaire .....</b>	<b>97</b>
<b>A.</b>	<b>Description.....</b>	<b>97</b>
<b>B.</b>	<b>Surveillance et prise en charge.....</b>	<b>97</b>
<b>IX.</b>	<b>Toxicité thyroïdienne .....</b>	<b>98</b>
<b>A.</b>	<b>Description.....</b>	<b>98</b>
<b>B.</b>	<b>Surveillance et prise en charge.....</b>	<b>98</b>
<b>X.</b>	<b>Troubles métaboliques.....</b>	<b>98</b>
<b>A.</b>	<b>Dyslipidémie .....</b>	<b>98</b>
1.	Description .....	98
2.	Surveillance et prise en charge .....	98
3.	Conseils .....	99
<b>B.</b>	<b>Hyperglycémie.....</b>	<b>99</b>
1.	Description .....	99
2.	Surveillance et prise en charge .....	99
3.	Conseils .....	99
<b>XI.</b>	<b>Toxicité gonadique et foétale .....</b>	<b>100</b>
<b>XII.</b>	<b>Fatigue.....</b>	<b>100</b>
<b>A.</b>	<b>Description.....</b>	<b>100</b>
<b>B.</b>	<b>Prise en charge .....</b>	<b>101</b>
<b>C.</b>	<b>Conseils.....</b>	<b>101</b>
<b>XIII.</b>	<b>Bouffées de chaleur .....</b>	<b>102</b>
<b>A.</b>	<b>Description.....</b>	<b>102</b>
<b>B.</b>	<b>Prise en charge .....</b>	<b>102</b>
<b>C.</b>	<b>Conseils.....</b>	<b>103</b>
<b>XIV.</b>	<b>Troubles musculo-squelettiques .....</b>	<b>103</b>
<b>A.</b>	<b>Description.....</b>	<b>103</b>

B.	Prise en charge .....	104
<b>XV.</b>	<b>Perte osseuse et augmentation du risque de fractures .....</b>	<b>104</b>
A.	Description.....	104
B.	Prise en charge .....	104
C.	Conseils.....	105
<b>XVI.</b>	<b>Troubles de la sexualité.....</b>	<b>105</b>
A.	Description.....	105
B.	Prise en charge .....	106
C.	Conseils.....	107
<b>XVII.</b>	<b>Gynécomastie .....</b>	<b>107</b>
A.	Description.....	107
B.	Prise en charge .....	107
<b>Partie 4 : L'accompagnement des patients sous chimiothérapies orales .....</b>		
<b>I.</b>	<b>Entretien pharmaceutique.....</b>	<b>108</b>
A.	Définition et intérêts .....	108
1.	Définition .....	108
2.	Intérêts .....	109
B.	Organisation .....	109
1.	Modalités de mise en œuvre.....	109
2.	Rémunération .....	110
3.	Outils .....	110
C.	Déroulement de l'accompagnement du patient .....	111
1.	Analyse des interactions.....	111
2.	Entretien initial.....	111
3.	Deuxième entretien : vie quotidienne et gestion des effets indésirables .....	113
4.	Troisième entretien : l'observance.....	113
<b>II.</b>	<b>Socio-esthétique .....</b>	<b>114</b>
A.	La dermo-cosmétique .....	115
1.	Description .....	115
2.	Exemples de soins dermo-cosmétiques.....	116
B.	Prothèses capillaires et accessoires .....	122
1.	Description .....	122
2.	Prise en charge des prothèses capillaires et accessoires .....	123
3.	Conseils pour mettre et entretenir une perruque .....	124
<b>III.</b>	<b>Activité physique.....</b>	<b>125</b>
A.	Définition .....	125
B.	Bénéfices .....	125
C.	Recommandations .....	127
D.	Activité physique adaptée (APA) .....	128
<b>IV.</b>	<b>Nutrition .....</b>	<b>129</b>
A.	Conseils concernant l'alimentation .....	129
B.	La dénutrition.....	130
1.	Définition .....	130

2.	Diagnostic .....	131
a.	<i>Diagnostic de la dénutrition chez l'adulte</i> .....	131
b.	<i>Diagnostic de la dénutrition chez la personne âgée</i> .....	132
3.	Prise en charge nutritionnelle .....	132
a.	<i>Conseils nutritionnels</i> .....	132
b.	<i>Compléments nutritionnels oraux (CNO)</i> .....	133
<b>Conclusion .....</b>		<b>134</b>
<b>Bibliographie .....</b>		<b>135</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques .....	42
Figure 2 : La production des hormones sexuelles .....	51
Figure 3 : Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein .....	52
Figure 4 : Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer de la prostate .....	55
Figure 5 : Évaluation de l'observance par le questionnaire de GIRERD.....	114
Figure 6 : Sticks correcteurs Couvrance (Avène®) .....	120
Figure 7 : Pinceau correcteur Tolériane (La Roche Posay®) .....	120
Figure 8 : Fond de teint correcteur fluide Tolériane (La Roche Posay®) .....	120
Figure 9 : Crème de teint compact Tolériane (La Roche Posay®) .....	120
Figure 10 : BB crème (MÊME®).....	120
Figure 11 : Correcteur de teint (MÊME®) .....	120
Figure 12 : Poudre Tolériane (La Roche Posay®) .....	121
Figure 13 : Poudre (MÊME®) .....	121
Figure 14 : Poudres mosaïques Couvrance (Avène®) .....	121
Figure 15 : Fard à joues Tolériane (La Roche Posay®) .....	121
Figure 16 : Crayon yeux Tolériane (La Roche Posay®) .....	121
Figure 17 : Crayon correcteur sourcils Couvrance (Avène®) .....	121
Figure 18 : Palette ombres à paupières Tolériane (La Roche Posay®).....	121
Figure 19 : Baumes à lèvres Couvrance (Avène®).....	122
Figure 20 : Rouge à lèvres Tolériane (La Roche Posay®) .....	122
Figure 21 : Pyramide des activités physiques .....	128

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Les remboursements des médicaments de chimiothérapie délivrés en officine, par catégorie d'anticancéreux et voie d'administration en 2019 (en millions d'euros).....	36
Tableau 2 : Agents alkylants.....	44
Tableau 3 : Antimétabolites.....	46
Tableau 4 : Inhibiteurs de topoisomérase.....	47
Tableau 5 : Poison du fuseau.....	48
Tableau 6 : Autres cytotoxiques.....	49
Tableau 7 : Médicaments cytotoxiques par voie orale disponibles à l'officine.....	49
Tableau 8 : Anti-œstrogènes.....	53
Tableau 9 : Inhibiteurs de l'aromatase.....	54
Tableau 10 : Progestatif anticancéreux.....	54
Tableau 11 : Anti-androgènes.....	57
Tableau 12 : Hormonothérapie par voie orale disponible à l'officine.....	58
Tableau 13 : Inhibiteurs d'EGFR.....	60
Tableau 14 : Inhibiteurs d'ALK.....	61
Tableau 15 : Inhibiteurs de BCR-ABL.....	62
Tableau 16 : Inhibiteur de la BTK.....	63
Tableau 17 : Inhibiteur de JAK.....	64
Tableau 18 : Inhibiteurs de B-RAF.....	64
Tableau 19 : Inhibiteurs de MEK.....	65
Tableau 20 : Inhibiteur de mTOR.....	65
Tableau 21 : Inhibiteur des CDK 4/6.....	66
Tableau 22 : Inhibiteurs des récepteurs au VEGF.....	67
Tableau 23 : Inhibiteur de la voie Hedgehog.....	68
Tableau 24 : Thérapies ciblées par voie orale disponibles à l'officine.....	69
Tableau 25 : Produits d'hygiène.....	117
Tableau 26 : Produits hydratants.....	117
Tableau 27 : Protections solaires.....	117
Tableau 28 : Produits pour le cuir chevelu.....	118
Tableau 29 : Produits pour les ongles.....	118
Tableau 30 : Base de remboursement par l'Assurance Maladie, prix limite de vente et reste à charge des prothèses capillaires et accessoires.....	123
Tableau 31 : Différents types d'accessoires capillaires.....	124
Tableau 32 : Critères diagnostiques de la dénutrition chez l'adulte.....	131
Tableau 33 : Critères de la dénutrition modérée et sévère chez l'adulte.....	131
Tableau 34 : Critères diagnostiques de la dénutrition chez la personne âgée.....	132

## Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique  
ORL : Oto Rhino Laryngologique  
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique  
HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
PPS : Programme Personnalisé de Soins  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor  
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins  
IV : Intraveineux  
ARN : Acide Ribonucléique  
DHFR : Dihydrofolate Réductase  
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone  
LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone  
FSH : Follicle Stimulating Hormone  
LH : Luteinizing Hormone  
ACTH : Adreno Cortico Tropic Hormone  
CRH : Corticotropin Releasing Hormone  
LDL : Low Density Lipoproteins  
CYP 3A4 : Cytochrome P450 3A4  
B-RAF : B-Rearrangement Activated Fibrosarcoma  
mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin  
EGF : Epidermal Growth Factor  
CBNPC : Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules  
ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase  
LMC Ph+ : Leucémie Myéloïde Chronique chromosome Philadelphie positive  
LAL Ph+ : Leucémie Aiguë Lymphoblastique chromosome Philadelphie positive  
BTK : Bruton Tyrosine Kinase  
JAK : Janus Kinase  
MAP kinase : Mitogen-Activated Protein kinase

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog  
MEK : Mitogen-activated Extracellular signal-regulated protein Kinase  
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase  
PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase  
CDK : Cyclin-Dependent Kinase  
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens  
5-HT3 : 5-Hydroxytryptamine 3  
NK1 : Neurokinine 1  
UV : Ultraviolet  
SPF : Sun Protector Factor  
FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche  
ECG : Electrocardiogramme  
ASAT : Aspartate Aminotransférase  
ALAT : Alanine Aminotransférase  
TSH : Thyroid-Stimulating Hormone  
T4 libre : Tyroxine libre  
HDL : High Density Lipoproteins  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
DMO : Densité Minérale Osseuse  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
HPST : Hôpital Patients Santé et Territoires  
OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation  
Thérapeutique  
INCa : Institut National du Cancer  
HAS : Haute Autorité de Santé  
APA : Activité Physique Adaptée  
MNA : Mini Nutritional Assessment  
CNO : Compléments Nutritionnels Oraux

## Introduction

Le cancer est la première cause de mortalité en France. Depuis 30 ans, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter. Cela s'explique principalement par l'accroissement de la population, son vieillissement, mais aussi par l'amélioration des méthodes diagnostiques.

Le terme « cancer » s'applique à de nombreuses maladies. Il est défini par la multiplication et la propagation anarchiques de cellules anormales, échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme.

La prise en charge des patients atteints de cancer a évolué avec l'arrivée des chimiothérapies orales. Historiquement, les traitements étaient administrés par voie intraveineuse à l'hôpital sous la surveillance de personnel qualifié. Désormais, de nombreux médicaments sont administrés par voie orale à domicile.

L'augmentation du nombre de molécules disponibles à l'officine oblige le pharmacien à mettre à jour régulièrement ses connaissances et renforce sa place dans la prise en charge des patients. L'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux fait d'ailleurs partie des nouvelles missions du pharmacien.

Cette thèse a pour objectif d'apporter aux pharmaciens un outil professionnel sur lequel ils pourront à la fois s'informer, mais aussi s'appuyer pour accompagner et orienter les patients tout au long de leur traitement.

Dans une première partie, nous présenterons le cancer en termes de définition et d'épidémiologie, nous retracerons l'histoire des traitements et aborderons le parcours de soins. Dans un second temps, nous décrirons la place de la voie orale dans les traitements actuels, ses avantages et ses inconvénients. Nous présenterons également les chimiothérapies orales disponibles à l'officine.

La troisième partie s'intéressera aux effets indésirables des traitements, à leur prise en charge et aux conseils associés.

Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'accompagnement des patients : réalisation d'entretiens pharmaceutiques à l'officine, socio-esthétique, activité physique et nutrition.



# Partie 1 : Le cancer - généralités

## I. Définition

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité. C'est le médecin Hippocrate qui, en comparant les tumeurs à un crabe, leur a donné pour la première fois les noms grecs : « karkinos » et « karkinoma ». Cette comparaison résulte de l'analogie entre l'aspect de certaines tumeurs et les pattes de l'animal (1).

Le cancer est un terme général qui englobe un groupe de maladies se caractérisant par la prolifération incontrôlée de cellules anormales.

Un cancer peut être dû à des facteurs externes (mode de vie, facteurs environnementaux ou professionnels, infections...) ou internes (mutations héréditaires, hormones, dérèglement du système immunitaire...). Ces facteurs de risque peuvent agir ensemble ou de façon successive et enclencher ou favoriser le développement d'un cancer (2).

Chaque individu est constitué de milliards de cellules qui s'organisent en tissus et forment des organes. Chaque jour, au sein de chaque organe, des milliers de cellules se multiplient par division cellulaire et d'autres meurent par apoptose. Ce renouvellement constant assure le bon fonctionnement de l'organisme.

Une agression extérieure ou une prédisposition génétique peuvent provoquer des altérations de l'ADN pouvant conduire à la formation de mutations. Les anomalies réparables vont être prises en charge par les systèmes de réparation des cellules qui vont les repérer et les corriger. Cependant, lorsque les mutations sont trop importantes pour être réparées, la cellule va s'autodétruire par le phénomène d'apoptose, appelé aussi mort cellulaire programmée.

Mais parfois, ce mécanisme peut présenter un défaut de fonctionnement. Dans ce cas, la cellule va continuer à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées. Si ces mutations touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule va devenir incontrôlable et se multiplier de façon anarchique, conduisant à la formation d'une tumeur.

En règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle possède une ou deux mutations génétiques acquises. C'est l'accumulation au cours du temps de nombreuses anomalies non réparées qui est à l'origine de la cellule cancéreuse.

Les cellules cancéreuses se multiplient d'abord localement, puis elles vont envahir les tissus voisins. Certaines d'entre elles peuvent se détacher de la tumeur et migrer à travers le système sanguin ou lymphatique pour atteindre d'autres organes et former des métastases (3).

## **II. Épidémiologie**

### **A. Prévalence**

En 2018, le nombre de cancers en France chez les personnes de 15 ans et plus (qui regroupe tous les malades et anciens malades ayant eu un cancer au cours de leur vie) est de l'ordre de 3,8 millions : 1 844 277 hommes et 1 991 651 femmes (4).

### **B. Incidence**

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancers en France est estimé à 382 000 : 204 600 chez les hommes et 177 400 chez les femmes.

Entre 2010 et 2018, on observe une baisse du taux d'incidence des cancers chez les hommes (-1,4 % par an), liée en partie à une diminution du nombre de cancers de la prostate.

Chez les femmes, on observe un ralentissement de la progression (+ 0,7 % par an), cette évolution est liée à l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon et dans une moindre mesure à celle du cancer du sein.

Les cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate, du sein, du côlon-rectum et du poumon. Chez les hommes, les trois cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate, du poumon et du côlon-rectum.

Concernant les femmes, le cancer du sein reste de loin le plus fréquent, devant le cancer colorectal et celui du poumon (4).

### **C. Mortalité**

En 2018, le nombre de décès par cancer est estimé à 157 400 : 89 600 chez les hommes et 67 800 chez les femmes.

Entre 2010 et 2018, la mortalité par cancer a diminué de 2,0 % par an chez les hommes et de 0,7 % par an chez les femmes. Cette diminution est liée à des diagnostics plus précoces, des traitements plus efficaces et à la diminution globale du risque de mourir d'un cancer.

Chez les hommes, le cancer du poumon est toujours au premier rang des décès, devant le cancer colorectal et celui de la prostate.

Concernant les femmes, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal (4).

### **D. Taux de survie**

La survie à 5 ans des personnes atteintes de cancers et diagnostiquées entre 2005 et 2010 varie selon la localisation cancéreuse : chez les hommes, ce taux va de 4 % pour le mésothélium pleural à 96 % pour le cancer du testicule ; chez les femmes, il va de 7 % pour le cancer du pancréas à 98 % pour celui de la thyroïde.

D'autres paramètres interviennent comme l'âge, l'état de santé général au moment du diagnostic, la détection précoce du cancer (4).

## **III. Historique des traitements**

### **A. La chirurgie**

Les premières descriptions d'actes chirurgicaux datent d'environ 1600 avant Jésus-Christ. De l'Antiquité jusqu'à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, la chirurgie était le seul traitement proposé dans la prise en charge des cancers. Elle était très rudimentaire, dotée de peu de moyens et elle entraînait beaucoup de complications notamment le saignement et les infections.

Ce n'est qu'au 19<sup>ème</sup> et début du 20<sup>ème</sup> siècle que des avancées majeures ont été réalisées :

- Mise au point de l'anesthésie générale en 1846 et de l'antisepsie en 1867 ;
- Amélioration des techniques chirurgicales de prise en charge des cancers :
  - o La première laryngectomie et la première gastrectomie ont été effectuées respectivement en 1873 et 1881 par le Dr. T. Billroth,
  - o A la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, le Dr. W.S. Halsted a développé la mastectomie radicale pour le cancer du sein. Cette technique appelée aussi « technique monobloc » consiste en l'ablation du sein, des muscles sous-jacents et des ganglions lymphatiques situés sous le bras,
  - o En 1904, le Dr. H. Young a réalisé la première prostatectomie radicale,
  - o En 1906, l'hystérectomie totale élargie a été testée par le Dr. E. Wertheim. Cette opération consiste en une ablation de l'utérus ainsi que des tissus avoisinants, et de la partie supérieure du vagin située près du col de l'utérus.

Un chirurgien anglais, S. Paget, a constaté que les cancers sont disséminés par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Il a proposé en 1889 la « théorie de la graine et du sol » selon laquelle la localisation spécifique des métastases était le résultat d'interactions privilégiées entre les cellules cancéreuses (la « graine ») et le tissu hôte (le « sol »). Les métastases ne se répartissent pas au hasard dans l'organisme et ne peuvent croître que dans un environnement approprié. Cette compréhension du phénomène de métastase est devenue un élément clé dans l'identification des patients candidats au traitement par chirurgie (5)(6)(7).

C'est ainsi que par la suite ont commencé à se développer d'autres types de thérapies pour compléter la chirurgie : la chimiothérapie et la radiothérapie.

## **B. La radiothérapie**

La radiothérapie a vu le jour suite à la découverte des rayons X par Wilhelm Conrad Röntgen en 1895 et les nombreuses découvertes de Marie Curie dans le domaine de la radioactivité, notamment celle du radium en 1898.

Les médecins qui avaient accès à ces découvertes ont très vite observé que les rayonnements X et gamma produisaient des effets sur les tissus vivants et, en particulier, avaient la propriété de faire régresser les tumeurs cancéreuses et, dans certains cas, de les stériliser.

Au début, la radiothérapie était limitée dans ses applications par la difficulté de pouvoir irradier de manière homogène et à dose suffisante la tumeur, sans irradier exagérément les tissus sains qui l'entouraient.

Deux techniques d'irradiation étaient disponibles : les rayons gamma du radium et les rayons X produits à partir de différences de potentiel (« voltage ») pouvant atteindre 200 kilovolts.

Les rayons X de cette énergie avaient un trop faible pouvoir de pénétration dans les tissus et ne permettaient pas d'irradier de manière satisfaisante des tumeurs situées à plus de 5 centimètres en profondeur. Leurs indications étaient donc limitées aux tumeurs de la peau, du sein, certaines tumeurs ORL et aux traitements palliatifs et antalgiques.

L'autre technique était la curiethérapie au radium. La poudre de radium était contenue dans des tubes ou aiguilles de platine, scellés de façon étanche, pour prévenir tout risque de contamination radioactive. Les tubes de radium étaient insérés dans des cavités (cavités utérines et vaginales) et les aiguilles étaient implantés au sein même des tumeurs, comme celles de la peau ou de la langue. Les indications de la curiethérapie au radium étaient limitées aux tumeurs accessibles et de petites dimensions.

Le radium a été progressivement abandonné pour des problèmes de radioprotection et a été remplacé par l'iridium 192 et le césium 137.

Dans les années 1950, la radiothérapie a évolué grâce à l'introduction des rayonnements de haute énergie (énergie qui dépassait un million d'électronvolts), ce qui augmentait considérablement la pénétration des rayons dans les tissus. Ils étaient émis par des appareils de cobalt 60 (télécobalt), des bêtatrons puis des accélérateurs linéaires. Ces nouveaux équipements permettaient d'irradier correctement tous les types de tumeurs même les plus profondes (8).

La radiothérapie s'est modernisée grâce aux progrès technologiques. L'apparition de la tomodensitométrie dans les années 70 a donné naissance à la radiothérapie conformationnelle 3D. Cette technique repose sur l'imagerie à trois dimensions de la tumeur et des organes avoisinants. Le contour des faisceaux est ajusté à la forme de la tumeur de manière à minimiser la dose reçue par les tissus avoisinants.

Le développement de l'informatique et des systèmes de planification de traitement dans les années 90 a permis ensuite de réaliser un calcul tridimensionnel de la dose, et donc de planifier les traitements de manière beaucoup plus précise, en fonction de l'anatomie propre de chaque patient et des contraintes de doses à ne pas dépasser sur certains organes à risque (9).

Au début des années 2000, les traitements se sont encore modernisés avec l'apparition de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Cette technique de radiothérapie permet de traiter des volumes complexes, en limitant l'irradiation des tissus sains localisés autour de la tumeur.

La première étape consiste à scanner la région touchée afin de délimiter avec précision la tumeur des tissus sains qui l'entourent. On détermine alors la dose de rayons à administrer. Sur la base de ces données, on module le faisceau de radiation selon différentes intensités par l'intermédiaire d'un collimateur multilame contrôlé par ordinateur. Les « lames » de ce dispositif se déplacent d'avant en arrière afin d'adapter parfaitement le faisceau de radiation à la forme de la tumeur. Les faisceaux sont dirigés selon des angles différents afin de cibler la tumeur avec la meilleure dose possible.

Cette technologie permet de protéger les tissus sains adjacents en ne les exposant qu'à des doses minimales de radiation, tandis que la tumeur est exposée à une dose plus importante de rayons pour plus d'efficacité. Non seulement l'intensité de la radiation peut être modifiée à l'intérieur même de la zone touchée, mais cette technique a également l'avantage de donner une image beaucoup plus précise de la forme de la tumeur que les techniques de radiothérapies conventionnelles (10).

Aujourd'hui, la radiothérapie permet de délivrer une dose d'irradiation optimale dans le « volume cible » tout en épargnant les tissus sains environnants.

En association avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie, elle permet une prise en charge globale du patient avec des traitements sur mesure et bien ciblés, adaptés à chaque tumeur.

### **C. La chimiothérapie**

Paul Ehrlich, médecin allemand, est considéré comme le père de la chimiothérapie.

Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, il a introduit le terme « chimiothérapie » et l'a défini comme l'utilisation de produits chimiques pour traiter des maladies.

En 1907, il a mis au point un dérivé de l'arsenic efficace contre la syphilis, l'arsphénamine, premier médicament de synthèse commercialisé sous le nom de Salvarsan®.

L'expérience des attaques au gaz moutarde (sulfure de 2,2'-dichlorodiéthyle) lors de la Première Guerre Mondiale et l'exposition accidentelle de soldats pendant la Seconde Guerre Mondiale ont conduit à l'observation de troubles hématologiques, notamment une chute importante des globules blancs, chez ces hommes exposés au gaz moutarde.

Dans les années 1940, deux pharmacologues de l'Université de Yale, Alfred Gilman et Louis Goodman, ont étudié les effets thérapeutiques des gaz moutarde, et ont eu l'idée de les utiliser pour traiter les lymphomes. Des essais furent réalisés sur des souris atteintes de tumeurs lymphoïdes avec des résultats concluants. Chez l'homme, un dérivé de la moutarde à l'azote fut injecté à un patient pour traiter un lymphome non hodgkinien. Une régression tumorale a été observée chez ce patient et par la suite chez d'autres patients atteints de lymphome.

Ces résultats ont mené à la synthèse de composés alkylants tels que le chlorambucil et le cyclophosphamide.

Sidney Farber, pathologiste de l'Université de Harvard, a étudié les effets de l'acide folique dans la leucémie. Il a démontré que l'acide folique stimulait la croissance des cellules leucémiques et favorisait la progression de la maladie.

En 1948, il a montré que l'aminoptérine (inhibiteur du métabolisme de l'acide folique) produisait des rémissions temporaires chez des enfants atteints de leucémies aiguës. Ce médicament fut le prédécesseur du méthotrexate, un anticancéreux utilisé aujourd'hui dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.

Au début des années 50, George Hitchings et Gertrude Elion ont développé deux médicaments : la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine, qui se sont révélés efficaces dans le traitement de la leucémie aiguë.

Charles Heidelberger, à la même époque, avait observé qu'au niveau des hépatomes de rats, il y avait une utilisation plus rapide de l'uracile qu'au niveau des tissus sains. Il a étudié la toxicité de l'atome de fluor dans l'acide fluoracétique et a découvert que celui-ci bloquait une enzyme vitale pour le métabolisme cellulaire. Il a alors incorporé un atome de fluor sur la position 5 de l'uracile ce qui a entraîné la synthèse du 5-fluorouracile (5-FU) en 1957 et son utilisation dans les cancers digestifs, du sein et de la sphère ORL.

Au début des années 1960, un programme de recherche pour favoriser l'usage des composés naturels dans le cadre du traitement des cancers, a été lancé.

Les premiers vinca-alcaloïdes (vinblastine et vincristine), isolés à partir des feuilles de la pervenche de Madagascar, ont été découverts.

La poursuite de ces recherches a mené à la découverte des taxanes, des médicaments dérivés de l'écorce de l'if du Pacifique, dont le paclitaxel.

Les vinca-alcaloïdes et les taxanes sont des poisons du fuseau mitotique. Ils agissent en inhibant respectivement la polymérisation de la tubuline et la dépolymérisation des microtubules (11)(12).

#### **D. L'hormonothérapie**

L'histoire de la découverte de l'hormonothérapie remonte à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle.

George Thomas Beatson a étudié la relation entre les ovaires et la formation de lait dans les seins. En 1878, il a découvert que les seins des lapins avaient cessé de produire du lait après avoir retiré les ovaires. Suite à cette découverte, il a décidé de tester l'ablation des ovaires dans le cancer du sein.

En 1896, il a constaté après castration chirurgicale (ovariectomie), une rémission chez des femmes atteintes d'un cancer du sein inopérable.

Il soupçonnait les ovaires d'être la cause du cancer du sein et il avait découvert l'effet stimulant de l'hormone ovarienne féminine (œstrogène) sur le cancer du sein, avant même que l'hormone elle-même ne soit découverte.

En 1932, Antoine Lacassagne a découvert une augmentation de la fréquence de cancer du sein chez les souris après injection d'œstrogènes et en parallèle, une régression des tumeurs après ovariectomie.

En 1941, Charles Brenton Huggins a démontré l'efficacité de la castration chirurgicale et médicale dans le cancer de la prostate.

La découverte des récepteurs hormonaux en 1976 a permis de mieux comprendre le concept d'hormono-dépendance de certains cancers.

Les tumeurs hormono-sensibles sont des tumeurs dont les cellules se développent plus rapidement sous l'influence d'une hormone spécifique (œstrogènes pour le cancer du sein et testostérone pour le cancer de la prostate).



Toutes ces découvertes ont permis la mise au point de traitements dont le tamoxifène, un anti-œstrogène utilisé dans la prise en charge des cancers du sein hormono-dépendants. Ce fut la première molécule utilisée en hormonothérapie ; elle a été synthétisée à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle (13).

### **E. Les thérapies ciblées**

Jusqu'à la fin des années 1990, presque tous les médicaments utilisés dans le traitement du cancer (à l'exception des traitements hormonaux) ciblaient les mécanismes de multiplication cellulaire. Ils détruisaient les cellules cancéreuses mais également les cellules saines à division rapide (cellules des follicules pileux, des muqueuses digestives, cellules sanguines...), ce qui provoquaient des effets indésirables parfois sévères (alopécie, troubles digestifs, anémie, saignement, infections...).

Les thérapies ciblées sont nées de la découverte, après analyse de cellules cancéreuses, de gènes mutés surexprimés dans certains cancers. Ce sont des médicaments qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement de la tumeur. Elles bloquent la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses, tout en épargnant au maximum les cellules saines.

Historiquement, ce sont les résultats pour certains cancers du sang et dans des formes de cancer du sein de mauvais pronostic, qui ont contribué à l'essor des thérapies ciblées dans le milieu des années 2000.

En 2002, l'imatinib (Glivec<sup>®</sup>), un inhibiteur de tyrosine kinase, a été la première molécule de thérapie ciblée utilisée. Ce médicament a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en devenant le traitement de référence ; il a permis de remplacer la transplantation de moelle osseuse qui était alors le traitement standard de la LMC. Ce cancer qui était mortel est aujourd'hui une maladie chronique avec laquelle il est possible de vivre de très nombreuses années.

A partir de 2006, l'utilisation du trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2, a permis de diminuer de moitié le risque de rechute pour les femmes atteintes de cancers du sein « HER2 » (14)(15).

## **F. La radiologie interventionnelle**

La radiologie interventionnelle est née dans les années 1960 avec l'américain Charles Dotter qui réalisa la première dilatation d'une artère fémorale superficielle chez une patiente de 82 ans, en ischémie aiguë, qui refusait l'amputation.

Historiquement, la radiologie interventionnelle s'est d'abord développée dans le domaine vasculaire. Les angioplasties ont permis de traiter les artères obstruées par dilatation, puis dès la fin des années 80 par la mise en place de stents.

Un autre axe de développement a été l'embolisation qui consistait à injecter du matériel dans un vaisseau afin de l'occlure. Ceci a permis de traiter efficacement de multiples hémorragies (bronchiques, digestives, post traumatiques, néoplasiques...) en évitant des interventions lourdes.

Dans le domaine de la cancérologie, les embolisations étaient combinées à l'injection de chimiothérapie localement dans le tissu tumoral situé dans l'organe cible.

Enfin, de nombreux traitements sous contrôle de l'imagerie (radioguidés) sont apparus hors du système vasculaire, s'intéressant à tous les organes et au squelette : vertébroplastie, néphrostomie, ablation tumorale par radiofréquence ou cryoablation, gastrostomie... (16)

## **IV. Le parcours de soins des patients atteints de cancer**

### **A. Les Plans Cancer**

#### **1. Plan Cancer 2003-2007**

La lutte contre le cancer s'est structurée en France dès 2003 autour de plans nationaux, visant à mobiliser les acteurs de santé publique autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches.

Lancé le 24 mars 2003 par le Président de la République, Jacques Chirac, le Plan Cancer 2003-2007 a impulsé une dynamique décisive dans la lutte contre le cancer en France et dans la prise en charge des malades.

Ce plan a permis de :

- Faire reculer la consommation de tabac (augmentation des prix, interdiction de la vente aux moins de 16 ans, campagnes d'information et actions ciblées vers les jeunes et les femmes, développement des aides à l'arrêt du tabac...);
- Généraliser le dépistage du cancer du sein en 2004 et d'expérimenter celui du cancer colorectal de 2002 à 2007 ;
- Établir des critères de qualité que les établissements de santé doivent satisfaire pour être autorisés à traiter des malades atteints de cancer (en chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) ;
- Favoriser la recherche sur le cancer avec la mise en place de 7 cancérôpôles (association d'hôpitaux de référence et d'unités de recherche) ;
- Créer l'Institut National du Cancer en 2005. Cette agence sanitaire et scientifique a pour mission de coordonner les actions de lutte contre le cancer.

Ce premier Plan Cancer a affiché sa volonté de développer le lien ville-hôpital pour faciliter la prise en charge et le suivi des patients.

La mesure 33 visait à insérer les médecins généralistes dans les réseaux de soins en cancérologie par :

- La mise en place d'un forfait de suivi des patients par le médecin généraliste (pour les épisodes inter-hospitaliers, les traitements à domicile, le suivi post-thérapeutique) ;
- La participation des médecins généralistes à la concertation multidisciplinaire et leur accès au dossier médical des patients (17).

Cette mesure témoigne de la prise de conscience des pouvoirs publics de la nécessité d'avoir une vision plus globale de la prise en charge des patients atteints de cancer, en ne se limitant pas seulement à l'hôpital. Il y a donc une volonté d'intégrer les professionnels de santé de ville dans le parcours de soins des patients.

## 2. Plan Cancer 2009-2013

Le Plan Cancer 2009-2013 a ouvert de nouvelles voies, tout en consolidant les acquis du plan précédent. Sa stratégie visait à :

- Mieux prendre en compte les inégalités de santé, pour assurer plus d'équité et d'efficacité dans l'ensemble des mesures de lutte contre les cancers ;

- Stimuler l'analyse et la prise en compte des facteurs individuels et environnementaux pour personnaliser la prise en charge avant, pendant, et après la maladie ;
- Renforcer le rôle du médecin traitant et mieux impliquer les autres acteurs de proximité (infirmiers libéraux, pharmaciens) à tous les moments de la prise en charge, pour qu'ils accompagnent les malades atteints de cancer, et pour permettre une meilleure vie pendant et après la maladie.

Ce plan était structuré autour de 5 grands axes, 30 mesures et 118 actions.

La mesure 18 prévoyait la mise en place de postes infirmiers coordinateurs de soins, chargés de faire le lien entre les acteurs hospitaliers et les acteurs de ville, et la mise en place de formations pour les professionnels de santé de proximité. Elle prévoyait également de développer des outils de coordination et de partage entre les professionnels de santé hospitaliers et libéraux, comme le Dossier Communiquant de Cancérologie, afin de faciliter la continuité de la prise en charge des patients (18).

Dans ce second plan, il est fait référence au pharmacien sans en préciser le rôle. C'est pourtant un acteur qui a une vraie place dans le parcours de soins des patients.

### 3. Plan Cancer 2014-2019

Le Plan Cancer 2014-2019 a mis l'accent sur les inégalités face au cancer, en portant une attention particulière aux personnes les plus vulnérables, en luttant contre les pertes de chance lors de la prise en charge, en garantissant un accès égalitaire à l'innovation et aux essais cliniques, et en évitant que les conséquences économiques et sociales de la maladie n'aggravent les difficultés des personnes malades.

Ce plan comporte 4 axes détaillés en plusieurs objectifs :

- Guérir davantage de personnes malades en favorisant des diagnostics précoces grâce au dépistage. Cela implique aussi de permettre à tous d'accéder à une prise en charge optimale et rapide en défiant les inégalités sociales et territoriales, et en accompagnant les professionnels de santé dans les évolutions technologiques et thérapeutiques, par le biais d'outils et de formations adaptés.

- Préserver la continuité et la qualité de vie. Les progrès réalisés dans le diagnostic et les traitements ont permis de faire reculer la mortalité par cancer en France ces dernières années. Le cancer est devenu une maladie avec laquelle on peut vivre et guérir. Malgré cela, la maladie reste une épreuve difficile laissant des séquelles physiques, psychologiques, sociales et financières. L'objectif du plan est alors d'assurer une prise en charge globale et personnalisée, et de réduire l'impact de la maladie sur la vie personnelle à long terme.
- Investir dans la prévention et la recherche, qui restent des piliers de la lutte contre le cancer. Le plan a pour objectif de réduire de moitié le nombre de décès par cancer lié à des facteurs de risque évitables (tabac, alcool, exposition solaire, surpoids) par le biais de programme de réduction du tabagisme, d'informations sur les facteurs de risque, d'éducation à la santé auprès de la jeunesse, et de protection de la population des situations à risque dans le cadre professionnel. L'accent est également mis sur la recherche pour développer de nouvelles approches préventives ou thérapeutiques.
- Optimiser le pilotage et les organisations de la lutte contre les cancers. Le plan affirme la nécessaire implication des patients et usagers dans la définition et à la mise en œuvre de la politique de lutte contre les cancers. Il clarifie les rôles des acteurs nationaux et régionaux et définit certaines orientations favorables à l'innovation en matière de financement (19).

Avec l'essor des anticancéreux par voie orale, le Plan Cancer 3 aborde la question des chimiothérapies orales et promeut la sécurisation de leur utilisation. Il préconise ainsi différentes actions :

- Définir les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital à l'aide de référentiels et de guides nationaux ;
- Adapter les organisations à l'essor des chimiothérapies orales ;
- Impliquer le patient en développant l'éducation thérapeutique en cancérologie (axée sur l'information, l'observance, la gestion des effets indésirables), associant les équipes hospitalières et les professionnels de santé de premier recours comme le pharmacien ;
- Définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile (20).

Dans ce plan, le pharmacien apparaît comme un acteur intégré au parcours de soins des patients. Il participe à la coopération entre professionnels de santé et à la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique. Il intervient dans l'encadrement du traitement anticancéreux notamment lors de la délivrance et il accompagne le patient tout au long de son traitement. Les chimiothérapies par voie orale sont parfois considérées à tort comme moins toxiques que les chimiothérapies intraveineuses, pourtant elles peuvent entraîner des effets indésirables parfois difficile à supporter. Il est important que le pharmacien puisse aider le patient à les gérer afin d'éviter tout inobservance.

## **B. Le parcours de soins des patients**

### **1. Le dispositif d'annonce**

L'annonce d'un cancer est un fait marquant pour le patient et son entourage.

Le dispositif d'annonce a été instauré en 2005 lors du premier Plan Cancer. Il a été mis en place pour répondre à une demande des patients formulée lors des premiers États Généraux des malades atteints de cancer, organisés par la Ligue Nationale Contre le Cancer.

Réalisé par des professionnels de santé, il a pour objectif de permettre au patient de bénéficier des meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien. Ceci, en lui assurant un temps médical d'annonce et de proposition de traitement, un temps soignant d'accompagnement et de repérage de ses besoins, ainsi qu'un accès à des soins de support.

Il doit aussi permettre une meilleure coordination entre la médecine de ville et les établissements de santé publics et privés.

Le dispositif d'annonce est construit autour de cinq temps successifs. L'objectif est d'instaurer une relation professionnel-patient, favorisant l'implication future du patient dans ses soins.

- Le temps d'annonce de la suspicion de cancer :

C'est le moment au cours duquel le potentiel diagnostique de cancer est évoqué pour la première fois au patient (à l'occasion d'un examen clinique, ou devant une image suspecte, ou un résultat biologique anormal).

- Le temps d'annonce de la confirmation du diagnostic :

Cette étape fait suite aux examens complémentaires ayant permis l'obtention d'un diagnostic de certitude.

Au cours de cette consultation, le médecin confirme le diagnostic de cancer et aborde, lorsque cela est pertinent ou possible, les types de traitements et options thérapeutiques pouvant être envisagés à ce stade et les éléments du pronostic. Si le patient a identifié un pharmacien d'officine, le diagnostic lui sera également adressé. Cette étape est essentielle.

- Le temps dédié à la proposition thérapeutique :

Le projet thérapeutique défini lors la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) est présenté et expliqué au patient. Le médecin remet ensuite au patient un Programme Personnalisé de Soins (PPS).

Le PPS est un document simple et informatif, qui expose au patient la chaîne de soins coordonnés qui se met en place autour de sa prise en charge. Il contient un volet « informations générales » (informations administratives, contacts utiles...) et un volet « soins » comportant le diagnostic, le programme thérapeutique, les besoins identifiés et la programmation des soins oncologiques de support.

Le PPS sera également transmis au pharmacien d'officine, s'il a été désigné par le patient.

- Le temps d'accompagnement soignant paramédical :

Il offre au patient ou à ses proches la possibilité d'accéder, selon leurs choix, à des soignants (en général un infirmier mais il peut s'agir aussi d'un manipulateur d'électroradiologie médicale). Le soignant écoute le patient afin d'appréhender son niveau d'information, ses préoccupations. Il reformule ce qui a été dit pendant la consultation médicale, informe sur le déroulement des soins, et surtout évalue les besoins du patient en soins de support. Il peut ainsi orienter le patient vers des structures et professionnels compétents, au sein de l'établissement de santé ou en ville (psychologue...).

- La consultation de synthèse :

Afin de garantir la continuité et la qualité des soins, il est indispensable que le médecin traitant dispose d'un accès à l'ensemble des informations relatives au diagnostic et à la proposition thérapeutique du patient. Il reste un interlocuteur privilégié du patient et doit être associé au parcours de soins. Le dispositif d'annonce s'appuie ainsi sur un travail de liaison et de coordination entre les différents professionnels concernés.

Lors de cette consultation, le médecin traitant reformule, commente, complète et répond aux interrogations éventuelles du patient et/ou de ses proches, dans la continuité de ce qui a été dit dans l'établissement où le patient est traité.

Le dispositif d'annonce constitue l'une des conditions transversales de qualité, rendues obligatoire dans le cadre du dispositif d'autorisation des établissements de santé pour la pratique de la cancérologie (21).

## 2. Les traitements du cancer

Pour faire face au cancer, il est possible de recourir à la chirurgie, à la radiothérapie, à la chimiothérapie conventionnelle, à l'hormonothérapie, aux thérapies ciblées, mais également à la radiologie interventionnelle.

Ces traitements ont pour objectifs de détruire la tumeur et les cellules cancéreuses, ralentir l'évolution de la maladie, réduire le risque de récurrence, augmenter la durée de vie et améliorer la qualité de vie des patients.

### Les différents traitements du cancer :

- La chirurgie : est un traitement local qui permet de confirmer le diagnostic d'un cancer, retirer une tumeur localisée ou d'éventuelles métastases.  
Elle a trois principaux objectifs : retirer la tumeur (chirurgie curative), soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie (chirurgie palliative), reconstruire ou réparer les organes supprimés ou abîmés (chirurgie réparatrice).
- La radiothérapie : est un traitement locorégional qui consiste à exposer le patient à des rayonnements ionisants (radioactifs) qui vont détruire les cellules cancéreuses.  
Il existe trois techniques de radiothérapie : la radiothérapie externe (rayons émis à travers la peau), la curiethérapie (éléments radioactifs placés au contact de la tumeur), la radiothérapie métabolique (injection de radioéléments qui se fixent de manière spécifique sur les cellules cancéreuses) (22).



- La chimiothérapie : est un traitement médicamenteux qui vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps. Elle peut être administrée par voie injectable ou par voie orale.

La chimiothérapie peut être le seul traitement anticancéreux mis en place, mais elle est généralement couplée à une ou plusieurs autres thérapies :

- La chimiothérapie néo-adjuvante : chimiothérapie administrée avant le traitement principal (chirurgie ou radiothérapie), pour réduire la taille d'une tumeur afin qu'elle soit plus facile à traiter,
  - La chimiothérapie adjuvante : chimiothérapie administrée après l'opération ou la radiothérapie, dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses restantes,
  - La radiochimiothérapie : chimiothérapie associée à un traitement par radiothérapie (23).
- L'hormonothérapie : est un traitement visant à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une hormone, susceptible de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Elle est utilisée dans les cancers hormono-dépendants comme les cancers du sein (anti-œstrogènes) et de la prostate (anti-androgènes) (24).
- Les thérapies ciblées : elles ont pour objectif de bloquer la croissance ou la propagation des cellules tumorales, en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement ou de leur dissémination. Elles peuvent agir à différents niveaux :
    - Sur des facteurs de croissance (par exemple : le bévacicumab qui cible le VEGF),
    - Sur des récepteurs (par exemple : l'erlotinib qui bloque l'EGFR),
    - Sur des éléments à l'intérieur des cellules (protéines kinases) (25).
- La radiologie interventionnelle : elle désigne l'ensemble des actes médicaux permettant le traitement ou le diagnostic d'un cancer, sous contrôle d'un moyen d'imagerie (fluoroscopie, échographie, scanner, IRM), réalisés par un médecin radiologue. Ces techniques peu invasives permettent d'accéder à une cible tumorale en profondeur en utilisant les voies naturelles (système urinaire, tube digestif...), le réseau vasculaire (artères ou veines), ou en choisissant un chemin court et sans risque au travers d'un organe (par exemple : voie transcutanée pour le foie).

Parmi les actes spécifiques de radiologie interventionnelle, on retrouve des interventions à visée curative de la tumeur avec une destruction localisée par chimioembolisation, radiofréquence ou autres procédés de destruction utilisables par voie transcutanée (le froid, le laser, les ultrasons), mais aussi des interventions à visée curative des complications de la tumeur ou de ses traitements (drainage d'abcès, embolisation d'hémostase...).

Avec la thérapie ciblée, la radiologie interventionnelle est l'une des nouvelles armes contre le cancer qui complète les traitements classiques que sont la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie (26).

Le traitement du cancer est adapté en fonction de chaque situation : chaque cancer est particulier et nécessite une prise en charge appropriée.

### 3. Les soins de support

Les soins de support ont été initiés en 2005 avec la circulaire DHOS du 22 février relative à l'organisation des soins en cancérologie, puis avec la mesure 42 du Plan Cancer qui prévoit le développement des soins de support et insiste notamment sur le développement de la prise en charge de la douleur et de la psycho-oncologie.

D'après le Plan Cancer 3, il s'agit de « mettre en place les conditions pour passer d'un parcours de soins centré sur la prise en charge médicale du cancer, à un parcours de santé prenant en compte l'ensemble des besoins de la personne malade et de ses proches, aux plans physique, psychologique et social. »

L'objectif est que toute personne, quel que soit l'endroit où elle se trouve, puisse bénéficier de soins de support et d'un accompagnement approprié.

Les soins de support sont définis comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie. Ils se font en association avec les traitements spécifiques contre le cancer éventuellement mis en place. »

Ils sont proposés depuis le début de la prise en charge (dispositif d'annonce), pendant les traitements, après les traitements, et jusqu'à la fin de la vie.

Ils visent à assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients, sur les plans physique, psychologique et social, en prenant en compte la diversité de leurs besoins, et ce quels que soient leurs lieux de soins (27).

Les soins de support sont nombreux et variés. Ils regroupent la prise en charge de la douleur, de la fatigue, des effets indésirables des traitements, des problèmes nutritionnels, mais également le soutien psychologique, l'aide à l'amélioration de l'image de soi, le suivi social et les soins palliatifs.

Ils requièrent un grand nombre de compétences, c'est pourquoi ils doivent être menés par une équipe pluridisciplinaire intégrant à la fois les structures de soins mais aussi des professionnels de santé libéraux (médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciennes, socio-esthéticiennes...). Le pharmacien d'officine y possède également une place de choix de par son statut de professionnel de premier recours. En effet, il est souvent la première personne pouvant détecter les besoins des patients, notamment lors de la délivrance des chimiothérapies orales. Il peut, lorsque cela est possible, répondre aux besoins des patients, ou les réorienter vers le professionnel de santé adéquat. La place du pharmacien est primordiale en ce qui concerne la gestion des effets indésirables comme les nausées et vomissements, les diarrhées, les troubles cutanés.

## Partie 2 : Les chimiothérapies orales

### I. La voie orale

#### A. La place de la voie orale

L'utilisation de traitements anticancéreux par voie orale est en constante augmentation. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène :

- Le développement de nouvelles molécules de chimiothérapie par voie orale qui croît d'année en année : 73 anticancéreux oraux étaient disponibles fin 2014 dont la majorité appartenait à la classe des thérapies ciblées (28 molécules) ;
- Avec l'arrivée des thérapies ciblées, les patients bénéficient d'un traitement au long cours qui s'interrompt seulement en cas de progression de la maladie ou d'intolérance ;
- Un élargissement de l'offre thérapeutique avec une utilisation séquentielle ou en association des molécules par voie orale avec l'arsenal existant. Certains protocoles de chimiothérapie combinent voie orale et injectable. Par exemple, le protocole XELOX utilisé dans le cancer colorectal métastatique associe une perfusion IV d'oxaliplatine avec la prise de capécitabine par voie orale ;
- Les anticancéreux par voie orale ne remplacent en aucun cas la voie injectable, ils s'ajoutent à l'offre de soin déjà en place. Ce sont des innovations thérapeutiques ayant démontré un gain d'efficacité en première ligne de traitement (par exemple, les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique), en traitement d'entretien, en traitement palliatif (l'hormonothérapie), ou chez des patients en situation d'échec thérapeutique.

Les anticancéreux par voie orale ne sont pas une simple alternative à la voie injectable. Mis à part le cas de quelques cytotoxiques, les molécules administrées par voie orale n'ont, le plus souvent, pas d'équivalent injectable (28).

L'aspect économique lié au développement de la voie orale est également à prendre en considération. En 2019, l'Assurance Maladie a dépensé 19,5 milliards d'euros pour le remboursement de l'ensemble des médicaments délivrés à l'officine, dont 2,78 milliards d'euros pour les anticancéreux (ce qui représentait 14 % de l'ensemble des dépenses).

En 2019, les dépenses liées aux anticancéreux oraux délivrés en officine représentaient 2,4 milliards d'euros tandis qu'elles s'élevaient à 378 millions d'euros pour les anticancéreux injectables. Les thérapies ciblées par voie orale constituaient une part importante à savoir 71 % des dépenses liées aux chimiothérapies orales à l'officine (soit 1,7 milliard d'euros). En seconde position, l'hormonothérapie administrée par voie orale représentait 23 % des dépenses (soit 558 millions d'euros) (29).

	Chimiothérapies conventionnelles	Hormonothérapie	Thérapies ciblées	Immunothérapie	Tous les anticancéreux
Voie orale	110	558	1 720	0	2 388
Voie injectable	0,5	323	54	1	378

*Tableau 1 : Les remboursements des médicaments de chimiothérapie délivrés en officine, par catégorie d'anticancéreux et voie d'administration en 2019 (en millions d'euros) (29)*

Les traitements médicamenteux du cancer ont longtemps été exclusivement dispensés à l'hôpital par voie intraveineuse. L'essor des anticancéreux oraux a grandement modifié la prise en charge du patient au profit d'un mode ambulatoire.

## **B. Les avantages de la voie orale**

Les chimiothérapies orales apportent de nombreux avantages en termes de qualité de vie, d'efficacité et de coût.

### **1. Amélioration de la qualité de vie**

Lors d'une étude réalisée en 2008 aux États-Unis, les patients sous chimiothérapie orale ont affirmé être largement satisfaits de leur traitement. Ils ont énoncé clairement leur préférence pour la voie orale grâce à sa commodité, sa facilité d'administration et le confort de vie qu'elle apporte.

En effet, elle libère le patient des contraintes liées aux hospitalisations : le traitement est réalisé à domicile, dans un cadre familial et perturbe moins la vie sociale et professionnelle. On évite les déplacements répétés du domicile à l'hôpital mais également le stress et l'inconfort engendrés par l'univers hospitalier.

C'est une voie non invasive et indolore : elle évite la pose d'une chambre implantable ou d'un cathéter et les injections souvent douloureuses pour les patients. Contrairement à la voie intraveineuse, elle évite les risques de saignement, d'extravasation, d'infection et permet de préserver le capital veineux. Avec la voie orale, on observe une diminution de l'appréhension des patients liée à la voie IV.

La chimiothérapie orale améliore la qualité de vie du patient par sa facilité d'administration, et elle s'adapte plus facilement à son quotidien : le patient peut poursuivre son activité professionnelle, ses loisirs, partir en vacances... Elle lui permet de ne pas s'isoler et de maintenir plus facilement des relations familiales et sociales (30).

Le patient traité par chimiothérapie orale devient acteur de sa maladie en étant autonome et responsable de la prise de son traitement. L'efficacité du traitement dépendra en grande partie de son assiduité à le suivre correctement. De ce fait, il est directement impliqué dans la prise en charge de son cancer et cela peut lui apporter une force supplémentaire pour le combattre.

## 2. Efficacité comparable à la voie intraveineuse

La plupart des patients sous chimiothérapie préfèrent la voie orale ; cependant ils exigent que son efficacité soit équivalente à celle de la voie intraveineuse.

Une étude chinoise publiée en 2019 a comparé l'efficacité de la vinorelbine orale et IV, en association avec l'épirubicine, chez des patientes chinoises atteintes d'un cancer du sein métastatique. Cette étude randomisée a été réalisée sur 133 patientes : 66 patientes ont reçu un traitement de vinorelbine par voie orale et 67 patientes un traitement de vinorelbine par voie IV. Les patientes étaient âgées de 18 à 70 ans, avaient un cancer métastatique du sein, un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 70 % et une espérance de vie supérieure ou égale à 12 semaines. A noter que l'indice de Karnofsky indique l'état clinique d'un patient et sa capacité à exécuter des actes habituels.

Le traitement consistait en 6 cycles de 3 semaines chacun. La dose de vinorelbine orale était de 60 mg/m<sup>2</sup> pour le cycle 1 et 80 mg/m<sup>2</sup> pour les cycles 2 à 6 tandis que la dose de vinorelbine IV était de 25 mg/m<sup>2</sup> pour le cycle 1 et 30 mg/m<sup>2</sup> pour les cycles 2 à 6.

Une dose d'épirubicine de 75 mg/m<sup>2</sup> était administrée le premier jour de chaque cycle.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de réponse globale, qui correspondait au pourcentage de patientes en rémission complète ou partielle.

Les deux thérapies à base de vinorelbine ont atteint un pourcentage de réponse globale similaire : il était de 50 % pour la vinorelbine par voie orale et de 53,7 % pour la vinorelbine par voie IV. Le pourcentage de patientes dont la maladie était sous contrôle (rémission complète, partielle ou cancer stable) était de 86,4 % pour le groupe vinorelbine par voie orale et 88,0 % pour le groupe vinorelbine par voie IV.

Cette étude a permis de démontrer que la vinorelbine par voie orale présente une efficacité comparable à la vinorelbine par voie IV et constitue, en association avec l'épirubicine, un traitement efficace dans le cancer du sein métastatique (31).

### 3. Avantages économiques

En plus d'améliorer la qualité de vie des patients, les chimiothérapies orales présentent des avantages économiques non négligeables. En effet, toute administration par voie injectable entraîne des dépenses importantes : des coûts liés aux déplacements à l'hôpital qui nécessitent souvent un transport en ambulance ou en taxi conventionné, des coûts liés à l'administration du traitement (frais d'hospitalisations, de personnel médical, de matériel...), mais aussi des coûts liés aux consultations de suivi post-chimiothérapie.

A cela s'ajoutent des coûts indirects (les repas, les gardes d'enfants...) et une perte de revenus pour le patient, par diminution de l'activité professionnelle.

### **C. Les inconvénients de la voie orale**

Dans le cadre d'un traitement ambulatoire par voie orale, le patient devient autonome et responsable de la prise de son traitement et de la gestion des effets indésirables. Cela nécessite une grande implication de sa part. C'est pourquoi la voie orale ne doit être proposée qu'à des patients volontaires, observants, ayant un niveau social et une compréhension compatibles avec la rigueur imposée par le traitement.

## 1. Banalisation du traitement

La prise de médicaments par voie orale peut entraîner une banalisation du traitement avec une sous-estimation de sa toxicité : la chimiothérapie orale peut être perçue à tort comme moins toxique que la chimiothérapie IV, mais elle peut cependant provoquer des effets indésirables potentiellement graves. En ce sens, la réduction du contact avec l'équipe hospitalière est un désavantage car elle diminue la possibilité de prise en charge rapide du malade. Il est donc important d'éduquer le patient sur sa maladie, ses traitements et sur les effets indésirables potentiels pour qu'il soit vigilant et en capacité de les reconnaître (30).

## 2. Problème d'observance

L'observance est un élément clé du succès de la chimiothérapie. Elle se définit comme l'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations du professionnel de santé. Il s'agit de respecter les recommandations d'administration du médicament (dose, fréquence, horaire(s) de prise(s), modalités de prise, pas d'oubli de prise(s)...), les précautions d'emploi, les conseils hygiéno-diététiques, le suivi médical.

De nombreux facteurs peuvent affecter l'observance du patient : un schéma thérapeutique complexe, des prises multiples dans la journée, des effets indésirables ressentis durant le traitement, des doutes sur l'efficacité du traitement, la non prise de conscience de la maladie, un état dépressif, le manque de compréhension et d'informations concernant les modalités de prise du traitement, le manque de soutien social ou d'un entourage familial, une mauvaise relation patient-médecin, une absence d'interlocuteur de proximité pour répondre à des questions ou rassurer... Le pharmacien d'officine a un rôle majeur d'accompagnement auprès de ces patients et il représente un interlocuteur accessible facilement.

Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables au risque de non observance à cause des problèmes liés à l'âge, tels que les troubles visuels et cognitifs, la perte de mémoire ou encore la polymédication.

Un patient non observant peut compromettre l'efficacité de son traitement. Si ce problème n'est pas détecté, les conséquences peuvent être une surprescription d'examen non nécessaires, des modifications de posologie voire même de stratégie thérapeutique, des hospitalisations injustifiées et donc, une perte de temps et de chance pour le patient. Cela peut également compromettre la relation instaurée entre le patient et le médecin (32).



Pour être observant, le patient doit avoir la volonté de se traiter, connaître son traitement et se sentir accompagné par son médecin, son pharmacien, ainsi que son entourage.

### 3. Variations de la biodisponibilité

Contrairement à la voie intraveineuse, la voie orale est sujette à de plus grandes variations de biodisponibilité inter et intra-individuelles. En effet, de nombreux facteurs vont agir sur l'absorption et le métabolisme du médicament entraînant parfois des conséquences en termes d'efficacité et de tolérance. Ces interactions sont d'autant plus significatives qu'elles concernent des médicaments présentant une toxicité certaine et une marge thérapeutique étroite.

L'alimentation peut modifier la biodisponibilité. En effet, la prise de nourriture entraîne une diminution du temps de vidange gastrique, une augmentation du pH (au niveau de l'intestin grêle notamment), du flux sanguin hépatique, et prolonge le temps de transit gastro-intestinal. L'alimentation peut ralentir l'absorption de certains médicaments. Cela peut être un avantage pour certaines molécules comme l'imatinib, dont la prise au cours du repas améliore la tolérance digestive.

Certains médicaments, du fait de leurs propriétés physico-chimiques, vont établir des liaisons physiques ou chimiques avec des composants alimentaires réduisant alors leur absorption. L'exemple typique est l'estramustine qui forme un complexe difficilement absorbable avec des aliments contenant du calcium (lait, produits laitiers).

La prise répétée de composants alimentaires spécifiques tels que des repas riches en protéines, des crucifères (choux), amplifie l'effet de premier passage hépatique et la clairance de certains médicaments.

D'autres phénomènes associés à la prise alimentaire et à la nature même du repas (par exemple un repas riche en graisses) peuvent augmenter l'absorption de certains médicaments et seront alors responsables de variations intra-individuelles de la biodisponibilité. Pour éviter ces variations, la prise du médicament sera préconisée en dehors des repas. Par exemple : le lapatinib, dont la prise est recommandée au moins une heure avant ou après un repas et dont l'administration doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture (par exemple, systématiquement une heure avant un repas).

Chez les personnes âgées, les changements physiologiques liés au vieillissement modifient la pharmacocinétique des médicaments. L'hypoalbuminémie observée lors d'un état de dénutrition induit une augmentation de la fraction libre du médicament et donc du risque de toxicité.

La polymédication souvent présente chez les patients âgés peut être source d'interactions médicamenteuses et modifier la pharmacocinétique du traitement anticancéreux au niveau de l'absorption (modification du pH gastrique par les inhibiteurs de la pompe à proton), de la distribution (compétition de liaison sur les protéines avec les médicaments fortement liés à l'albumine par exemple, comme la warfarine), du métabolisme (interaction au niveau des cytochromes P450 avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques) et de l'élimination (diminution du débit de filtration glomérulaire) (32)(33).

#### 4. Règles d'hygiène et de sécurité

Par ailleurs, l'utilisation de médicaments anticancéreux implique le respect de règles d'hygiène et de sécurité (manipuler de préférence les médicaments avec des gants, se laver les mains avant et après chaque manipulation, ne pas laisser les médicaments à la vue ni à la portée d'autrui...), et le respect de l'environnement (ne pas jeter les médicaments à la poubelle mais les rapporter à la pharmacie) (34).

## **II. Les chimiothérapies orales disponibles à l'officine**

Les chimiothérapies orales se répartissent en trois classes pharmacologiques :

- Les chimiothérapies conventionnelles ou cytotoxiques, qui inhibent la prolifération des cellules tumorales en agissant sur le cycle cellulaire ;
- L'hormonothérapie, qui empêche l'action stimulante des hormones sur les cellules cancéreuses ;
- Les thérapies ciblées, en plein essor depuis quelques années, qui visent diverses cibles moléculaires spécifiques impliquées dans les voies de signalisation intracellulaire.

## A. Les cytotoxiques

Les médicaments cytotoxiques présentent une propriété commune d'inhibition de la prolifération des cellules tumorales. Ils permettent d'interférer avec la synthèse d'acides nucléiques, de bloquer la division cellulaire ou encore d'induire l'apoptose des cellules tumorales. Ils agissent soit directement sur l'ADN, par modification de ses propriétés physico-chimiques, soit indirectement, en inhibant les enzymes nécessaires à la réplication ou à la transcription, ou encore en interagissant avec le fuseau mitotique.

Cependant, ce sont des médicaments qui présentent un manque de sélectivité. En effet, ils agissent à la fois sur les cellules cancéreuses et les cellules saines (et notamment sur celles à prolifération rapide), entraînant ainsi de nombreux effets indésirables.

Selon les cibles, on distingue cinq grandes classes : les alkylants, les antimétabolites, les inhibiteurs de topoisomérases, les poisons du fuseau et les autres cytotoxiques (35).

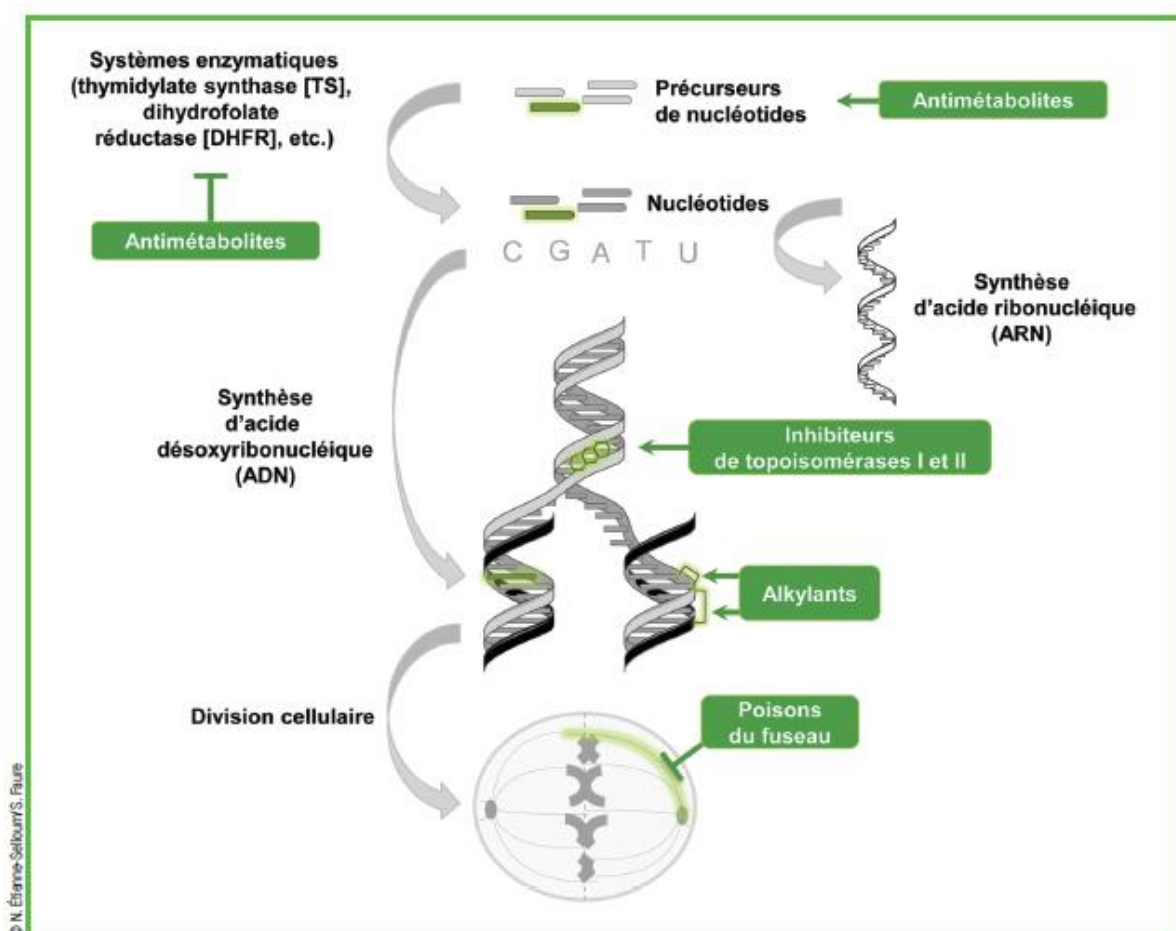


Figure 1 : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques (35)

## 1. Les alkylants

Les agents alkylants interagissent directement avec l'ADN. Ils possèdent un ou plusieurs groupements alkyles électrophiles qui forment des liaisons covalentes avec les acides nucléiques. On distingue les alkylants monofonctionnels qui forment des adduits simples et les alkylants bifonctionnels qui sont capables de former des ponts intra ou inter-caténares, rendant impossible la transcription et la réplication de l'ADN, ce qui conduit à la mort cellulaire.

Par ailleurs, ces agents sont responsables de la libération de radicaux libres provoquant des cassures de la chaîne d'ADN (35).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Familles chimiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Chlorambucil (Chloraminophène®)	Moutarde à l'azote	Leucémie lymphoïde chronique. Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Glomérulonéphrites chroniques.	Une prise par jour le matin à jeun.
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Moutarde à l'azote	Adénocarcinomes mammaires. Cancers ovariens, bronchiques notamment à petites cellules, séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, cancers de la vessie, sarcomes, neuroblastomes, lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, myélomes multiples, leucémies aiguës notamment lymphoïdes.	Une prise par jour le matin à jeun avec une quantité suffisante de boisson.
Melphalan (Alkeran®)	Moutarde à l'azote	Myélome multiple. Adénocarcinome ovarien aux stades avancés. Carcinome du sein aux stades avancés.	15 à 30 minutes avant les repas. Se conserve entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).
Estramustine (Estracyt®)	Autres agents alkylants (combinaison moutarde à l'azote + œstrogène)	Cancers de la prostate hormono-résistants (pas en première intention).	2 prises par jour (matin et soir), en dehors des repas. A distance de la prise de produits contenant du calcium.
Busulfan (Myleran®)	Autres agents alkylants	Leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements.	Au cours ou en dehors des repas.
Pipobroman (Vercyte®)	Autres agents alkylants	Traitement de la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez).	Au cours ou en dehors des repas.
Procarbazine (Natulan®)	Autres agents alkylants	Lymphomes de Hodgkin. Lymphomes non hodgkiniens. Tumeurs cérébrales. Cancer du poumon à petites cellules.	Au cours ou en dehors des repas.

Tableau 2 : Agents alkylants (36)(37)

## 2. Les antimétabolites

Les antimétabolites empêchent une ou plusieurs étapes essentielles à la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Ce sont des analogues des bases puriques ou pyrimidiques, ou bien des inhibiteurs des enzymes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques.

Ils se répartissent en trois groupes : les antifoliques, les antipuriques et les antipyrimidiques.

### a. Les antifoliques

Les folates sont des molécules essentielles à la synthèse des bases puriques (adénine et guanine) et pyrimidiques (thymine) ; ils sont donc indispensables à la synthèse de l'ADN et à la division cellulaire. Pour être actifs, ils doivent être métabolisés en tétrahydrofolates par l'action d'une enzyme, la dihydrofolate réductase (DHFR).

Le seul représentant de cette classe thérapeutique disponible à l'officine est le méthotrexate. C'est un analogue de l'acide folique, il possède une affinité supérieure aux folates pour la DHFR. Il agit comme faux substrat par inhibition compétitive de la DHFR qui, en bloquant le cycle des folates, inhibe de manière indirecte la thymidylate synthase. En conséquence, il inhibe la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

### b. Les antipuriques

Les antipuriques sont des analogues structuraux des bases puriques. Ils inhibent la biosynthèse des purines et leur incorporation dans l'ADN, ce qui a pour conséquence un arrêt de la synthèse d'ADN et l'apoptose de la cellule.

La fludarabine et la mercaptopurine sont les deux analogues puriques que l'on retrouve à l'officine.

c. Les antipyrimidiques

Les antipyrimidiques sont des analogues des bases pyrimidiques. Ils ont en commun la capacité d'inhiber la synthèse des nucléotides pyrimidiques.

La capécitabine est le seul analogue pyrimidique utilisable par voie orale et disponible à l'officine. C'est une prodrogue du 5-fluorouracile (5-FU), elle est transformée en 5-FU après métabolisme hépatique et tissulaire (intratumoral).

Le 5-FU est un analogue de l'uracile (il se différencie par l'ajout d'un atome de fluor). Il inhibe la thymidylate synthase qui permet la transformation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une carence en thymine, à l'origine d'un arrêt de la synthèse d'ADN. De plus, il va être incorporé dans l'ARN à la place de l'uracile, conduisant à un ARN frauduleux et à des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse protéique (35).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Méthotrexate (Méthotrexate Bellon <sup>®</sup> )	Antifolique	Leucémies aiguës lymphoblastiques.	Une prise par semaine.
Fludarabine (Fludara <sup>®</sup> )	Antipurique	Leucémie lymphoïde chronique à cellules B.	Cure de 5 jours consécutifs tous les 28 jours. A jeun ou au cours du repas.
Mercaptopurine (Purinethol <sup>®</sup> , Xaluprine <sup>®</sup> )	Antipurique	Leucémies aiguës lymphoblastiques. Leucémies aiguës myéloblastiques.	A distance de la prise de produits laitiers.
Capécitabine (Xeloda <sup>®</sup> )	Antipyrimidique	Cancer du côlon de stade III. Cancer colorectal métastatique. Cancer du sein localement avancé ou métastatique. Cancer gastrique avancé.	Cycles de 21 jours : 2 prises par jour pendant 14 jours puis arrêt pendant 7 jours. Dans les 30 minutes qui suivent les repas.

Tableau 3 : Antimétabolites (36)(37)

### 3. Les inhibiteurs de topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes qui contrôlent la structure topologique de l'ADN (compacté-surenroulé / relâché-désenroulé). Elles réalisent des coupures transitoires dans l'ADN et font passer des segments d'ADN à travers ces coupures avant de les refermer. La topoisomérase I produit des coupures simple-brin alors que la topoisomérase II coupe simultanément les deux brins de l'ADN. Tout ceci a pour but de faciliter la transcription et la réplication de l'ADN.

Les inhibiteurs de topoisomérases I et II stabilisent le complexe covalent topoisomérase-ADN, ce qui empêche la religation et induit des coupures définitives des brins d'ADN.

Trois inhibiteurs de topoisomérases par voie orale sont disponibles à l'officine : le topotécan, un inhibiteur de la topoisomérase I, l'étoposide, un inhibiteur de la topoisomérase II et l'idarubicine, un antibiotique cytotoxique de la classe des anthracyclines. Ce dernier agit comme agent intercalant et inhibe la topoisomérase II (35).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Topotécan (Hycamtin <sup>®</sup> )	Inhibiteur de la topoisomérase I	Cancer du poumon à petites cellules en rechute.	Cure de 5 jours consécutifs tous les 21 jours. Une prise par jour pendant ou en dehors des repas. Se conserve entre + 2°C et + 8°C.
Etoposide (Celltop <sup>®</sup> )	Inhibiteur de la topoisomérase II	Cancer testiculaire. Cancer du poumon à petites cellules. Cancer de l'ovaire. Lymphome hodgkinien et non hodgkinien. Leucémie aiguë myéloïde.	Préférer le fractionnement en faibles doses (2 ou 3 prises par jour).
Idarubicine (Zavedos <sup>®</sup> )	Intercalant	Leucémie aiguë myéloblastique.	Une prise par jour au cours d'un repas léger.

Tableau 4 : Inhibiteurs de topoisomérases (36)(37)



#### 4. Poison du fuseau

Le fuseau mitotique permet la migration des chromosomes lors de la mitose. Il est constitué de microtubules (dimères de tubulines), de protéines associées, et forme un véritable fuseau entre les pôles opposés de la cellule. Il assure une bonne répartition des chromosomes dans les cellules lors de la division cellulaire.

Les poisons du fuseau sont des anticancéreux d'origine naturelle. Seule la vinorelbine est commercialisée en ville. Il s'agit d'un dérivé alcaloïde de la Pervenche. Cette molécule empêche la polymérisation de la tubuline et donc la formation du fuseau mitotique, bloquant ainsi la division cellulaire (35).

<b>Molécule (Spécialité)</b>	<b>Classe pharmaceutique</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Vinorelbine (Navelbine®)	Alcaloïde de la Pervenche (vinca-alcaloïde)	Cancer du poumon non à petites cellules. Cancer du sein métastatique.	Une prise par semaine à la fin d'un repas. Se conserve entre + 2°C et + 8°C.

*Tableau 5 : Poison du fuseau (36)(37)*

#### 5. Les autres cytotoxiques

L'anagrélide est un inhibiteur sélectif de la formation des plaquettes chez l'homme par retardement de la maturation des mégacaryocytes.

L'hydroxycarbamide inhibe la synthèse de l'ADN. Son action s'exerce essentiellement sur la moelle osseuse : elle inhibe la granulopoïèse, la thrombocytopoïèse et l'érythropoïèse (37).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Anagrélide (Xagrid <sup>®</sup> )	Autres cytotoxiques	Thrombocytémie essentielle.	2 prises par jour au cours ou en dehors des repas.
Hydroxycarbamide (Hydrea <sup>®</sup> )	Autres cytotoxiques	Leucémies myéloïdes chroniques résistantes. Polyglobulie primitive. Thrombocytémie essentielle.	Une prise par jour au cours ou en dehors des repas.

Tableau 6 : Autres cytotoxiques (36)(37)

6. Récapitulatif des cytotoxiques par voie orale disponibles en ville

<b>Molécules</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Classes pharmacologiques</b>
Busulfan	Myleran <sup>®</sup>	Alkylants
Chlorambucil	Chloraminophène <sup>®</sup>	
Cyclophosphamide	Endoxan <sup>®</sup>	
Estramustine	Estracyt <sup>®</sup>	
Melphalan	Alkeran <sup>®</sup>	
Pipobroman	Vercyte <sup>®</sup>	
Procarbazine	Natulan <sup>®</sup>	
Capécitabine	Xeloda <sup>®</sup>	Antimétabolite (antipyrimidique)
Fludarabine	Fludara <sup>®</sup>	Antimétabolites (antipuriques)
Mercaptopurine	Purinethol <sup>®</sup> , Xaluprine <sup>®</sup>	
Méthotrexate	Méthotrexate Bellon <sup>®</sup>	Antimétabolite (antifolique)
Etoposide	Celltop <sup>®</sup>	Inhibiteurs des topoisomérases
Idarubicine	Zavedos <sup>®</sup>	
Topotécan	Hycamtin <sup>®</sup>	
Vinorelbine	Navelbine <sup>®</sup>	Poison du fuseau
Anagrélide	Xagrid <sup>®</sup>	Autres cytotoxiques
Hydroxycarbamide	Hydrea <sup>®</sup>	

Tableau 7 : Médicaments cytotoxiques par voie orale disponibles à l'officine (34)

## **B. L'hormonothérapie**

L'hormonothérapie vise à réduire ou à empêcher la production ou l'activité de certaines hormones, qui en se fixant sur des récepteurs hormonaux présents à la surface des cellules cancéreuses, sont susceptibles de stimuler la croissance de certaines tumeurs cancéreuses.

Elle est indiquée dans les cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein et celui de la prostate.

Chez la femme, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent (plus de 54 000 nouveaux cas par an) avec une évolution influencée par les hormones, en particulier les œstrogènes.

Chez l'homme, le cancer de la prostate, également le plus fréquent (plus de 56 000 nouveaux cas par an), dépend, lui, des androgènes.

L'objectif de l'hormonothérapie, en association ou non avec la chirurgie, la radiothérapie, voire la chimiothérapie, est d'inhiber l'activité hormonale qui entretient la survie et la prolifération des cellules tumorales se développant au sein de ces tissus (38).

La libération des hormones sexuelles est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Dans un premier temps, l'hypothalamus va libérer la GnRH, appelée aussi LH-RH. La GnRH va stimuler la production hypophysaire de gonadotrophines : la FSH (hormone folliculostimulante) et LH (hormone lutéinisante).

Ces deux hormones vont alors stimuler les gonades afin d'aboutir à la synthèse des hormones sexuelles. Chez la femme, au niveau ovarien, la FSH stimule la synthèse d'œstrogènes et la LH stimule la synthèse de progestérone. Chez l'homme, la LH stimule la production de testostérone au niveau des testicules.

Les surrénales interviennent également dans la production des hormones sexuelles. L'hypophyse sécrète de l'ACTH qui va stimuler la surrénale et permettre la production d'androgènes. Les œstrogènes sont synthétisés à partir des androgènes sous l'action d'une aromatasase. Ils sont normalement sécrétés à l'état de trace par la surrénale mais ils représentent après la ménopause une partie importante des œstrogènes à côté des œstrogènes provenant du tissu adipeux (39).

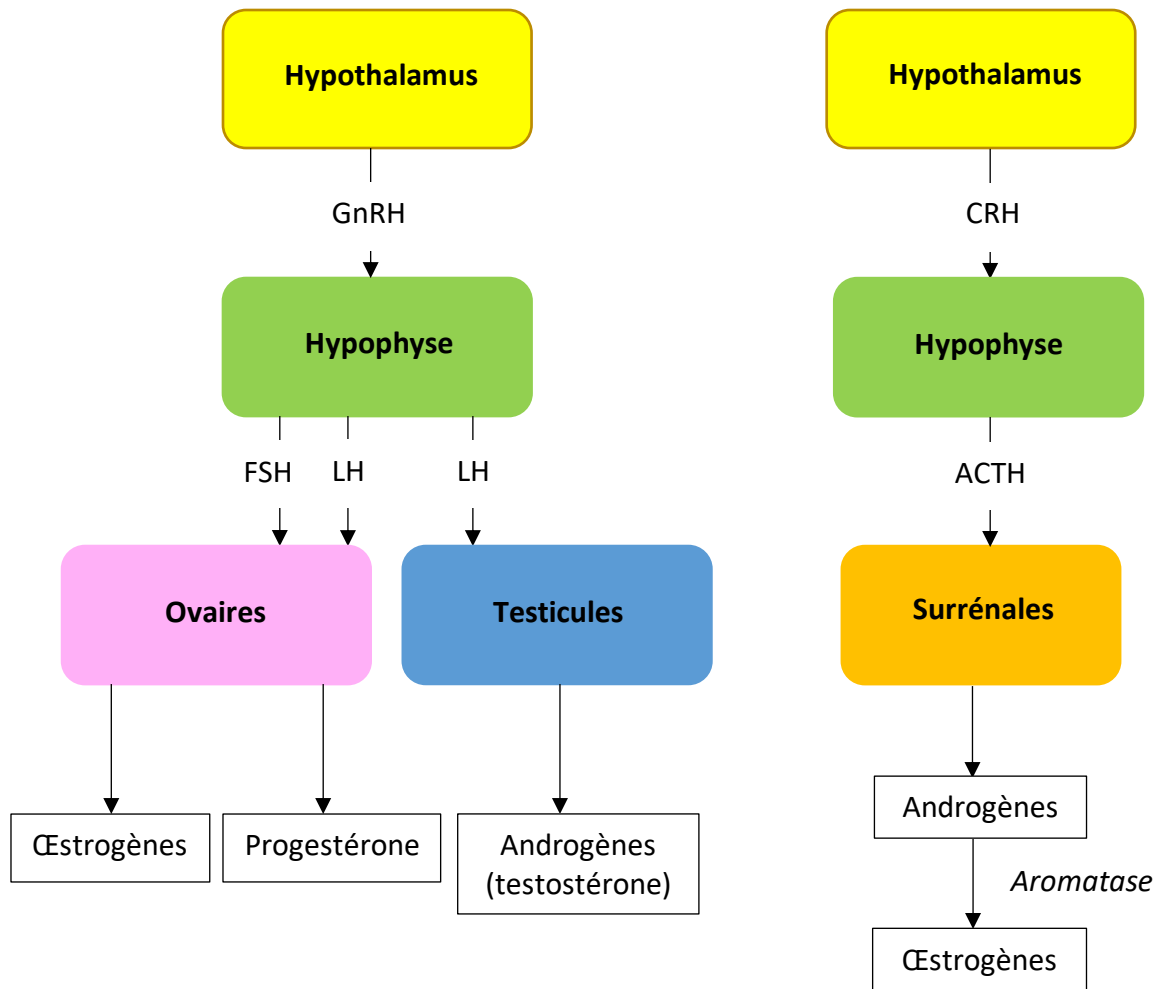


Figure 2 : La production des hormones sexuelles (39)

L'hormonothérapie est basée sur une triple stratégie : bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire, inhiber la synthèse hormonale et inhiber l'action des hormones sur les cellules cancéreuses (38).

### 1. L'hormonothérapie dans le cancer du sein

Les œstrogènes favorisent la prolifération des cellules tumorales surexprimant les récepteurs aux œstrogènes, donc la croissance des tumeurs mammaires hormono-dépendantes. Ainsi, le traitement par hormonothérapie vise à bloquer la synthèse d'œstrogènes et l'activité de ces récepteurs afin de réduire le risque de rechute locale, d'atteinte de l'autre sein ou d'une évolution généralisée sous forme de métastase à distance.

Différentes classes de médicaments par voie orale sont disponibles à l'officine : les anti-œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les progestatifs anticancéreux (40).

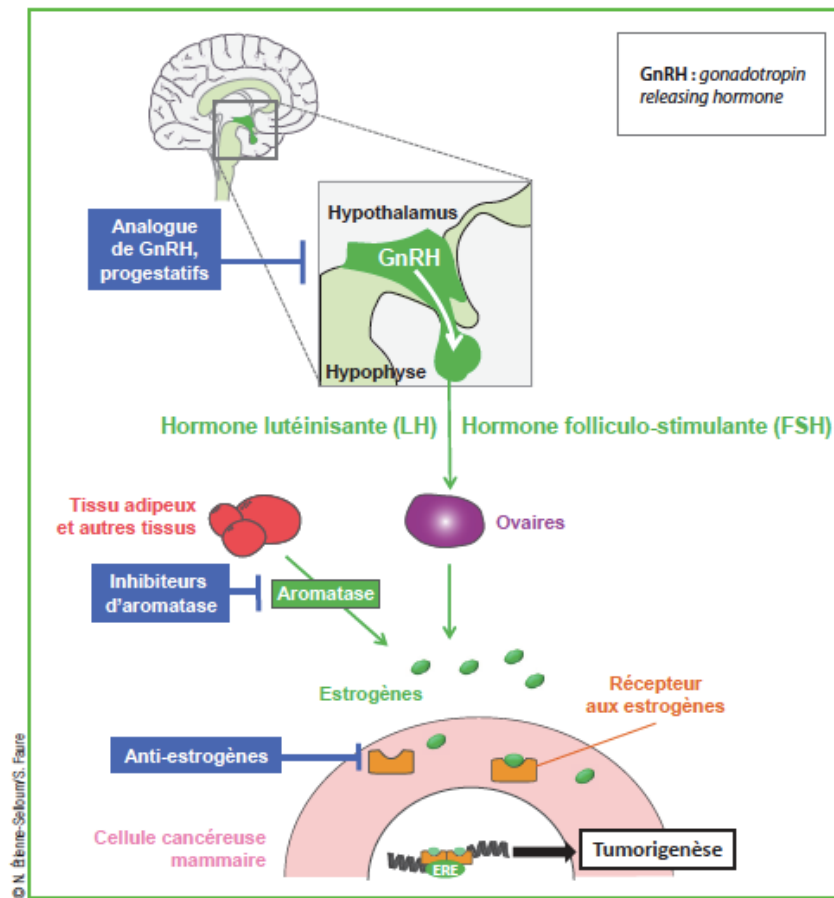


Figure 3 : Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer du sein (38)

#### a. Les anti-œstrogènes

Les anti-œstrogènes agissent par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol endogène avec ses récepteurs. Ils bloquent l'activité des œstrogènes dans le tissu mammaire (antagonistes forts), mais ils ont aussi des effets agonistes sur d'autres tissus tels que l'endomètre (augmentation du risque de cancer de l'endomètre), l'os (diminution de la perte osseuse), et sur les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol).

Deux molécules sont disponibles par voie orale : le tamoxifène et le torémifène (40).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Tamoxifène (Nolvadex®)	Anti-œstrogène	Cancer du sein hormono-dépendant : traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences) ou traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.	1 à 2 prises par jour au cours ou en dehors des repas.
Torémifène (Fareston®)	Anti-œstrogène	Cancer du sein métastatique hormono-sensible de la femme ménopausée.	Une prise par jour au cours ou en dehors d'un repas.

Tableau 8 : Anti-œstrogènes (36)(37)

*b. Les inhibiteurs de l'aromatase*

L'aromatase est une enzyme qui catalyse la conversion des androgènes (testostérone et androstènedione) en œstrogènes (œstradiol et œstrone).

Avant la ménopause, les ovaires sont la principale source d'œstrogènes. En post-ménopause, quand les ovaires ne sont plus fonctionnels, les œstrogènes proviennent de la conversion périphérique des androgènes surrénaliens (au niveau du tissu adipeux, du foie, mais aussi du tissu mammaire normal ou tumoral) (41).

Les inhibiteurs de l'aromatase empêchent la synthèse périphérique des œstrogènes et ne sont pas efficaces sur la synthèse ovarienne de l'œstradiol. Ils sont donc utilisés uniquement chez les femmes ménopausées. A ce jour, trois molécules sont sur le marché : l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane.

L'anastrozole et le létrozole sont des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase. Ils bloquent la conversion des androgènes en œstrogènes en se liant de façon compétitive à la partie hème de l'aromatase.

L'exémestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase. Il s'agit d'un analogue structural de l'androstènedione qui se fixe de manière irréversible au site actif de l'aromatase, ce qui bloque totalement son activité (40).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Anastrozole (Arimidex <sup>®</sup> )	Inhibiteur de l'aromatase	Cancer du sein hormono-dépendant chez la femme ménopausée.	Une prise par jour au cours ou en dehors d'un repas.
Létrozole (Femara <sup>®</sup> )	Inhibiteur de l'aromatase	Cancer du sein hormono-dépendant chez la femme ménopausée.	Une prise par jour au cours ou en dehors d'un repas.
Exémestane (Aromasine <sup>®</sup> )	Inhibiteur de l'aromatase	Cancer du sein hormono-dépendant chez la femme ménopausée.	Une prise par jour de préférence après un repas.

Tableau 9 : Inhibiteurs de l'aromatase (36)(37)

c. Progestatif anticancéreux

Les progestatifs sont plus rarement utilisés dans le cancer du sein hormono-dépendant.

Le mégestrol est un progestatif possédant une action anti-œstrogénique. Il réalise un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire (37).

<b>Molécule (Spécialité)</b>	<b>Classe pharmaceutique</b>	<b>Indication</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Mégestrol (Megace <sup>®</sup> )	Progestatif	Carcinomes du sein en traitement palliatif.	Une prise par jour au cours ou en dehors d'un repas.

Tableau 10 : Progestatif anticancéreux (36)(37)

2. L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-sensible, son développement est stimulé par les androgènes : la testostérone et la dihydrotestostérone (métabolite actif de la testostérone).

L'hormonothérapie consiste dans cette indication à empêcher l'action stimulante de la testostérone sur les cellules cancéreuses afin de stopper le développement du cancer.

Une classe thérapeutique est disponible par voie orale à l'officine : les anti-androgènes (38).

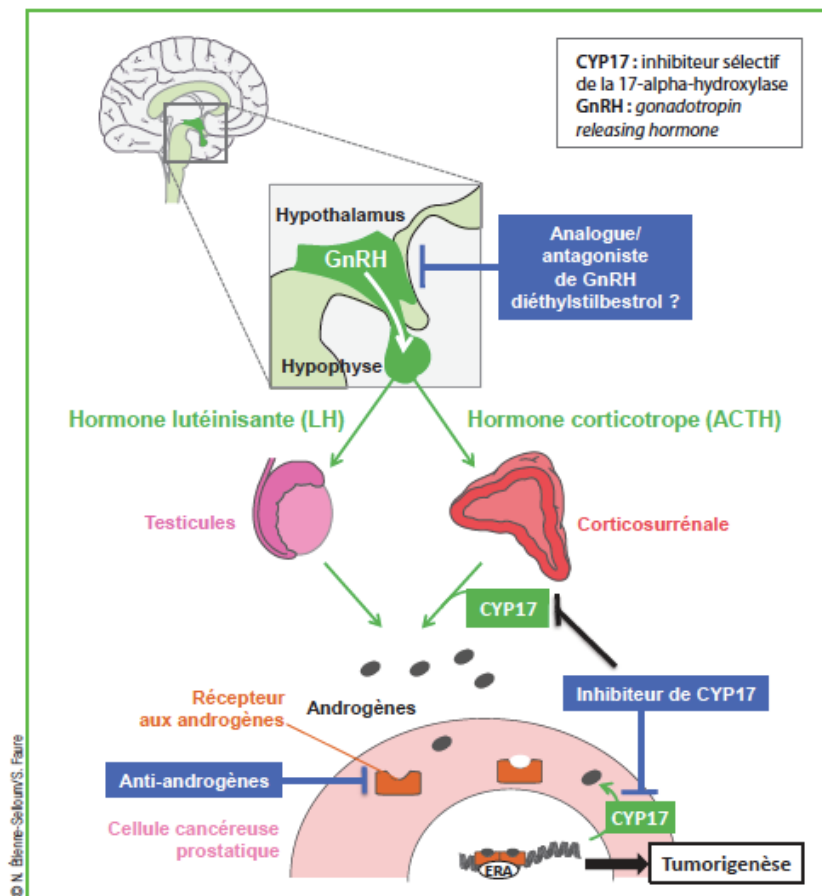


Figure 4 : Cibles thérapeutiques pour l'hormonothérapie du cancer de la prostate (38)

#### a. Les anti-androgènes

Les anti-androgènes utilisés dans le cancer de la prostate agissent soit en bloquant les récepteurs androgéniques prostatiques (bicalutamide, nilutamide, acétate de cyprotérone), soit en inhibant la biosynthèse des androgènes (abiratérone), soit en inhibant la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (enzalutamide).

Anti-androgènes non stéroïdiens : bicalutamide et nilutamide. Ils se fixent au niveau des récepteurs androgéniques et bloquent l'action stimulante des androgènes sur la prostate et sur les métastases des cancers prostatiques. Ils sont spécifiquement utilisés en complément de la castration chirurgicale ou chimique (analogues de la LH-RH), afin d'obtenir un blocage androgénique complet.



Anti-androgène stéroïdien : acétate de cyprotérone. C'est un progestatif de synthèse. Il possède une action anti-androgénique périphérique, par inhibition compétitive de la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur dans les cellules cibles (cellules de la prostate).

Il a également une action anti-gonadotrope centrale : il exerce un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de LH hypophysaire, ce qui entraîne une diminution de la synthèse de la testostérone.

Inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes : enzalutamide. Il bloque plusieurs étapes : il inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, la translocation nucléaire des récepteurs activés et leur fixation à l'ADN et ce, même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes, et dans les cellules cancéreuses résistantes aux anti-androgènes. C'est un inducteur puissant du CYP 3A4.

Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes : acétate d'abiratérone. Cette molécule est transformée *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur sélectif de la 17 $\alpha$ -hydroxylase (CYP17).

La 17 $\alpha$ -hydroxylase est une enzyme nécessaire à la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Elle catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, respectivement la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione (42).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Bicalutamide (Casodex <sup>®</sup> )	Anti-androgène non stéroïdien d'action périphérique. Anti-androgène de 1 <sup>ère</sup> génération	Cancer de la prostate métastaté, en association à une castration chimique ou chirurgicale. Cancer de la prostate localement avancé, soit en traitement seul, soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.	Une ou plusieurs prises par jour au cours ou en dehors des repas.
Nilutamide (Anandron <sup>®</sup> )	Anti-androgène non stéroïdien d'action périphérique. Anti-androgène de 1 <sup>ère</sup> génération	Cancer de la prostate métastaté en association à une castration chimique ou chirurgicale.	Une ou plusieurs prises par jour au cours ou en dehors des repas.
Acétate de cyprotérone (Androcur <sup>®</sup> )	Anti-androgène stéroïdien. Anti-androgène de 1 <sup>ère</sup> génération	Cancer de la prostate en traitement palliatif anti- androgénique.	Plusieurs prises par jour au cours ou en dehors des repas.
Enzalutamide (Xtandi <sup>®</sup> )	Inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Anti-androgène de 2 <sup>ème</sup> génération	Cancer métastatique de la prostate résistant à la castration.	Une prise par jour au cours ou en dehors d'un repas.
Acétate d'abiratérone (Zytiga <sup>®</sup> )	Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Anti-androgène de 2 <sup>ème</sup> génération	En association avec la prednisone ou prednisolone : Cancer métastatique de la prostate hormono-sensible, en association avec un traitement par suppression androgénique (analogue de la LH-RH ou orchidectomie). Cancer métastatique de la prostate résistant à la castration.	Une prise par jour à distance des repas (ne doit pas être administré avec de la nourriture).

Tableau 11 : Anti-androgènes (36)(37)

### 3. Récapitulatif de l'hormonothérapie par voie orale disponible en ville

<b>CANCER DU SEIN</b>	
<b>Molécules</b>	<b>Spécialités</b>
Tamoxifène	Nolvadex <sup>®</sup>
Torémifène	Fareston <sup>®</sup>
Anastrozole	Arimidex <sup>®</sup>
Exémestane	Aromasine <sup>®</sup>
Létrozole	Femara <sup>®</sup>
Mégestrol	Megace <sup>®</sup>
<b>CANCER DE LA PROSTATE</b>	
<b>Molécules</b>	<b>Spécialités</b>
Abiratérone acétate	Zytiga <sup>®</sup>
Bicalutamide	Casodex <sup>®</sup>
Cyprotérone acétate	Androcur <sup>®</sup>
Enzalutamide	Xtandi <sup>®</sup>
Nilutamide	Anandron <sup>®</sup>

Tableau 12 : Hormonothérapie par voie orale disponible à l'officine (40)(42)

#### **C. Les thérapies ciblées**

Les thérapies ciblées désignent des molécules anti-tumorales capables d'inhiber une voie oncogénique directement impliquée dans la carcinogénèse et/ou la progression des cellules tumorales.

Schématiquement, six altérations cellulaires sont impliquées dans la carcinogénèse : indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération, insensibilité aux signaux anti-prolifératifs, résistance à l'apoptose, potentiel de réplication illimité, stimulation de l'angiogénèse, capacité d'invasion tissulaire et de dissémination métastatique (43). Les thérapies ciblées visent à bloquer une ou plusieurs de ces caractéristiques retrouvées de façon prépondérante dans une tumeur.

Les thérapies ciblées sont représentées par deux classes pharmacologiques :

- Les anticorps monoclonaux : ils agissent au niveau extracellulaire en se liant soit directement au facteur de croissance (bévacizumab qui se lie au VEGF), soit au niveau du récepteur membranaire empêchant la fixation du ligand sur son récepteur (trastuzumab qui bloque le récepteur HER2). Leur administration se fait par voie parentérale et leur dispensation est hospitalière ;
- Les inhibiteurs de kinases : ils agissent au niveau intracellulaire en ciblant le domaine à activité kinase du récepteur (anti-EGFR) ou des protéines intracellulaires intermédiaires impliquées dans la cascade de signalisation (inhibiteurs de BCR-ABL). Ils sont administrés par voie orale et pour la grande majorité, disponibles à l'officine. C'est donc à cette sous-famille que nous allons nous intéresser par la suite.

Le déroulement du cycle cellulaire dépend entre autres de l'activité de protéines kinases. A travers leur phosphorylation, elles régulent l'activité de plusieurs protéines impliquées dans l'angiogenèse, la prolifération et la survie cellulaire, les processus de migration et d'invasion. L'inhibition de ces protéines kinases est une stratégie ciblée pour les maladies néoplasiques. Cette stratégie a été mise au point dans les années 2000, en s'intéressant tout d'abord à des tyrosine kinases. Cette catégorie de molécules s'est largement développée depuis 20 ans et ne concerne plus uniquement des protéines à activité tyrosine kinase, mais également celles à activité sérine-thréonine kinase comme RAF ou mTOR. Il est donc plus généralement question aujourd'hui d'inhibiteurs de kinases au sens large, cette activité kinase pouvant être portée par un récepteur membranaire ou par une protéine intracellulaire.

Les thérapies ciblées anticancéreuses peuvent être classées en fonction de leur cible. Certaines de ces cibles sont exprimées par les cellules cancéreuses elles-mêmes. Il peut s'agir de récepteurs membranaires (par exemple : EGFR), de kinases intracellulaires (BCR-ABL, B-RAF, mTOR). La plupart jouent un rôle majeur dans la prolifération et la survie des cellules tumorales.

La découverte de l'importance de l'angiogenèse dans la croissance tumorale a conduit au développement de molécules agissant sur le microenvironnement tumoral et plus particulièrement sur les cellules endothéliales. Ces molécules vont empêcher la croissance des vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur, et donc freiner son développement (44).

## 1. Les inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des récepteurs membranaires constitués de trois domaines : un domaine extracellulaire contenant le site de fixation du ligand, un domaine transmembranaire permettant l'ancrage du récepteur dans la membrane cellulaire et un domaine intracellulaire possédant une activité tyrosine kinase. Ces récepteurs sont impliqués dans la transduction intracytoplasmique du signal provenant du niveau extracellulaire (45).

### a. Les inhibiteurs d'EGFR

Les récepteurs à l'EGF sont des récepteurs à activité tyrosine kinase. Cette famille de récepteurs comporte quatre membres : EGFR ou HER1, HER2, HER3 et HER4 (46).

Les mutations de l'EGFR sont observées dans près de 10 % des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Elles sont plus fréquentes chez les patients de sexe féminin, non-fumeurs, d'origine asiatique et présentant un adénocarcinome (47).

L'erlotinib, le géfitinib, l'afatinib, le lapatinib et l'osimertinib sont des inhibiteurs sélectifs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'EGF, entraînant l'inhibition des voies de signalisation impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire tumorale (45).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Afatinib (Giotrif <sup>®</sup> )	Inhibiteur d'EGFR	CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR.	Une prise par jour à distance des repas.
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> )	Inhibiteur d'EGFR	CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR. Cancer du pancréas.	Une prise par jour à distance des repas.
Géfitinib (Iressa <sup>®</sup> )	Inhibiteur d'EGFR	CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR.	Une prise par jour.
Lapatinib (Tyverb <sup>®</sup> )	Inhibiteur d'EGFR	Cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2.	Une prise par jour à distance des repas.
Osimertinib (Tagrisso <sup>®</sup> )	Inhibiteur d'EGFR	CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR ou avec mutation EGFR T790M	Une prise par jour.

Tableau 13 : Inhibiteurs d'EGFR (36)(37)

*b. Les inhibiteurs d'ALK*

La protéine ALK est un récepteur à activité tyrosine kinase, retrouvée mutée dans 5 % des adénocarcinomes bronchiques. Cette anomalie est due à une translocation chromosomique du gène ALK.

Deux inhibiteurs du récepteur ALK sont disponibles à l'officine : le crizotinib et le céritinib (45).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Crizotinib (Xalkori®)	Inhibiteur d'ALK	CBNPC ALK positif.	2 prises par jour.
Céritinib (Zykadia®)	Inhibiteur d'ALK	CBNPC ALK positif.	Une prise par jour avec de la nourriture.

*Tableau 14 : Inhibiteurs d'ALK (36)(37)*

2. Les inhibiteurs de protéines kinases cytoplasmiques

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

*a. Les inhibiteurs de BCR-ABL*

La leucémie myéloïde chronique est caractérisée par la présence d'une anomalie chromosomique, le chromosome Philadelphie, résultant d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Cette translocation entraîne la formation du gène BCR-ABL (par fusion des gènes BCR et ABL), qui code pour la protéine BCR-ABL à activité tyrosine kinase constitutivement active. Cette protéine est impliquée dans la prolifération des cellules hématopoïétiques et donc dans le développement tumoral (48).

Les inhibiteurs de BCR-ABL, dont le chef de file est l'imatinib, entrent en compétition avec l'ATP à son site de liaison sur la protéine kinase soluble BCR-ABL, inhibant la prolifération des cellules BCR-ABL positives.

L'imatinib a été le premier inhibiteur de BCR-ABL commercialisé. Les inhibiteurs de deuxième génération, le dasatinib, nilotinib, et bosutinib ont été commercialisés par la suite. Ils présentent une affinité supérieure à celle de l'imatinib pour le site de liaison de l'ATP, ce qui justifie leur utilisation dans le traitement des formes résistantes à l'imatinib.

Récemment, un inhibiteur de troisième génération est apparu en officine : le ponatinib. C'est un pan-inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL. Il possède des éléments structuraux, notamment une triple liaison carbone-carbone, qui lui confère une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native, mais aussi aux formes mutantes. Il est utilisé en cas de résistance ou intolérance aux autres inhibiteurs de BCR-ABL (45).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Imatinib (Glivec®)	Inhibiteur de BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+). Leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+). Syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs. Tumeurs stromales gastro-intestinales.	1 à 2 prises par jour au cours d'un repas avec un grand verre d'eau.
Dasatinib (Sprycel®)	Inhibiteur de BCR-ABL	LMC Ph+. LAL Ph+.	Une prise par jour au moment ou en dehors des repas.
Nilotinib (Tasigna®)	Inhibiteur de BCR-ABL	LMC Ph+.	2 prises par jour à 12h d'intervalle en dehors des repas.
Bosutinib (Bosulif®)	Inhibiteur de BCR-ABL	LMC Ph+.	Une prise par jour au moment des repas.
Ponatinib (Iclusig®)	Inhibiteur de BCR-ABL	LMC Ph+. LAL Ph+.	Une prise par jour au moment ou en dehors des repas.

Tableau 15 : Inhibiteurs de BCR-ABL (36)(37)

*b. Inhibiteur de la BTK*

La leucémie lymphoïde chronique est une hémopathie relativement fréquente qui est incurable, hormis si une allogreffe de cellules souches hématopoïétique est réalisée. Cette pathologie est associée à une suractivation des voies de signalisation dépendantes de la protéine BTK.

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une protéine intervenant dans les voies de signalisation du récepteur aux lymphocytes B et du récepteur des cytokines. Elle joue un rôle majeur dans le développement des lymphocytes B (45).

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton. Il forme une liaison covalente au niveau du site actif de la BTK, entraînant une inhibition prolongée de son activité enzymatique (37).

<b>Molécule (Spécialité)</b>	<b>Classe pharmaceutique</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Ibrutinib (Imbruvica®)	Inhibiteur de la BTK	Lymphome à cellules du manteau. Leucémie lymphoïde chronique. Macroglobulinémie de Waldenström.	Une prise par jour.

*Tableau 16 : Inhibiteur de la BTK (36)(37)*

*c. Inhibiteur de JAK*

Les Janus kinases (JAK) sont des tyrosine kinases intra-cytoplasmiques couplées à des récepteurs membranaires.

Selon les données de la littérature, 90 % des polyglobulies de Vaquez et 50 % des splénomégalies myéloïdes expriment une forme mutée de la protéine kinase JAK. Cela explique une activité anormale de certaines voies de signalisation, impliquant des cytokines ou encore des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Actuellement, une seule molécule est commercialisée : le ruxolitinib. C'est un inhibiteur sélectif de JAK 1 et JAK 2 (45).



<b>Molécule (Spécialité)</b>	<b>Classe pharmaceutique</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Ruxolitinib (Jakavi®)	Inhibiteur de JAK	Splénomégalie myéloïde. Symptômes liés à une myélofibrose primitive ou myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle. Maladie de Vaquez.	2 prises par jour au cours ou en dehors des repas.

Tableau 17 : Inhibiteur de JAK (36)(37)

d. Les inhibiteurs de B-RAF et inhibiteurs de MEK

La voie de signalisation des MAP kinases (RAS-RAF-MEK-ERK) est une des mieux connues en biologie tumorale. Elle est initiée par des facteurs de croissance et régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire. Elle est activée de façon aberrante dans certains cancers (cancer colorectal, mélanome), le plus souvent par des mutations activatrices des gènes de l'EGFR, de KRAS ou de BRAF. Des inhibiteurs pharmacologiques de cette cascade de signalisation ont été mis au point, parmi eux les inhibiteurs de B-RAF et les inhibiteurs de MEK (49).

La protéine B-RAF est une sérine-thréonine kinase soluble intervenant dans la voie de signalisation des MAP kinases. De nombreuses mutations de cette protéine ont été constatées dans des formes évoluées de mélanomes, notamment la mutation V600E retrouvée dans 40 à 60 % des mélanomes. Cette mutation induit une activation constitutive de la protéine BRAF et une prolifération cellulaire incontrôlée (44).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Vémurafénib (Zelboraf®)	Inhibiteur de B-RAF	Mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600.	2 prises par jour au cours ou en dehors des repas.
Dabrafénib (Tafinlar®)	Inhibiteur de B-RAF	Mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600. CBNPC avancé avec mutation BRAF V600.	2 prises par jour à distance des repas.

Tableau 18 : Inhibiteurs de B-RAF (36)(37)

Le cobimétinib et le tramétinib sont des inhibiteurs allostériques, sélectifs et réversibles qui bloquent la voie des MAP kinases en ciblant MEK 1 et MEK 2. Ils sont utilisés en association avec les inhibiteurs de BRAF (respectivement avec le vémurafénib et le dabrafénib) (37).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Cobimétinib (Cotellic®)	Inhibiteur de MEK	Mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600.	Cycle de 28 jours : une prise par jour pendant 21 jours puis arrêt pendant 7 jours. Au cours ou en dehors des repas.
Tramétinib (Mekinist®)	Inhibiteur de MEK	Mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600. CBNPC avancé avec mutation BRAF V600.	Une prise par jour à distance des repas.

Tableau 19 : Inhibiteurs de MEK (36)(37)

*e. Inhibiteur de mTOR*

La protéine mTOR est une sérine-thréonine kinase de la voie de PI3K, dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers.

L'évérolimus est le seul inhibiteur de mTOR administrable par voie orale (37).

<b>Molécule (Spécialité)</b>	<b>Classe pharmaceutique</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Évérolimus (Afinitor®)	Inhibiteur de mTOR	Cancer du sein. Cancer du rein. Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, gastro-intestinale ou pulmonaire.	Une prise par jour à heure fixe au cours ou en dehors des repas.

Tableau 20 : Inhibiteur de mTOR (36)(37)

f. Inhibiteur des CDK 4/6

Le palbociclib est un inhibiteur sélectif et réversible des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK 4/6). Initialement, ce médicament était uniquement disponible à l'hôpital en rétrocession ; il est récemment sorti de la réserve hospitalière (37).

<b>Molécule (Spécialité)</b>	<b>Classe pharmaceutique</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Palbociclib (Ibrance®)	Inhibiteur des CDK 4/6	Cancer du sein localement avancé ou métastatique en association.	Cycle de 28 jours : une prise par jour pendant 21 jours puis arrêt pendant 7 jours. Au cours d'un repas.

Tableau 21 : Inhibiteur des CDK 4/6 (36)(37)

3. Les anti-angiogéniques

L'angiogenèse joue un rôle important dans la croissance des tumeurs et le développement des métastases.

Le principal régulateur du processus angiogénique est le VEGF. C'est un facteur de croissance capable d'activer des récepteurs à activité tyrosine kinase, exprimés à la surface des cellules endothéliales. La fixation du VEGF à l'un de ses récepteurs entraîne la prolifération des cellules endothéliales, à l'origine de la formation de nouveaux vaisseaux. Une surexpression du VEGF a été observée dans certains cancers (cancer du rein, poumon...). Les nouveaux vaisseaux formés participent à la vascularisation de la tumeur et donc à sa croissance (44).

Les inhibiteurs des récepteurs au VEGF présentent l'avantage d'être multicibles : ils sont capables d'inhiber différentes kinases autres que celles portées par les récepteurs au VEGF ; ce qui explique les nombreuses indications, mais également, l'apparition possible d'effets indésirables importants (hypertension artérielle, syndrome main-pied, dysthyroïdie...) (45).

<b>Molécules (Spécialités)</b>	<b>Classes pharmaceutiques</b>	<b>Indications</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Axitinib (Inlyta <sup>®</sup> )	Inhibiteur des récepteurs au VEGF	Cancer du rein avancé.	2 prises par jour à 12h d'intervalle au cours ou en dehors d'un repas.
Cabozantinib (Cabométyx <sup>®</sup> )	Inhibiteur des récepteurs au VEGF	Carcinome rénal avancé. Carcinome hépatocellulaire.	Une prise par jour en dehors des repas.
Lenvatinib (Lenvima <sup>®</sup> )	Inhibiteur des récepteurs au VEGF	Carcinome thyroïdien différencié.	Une prise par jour au cours ou en dehors des repas.
Pazopanib (Votrient <sup>®</sup> )	Inhibiteur des récepteurs au VEGF	Cancer du rein avancé. Sarcome des tissus mous.	Une prise par jour en dehors des repas.
Régorafénib (Stivarga <sup>®</sup> )	Inhibiteur des récepteurs au VEGF	Cancer colorectal métastatique. Tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques. Carcinome hépatocellulaire.	Cycle de 4 semaines : une prise par jour pendant 3 semaines puis 1 semaine de pause. A heure fixe, après un repas léger faible en lipides.
Sorafénib (Nexavar <sup>®</sup> )	Inhibiteur des récepteurs au VEGF	Carcinome rénal avancé. Carcinome hépatocellulaire. Carcinome thyroïdien différencié.	2 prises par jour en dehors des repas.
Sunitinib (Sutent <sup>®</sup> )	Inhibiteur des récepteurs au VEGF	Cancer du rein avancé. Tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques. Tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques.	Cycle de 6 semaines : une prise par jour pendant 4 semaines, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines.
Vandétanib (Caprelsa <sup>®</sup> )	Inhibiteur des récepteurs au VEGF	Cancer médullaire de la thyroïde localement avancé non opérable ou métastatique.	Une prise par jour.

Tableau 22 : Inhibiteurs des récepteurs au VEGF (36)(37)

#### 4. Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog

La voie de signalisation Hedgehog est impliquée dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Le vismodégib est une petite molécule inhibitrice de cette voie. Elle est administrée par voie orale et indiquée dans le carcinome basocellulaire (37).

<b>Molécule (Spécialité)</b>	<b>Classe pharmaceutique</b>	<b>Indication</b>	<b>Modalités d'administration</b>
Vismodégib (Erivedge <sup>®</sup> )	Inhibiteur de la voie Hedgehog	Carcinome basocellulaire.	Une prise par jour au cours ou en dehors des repas.

*Tableau 23 : Inhibiteur de la voie Hedgehog (36)(37)*

5. Récapitulatif des thérapies ciblées par voie orale disponibles en ville

Molécules	Spécialités	Classes pharmacologiques
Afatinib	Giotrif <sup>®</sup>	Inhibiteurs d'EGFR
Erlotinib	Tarceva <sup>®</sup>	
Géfitinib	Iressa <sup>®</sup>	
Lapatinib	Tyverb <sup>®</sup>	
Osimertinib	Tagrisso <sup>®</sup>	
Céritinib	Zykadia <sup>®</sup>	Inhibiteurs d'ALK
Crizotinib	Xalkori <sup>®</sup>	
Bosutinib	Bosulif <sup>®</sup>	Inhibiteurs de BCR-ABL
Dasatinib	Sprycel <sup>®</sup>	
Imatinib	Glivec <sup>®</sup>	
Nilotinib	Tasigna <sup>®</sup>	
Ponatinib	Iclusig <sup>®</sup>	
Ibrutinib	Imbruvica <sup>®</sup>	Inhibiteur de la BTK
Ruxolitinib	Jakavi <sup>®</sup>	Inhibiteur de JAK
Dabrafénib	Tafinlar <sup>®</sup>	Inhibiteurs de B-RAF
Vémurafénib	Zelboraf <sup>®</sup>	
Cobimétinib	Cotellic <sup>®</sup>	Inhibiteurs de MEK
Tramétinib	Mékinist <sup>®</sup>	
Évérolimus	Afinitor <sup>®</sup>	Inhibiteur de mTOR
Palbociclib	Ibrance <sup>®</sup>	Inhibiteur des CDK 4/6
Axitinib	Inlyta <sup>®</sup>	Inhibiteurs des récepteurs au VEGF (anti-angiogéniques)
Cabozantinib	Cabométyx <sup>®</sup>	
Lenvatinib	Lenvima <sup>®</sup>	
Pazopanib	Votrient <sup>®</sup>	
Régorafénib	Stivarga <sup>®</sup>	
Sorafénib	Nexavar <sup>®</sup>	
Sunitinib	Sutent <sup>®</sup>	
Vandétanib	Caprelsa <sup>®</sup>	
Vismodégib	Erivedge <sup>®</sup>	Inhibiteur de la voie Hedgehog

Tableau 24 : Thérapies ciblées par voie orale disponibles à l'officine (34)

### **Partie 3 : Les effets indésirables des chimiothérapies orales, prise en charge et conseils associés**

Les chimiothérapies orales disponibles en ville sont une alternative à la voie parentérale, permettant un accès à la dispensation et une administration plus facile pour le patient. Cependant, elles partagent les mêmes effets indésirables que les formes injectables.

Les cytotoxiques, par leur manque de spécificité envers les cellules cancéreuses, sont à l'origine de nombreuses toxicités. Les principaux effets indésirables sont notamment liés à l'action des anticancéreux sur les cellules à renouvellement rapide comme par exemple les cellules de la moelle osseuse, du tube digestif et du cuir chevelu. Cela se manifeste par une myélosuppression (anémie, neutropénie, thrombopénie), une toxicité digestive (nausées, vomissements, diarrhées...), une alopecie. Le cœur, le cerveau, les poumons, les reins, le foie, la peau et les ongles ne sont pas épargnés non plus. Des effets sur la reproduction peuvent être observés, qu'il s'agisse d'effets provoquant des troubles de la fertilité ou d'effets tératogènes.

A l'inverse, les thérapies ciblées ont une action plus spécifique. Leur profil de tolérance est amélioré, mais ces thérapies ont fait apparaître de nouvelles toxicités. Les toxicités hématologiques, digestives et dermatologiques sont toujours présentes mais on remarque toutefois certaines spécificités ; par exemple : les éruptions acnéiformes et les inflammations péri-unguéales sous anti-EGFR.

L'hormonothérapie est à l'origine d'effets indésirables variables. Ce sont le plus souvent des symptômes liés au blocage de la fonction hormonale.

L'apparition de toxicité peut entraîner une diminution de l'observance, pouvant altérer l'efficacité du traitement. C'est pourquoi il est important de connaître les effets indésirables attendus pour chaque médicament, de déceler au plus vite leur apparition et de les prendre en charge rapidement.

Certains effets indésirables peuvent faire l'objet d'une prévention à l'officine et de nombreux conseils peuvent être dispensés par le pharmacien.

## **I. Toxicité hématologique**

La toxicité hématologique induite par les chimiothérapies se manifeste par une destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation présentes dans la moelle osseuse. Cette destruction concerne les hématies, les leucocytes et les plaquettes.

### **A. Anémie**

#### **1. Description**

L'anémie correspond à un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme et 12 g/dl chez la femme. Elle se manifeste principalement par une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie, une dyspnée et une hypotension (34).

#### **2. Prise en charge**

L'anémie peut être corrigée en fonction de l'étiologie par un apport de fer, de vitamine B12, d'acide folique ou par l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée érythrocytaire : l'érythropoïétine, qui stimule la production des globules rouges. Plusieurs molécules sont commercialisées : l'époétine alfa (Eprex<sup>®</sup>), l'époétine bêta (Neorecormon<sup>®</sup>), l'époétine thêta (Eporatio<sup>®</sup>), l'époétine zêta (Retacrit<sup>®</sup>) et la darbépoétine (Aranesp<sup>®</sup>). L'anémie peut être sévère dans certains cas avec un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl, et nécessiter une transfusion de globules rouges (34).

#### **3. Conseils**

- Avoir une alimentation équilibrée qui comprend :
  - Des aliments riches en fer : viande rouge, poisson, coquillages, abats...
  - Des aliments riches en acide folique : foie de volailles, légumineuses (lentilles, pois chiches, petits pois), légumes à feuilles vertes (épinards, mâche) ...
  - Des aliments riches en vitamine B12 : viande, poisson, fruits de mers, fromage...
- Se reposer et éviter tout surmenage (34).



## **B. Neutropénie**

### **1. Description**

La neutropénie apparaît lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1,5 G/l. La neutropénie chimio-induite est à l'origine de potentielles complications infectieuses. Elle représente une menace pour le bon déroulement du traitement. Le médecin peut décider par exemple de retarder la séance de chimiothérapie, décaler les cycles ou modifier les doses. Le patient doit surveiller l'apparition de signes d'infection comme une fièvre, des frissons, des sueurs, des maux de gorge, une toux, un essoufflement, une douleur à la poitrine, des douleurs ou brûlures urinaires, une diarrhée persistante (34).

### **2. Prise en charge**

Face à une diminution des neutrophiles et pour limiter les risques d'infection, des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) peuvent être prescrits : le filgrastim (Neupogen<sup>®</sup>), le lénograstim (Granocyte<sup>®</sup>), le pegfilgrastim (Neulasta<sup>®</sup>) (34).

### **3. Conseils**

Quelques conseils pour minimiser les risques d'infection :

- Se laver soigneusement les mains plusieurs fois par jour, notamment avant les repas et après avoir été aux toilettes ;
- Avoir une bonne hygiène buccale et corporelle ;
- Porter des gants de protection pour jardiner ou bricoler ;
- Éviter le contact avec des personnes enrhumées, grippées ou porteuses de maladies infectieuses (varicelle, herpès...) ;
- Éviter les endroits très fréquentés, les transports en commun, les piscines publiques ;
- Éviter de toucher les animaux et les fleurs coupées ;
- Éviter la consommation d'aliments crus, cuire suffisamment la viande et le poisson, laver les crudités ;
- Prendre sa température en cas de doute de syndrome fébrile et consulter son médecin en cas de présence de signes d'infection (fièvre, frissons, brûlures urinaires...) (34).

## **C. Thrombopénie**

### **1. Description**

La thrombopénie correspond à une diminution du taux de plaquettes (inférieur à 150 G/l). Elle se traduit par du purpura, des saignements externes (épistaxis, gingivorragie) ou internes (saignements digestifs, hématurie) (34).

### **2. Prise en charge**

Dans de rares cas, la thrombopénie est importante et peut nécessiter une transfusion de culots plaquettaires (34).

### **3. Conseils**

Pour prévenir les saignements, il est conseillé :

- Utiliser une brosse à dents à poils souples ;
- Pour le rasage, utiliser un rasoir électrique ;
- Éviter les médicaments qui fluidifient le sang comme l'aspirine ou les AINS ;
- Pour la prise de température, ne pas utiliser de thermomètre rectal pour éviter de léser la muqueuse anorectale (34).

## **II. Toxicité digestive**

### **A. Nausées et vomissements**

#### **1. Description**

Il s'agit d'un des effets indésirables les plus redoutés par les patients. En effet, un mauvais contrôle de ces nausées et vomissements impacte leur qualité de vie.

Les nausées et vomissements chimio-induits touchent 80 % des patients et peuvent être de trois types :

- Anticipatoires : liés à l'anxiété, ils apparaissent dans les 24 heures précédant le traitement ;
- Aigus : ils se produisent dans les 24 heures suivant l'administration de la chimiothérapie ;
- Retardés : survenant dans les jours suivant l'administration de la chimiothérapie (34).

## 2. Prise en charge

Les nausées et vomissements anticipés sont prévenus par la prise de benzodiazépines (alprazolam ou lorazépan).

Pour les nausées et vomissements aigus ou retardés, le protocole antiémétique fait appel aux :

- Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> ou sétrons (ondansétron) ;
- Antagonistes des récepteurs NK1 (aprépitant) ;
- Corticoïdes (dexaméthasone) ;
- Antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type 2 (métoclopramide).

Ce protocole prend en compte :

- Les facteurs liés au patient : les femmes de moins de 55 ans, anxieuses, ayant des antécédents de nausées et vomissements (gravidiques ou liés au mal des transports ou à un traitement antérieur par chimiothérapie) sont à plus haut risque ;
- Le potentiel émétisant des anticancéreux (34). Quatre niveaux de risque émétique sont définis, différenciant les molécules :
  - Hautement émétisantes (fréquence de vomissements sans antiémétique supérieure à 90 %) : la procarbazine,
  - Moyennement émétisantes (fréquence entre 30 et 90 %) : la vinorelbine, l'imatinib,
  - Faiblement émétisantes (entre 10 et 30 %) : la capécitabine, la fludarabine, le sunitinib,
  - Très faiblement émétisantes (inférieure à 10 %) : le chlorambucil, l'erlotinib, le géfitinib (50).

### 3. Conseils

- Privilégier les aliments froids ou tièdes (moins odorants que les aliments chauds) ;
- Fractionner les repas : privilégier plusieurs petits repas légers ;
- Manger lentement dans le calme afin de faciliter la digestion ;
- Boire en dehors des repas ;
- Les boissons gazeuses fraîches (eau minérale, Cola) aident parfois à diminuer les nausées ;
- Éviter les aliments fortement odorants (choux, oignons, ail), les aliments lourds à digérer comme les aliments frits, gras ou épicés ;
- En cas de vomissements, se rincer la bouche avec de l'eau froide et attendre une à deux heures avant de manger (34)(51).

## **B. Diarrhées**

### 1. Description

Les anticancéreux peuvent être à l'origine de l'apparition de diarrhées, par stimulation du péristaltisme ou par atteinte de la muqueuse intestinale. L'immunodépression instaurée par la chimiothérapie peut favoriser la survenue de diarrhées infectieuses. Outre l'inconfort qu'elles procurent, ces diarrhées peuvent être potentiellement graves et entraîner une déshydratation et une hypokaliémie.

Parmi les molécules responsables de diarrhées on retrouve la capécitabine, la fludarabine, l'idarubicine, le topotécan, ainsi que les inhibiteurs de tyrosines kinases (erlotinib, géfitinib, afatinib, évérolimus, crizotinib, céritinib...) (34).

### 2. Prise en charge

Le traitement de première intention est le lopéramide (ralentisseur du transit intestinal), à débiter le plus tôt possible, dès les premiers signes.

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication au lopéramide, un anti-sécrétoire intestinal : le racécadotril, peut être utilisé (34).

### 3. Conseils

- Boire au moins 2 litres de liquide par jour (eau, thé, tisane, bouillon de légumes) afin d'éviter une déshydratation ;
- Privilégier les aliments pauvres en fibres (riz, pâtes, carottes cuites, bananes, compote de coing...) ;
- Éviter le café, les boissons glacées, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet, le lait et l'alcool (34)(51).

## C. Constipation

### 1. Description

La constipation, plus rare, est induite par des molécules qui ralentissent le transit. Elle est le plus souvent rencontrée avec la vinorelbine. De plus, elle peut être majorée par les dérivés morphiniques ainsi que les antagonistes des récepteurs 5-HT3 (34).

### 2. Prise en charge

Les médicaments utilisés sont préférentiellement les laxatifs osmotiques (lactulose, macrogol) puis les laxatifs de lest (ispaghul).

Des lavements évacuateurs peuvent également être prescrits mais le médecin devra s'assurer que le patient n'est pas en thrombopénie ou en neutropénie car étant agressifs pour la muqueuse rectale, ils peuvent induire des saignements et créer une voie d'entrée pour les infections.

Des massages de l'abdomen sont aussi recommandés pour stimuler le transit intestinal (34).

### 3. Conseils

- Boire au moins 2 litres d'eau par jour ;
- Privilégiez les aliments riches en fibres (légumes crus, fruits frais, compote de pruneaux...) ;
- Pratiquer une activité physique régulière (marche, gymnastique) (34)(51).

## **D. Sécheresse buccale et dysgueusie**

### **1. Description**

La sécheresse buccale et la dysgueusie sont très souvent gênantes. Ces troubles peuvent entraîner une diminution de l'apport alimentaire, donc une perte de poids pouvant mettre en danger la santé du patient ainsi que la réussite du traitement.

La sécheresse buccale peut aussi favoriser la formation de caries et empêcher une reminéralisation correcte de l'émail des dents (52).

### **2. Prise en charge**

L'hyposialie peut être traitée par des substituts salivaires de composition proche de celle de la salive (Artisial<sup>®</sup>, Aequasyal<sup>®</sup> : ils peuvent être pulvérisés plusieurs fois par jour sur la muqueuse buccale), ou par un médicament à base d'anétholtrithione (Sulfarlem<sup>®</sup>) (52).

### **3. Conseils**

- Boire fréquemment des petites quantités d'eau ;
- Sucrer des bonbons à la menthe pour enlever un éventuel goût métallique et stimuler la salivation (52).

## **III. Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères**

### **A. Xérose**

#### **1. Description**

La xérose ou sécheresse cutanée est fréquente chez les patients sous chimiothérapie, et surtout sous thérapie ciblée (anti-EGFR, anti-VEGF, inhibiteurs de mTOR).

Elle se caractérise par une peau rugueuse au toucher, inconfortable, avec perte de souplesse, tiraillements, démangeaisons et desquamation. Elle peut évoluer vers une eczématisation.

Dans les cas les plus sévères, une sécheresse cutanée intense peut se compliquer de fissures au niveau de la pulpe des doigts, des régions péri-unguéales, des articulations interphalangiennes et des talons.

Les personnes âgées, les personnes ayant une peau à tendance atopique, ou les patients ayant reçu un traitement antérieur par chimiothérapie ont davantage de risques de développer ce dessèchement cutané (53).

## 2. Prise en charge

La prévention de la xérose est primordiale et doit être systématique, notamment avec les thérapies ciblées tels que les anti-EGFR (erlotinib, géfitinib, afatinib).

Il est conseillé au patient de se laver avec un produit sans savon de type syndet, pain dermatologique surgras ou une huile lavante non parfumée (Atoderm<sup>®</sup>, Lipikar<sup>®</sup>...), et de se sécher en tamponnant la peau délicatement avec une serviette douce.

Chez les personnes ayant les facteurs de risque cités précédemment, l'application d'un émollient est recommandée (Atoderm<sup>®</sup>, Lipikar<sup>®</sup>, Exomega<sup>®</sup>...).

La prise en charge de la sécheresse corporelle repose sur l'application biquotidienne d'un lait, d'une crème ou d'un baume émollient.

Une bonne hydratation du visage, du cou, du décolleté et du contour de l'œil est importante pour renforcer l'hydratation cutanée et soulager les tiraillements.

En cas de dessèchement au niveau des lèvres, il est préconisé d'appliquer un stick labial au cold cream, y compris sous le rouge à lèvres ; en cas de gerçures, privilégier un baume à lèvres.

Une hydratation fréquente et régulière des mains et des pieds (qui tendent à s'assécher plus rapidement, notamment sous l'effet d'agressions extérieures) est recommandée, afin de prévenir le risque de survenue de gerçures, crevasses et fissures.

Si la xérose évolue vers un eczéma, une consultation médicale s'impose. L'application de dermocorticoïdes type bétaméthasone (Diprosone<sup>®</sup>) sur les plaques est souvent nécessaire.

Si la sécheresse cutanée provoque des fissures, de la vaseline officinale le soir sous pansement ou une crème cicatrisante peuvent être conseillées (Cicaplast<sup>®</sup>, Cicalfate<sup>®</sup>).

En cas de fissures au niveau du talon, une prise en charge podologique est recommandée (53).

### 3. Conseils

- Utiliser des produits sans savon, ni parfum, ni extrait de fruits ou plantes, avec un pH proche de 5 (le pH physiologique de la peau étant de 5,5) ;
- Porter des vêtements amples et légers en coton ;
- Utiliser des gants pour tous les travaux susceptibles d'abîmer les mains : jardinage, vaisselle, ménage ;
- Utiliser une lessive hypoallergénique sans parfum pour le lavage des vêtements afin de ne pas irriter la peau fragilisée ;
- Éviter de se laver trop fréquemment (cela entraîne une détérioration de la barrière épidermique et une altération du film hydrolipidique) ;
- Éviter les bains chauds prolongés, préférer une douche rapide à l'eau tiède ;
- Éviter le passage fréquent d'une atmosphère chaude à une atmosphère froide ;
- Éviter les pièces surchauffées et sèches en hiver, et les pièces avec climatiseurs puissants et atmosphère très sèche en été ;
- Limiter l'exposition solaire (53).

## **B. Éruption acnéiforme**

### 1. Description

L'éruption acnéiforme, appelée aussi folliculite papulo-pustuleuse, représente actuellement un des symptômes dermatologiques les plus fréquemment rencontrés lors des traitements oncologiques ; elle atteint entre 50 et 100 % des patients traités par inhibiteurs d'EGFR (erlotinib, géfitinib, afatinib, lapatinib) et un tiers des patients sous anti-MEK (cobimétinib, tramétinib). Elle s'observe également avec les anti-angiogéniques (régorafénib, vandétanib), les inhibiteurs de BRAF (dabrafénib, vémurafénib) et les inhibiteurs de mTOR (évérolimus).

Elle se caractérise par une éruption cutanée papulo-pustuleuse, un prurit et un inconfort cutané au niveau des zones séborrhéiques du visage, du cuir chevelu, de la poitrine et du dos. Elle se distingue d'une véritable acné par l'absence de lésions rétentionnelles caractéristiques de l'acné (comédons, microkystes) et la présence de signes fonctionnels (contrairement à l'acné qui est généralement indolore).

L'intensité des lésions est dose-dépendante et variable d'un patient à l'autre.



Elle survient très rapidement, généralement dans les premiers jours, voire les premières semaines du traitement. Bien qu'imprévisible, son évolution est globalement favorable malgré la poursuite du traitement. Elle tend à s'atténuer progressivement et spontanément, après plusieurs semaines ou mois et disparaît à l'arrêt du traitement (54).

## 2. Prise en charge

Il est important de mesurer l'impact de cette toxicité dans la vie quotidienne du patient. En effet, le retentissement n'est pas forcément proportionnel à l'importance objectivement constatée des lésions.

On peut rassurer le patient et son entourage à propos du fait qu'il ne s'agit pas d'une maladie contagieuse ou infectieuse, ni d'une allergie au traitement.

Dès l'instauration du traitement, il est nécessaire d'informer le patient sur les mesures d'hygiène et les soins adaptés : il est recommandé d'utiliser des produits d'hygiène doux respectant le pH de la peau (savons liquides, pains dermatologiques) et d'hydrater quotidiennement le visage et le corps avec un émollient (54).

Dans le cadre d'une éruption d'intensité légère, il est possible de s'abstenir de traitement.

Si l'inconfort cutané affecte la qualité de vie et si l'éruption cutanée d'aspect inesthétique (acnéiforme) est mal vécue et invalidante, la prise en charge thérapeutique repose sur la l'application d'antibiotiques locaux : érythromycine (Eryfluid®), métronidazole (Rozex®), ou l'administration de tétracyclines *per os* (doxycycline, lymécycline), en fonction de l'intensité de l'éruption.

Les dermocorticoïdes peuvent aider à soulager les patients dans les formes très inflammatoires. Si le patient se plaint de prurit, un antihistaminique de deuxième génération peut être prescrit (desloratadine, lévocétirizine) (55).

Du maquillage médical peut être utilisé afin de dissimuler les symptômes. Néanmoins, ce maquillage doit être impérativement hypoallergique et non comédogène. C'est le cas notamment des gammes Avène® et MÊME®.

Une consultation spécialisée de maquillage médical avec une socio-esthéticienne peut être proposée aux patients (54).

### 3. Conseils

- Ne pas percer ou manipuler les boutons ;
- Éviter les gommages et les frottements énergiques pour ne pas irriter davantage la peau ;
- Éviter toute exposition solaire prolongée (source de séquelles pigmentaires) ;
- Lors des sorties extérieures, porter des vêtements couvrants, un chapeau, des lunettes de soleil et appliquer une protection solaire UVA/UVB SPF 50+ (Anthelios<sup>®</sup>, Photoderm<sup>®</sup>), à renouveler toutes les deux heures, sur les zones exposées à la lumière (54).

## C. Syndrome main-pied (SMP)

### 1. Description

Le syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire est une réaction inflammatoire spécifique aux traitements anticancéreux. Il se caractérise par des rougeurs, une gêne marquée, un gonflement et des fourmillements dans la région palmo-plantaire. Les lésions, bilatérales, ne sont pas nécessairement symétriques.

Selon la sensibilité individuelle, le syndrome main-pied se manifeste avec une intensité très différente. Une classification décrivant trois grades est basée notamment sur le retentissement fonctionnel. En fonction de son niveau d'avancement, il peut être inconfortable, voire invalidant, entraînant un handicap fonctionnel majeur en limitant sévèrement les gestes quotidiens tels que marcher, faire ses courses, écrire, s'habiller, se laver...

Le syndrome main-pied induit par les chimiothérapies (capécitabine) survient le plus souvent dans les premières semaines de traitement. Il débute par des dysesthésies, suivies d'un érythème inflammatoire diffus au niveau des paumes des mains et/ou des plantes des pieds, voire d'un œdème ou d'une xérose. Il peut associer une desquamation ou une évolution bulleuse. Une sensation de brûlures, un échauffement, des douleurs et/ou un prurit peuvent survenir.

Le syndrome main-pied induit par les thérapies ciblées apparaît dès le début du traitement, dans le premier mois et parfois après les premières prises. Il se manifeste par un érythème potentiellement douloureux associant des dysesthésies et des sensations de brûlures, une hyperkératose sur des points de pression ou de friction (talons, métatarses), souvent entourée par un halo inflammatoire. Les thérapies ciblées inductrices d'un syndrome main-pied sont les anti-angiogéniques (régorafénib, sorafénib, sunitinib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib, vandétanib) et les inhibiteurs de BRAF (vémurafénib, dabrafénib) (56).

## 2. Prise en charge

Avant de débiter le traitement, une évaluation initiale de l'atteinte cutanée est primordiale pour adapter au mieux la prise en charge et personnaliser les conseils.

Une consultation chez un pédicure-podologue permettra de réaliser un examen des pieds afin de localiser et traiter les zones d'hyperkératose préexistantes, et de réaliser, le cas échéant, des semelles orthopédiques spécifiques afin d'effectuer une mise en décharge.

Il est important que le patient acquière une hygiène palmo-plantaire régulière. Pour nettoyer la peau en douceur, il est recommandé d'utiliser un produit type syndet, une huile lavante ou un pain surgras, doux, hypoallergénique, sans savon, sans parfum et sans alcool (Atoderm<sup>®</sup>, Lipikar<sup>®</sup>), de rincer à l'eau fraîche, puis de sécher soigneusement les zones sensibles en tamponnant délicatement (sans frotter) avec une serviette douce. Ensuite, on applique généreusement plusieurs fois par jour, une crème hydratante ou un baume (il est conseillé d'avoir toujours à portée de main, un tube de crème).

Les gants et chaussons de soin MÊME<sup>®</sup> peuvent être conseillés pour lutter contre le dessèchement, les rougeurs et apaiser les sensations de brûlures et d'inconfort.

En cas d'hyperkératose, une crème émolliente et kératolytique à base d'urée et/ou d'acide salicylique (Akérat<sup>®</sup>, Xérial<sup>®</sup>) peut être utilisée.

Dans les formes inflammatoires, un traitement topique par dermocorticoïdes de classe I (Dermoval<sup>®</sup>) sera prescrit. Le choix de la forme galénique dépendra de l'aspect cutané : en pommade si la peau est sèche ou en crème si plus humide.

Dans certains cas, une hyperkératose et une inflammation sont présentes simultanément. Le traitement de ces deux formes est alors à alterner un jour sur deux (56).

### 3. Conseils

- Porter des chaussettes en coton, des chaussures souples, confortables, larges, sans talon ;
- Utiliser des gants pour les tâches ménagères et activités manuelles (cuisine, vaisselle, ménage, jardinage...) afin d'éviter tout contact prolongé avec l'eau ou des produits agressifs ;
- Privilégier le port de semelles orthopédiques ;
- Éviter les chaussettes et chaussures trop serrées, les bandages, les pansements adhésifs ou les bijoux serrés ;
- Éviter la station debout prolongée et les activités entraînant des frottements et pressions sur les mains et les pieds (bricolage, course à pied, randonnée...) ;
- Éviter les douches prolongées et les bains chauds ;
- Éviter toute source de chaleur et toute exposition au soleil (56).

## **D. Troubles de la pigmentation**

### 1. Description

Les thérapies anticancéreuses peuvent entraîner des troubles pigmentaires au niveau cutané, muqueux (muqueuse buccale) ou des phanères (cheveux et ongles).

Classiquement, les chimiothérapies cytotoxiques (busulfan, cyclophosphamide, capécitabine, méthotrexate, procarbazine) induisent plutôt des hyperpigmentations, alors que les thérapies ciblées (sunitinib, pazopanib, imatinib) sont plus souvent à l'origine de dépigmentations.

Les hyperpigmentations cutanées peuvent être diffuses ou localisées, avec un profil souvent caractéristique de la molécule utilisée. Elles sont plus fréquentes chez des patients ayant un phototype foncé et dont l'exposition solaire est majorée.

Elles peuvent se présenter sous différents tableaux cliniques :

- Une hyperpigmentation diffuse, d'apparition progressive, donnant un aspect « bronzé » (busulfan) ;
- Une hyperpigmentation circonscrite sur des zones d'appui ou de pression (hyperpigmentation palmaire sous capécitabine) ;
- Une hyperpigmentation séquellaire faisant suite à des lésions dermatologiques inflammatoires (syndrome main-pied, folliculite papulo-pustuleuse...) ;

- Des naevi éruptifs, que l'on peut observer chez des patients traités par des chimiothérapies cytotoxiques mais également par sorafénib, régorafénib, vémurafénib et dabrafénib.

Le pazopanib, sunitinib et imatinib entraînent une dépigmentation progressive des cheveux, ainsi que des poils, des cils et des sourcils. L'alternance de zones pigmentées et dépigmentées sur un même cheveu est caractéristique du sunitinib (il y a une dépigmentation temporaire pendant les 4 semaines de traitement, puis une pigmentation normale pendant les 2 semaines de repos thérapeutique).

Une dépigmentation cutanée localisée ou étendue peut s'observer avec l'ensemble de ces molécules, mais surtout avec le pazopanib (57).

## 2. Prise en charge et conseils

Ces troubles pigmentaires induits par les agents anticancéreux ne nécessitent pas de prise en charge spécifique ni de réduction ou interruption de doses.

L'exposition solaire étant l'un des facteurs favorisant ces modifications cutanées, il est fortement recommandé de se protéger du soleil (vêtements, chapeau, crème solaire...).

## **E. Photosensibilité**

### 1. Description

La photosensibilisation médicamenteuse correspond à une réaction anormale de la peau, disproportionnée, résultant d'une interaction entre une exposition solaire (rayonnement UV) et un médicament « photosensibilisant ».

Il existe deux types de réactions de photosensibilisation : la phototoxicité (réaction photochimique due aux propriétés chimiques du médicament) et la photoallergie (véritable réaction allergique médicamenteuse).

Bien souvent, le mécanisme induit est une phototoxicité : le médicament déclenche en quelques heures, sous l'activation des rayons du soleil, une réaction cutanée douloureuse de type « coup de soleil », quelquefois avec bulles, exagérée par rapport à l'exposition solaire.

La localisation correspond aux zones exposées telles que le visage, le cou, le décolleté, la nuque, mais aussi le dos des mains et les avant-bras.

L'intensité de la réaction dépend de l'intensité de l'exposition solaire, du médicament, de la dose administrée, ainsi que du phototype de l'individu (une personne de phototype clair sera plus sensible qu'une personne de phototype foncé).

Ce type d'éruption disparaît progressivement à l'arrêt du médicament et/ou de l'exposition solaire.

La photosensibilité peut aussi se traduire par une simple gêne ou un échauffement cutané lors d'une exposition, une hyperpigmentation cutanée, le déclenchement ou aggravation de dermatoses induites par certaines chimiothérapies (58).

Cette phototoxicité cutanée peut être induite par la capécitabine, le méthotrexate, et certains inhibiteurs de tyrosine kinase (vandétanib, vémurafénib, dabrafénib) (37).

## 2. Prise en charge et conseils

Le plus souvent, une prise en charge locale par dermocorticoïdes associée à une éviction solaire permet de soulager le patient.

La meilleure photoprotection reste l'absence d'exposition, mais elle est difficilement envisageable au quotidien. Aussi, quelques mesures préventives permettent de protéger la peau du soleil :

- Porter des vêtements couvrants (un tee-shirt à manches longues sur un pantalon par exemple), des lunettes de soleil protégeant des rayons UV, ainsi qu'un chapeau ;
- Appliquer une crème solaire SPF 50+ anti-UVA/UVB, hypoallergénique et sans parfum, sur l'ensemble des zones découvertes (sans oublier le cou, la nuque, les oreilles, le dos et la paume des mains). La crème doit être utilisée par tout temps, en cas d'exposition solaire directe ou indirecte (à travers les vitres notamment). Il est recommandé de l'appliquer 20 à 30 minutes avant une éventuelle exposition et de renouveler l'application toutes les deux heures ;
- Limiter la durée d'exposition à l'extérieur, notamment entre 12 et 16 heures lorsque le soleil est à son zénith (59).

## F. Mucites

### 1. Description

L'apparition de mucites, notamment de la muqueuse buccale, est un effet indésirable fréquent et souvent limitant de l'utilisation des anticancéreux (cytotoxiques, anti-EGFR, anti-VEGF, inhibiteurs de mTOR).

Les mucites chimio-induites se présentent sous la forme d'une inflammation de la cavité buccale avec un érythème, évoluant en ulcérations qui peuvent s'étendre et se surinfecter. Elles se manifestent par des douleurs et une dysphagie.

Elles se développent rapidement, en quelques jours ou semaines après l'instauration du traitement et disparaissent en général en 2 à 3 semaines avec une prise en charge adaptée.

Elles représentent une source d'inconfort majeur, ainsi qu'une porte d'entrée infectieuse importante chez ces patients fragilisés par leur maladie et l'effet immunosuppresseur du traitement (60).

### 2. Prise en charge

La prise en charge des mucites repose sur l'hygiène bucco-dentaire et sur l'utilisation pluriquotidienne de bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 %. Si cela n'est pas suffisant, il est possible d'y ajouter un anesthésique local (lidocaïne) et/ou un corticoïde local (méthylprednisolone).

On peut appliquer sur les lésions douloureuses de la Xylocaïne® visqueuse 2 % (gel oral).

Le recours à des antalgiques de paliers 1 à 3 peut être envisagé en fonction de la douleur.

La surinfection des mucites peut être traitée par des traitements antifongiques à action locale ou systémique, antiviraux ou antibiotiques selon le cas.

La sévérité des lésions peut nécessiter la réduction des doses, voire l'interruption plus ou moins prolongée du traitement anticancéreux (61).

### 3. Conseils

Quel que soit le traitement anticancéreux mis en place, l'apparition de mucites peut être atténuée par des mesures de prévention générales :

- Réaliser un bilan bucco-dentaire avant l'initiation du traitement ;

- Se brosser les dents après chaque repas avec une brosse à dents souple type Inava® 7/100 mm de diamètre, mouillée, et un dentifrice fluoré (non mentholé), non abrasif et sans additif ;
- Nettoyer les espaces interdentaires avec une brossette interdentaire ou du fil dentaire ;
- Ne pas utiliser de brosse à dents électrique ni de cure-dents ;
- Effectuer des bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 %, 4 à 6 fois par jour, à distance des repas. Il est recommandé de réaliser un traitement préventif avant l'apparition des lésions ;
- Sucrer des glaçons ou des glaces pour diminuer l'effet local de la chimiothérapie (par vasoconstriction au niveau de la muqueuse buccale) ;
- Pour lutter contre la sécheresse buccale : bien s'hydrater (boire au moins 2 litres d'eau par jour), utiliser des chewing-gums ou bonbons sans sucre, des substituts salivaires ;
- Consommer des aliments légèrement chauds ou à température ambiante, éviter les plats et les boissons brûlantes ;
- Privilégier les liquides, les aliments moelleux ou mixés ;
- Éviter les aliments durs ou croquants (noisettes, chips, biscottes...), les aliments acides (agrumes, tomates, raisin, pommes, fraises, vinaigre, moutarde...), les épices, le poivre, le piment, les aliments frits et/ou salés (biscuits apéritifs, cacahuètes...), les aliments irritants (gruyère, noix, fruits secs, ananas...) ;
- Limiter ou supprimer la consommation d'alcool et le tabac qui augmentent le risque de survenue d'une mucite et qui peuvent en aggraver l'intensité ;
- Si le patient porte un appareil dentaire, il est indispensable de le retirer et le nettoyer après chaque repas (60).

## **G. Alopécie**

### **1. Description**

L'alopécie correspond à la chute partielle ou complète des cheveux et parfois des poils (cils, sourcils, barbe, poils des aisselles...). C'est l'un des effets indésirables les plus redoutés des patients, notamment par les femmes. Socialement repérable et potentiellement stigmatisante, la chute des cheveux est un moment difficile et déstabilisant à vivre. Elle suscite une souffrance psychologique majeure liée à la composante esthétique et symbolique de la chevelure, une altération des relations interpersonnelles, ainsi qu'une diminution de la qualité de vie.



Avant et pendant la chute des cheveux, les patients peuvent ressentir des sensations de picotements, des démangeaisons, une irritation du cuir chevelu et parfois mêmes des douleurs. La chute des cheveux débute quelques semaines après le début du traitement. Dans la grande majorité des cas, elle est transitoire et réversible à l'arrêt du traitement, avec cependant, une modification de la couleur et de la texture constatée lors de la repousse. La repousse survient progressivement, à raison d'un centimètre par mois.

Secondairement, les cils et les sourcils peuvent aussi être touchés avec une intensité variable. De même, l'alopecie peut s'accompagner d'une dépilation axillaire et pubienne.

L'alopecie est particulièrement fréquente avec le cyclophosphamide, l'étoposide et le topotécan. Les inhibiteurs d'EGFR, de BRAF et de MEK, ainsi que le pazopanib et le sunitinib, induisent une alopecie plus modérée et modifient essentiellement la texture des cheveux, voire les dépigmentent. La prise chronique, sur plusieurs années, de traitements anti-hormonaux prescrits dans le cadre du cancer du sein (tamoxifène, anastrozole, exémestane, létrozole) peut entraîner un éclaircissement progressif de la chevelure (62).

## 2. Prise en charge

Tout d'abord, il est indispensable de rassurer les patients en expliquant que la chute des cheveux sous chimiothérapie est, dans la grande majorité des cas, transitoire et réversible à l'arrêt du traitement.

Le port de prothèses capillaires, turbans, foulards, chapeaux... peut être proposé pour masquer l'alopecie. Le pharmacien pourra orienter le patient vers un magasin spécialisé (si la pharmacie ne l'est pas), afin d'avoir un avis éclairé à propos des accessoires capillaires et bénéficier de conseils personnalisés.

L'intérêt d'une prothèse capillaire doit être systématiquement évoqué. Il est souvent conseillé de la choisir avant d'avoir perdu ses cheveux, donc avant l'initiation du traitement, afin de pouvoir sélectionner un modèle proche de l'aspect habituel de sa chevelure, de sa couleur et de son style. Des turbans peuvent être utilisés en alternance avec une prothèse capillaire, notamment le matin au lever. Si les patients sont réfractaires aux prothèses capillaires ou aux turbans, ils peuvent choisir des foulards assortis aux tenues vestimentaires, des bonnets, chapeaux, casquettes ou bérets.

Le minoxidil à 2% est le seul traitement qui accélère la repousse des cheveux mais il ne prévient pas l'alopecie. Son utilisation doit néanmoins être validée en amont par l'oncologue.

Des soins dermo-cosmétiques peuvent être conseillés aux patients :

- En cas de démangeaisons, irritations, picotements et dessèchement du cuir chevelu : se laver la tête avec un shampoing doux (Kerium<sup>®</sup> doux extrême, Secure nodé CHT<sup>®</sup>), appliquer quotidiennement un soin nourrissant, c'est à dire une huile végétale (amande douce, ricin), un émollient anti-grattage (Lipikar Baume AP+<sup>®</sup>) ou une brume hydratante pour le cuir chevelu (MÊME<sup>®</sup>), et masser le cuir chevelu avec de petits mouvements circulaires pour faire pénétrer le produit et stimuler la microcirculation sanguine.
- En cas de chute des cils et des sourcils, un accompagnement esthétique peut être proposé à l'aide de maquillage thérapeutique (redessiner les sourcils par exemple) afin d'améliorer l'image corporelle de la personne (63).

### 3. Conseils

Face à la souffrance psychologique entraînée par la chute des cheveux, il est le plus souvent recommandé avant même la perte des cheveux et donc la chimiothérapie, d'adopter une coupe de cheveux courte pour que l'alopecie soit moins visible et moins traumatisante. Les cheveux peuvent aussi être rasés, permettant une meilleure adaptation d'une éventuelle perruque.

Dès le début du traitement, des conseils de prévention doivent être donnés aux patients dans le but de ménager les cheveux qui seront fragilisés par la suite :

- Laver les cheveux avec un shampoing doux ;
- Éviter de les laver trop souvent ;
- Les sécher à l'air libre ou en tamponnant doucement avec une serviette ;
- Les brosser avec douceur en utilisant une brosse à poils souples ou un peigne à dents espacées ;
- Ne pas les brosser ou les peigner trop fréquemment ;
- Éviter tout ce qui peut agresser le cuir chevelu et aggraver la chute des cheveux (sèche-cheveux, lisseur, fer à friser, rouleaux chauffants, défrisage, permanente, coloration, tresse, chignon serré, laque, gel, mousse coiffante) (63).

## **H. Atteintes unguéales**

### **1. Description**

Les ongles sont souvent fragilisés par les traitements anticancéreux, ils se retrouvent modifiés au niveau de la couleur, de la pousse ou de l'aspect de la tablette unguéale. Les modifications sont souvent asymptomatiques et posent plutôt un problème d'ordre esthétique. Les ongles des doigts sont plus fréquemment touchés que les ongles des orteils.

Les chimiothérapies peuvent entraîner :

- Une altération de la croissance de la tablette unguéale (l'ongle pousse plus lentement) ;
- Des modifications de l'aspect de la tablette unguéale : lignes de Beau (dépressions transversales de la tablette unguéale), onychorrhexie (ongles striés), onychomadèse (décollement du bord proximal de l'ongle), onycholyse (décollement de la partie distale de l'ongle) ;
- Des modifications pigmentaires : mélanonychie (hyperpigmentation de l'ongle), leuconychie (taches blanches sur l'ongle).

On retrouve ces effets notamment avec le cyclophosphamide et la capécitabine.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase agissant sur l'angiogenèse (sorafénib, sunitinib) sont responsables d'hématomes sous-unguéaux.

L'erlotinib, le géfitinib et la lapatinib peuvent induire des inflammations des replis cutanés de l'ongle (paronychies), douloureuses et invalidantes. Les paronychies sont susceptibles de se surinfecter et d'évoluer vers un granulome pyogénique et un ongle incarné, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale.

Le plus souvent réversibles après l'arrêt du médicament responsable, les onychopathies iatrogènes peuvent néanmoins persister plusieurs mois (6 mois pour les doigts et jusqu'à 18 mois pour les orteils). Elles sont souvent mal vécues par les patients car elles sont sources de souffrances psychologique et physique. Elles sont non seulement inesthétiques, mais ont aussi des répercussions fonctionnelles sur la préhension, la statique et la marche, perturbant la vie quotidienne (34).

## 2. Prise en charge

En cas d'onycholyse et en présence d'un écoulement purulent associé, un traitement antiseptique et/ou antibiotique pourra être prescrit.

En cas de paronychie, des bains antiseptiques plusieurs fois par jour sont en général suffisants. L'utilisation de dermocorticoïdes forts peut être proposée par le médecin afin de diminuer l'inflammation et les douleurs. Un traitement antibiotique pourra être prescrit en cas de surinfection (34).

## 3. Conseils

Les soins des ongles sont très importants afin de préserver leur intégrité.

- Limer les ongles régulièrement, courts et droits (l'ongle ne doit pas dépasser la pulpe du doigt) ;
- Ne pas couper les cuticules ;
- Ne pas se ronger les ongles et les petites peaux autour ;
- Hydrater régulièrement les ongles et les cuticules avec une crème émolliente ou un soin pour les ongles ;
- Utiliser des vernis au silicium et/ou une solution fortifiante afin de protéger et renforcer les ongles (La Roche Posay<sup>®</sup>, MÊME<sup>®</sup>) ;
- Utiliser un dissolvant doux sans acétone pour enlever le vernis.

Quelques conseils peuvent être ajoutés afin d'éviter les traumatismes unguéaux et les éventuelles complications :

- Porter des chaussures amples et confortables, préférer les chaussettes en coton ;
- Porter des gants lors des activités manuelles (ménage, vaisselle, jardinage...) ;
- Limiter les contacts prolongés avec l'eau ;
- Éviter les activités pouvant entraîner des traumatismes comme marcher pieds nus ;
- Éviter les faux ongles, les manucures agressives et l'utilisation de dissolvants à base d'acétone (34).

## **IV. Toxicité cardiovasculaire**

### **A. Hypertension artérielle**

#### **1. Description**

Une hypertension artérielle se définit par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg. La mesure de cette pression artérielle doit être réalisée au repos avec un brassard adapté.

Il s'agit d'un des effets indésirables les plus fréquemment observés avec les inhibiteurs du VEGF tels que le sorafénib et sunitinib (64).

#### **2. Surveillance**

Lors de l'instauration de ces traitements, un bilan pré-thérapeutique est nécessaire avec prise de la tension artérielle, bilan biologique et détermination des antécédents cardiovasculaires.

La surveillance de la pression artérielle doit se faire tout au long du traitement, soit par le médecin, soit par le patient lui-même selon le procédé d'auto-mesure tensionnelle (3 mesures consécutives en position assise le matin et le soir, pendant 3 jours) (64).

#### **3. Prise en charge**

Tout d'abord, il est déconseillé de débiter un traitement par anti-angiogénique si le patient présente une hypertension artérielle non équilibrée.

Lors du bilan pré-thérapeutique, si la pression artérielle est normale ou équilibrée par un traitement, alors le traitement anti-angiogénique peut être mis en place.

*A contrario*, si celle-ci dépasse les valeurs normales, un traitement anti-hypertenseur doit être instauré ou renforcé si le patient est déjà traité. Certaines classes thérapeutiques sont à privilégier : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine 2 (AA2) et les inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines. Si avec le médicament anti-hypertenseur la pression artérielle se normalise, alors le traitement anticancéreux peut débiter.

Un arrêt du traitement est impératif en cas d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (64).

#### 4. Conseils

Afin de limiter au maximum ce risque d'hypertension artérielle, quelques conseils hygiéno-diététiques peuvent être prodigués au patient :

- Privilégier une alimentation équilibrée ;
- Limiter la consommation de sel (maximum 6 g/j) ;
- Limiter la consommation d'alcool ;
- Arrêt du tabac ;
- Réduire le poids en cas de surcharge pondérale ;
- Pratiquer une activité physique régulière adaptée (65).

### **B. Insuffisance cardiaque**

#### 1. Description

Les anthracyclines peuvent entraîner une toxicité cardiaque aigüe se traduisant par une altération transitoire et résolutive de la fonction contractile. Une forme chronique de cardiotoxicité peut apparaître après plusieurs années de traitement et aboutir à une insuffisance cardiaque.

Le cyclophosphamide expose, lorsqu'il est administré à forte dose, à la survenue d'une insuffisance cardiaque.

Concernant les thérapies ciblées, le sunitinib, le sorafénib et le lapatinib peuvent provoquer une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et une insuffisance cardiaque, le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement (64).

#### 2. Surveillance et prise en charge

Un bilan cardiaque avec examen clinique, électrocardiogramme (ECG) et évaluation de la FEVG est nécessaire avant toute instauration de traitement.

La surveillance thérapeutique passe par un examen clinique à chaque consultation, ainsi qu'une évaluation de la FEVG à intervalles de temps réguliers.

Si une insuffisance cardiaque apparaît, un arrêt du traitement et une prise en charge par un cardiologue sont nécessaires. Une reprise pourra être envisagée si l'insuffisance cardiaque est contrôlée et sous surveillance cardiologique (64).

## **C. Allongement de l'intervalle QT**

### **1. Description**

L'intervalle QT correspond au temps nécessaire pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules. Un allongement de l'intervalle QT est associé à un risque élevé de torsades de pointe ou de fibrillation ventriculaire (66).

Certaines thérapies ciblées peuvent entraîner cet effet indésirable (nilotinib, dasatinib, céritinib, crizotinib, lapatinib et sunitinib) (64).

### **2. Surveillance et prise en charge**

Un ECG et un ionogramme sanguin (calcémie, kaliémie, magnésémie) doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, puis régulièrement pendant toute la durée de celui-ci (64).

## **D. Bradycardie**

### **1. Description**

La bradycardie se définit par une fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute. La plupart du temps elle est asymptomatique, néanmoins chez certains patients, elle peut provoquer une asthénie, des vertiges ou des malaises.

Les inhibiteurs d'ALK (crizotinib et céritinib) peuvent être à l'origine d'une bradycardie (64).

### **2. Surveillance et prise en charge**

La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillée régulièrement au cours du traitement. En cas de bradycardie symptomatique, une réduction voire un arrêt du traitement est à envisager (64).

## **E. Risque thrombo-embolique**

### **1. Description**

Les inhibiteurs du VEGF (sunitinib, sorafénib, pazopanib) sont concernés par le risque thrombo-embolique (64).

### **2. Surveillance et prise en charge**

Avant toute prescription d'anti-VEGF, les risques artériels et veineux propres au patient doivent être évalués. Si le patient présente des antécédents de thrombo-embolies artérielles type accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire ou infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois, la prise d'anti-VEGF est contre-indiquée.

Dans le cas d'antécédents de thrombo-embolies artérielles de plus de 6 mois ou d'antécédents de thrombo-embolies veineuses, l'instauration d'un traitement anti-angiogénique peut se faire mais sous surveillance.

Si un accident artériel ou une thrombose veineuse profonde menaçant le pronostic vital du patient se produisent, le traitement doit être interrompu de façon définitive (64).

## **V. Toxicité neurologique**

### **A. Description**

Des neuropathies périphériques (polynévrites, paresthésies, dysesthésies, perte des réflexes ostéo-tendineux), peuvent être observés chez des patients traités par vinca-alcaloïdes (vinorelbine). Les symptômes ressentis sont des fourmillements au niveau des mains et des pieds, des douleurs à type de brûlures, de décharges électriques ou d'élançements, un engourdissement, une diminution de la sensibilité, des vertiges, des tremblements, des crampes ou une faiblesse musculaire.

Une neurotoxicité centrale est possible et peut se traduire par des crises épileptiques ou un état confusionnel (34).



## **B. Surveillance et prise en charge**

Des examens neurologiques réguliers sont recommandés chez les patients souffrant de ces symptômes (34).

## **VI. Toxicité rénale et vésicale**

### **A. Description**

Le méthotrexate est responsable d'une toxicité rénale (par nécrose tubulaire et précipitation sous forme de cristaux) en cas d'administration de fortes doses. Elle se manifeste par une augmentation de la créatinine et peut évoluer vers une insuffisance rénale.

Le cyclophosphamide peut induire des cystites hémorragiques par accumulation de son métabolite urotoxique (l'acroléine) dans la vessie (34).

La toxicité rénale apparaît sous la forme d'une protéinurie chez des patients traités par anti-angiogéniques (sunitinib, sorafénib). La protéinurie peut apparaître avec un délai variable après la mise sous traitement, elle est presque constamment associée à l'hypertension artérielle et elle est habituellement réversible à l'arrêt du médicament (67).

### **B. Surveillance et prise en charge**

Concernant le cyclophosphamide et le méthotrexate, il est recommandé de bien s'hydrater (boire 1,5 à 2 litres par jour) pour diluer les urines, diminuer le risque de cystite, et d'alcaliniser les urines par la prise de boissons type Vichy St-Yorre, Vichy Célestins. Une surveillance de la fonction rénale avant et pendant le traitement, ainsi qu'une surveillance de la diurèse sont recommandées (34).

La réalisation d'une bandelette urinaire ainsi que l'estimation de la fonction rénale sont des préalables indispensables à la mise sous traitement anti-angiogénique. La recherche d'une protéinurie par bandelette urinaire est à effectuer une fois par mois (67).

Le traitement anticancéreux doit être interrompu et le recours à un avis néphrologique est indispensable devant l'apparition d'une altération de la fonction rénale (néphropathie interstitielle, glomérulopathie, insuffisance rénale aiguë), un syndrome néphrotique sévère ou une microangiopathie thrombotique (64).

## **VII. Toxicité hépatique**

### **A. Description**

Le méthotrexate peut être à l'origine d'une toxicité hépatique qui se traduit initialement par une augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) le plus souvent réversible, mais également par une fibrose ou une cirrhose hépatique lors de traitement au long cours ou à fortes doses. On retrouve aussi un risque d'hépatotoxicité avec la mercaptopurine (34).

### **B. Surveillance et prise en charge**

Un bilan hépatique et une surveillance des transaminases doivent être réalisés durant le traitement (34).

## **VIII. Toxicité pulmonaire**

### **A. Description**

La toxicité pulmonaire est une toxicité cumulative qui peut prendre la forme d'une pneumopathie interstitielle, d'une fibrose pulmonaire ou d'une hémorragie alvéolaire. On peut l'observer avec le busulfan, le chlorambucil, le cyclophosphamide, la fludarabine, le méthotrexate, mais aussi avec les inhibiteurs de mTOR (évérolimus), les anti-EGFR (erlotinib, géfitinib) et anti-VEGF (sunitinib, sorafénib) (68).

### **B. Surveillance et prise en charge**

Durant le traitement anticancéreux, le patient doit consulter le médecin en cas de signes pulmonaires (toux, dyspnée, douleur thoracique, fièvre).

Une radiographie des poumons et une épreuve fonctionnelle respiratoire permettent de surveiller une éventuelle toxicité (68).

## **IX. Toxicité thyroïdienne**

### **A. Description**

Cette toxicité s'oriente davantage vers une hypothyroïdie chez les patients traités par anti-VEGF (sunitinib, sorafénib, pazopanib...). Elle est réversible à l'arrêt du traitement.

Les cas d'hyperthyroïdies sont plus rares (64).

### **B. Surveillance et prise en charge**

Cette toxicité thyroïdienne étant fréquente (50 % des patients traités par sunitinib sont concernés), un bilan pré-thérapeutique comprenant un dosage de la TSH et de la T4 libre est impératif. Lors du traitement, un suivi de la TSH doit être réalisé.

Devant l'apparition d'une hypothyroïdie, un traitement par L-thyroxine devra être mis en place ; si l'hypothyroïdie existait déjà au préalable, la posologie de L-thyroxine devra être ajustée (64).

## **X. Troubles métaboliques**

### **A. Dyslipidémie**

#### **1. Description**

Une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie peuvent apparaître chez les patients traités par évérolimus. Elles sont souvent réversibles à l'arrêt du traitement (64).

#### **2. Surveillance et prise en charge**

Un bilan lipidique (cholestérol total, HDL, LDL et triglycérides) devra être effectué avant l'initiation du traitement, durant les 3 premiers mois de traitement, puis de manière trimestrielle par la suite (si bilan stable).

Selon le grade d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie, un traitement hypolipémiant (statine ou fibrate) peut être envisagé (64).

### 3. Conseils

Le pharmacien se doit de rappeler au patient les règles hygiéno-diététiques en cas de dyslipidémie :

- Diminuer la consommation d'aliments riches en acides gras saturés (fromage, viande grasse, charcuterie) ;
- Augmenter la consommation d'acides gras polyinsaturés oméga 3, 6 ou 9 (poisson, volaille, huile de colza) ;
- Favoriser la consommation de fruits et légumes riches en fibres, de légumineuses et de céréales complètes ;
- Pratiquer une activité physique régulière (30 minutes de marche par jour par exemple) (69).

## **B. Hyperglycémie**

### 1. Description

Une augmentation de la glycémie peut également apparaître chez les patients traités par évérolimus (64).

### 2. Surveillance et prise en charge

La glycémie doit être contrôlée avant le début du traitement par évérolimus. Une auto-surveillance glycémique régulière est recommandée par la suite.

Si une hyperglycémie est découverte, un traitement par antidiabétique oral (metformine en première intention) sera mis en place à doses progressives et adapté selon l'auto-surveillance (64).

### 3. Conseils

Les conseils hygiéno-diététiques sont un point essentiel à aborder avec le patient afin de contrôler au mieux sa glycémie. Ils s'orientent à la fois sur la mise en place d'une alimentation équilibrée et sur l'importance de la pratique d'une activité physique régulière (64).

## **XI. Toxicité gonadique et fœtale**

Les chimiothérapies induisent des toxicités diverses pour les gonades. Chez l'homme, la toxicité gonadique se manifeste par une oligospermie ou une azoospermie, et peut aboutir à une infertilité définitive. Chez la femme, elle se traduit par une aménorrhée, parfois réversible, ou une ménopause précoce. Les effets observés dépendent de l'âge, de la chimiothérapie utilisée et des doses administrées. On observe un risque élevé de toxicité avec les agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, busulfan, melphalan et procarbazine) (70).

Cette toxicité gonadique doit être prise en considération chez les patients en âge de procréer et désirant avoir des enfants. Elle peut justifier chez l'homme une congélation de sperme et chez la femme une ponction ovocytaire en amont du traitement.

Enfin, il est indispensable d'avoir une contraception efficace durant toute la durée du traitement anticancéreux, et dans certains cas jusqu'à plusieurs mois après son arrêt, en raison du risque tératogène de la plupart des chimiothérapies (avortement, malformations fœtales) (34).

## **XII. Fatigue**

### **A. Description**

La fatigue est un état qui se traduit par une difficulté à effectuer des efforts physiques et à maintenir une activité intellectuelle.

Lorsqu'on est en bonne santé, la fatigue est un phénomène normal à la fin d'une journée de travail ou après une activité physique ou intellectuelle. Si elle est parfois gênante, elle a peu de répercussions sur la vie quotidienne. Une nuit de sommeil permet le plus souvent de récupérer. Une fatigue liée à un cancer est nettement plus importante, elle n'est pas ou peu soulagée par le sommeil. Cela va au-delà d'un simple sentiment de fatigue permanente. Elle est souvent invalidante : de simples activités quotidiennes comme la cuisine, le ménage, la toilette, l'habillage ou la prise de décision deviennent des épreuves pour le patient. Plus gênant encore, elle affecte la capacité à travailler, à se sociabiliser et à profiter de la vie.

La fatigue est une conséquence fréquente du cancer et de ses traitements (71).

## **B. Prise en charge**

Il est impératif de rechercher toutes les causes associées ou pouvant favoriser cette fatigue : une anémie, une hypothyroïdie, une hypomagnésémie, une hypophosphatémie, une déshydratation, une anorexie, des douleurs, des troubles du sommeil, un stress émotionnel, un syndrome dépressif, une insuffisance cardiaque ou respiratoire...

Le patient doit être informé de la fatigue qu'il peut rencontrer pendant le traitement. Mieux informé, il peut se préparer à modifier sa vie quotidienne et ses activités afin de lutter contre cet effet indésirable. Son entourage doit également prendre conscience de sa fatigabilité, il devra le ménager tout en évitant de trop le couvrir.

Plusieurs professionnels de santé peuvent intervenir dans la prise en charge de la fatigue (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotriciens, diététiciens, psycho-oncologues).

En dernier lieu, si la fatigue est difficilement supportée, une diminution des doses du traitement anticancéreux pourra être envisagée en concertation avec l'oncologue médical (64).

## **C. Conseils**

Des conseils pourront être délivrés dans le but d'adapter la vie quotidienne de la personne :

- Fixer des priorités journalières et hebdomadaires ;
- Donner la priorité aux activités qui font plaisir ;
- Déléguer certaines tâches comme la cuisine, le ménage, les courses à l'entourage ou aux professionnels d'aide à domicile ;
- Tenir compte de son rythme personnel et des moments de la journée où l'énergie et la fatigue sont les plus présentes ;
- Prévoir des moments de repos dans la journée ou dans la semaine ;
- Avoir une alimentation équilibrée ;
- Pratiquer une activité physique régulière adaptée à ses capacités (marche, gymnastique, natation). Trop de repos ou un manque d'activité peuvent provoquer une fonte des muscles et entraîner une fatigue supplémentaire ;
- Si la pratique d'un sport n'est pas possible, d'autres activités apportant du bien-être, du plaisir et diminuant la sensation de fatigue peuvent être réalisées (peinture, musique, lecture, jardinage...) (71).

### **XIII. Bouffées de chaleur**

#### **A. Description**

Les bouffées de chaleur sont généralement décrites comme une sensation épisodique soudaine de chaleur intense avec une rougeur brutale, touchant préférentiellement le visage et la partie supérieure du thorax, et le plus souvent associée à des sueurs (72).

Elles ont un impact très important sur la qualité de vie. Elles représentent un des principaux effets indésirables de l'hormonothérapie utilisée dans le cancer du sein et celui de la prostate.

#### **B. Prise en charge**

Le traitement hormonal substitutif est contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein. De nombreuses thérapies sont à l'étude dans le traitement des bouffées de chaleur chez les patientes atteintes de cancer du sein. A ce jour, aucune molécule n'a obtenu l'AMM dans cette indication.

Des études ont démontré que l'utilisation d'antidépresseurs (venlafaxine, paroxétine), d'antihypertenseurs (clonidine) ou d'anticonvulsivants (gabapentine) permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cependant, l'interaction de certains produits avec le médicament anticancéreux pris par la patiente (par exemple la paroxétine avec le tamoxifène) et l'induction de nombreux effets indésirables sont à prendre en considération avant de proposer ces thérapies.

L'utilisation des produits de santé « naturels » tels que les phyto-œstrogènes, l'actée à grappes noires et le millepertuis n'est pas recommandée. Peu d'études ont été menées et aucune n'a démontré d'efficacité significative sur les bouffées de chaleur. Par ailleurs, l'utilisation de certains produits dont l'actée à grappes noires et le millepertuis pourrait s'avérer néfaste pour les patientes traitées avec le tamoxifène, en raison des interactions.

Le complément alimentaire Séréllys<sup>®</sup>, à base d'extraits de pollens, se révèle être une alternative non œstrogénique à l'hormonothérapie chez les femmes présentant des symptômes de la ménopause, tout particulièrement chez les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein ou guéries.

Sur la base des études cliniques menées, ce produit présente une efficacité notable sur les troubles climatériques les plus fréquents que sont les bouffées de chaleur, ainsi qu'une excellente tolérance. On ne retrouve pas de phyto-œstrogène dans sa composition et il ne présente ni d'activité œstrogénique ni d'effet utéro-trophique (72).

### **C. Conseils**

Quelques conseils peuvent aider à prévenir ou soulager les bouffées de chaleur :

- Porter des vêtements légers, plusieurs couches facilement retirables si besoin ;
- Bien s'hydrater ;
- Éviter la caféine, l'alcool, les boissons chaudes, les aliments chauds et épicés ;
- Éviter la chaleur et le stress ;
- Pratiquer des respirations lentes et profondes lorsque les bouffées de chaleur arrivent ;
- Pratiquer des activités de détente comme le yoga ou la méditation (73).

## **XIV. Troubles musculo-squelettiques**

### **A. Description**

La prévalence des troubles musculo-squelettiques chez les patientes atteintes de cancer du sein est très variable : jusqu'à 50 % des femmes recevant un traitement par inhibiteur de l'aromatase rapportent des douleurs articulaires et musculaires. Dans 20 % des cas, ces troubles sont suffisamment importants pour arrêter le traitement (74).

Les signes fonctionnels les plus fréquents sont des arthralgies et myalgies accompagnées d'une sensation de raideur articulaire pouvant s'améliorer après des étirements, d'un dérouillage matinal et d'une impression de gonflement des doigts. De localisation symétrique, ces troubles touchent surtout les mains et les poignets, les genoux, le rachis lombaire et les épaules.

Les atteintes sont observées surtout au début du traitement et peuvent cesser après quelques semaines, en général après 3 à 18 mois d'anti-aromatase ou à l'arrêt du traitement (75).

Des myalgies et arthralgies peuvent également être observées au cours d'un traitement par tamoxifène, imatinib, dabrafénib, vémurafénib et vismodégib (64).



## **B. Prise en charge**

Les antalgiques de palier 1, 2 et les anti-inflammatoires peuvent être utilisés dans la plupart des douleurs, en respectant leurs précautions d'emploi habituelles.

Dans le cas de douleurs chroniques diffuses, des antidépresseurs ou des antiépileptiques à visée antalgique peuvent être proposés.

Dans le cas de douleurs articulaires inflammatoires, un traitement par faibles doses de corticoïdes pourra être envisagé.

Une ou plusieurs infiltrations de corticoïdes pourront être réalisées, ainsi que l'application topique d'AINS en cas de douleurs ou d'inflammation localisée.

En présence de douleurs importantes ayant un retentissement majeur sur la qualité de vie, un arrêt voire un changement de traitement (par un autre anti-aromatase ou le tamoxifène) pourra être envisagé.

Une prise en charge non médicamenteuse peut être associée si nécessaire (activité physique adaptée, stimulation physique, kinésithérapie, balnéothérapie, soutien psychologique) (75).

## **XV. Perte osseuse et augmentation du risque de fractures**

### **A. Description**

Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) liée à une majoration de la carence œstrogénique, et une augmentation du risque de fractures. D'autres facteurs peuvent également aggraver la perte osseuse : une corticothérapie, l'immobilisation, des carences en calcium et en vitamine D (76).

### **B. Prise en charge**

Chez les patientes recevant un traitement par inhibiteur de l'aromatase, il est important d'évaluer l'ensemble des facteurs de risque de fracture ostéoporotique (ménopause précoce, IMC < 19 kg/m<sup>2</sup>, antécédent personnel ou familial de fractures, corticothérapie prolongée, tabagisme) et de réaliser un examen ostéodensitométrique (mesure de la DMO) (76).

En plus des mesures hygiéno-diététiques, avec notamment la correction d'éventuelles carences en calcium et vitamine D, un traitement par biphosphonate (risédronate par voie orale ou acide zolédronique en perfusion) sera discuté en fonction du risque individuel (existence de fractures par fragilité osseuse, facteurs de risque associés et résultats de la mesure de la DMO) (77).

### **C. Conseils**

- Pratiquer une activité physique régulière (30 minutes par jour) ;
- Maintenir un poids et un IMC normal ;
- Assurer des apports calciques suffisants (800 mg/j) : 3 à 4 produits laitiers par jour, eaux minérales riches en calcium si besoin ;
- Consommer des poissons gras, des œufs et privilégier des aliments riches en vitamine D (foie de veau, produits laitiers, champignons) ;
- S'exposer raisonnablement au soleil (exposition régulière et limitée) pour augmenter la biosynthèse de vitamine D ;
- Éviter de consommer de l'alcool ;
- Arrêter le tabac si possible ;
- Aménager son environnement pour prévenir le risque de chute et les fractures (78).

## **XVI. Troubles de la sexualité**

### **A. Description**

La sexualité des patients est fortement modifiée par l'introduction d'une hormonothérapie. Cela se traduit par des troubles de la libido (diminution du désir sexuel et de l'intérêt pour les rapports sexuels), des troubles de l'érection chez les hommes (79), et chez les femmes, un défaut de lubrification qui entraîne une sécheresse vulvo-vaginale, rendant les rapports sexuels désagréables voire douloureux (dyspareunie). Tous ces troubles sont directement la conséquence de la déprivation hormonale. Ils impactent fortement la qualité de vie des patients.

Enfin, il ne faut pas oublier que les troubles de la sexualité peuvent être majorés par l'anxiété, les bouffées de chaleur ou les problèmes d'image de soi, qu'il faut détecter et prendre en charge de façon concomitante (74).

## **B. Prise en charge**

La prise en charge des troubles de la sexualité liée à l'hormonothérapie n'est pas spécifique.

En cas de dysfonction érectile, différents traitements peuvent être utilisés : les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil) qui facilitent l'érection, des gels de prostaglandine à appliquer à l'extrémité du méat urétral (alprostadil (Vitaros<sup>®</sup>, Muse<sup>®</sup>)) et des injections intra-caverneuses de prostaglandine (alprostadil (Edex<sup>®</sup>)) qui vont induire l'érection. Ces traitements sont à adapter aux demandes des patients.

Des prothèses péniennes existent également et sont proposées en dernier recours, en cas d'échec des autres traitements (80).

Pour lutter contre la sécheresse vulvo-vaginale plusieurs solutions peuvent être proposées.

Des lubrifiants à base d'eau, de silicone ou de glycérine (Sensilube<sup>®</sup>, Monasens<sup>®</sup>) peuvent être utilisés pour soulager la sécheresse vaginale pendant les rapports sexuels. Ils doivent être appliqués avant les rapports.

Des hydratants vaginaux à base d'acide hyaluronique (Mucogyne<sup>®</sup>, Replens<sup>®</sup>) peuvent être également proposés en 2 ou 3 applications par semaine. Ils permettent de maintenir la souplesse, la lubrification et l'hydratation naturelle de la muqueuse vulvo-vaginale à plus long terme.

Si cela n'est pas suffisant, des traitements hormonaux locorégionaux, tels que des comprimés vaginaux d'œstrogènes à dose faible ou un anneau vaginal d'estradiol, peuvent être envisagés, en concertation avec l'équipe oncologique. La sécurité de ces thérapies chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein n'est pas bien établie à l'heure actuelle, avec un niveau d'absorption des œstrogènes variable, mais dont l'innocuité sous tamoxifène est avérée du fait de l'activité anti-œstrogénique de ce dernier. En revanche, l'utilisation des traitements hormonaux locorégionaux chez les femmes prenant des inhibiteurs de l'aromatase n'est pas recommandée (74).

Une approche psychothérapeutique peut être entreprise avec un psychologue ou un sexologue. La prévention la plus efficace concerne la composante psychologique ; il est essentiel d'instaurer un dialogue précoce au sein du couple, favorisé par l'information préalable du patient et de son conjoint, idéalement avant l'instauration du traitement (80).

### **C. Conseils**

Le pharmacien peut apporter des conseils pratiques de prévention relatifs aux troubles de la sexualité :

- Utiliser un soin adapté à la toilette intime ou un produit de douche avec un pH légèrement acide ou neutre (compris entre 5 et 7) ;
- Éviter les soins intimes trop « agressifs » pour les muqueuses ;
- Éviter de porter des protège-slips au quotidien qui sont très absorbants et donc desséchants ;
- Éviter les sous-vêtements en fibres synthétiques, les vêtements trop serrés qui favorisent les irritations et privilégier les culottes douces en coton, les pantalons plus larges, fluides, les jupes et les robes. L'idée est d'éviter au maximum les frottements dans cette région pour ne pas aggraver les irritations et la sécheresse ;
- Éviter tout stress et faire preuve de patience lors des rapports sexuels (81).

## **XVII. Gynécomastie**

### **A. Description**

La gynécomastie correspond à un développement excessif des glandes mammaires chez l'homme. Il s'agit d'une des complications fréquentes de l'hormonothérapie (anti-androgènes), et surtout du bicalutamide. Elle peut être douloureuse et elle est souvent très mal vécue psychologiquement (79).

### **B. Prise en charge**

Il n'existe pas de traitement préventif de la gynécomastie. On peut utiliser des anti-œstrogènes lorsqu'il y a apparition d'une gynécomastie gênante ou douloureuse. L'anti-œstrogène le plus utilisé et le plus efficace est le tamoxifène.

Le recours à la chirurgie peut être nécessaire dans le cas de gynécomasties réfractaires au traitement médicamenteux (79).

## **Partie 4 : L'accompagnement des patients sous chimiothérapies orales**

De plus en plus d'anticancéreux se développent par voie orale. La prise en charge se fait désormais souvent en ambulatoire, ce qui permet une meilleure qualité de vie pour les patients. Cependant, d'autres problématiques ont été soulevées comme l'observance (adhésion, respect des horaires de prise, oubli...) et la gestion des effets indésirables à domicile. C'est dans ce cadre que l'implication du pharmacien, en lien avec les professionnels hospitaliers et le médecin traitant, est essentielle.

### **I. Entretien pharmaceutique**

#### **A. Définition et intérêts**

La loi HPST de juillet 2009 et la convention nationale de 2012 ont marqué la volonté des pouvoirs publics de renforcer le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients, notamment au travers de nouvelles missions telles que les entretiens pharmaceutiques (82).

##### **1. Définition**

La convention nationale, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie, a défini l'entretien pharmaceutique comme « l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient ». Concrètement, c'est un rendez-vous que propose le pharmacien au patient atteint d'une pathologie définie dans le cadre de la convention de 2012. L'objectif est de l'accompagner dans le suivi de son traitement afin qu'il le comprenne, se l'approprie et y adhère.

Après les entretiens pharmaceutiques « asthme » et « anticoagulants oraux », c'est au tour de l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux de devenir réalité à l'officine, grâce à la publication de l'avenant 21 à la convention nationale au Journal officiel, le 30 septembre 2020 (82).

## 2. Intérêts

Pour le patient, cet accompagnement permet une prise en charge personnalisée thérapeutique et éducative, un accompagnement avec une écoute et un soutien empathique, une continuité des soins et du suivi (lien ville-hôpital), une compréhension de sa maladie et de ses traitements, l'amélioration de son observance et la participation active à sa prise en charge.

Pour le pharmacien, ces entretiens sont l'occasion de renforcer son rôle de conseil, d'éducation et de prévention auprès de ses patients et de mettre en avant son expertise du médicament. L'objectif est d'évaluer l'observance et les connaissances du patient sur son traitement et d'améliorer son adhésion (82).

## **B. Organisation**

### 1. Modalités de mise en œuvre

Ces nouveaux entretiens pharmaceutiques sont proposés par l'équipe officinale aux patients âgés de 18 ans et plus, traités par anticancéreux oraux (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée). Ils s'adressent aussi bien aux patients en initiation de traitement qu'aux patients déjà sous traitement. Ils doivent se dérouler dans un espace confidentiel. Ils peuvent être réalisés par tous les pharmaciens inscrits à l'ordre et formés aux entretiens pharmaceutiques.

Dans le cadre de ces entretiens, le pharmacien doit obligatoirement recueillir le consentement éclairé du patient. Le patient est libre de choisir le pharmacien qui le suit, d'en changer en cours de suivi et de retirer son consentement à tout moment.

L'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux comprend plusieurs étapes :

- L'analyse de tous les médicaments pris par le patient pour évaluer tout risque d'interaction médicamenteuse ;
- Un entretien initial portant sur le recueil des informations générales relatives au patient, ses connaissances sur son traitement, ainsi que les conditions de prise et le schéma thérapeutique ;

- Deux entretiens thématiques portant sur les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne, les effets indésirables et l'appréciation de l'observance du patient.

La durée des entretiens doit être fixée à l'avance (30-45 minutes). Le pharmacien peut proposer ou inciter le patient à se faire accompagner par une personne de son choix.

L'accompagnement mis en œuvre doit être adapté à chaque patient en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis (83).

## 2. Rémunération

Deux niveaux de rémunérations sont fixés, en fonction du profil des patients :

- Pour les patients sous hormonothérapie ou traitements anticancéreux au long cours (tamoxifène, anastrozole, létrozole, exemestane, méthotrexate, hydroxycarbamide, bicalutamide) : 60 € la première année (pour un entretien initial et deux entretiens thématiques) et 20 € les années suivantes (pour un entretien d'observance).
- Pour les patients sous autres anticancéreux : 80 € la première année (pour un entretien initial et deux entretiens thématiques) et 30 € les années suivantes (pour deux entretiens thématiques) (83).

## 3. Outils

Pour aider les pharmaciens dans cette démarche, des documents ont été élaborés par l'Assurance Maladie : un guide d'accompagnement des patients, qui est le référentiel à l'usage du pharmacien et une fiche de suivi, qui constitue un support d'échanges avec le patient et aborde l'ensemble des points incontournables à la réalisation de son accompagnement (83).

Différentes sources sont à disposition du pharmacien :

- La base médicamenteuse Thériaque et le Vidal ;
- Des fiches de bon usage à destination des professionnels de santé pour chaque molécule, réalisées par l'OMEDIT de Normandie. Sur chaque fiche on retrouve : les conditions de prescription et de délivrance, une présentation du médicament, ses indications, sa posologie et son mode d'administration, ses principaux effets indésirables, les

interactions médicamenteuses, les contre-indications, les précautions d'emploi et des conseils à donner aux patients ;

- Des fiches pour les patients, rédigées par l'OMEDIT de Normandie, avec une présentation du médicament, un plan de prise, les principaux effets indésirables et des conseils ;
- Des fiches médicaments, publiées par l'Institut National du cancer (INCa), avec des conseils de prévention et de gestion des effets indésirables.

### **C. Déroulement de l'accompagnement du patient**

Après avoir informé et recruté le patient, le pharmacien doit s'assurer de son consentement en lui faisant remplir un bulletin d'adhésion.

#### **1. Analyse des interactions**

Avant de débiter les entretiens, le pharmacien va répertorier l'ensemble des traitements du patient en consultant son historique médicamenteux. Différents outils peuvent être utilisés : le logiciel métier à la pharmacie d'officine, le Dossier Pharmaceutique et le Dossier Médical Partagé.

Le pharmacien fera ensuite un travail d'analyse et de recherche d'éventuelles interactions entre la thérapie anticancéreuse et les autres médicaments. Il pourra s'aider du Vidal et du Thériaque. En cas de problème, il pourra contacter le prescripteur ou le pharmacien hospitalier (84).

#### **2. Entretien initial**

L'entretien initial permet de recueillir les informations générales sur le patient, de connaître son ressenti par rapport à son traitement et de lui présenter le schéma et les règles de prise. Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adapté au patient, à sa connaissance de sa maladie, son acceptation...

Pour cet entretien, le pharmacien demandera au patient d'apporter son Programme Personnalisé de Soins (PPS), toutes ses ordonnances en cours, et de recenser tous les autres médicaments ou produits qu'il prend pour faire le point sur l'automédication.



Au début de l'entretien, le pharmacien va recueillir toutes les informations dont il a besoin : les coordonnées du patient, ses pathologies, ses traitements médicamenteux prescrits au long cours dont les traitements anticancéreux, s'il a recours à l'automédication ou à des médecines alternatives et complémentaires, ses habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac, activité physique, activité manuelle...), ses allergies et intolérances, mais également les coordonnées des professionnels de santé intervenant dans le parcours de soins (médecin traitant, infirmière, service d'oncologie...).

Il pourra proposer au patient d'ouvrir son Dossier Pharmaceutique et Dossier Médical Partagé afin de sécuriser la dispensation des médicaments, favoriser la transmission des données et la coordination des soins entre la ville et l'hôpital.

Le pharmacien va ensuite engager une discussion autour du traitement anticancéreux (posologie, modalités d'administration, bon usage, informations sur les potentiels effets indésirables...). Il pourra s'appuyer sur la fiche de bon usage du médicament destinée aux professionnels de santé, de l'OMEDIT de Normandie.

Il rappellera les règles de prise et de conservation : ne pas ouvrir les gélules, ne pas écraser, mâcher, sucer ou couper les comprimés, toujours se laver les mains après avoir touché les médicaments, conserver les médicaments dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants. Attention, certains médicaments se conservent au réfrigérateur (melphalan, topotécan, vinorelbine). De plus, il est préférable de ne pas mettre les traitements anticancéreux dans un pilulier notamment avec d'autres médicaments mais de les garder dans leur emballage d'origine.

Le pharmacien rappellera aussi au patient de consulter rapidement son médecin en cas d'oubli ou de double prise.

Il l'informerá des potentiels effets indésirables qui pourront survenir pendant le traitement (nausées, vomissements, troubles cutanés...) et de l'importance de contacter son pharmacien ou son médecin dès leur survenue. La survenue précoce d'effets indésirables doit conduire à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien.

Le pharmacien évaluera les connaissances du patient sur son traitement, son ressenti par rapport à la voie d'administration. Certains patients peuvent se sentir isolés car l'encadrement n'est pas le même que dans le cadre d'une chimiothérapie par voie intraveineuse administrée à l'hôpital. Il insistera sur l'importance d'une bonne observance car l'efficacité du traitement dépend en grande partie de la capacité du patient à bien le suivre (84).

A la fin de l'entretien, le pharmacien remettra au patient une fiche conseils sur son médicament (par exemple celle publiée par l'OMEDIT de Normandie).

### 3. Deuxième entretien : vie quotidienne et gestion des effets indésirables

Lors de ce deuxième entretien, le pharmacien va aborder avec le patient les difficultés qu'il rencontre dans son quotidien (isolement vis-à-vis du monde médical, mal-être physique et psychique, difficultés motrices, cognitives...), ainsi que les éventuels effets indésirables auxquels il est confronté.

Le pharmacien réalisera avec le patient une fiche listant les effets indésirables rencontrés ainsi que les conseils associés. Il pourra s'aider des fiches conseils de l'OMEDIT de Normandie, ainsi que des fiches médicaments de l'INCa.

La survenue d'effets indésirables doit donner lieu à un échange avec le prescripteur hospitalier ou le médecin traitant, afin de les informer et d'orienter le patient pour prise en soins, notamment lorsqu'elle nécessite la prise associée de médicaments (antidiarrhéiques, antiémétiques, antalgiques...).

Il rappellera les points essentiels comme avoir une bonne hygiène de vie (boire au minimum 1,5 litre d'eau par jour, avoir une alimentation adaptée aux besoins nutritionnels, limiter au maximum l'alcool, arrêter de fumer, avoir une activité physique régulière...), ne jamais prendre de médicaments ou produits d'automédication sans consulter son médecin ou demander l'avis de son pharmacien, faire attention aux interactions avec l'alimentation... (84)

A la fin, le pharmacien fera une synthèse de l'entretien et remettra au patient la fiche conseils.

### 4. Troisième entretien : l'observance

Le troisième entretien sera consacré à l'observance. Le pharmacien posera plusieurs questions au patient. L'essentiel est de privilégier des questions ouvertes afin d'ouvrir le dialogue et permettre au patient d'exprimer son ressenti, ses émotions et ses difficultés : Comment cela se passe-t-il avec votre médicament ? Comment vous sentez-vous avec votre traitement ?

Comment faites-vous pour ne pas oublier de le prendre ? Quelles sont les difficultés que vous rencontrez ? ...

Pour évaluer l'observance du patient, le pharmacien pourra utiliser le questionnaire de GIRERD. Ce questionnaire est composé de six questions simples, auxquelles le patient répond par « oui » ou par « non ». Chaque réponse négative vaut un point. Concernant les résultats : un score égal à 6 représente une bonne observance, un score égal à 4 ou 5 une faible observance et une non observance est représentée par un score inférieur ou égal à 3.

Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	Oui	Non
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	Oui	Non
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	Oui	Non
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	Oui	Non
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement, parce que certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	Oui	Non
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	Oui	Non

Score : Total de réponse(s) négative(s) = 6 4 ou 5 ≤ 3

Figure 5 : Évaluation de l'observance par le questionnaire de GIRERD (84)

Par ailleurs, les éléments mis en évidence lors des entretiens précédents notamment la survenue d'effets indésirables, l'isolement et le ressenti du patient, peuvent permettre au pharmacien d'apprécier au mieux l'observance et d'apporter au patient des conseils adaptés (84).

## II. Socio-esthétique

La socio-esthétique est « la pratique professionnelle de soins esthétiques auprès de personnes fragilisées ou en souffrance, suite à une atteinte de leur intégrité physique (maladie, accident, vieillesse), psychique ou en détresse sociale (chômage, détention) ».

Depuis le Plan Cancer de 2003, la socio-esthétique fait partie intégrante des soins de support en cancérologie. Elle permet de prévenir et soulager les effets indésirables des traitements anticancéreux au niveau esthétique, de se réconcilier avec son corps et son image, mais aussi de retrouver une estime de soi (85).

La socio-esthétique s'est imposée au fil des années dans la prise en charge globale des patients souffrant d'un cancer. A l'hôpital, cette discipline repose sur l'intervention d'une professionnelle formée à la maladie cancéreuse, au sein même des services de soins d'oncologie. En ambulatoire, c'est au pharmacien et à son équipe que revient ce rôle d'accompagnement, en proposant notamment des produits dermo-cosmétiques de qualité, et surtout, des conseils adaptés et une écoute.

Certaines officines disposent d'un espace dédié à l'oncologie qui regroupe des soins adaptés aux besoins des patients sous traitement (produits dermo-cosmétiques), des prothèses capillaires, des turbans, des prothèses mammaires, de la lingerie et des maillots de bain adaptés aux femmes ayant subi une mastectomie.

## **A. La dermo-cosmétique**

### **1. Description**

Sous traitements anticancéreux, le teint change, la peau perd de son éclat et des effets indésirables cutanés peuvent apparaître : alopecie, sécheresse cutanée, éruption acnéiforme, syndrome main-pied, ongles fragilisés... Au-delà de l'inconfort physique, ces problèmes cutanés peuvent avoir un impact psychologique et émotionnel important dans le quotidien des malades. Grâce à des soins dermo-cosmétiques ciblés, il est possible de les prévenir et de les soulager.

MÊME® est la première marque dermo-cosmétique à avoir créé une gamme de produits entièrement destinée aux femmes concernées par le cancer. La gamme se décline en 29 produits, tous adaptés aux besoins spécifiques des peaux fragilisées par les traitements contre le cancer. On retrouve par exemple des gants et chaussons de soin pour le syndrome main-pied, une brume qui apaise les cuirs chevelus irrités et desséchés par les traitements ou le port d'une perruque, des vernis au silicium qui protègent et renforcent les ongles... (86)

D'autres marques ont développé des produits adaptés aux patients sous traitement, notamment Avène® et La Roche Posay®.

## 2. Exemples de soins dermo-cosmétiques

### Hygiène du corps - prévention des sécheresses cutanées :

- 1- Nettoyer le corps avec un soin dermo-nettoyant sans savon au pH physiologique : pain dermatologique, syndet (gel dermatologique liquide) ou huile lavante. Rincer à l'eau tiède (moins irritante que l'eau chaude) et essuyez délicatement le corps avec un linge doux, par tapotement, sans frotter.
- 2- Hydrater et nourrir quotidiennement la peau après la douche (le matin et/ou le soir) avec un soin dermatologique adapté : lait, crème, baume.
- 3- Appliquer rigoureusement, été comme hiver, une protection solaire UVA/UVB SPF 50+ sur l'ensemble des zones exposées à la lumière du jour, non couvertes par les vêtements, durant le traitement et pendant un an minimum après l'arrêt de celui-ci.

### Hygiène du visage et du cou - prévention des sécheresses cutanées :

- 1- Nettoyer le visage matin et soir avec un soin lavant au pH physiologique : lait dermo-nettoyant, pain dermatologique, syndet, huile lavante. Rincer à l'eau et sécher délicatement.
- 2- Effectuer un masque hydratant une fois par semaine au minimum :
  - Appliquez le produit en couche épaisse sur l'ensemble du visage et du cou, laissez poser pendant 5-10 minutes, retirez l'excédent ou rincez à l'eau puis séchez.
- 3- Hydrater et nourrir quotidiennement (matin et soir) la peau avec des produits adaptés.
- 4- Appliquer un contour des yeux pour cette zone plus fragile :
  - Déposez le soin sur la paupière inférieure et faites pénétrer par tapotement.
- 4- Appliquer une protection solaire UVA/UVB SPF 50+ sur l'ensemble du visage et du cou, durant le traitement et pendant un an minimum après l'arrêt de celui-ci (87).

AVENE®	LA ROCHE POSAY®	MÊME®
<ul style="list-style-type: none"> <li>• XeraCalm A.D Huile lavante (visage et corps)</li> <li>• XeraCalm A.D Pain nettoyant surgras (visage et corps)</li> <li>• Tolérance extrême lait nettoyant (visage)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipikar Syndet AP+ (visage et corps)</li> <li>• Lipikar Huile lavante AP+ (visage et corps)</li> <li>• Lipikar Surgras Pain dermatologique (visage et corps)</li> <li>• Tolériane dermo-nettoyant (visage)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huile lavante corps</li> </ul>

Tableau 25 : Produits d'hygiène (88)(89)(90)

AVENE®	LA ROCHE POSAY®	MÊME®
<ul style="list-style-type: none"> <li>• XeraCalm A.D crème (visage et corps)</li> <li>• XeraCalm A.D baume (visage et corps)</li> <li>• Tolérance extrême crème (visage)</li> <li>• Tolérance extrême masque (visage)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipikar baume AP+ (visage et corps)</li> <li>• Tolériane Ultra crème (visage)</li> <li>• Tolériane Ultra yeux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crème corps</li> <li>• Crème visage</li> </ul>

Tableau 26 : Produits hydratants (88)(89)(90)

AVENE®	LA ROCHE POSAY®	BIODERMA®
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solaires SPF 50+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthelios SPF 50+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Photoderm SPF 50+</li> </ul>

Tableau 27 : Protections solaires (88)(89)(91)

#### Entretien des cheveux et du cuir chevelu :

- Laver les cheveux et le cuir chevelu à l'eau tiède, avec un shampoing doux pour adultes, spécifique pour les cuirs chevelus sensibles. Laisser sécher les cheveux naturellement ou séchez-les avec une serviette douce en tamponnant délicatement. Exceptionnellement l'utilisation d'un sèche-cheveux est possible, en réglant la puissance et la température au minimum.

- En cas de chute des cheveux, nourrir le cuir chevelu quotidiennement, le soir de préférence, avec une huile sèche ou une huile végétale (amande douce, argan). Masser en mouvements circulaires pour favoriser la microcirculation (87).

BIODERMA®	LA ROCHE POSAY®	MÊME®
• Secure nodé CHT	• Kerium doux extrême	• Brume pour cuir chevelu

Tableau 28 : Produits pour le cuir chevelu (63)(90)

Entretiens des ongles des mains et des pieds :

- Limer les ongles pour les porter courts, mais non ras, durant toute la période de traitement (l'ongle ne doit pas dépasser la pulpe du doigt). Éviter l'utilisation d'un coupe-ongles qui est trop traumatique. Ne pas se ronger les ongles, ne pas arracher les peaux présentes sur le pourtour de l'ongle et ne pas couper les cuticules.
- En cas de traitement ayant un impact sur les ongles : appliquer un vernis protecteur au silicium :
  - Appliquez une couche de base transparente, puis deux couches de vernis, et terminer en appliquant une couche de top coat (permet une bonne tenue du vernis durant plusieurs jours).
- Retirer le vernis dès qu'il s'écaille avec un dissolvant doux sans acétone.
- En cas d'ongles abîmés, appliquer un soin réparateur (87).

EVAUX®	LA ROCHE POSAY®	MÊME®
• Evonail Soin réparateur	• Tolériane Vernis silicium avec filtre UV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vernis au silicium photoprotecteur</li> <li>• Base protectrice au silicium</li> <li>• Top coat au silicium</li> <li>• Solution fortifiante</li> <li>• Huile dissolvante</li> <li>• Soin pour les ongles</li> </ul>

Tableau 29 : Produits pour les ongles (89)(90)(92)

Certaines marques comme Avène® et la Roche Posay® proposent des guides pratiques d'accompagnement dermo-cosmétique pour réduire et soulager les effets indésirables cutanés des traitements anticancéreux (que l'on peut retrouver sur leur site internet) (88)(89).

Le maquillage thérapeutique (ou maquillage correcteur) est un procédé permettant de réhabiliter son image, par la remise en valeur du visage, parfois du corps, tout en respectant la fragilité cutanée pendant et après des traitements lourds.

Il peut être utilisé pour un effet « bonne mine », c'est à dire estomper certains signes de fatigue (teint terne, cernes), redonner de l'éclat au visage, mais également pour camoufler certains effets indésirables cutanés des traitements (rougeurs, éruptions cutanées, cicatrices, dépigmentation ou hyperpigmentation de la peau, chute des cils et des sourcils).

Il doit être réalisé avec des produits haute tolérance, hypoallergéniques, sans conservateur, sans parfum, sans parabène et non comédogènes.

Il n'est pas seulement réservé aux femmes, les hommes peuvent aussi en bénéficier notamment pour cacher les éruptions acnéiformes.

Différents produits peuvent être proposés : correcteurs de teint, BB crèmes, fonds de teint (fluide ou compact), poudres, blush ou fards à joues, crayons à sourcils, fards à paupières, crayons pour le contour des yeux, rouges à lèvres (93)...

#### Maquillage du visage :

La première étape consiste à neutraliser et masquer les défauts cutanés avec un correcteur coloré. Le principe de correction par la couleur est de superposer deux teintes complémentaires sur le cercle chromatique afin de les neutraliser. Ainsi, le correcteur vert permet de camoufler les rougeurs des zones inflammatoires et des cicatrices, le jaune est utilisé pour dissimuler les ecchymoses, les cernes bleus ou violacés et le correcteur corail neutralise les hyperpigmentations et les cernes bruns.

Ensuite, on va unifier le teint à l'aide d'une crème teintée ou d'un fond de teint. Un fond de teint fluide permet d'estomper les rougeurs et les imperfections légères à modérées. En revanche, un fond de teint compact, qui a une meilleure couvrance, sera plutôt utilisé pour camoufler des cicatrices et les hyperpigmentations de la peau.

Un correcteur de teint pourra être appliqué pour corriger de petites imperfections localisées (boutons, irritations, rougeurs) et les cernes.



Enfin, pour sublimer le visage et parfaire les traits, on peut appliquer une poudre (fixe le maquillage, matifie et illumine le teint), un blush (donne un effet « bonne mine »), on peut également maquiller les yeux et/ou les lèvres. Un crayon à sourcils peut être utilisé pour redessiner les sourcils en cas de chute (94).

Exemples de produits correcteurs :

Les produits présentés ci-dessous sont des exemples de produits cosmétiques correcteurs, provenant de deux marques particulièrement présentes en pharmacie : Avène® et La Roche Posay®.

Pour neutraliser et camoufler les imperfections :



Figure 6 : Sticks correcteurs Couvrance (Avène®)(88)



Figure 7 : Pinceau correcteur Tolériane (La Roche Posay®)(95)

Pour corriger et unifier le teint :



Figure 8 : Fond de teint correcteur fluide Tolériane (La Roche Posay®)(95)



Figure 9 : Crème de teint compact Tolériane (La Roche Posay®)(95)



Figure 10 : BB crème (MÊME®)(90)



Figure 11 : Correcteur de teint (MÊME®)(90)

Pour sublimer le visage :

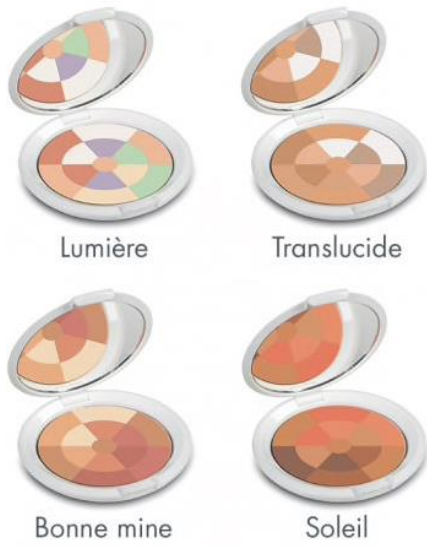


Figure 14 : Poudres mosaïques Couvrance (Avène®)(88)



Figure 12 : Poudre Tolériane (La Roche Posay®)(95)



Figure 13 : Poudre (MÊME®)(90)



Figure 15 : Fard à joues Tolériane (La Roche Posay®)(95)



Figure 16 : Crayon yeux Tolériane (La Roche Posay®)(95)



Figure 17 : Crayon correcteur sourcils Couvrance (Avène®)(88)



Figure 18 : Palette ombres à paupières Tolériane (La Roche Posay®)(95)



Figure 19 : Baumes à lèvres Couvrance (Avène®)(88)



Figure 20 : Rouge à lèvres Tolériane (La Roche Posay®)(95)

## **B. Prothèses capillaires et accessoires**

### **1. Description**

Plusieurs accessoires peuvent aider à couvrir ou à masquer la perte de cheveux : prothèses capillaires (perruque), turban, foulard, bonnet, chapeau, casquette, béret... Il faut que le patient fasse des essais pour découvrir les accessoires qui lui vont le mieux et avec lesquels il se sent le plus à l'aise.

Au cours du traitement, c'est au patient de choisir s'il veut rester en permanence « tête nue », porter exclusivement une perruque, ou alterner, suivant les situations, entre crâne nu, accessoires et perruque.

Il existe aujourd'hui une gamme très variée de prothèses capillaires en cheveux synthétiques et en cheveux naturels. Les cheveux naturels demandent plus d'entretien et sont plus onéreux que les cheveux synthétiques, mais ils ont une durée de vie plus importante.

Il est souvent conseillé de choisir sa prothèse capillaire avant la perte des cheveux, donc avant l'initiation du traitement, quand le patient est encore en forme. Cela permet aussi de sélectionner un modèle très proche de la chevelure existante ou qui respecte son style. Autre avantage, dès que les cheveux commencent à tomber le patient n'est pas pris au dépourvu et il peut mettre sa prothèse capillaire dès qu'il en ressent le besoin (96).

## 2. Prise en charge des prothèses capillaires et accessoires

Les prothèses capillaires et accessoires sont répartis en quatre catégories :

- Prothèse capillaire totale de classe I : cheveux synthétiques avec une zone exclusivement implantée manuellement d'une surface de 15 cm<sup>2</sup> minimum ;
- Prothèse capillaire totale de classe II : implantation de cheveux naturels d'une surface minimale de 30 % ou cheveux synthétiques avec une zone exclusivement implantée manuellement d'une surface de 30 cm<sup>2</sup> minimum ;
- Prothèse capillaire partielle ;
- Accessoires capillaires.

Les prothèses capillaires et accessoires sont pris en charge par l'Assurance Maladie sur prescription médicale, pour les patients adultes ou enfants, atteints d'alopécie temporaire ou définitive, partielle ou totale, consécutive à une pathologie ou à son traitement. Un complément pourra être remboursé par une assurance complémentaire (97).

<b>PROTHESES ET ACCESSOIRES</b>				
	Base de remboursement de l'Assurance Maladie obligatoire	Prix limite de vente par le distributeur	Reste à charge avant assurance complémentaire	Renouvellement
Prothèse capillaire totale de classe I + un accessoire textile*	350 €	350 €	0 €	Possible au bout de 12 mois suivant la date de la prise en charge précédente
Prothèse capillaire totale de classe II + un accessoire textile*	250 €	700 €	Entre 0 et 450 €	
Prothèse capillaire partielle + un accessoire textile*	125 €	125 €	0 €	
Accessoires capillaires (par 3)	20 €	40 €	Entre 0 et 20 €	
*La prise en charge financière d'une prothèse capillaire s'accompagne de la prise en charge indissociable d'un accessoire textile permettant de recouvrir la tête nue.				

Tableau 30 : Base de remboursement par l'Assurance Maladie, prix limite de vente et reste à charge des prothèses capillaires et accessoires (97)

<b>ACCESSOIRES</b> (prise en charge par trois, dont au moins un accessoire textile)	
Accessoires textiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Turban, foulard, bonnet ou autre tissu permettant de recouvrir la tête nue</li> </ul>
Couronnes capillaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Couronne de cheveux ou tour de tête capillaire</li> </ul>
Textiles intégrant des fibres capillaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonnet ou autre tissu avec cheveux intégrés</li> </ul>
Autres accessoires capillaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Franges à positionner sur le front</li> <li>• Mèche à positionner au niveau de la nuque</li> </ul>

*Tableau 31 : Différents types d'accessoires capillaires (97)*

Le patient peut acheter sa prothèse capillaire ou ses accessoires en pharmacie, dans un magasin spécialisé, un institut spécialisé ou chez le coiffeur. Tous les fournisseurs sont référencés sur le site internet de l'Assurance Maladie (97).

### 3. Conseils pour mettre et entretenir une perruque

Pour bien mettre une perruque, cinq conseils essentiels sont à suivre :

- 1- Secouer la perruque pour l'aérer et lui donner du volume.
- 2- Coiffer la perruque avec une brosse spécifique.
- 3- Placer la perruque d'avant en arrière en l'enfilant bas sur le front puis en la positionnant quatre doigts au-dessus des sourcils.
- 4- Ajuster la perruque au niveau des tempes (des pattes de maintien permettent de la fixer correctement).
- 5- Coiffer la perruque avec les doigts, dans le style de la coiffure.

En fonction de sa nature (fibres synthétiques ou cheveux naturels), une perruque s'entretient différemment :

- Pour les fibres synthétiques, il est possible de la nettoyer quand on le souhaite mais une à deux fois par mois suffisent. La perruque doit être lavée dans une cuvette avec un shampoing spécial, puis rincer abondamment. Il est possible d'appliquer un soin (après-shampoing, baume régénérant) mais dans ce cas, il faudra la rincer à nouveau. Il est recommandé ensuite de l'essorer dans une serviette éponge, sans la plier ni la tordre, et de la laisser sécher à l'air libre sur un support adéquat (idéalement un support en

plastique ajouré). Il faut éviter d'utiliser les têtes en polystyrène qui peuvent provoquer des moisissures.

- Pour les perruques en cheveux naturels, il est préférable de les déposer chez un professionnel pour un nettoyage ou une remise en forme.

Une perruque est un accessoire coûteux et relativement fragile. Il faut donc éviter de se baigner avec à la piscine ou à la plage, de la laisser sécher sur un appareil de chauffage, d'utiliser un sèche-cheveux, des bigoudis chauffants, un fer à friser ou à lisser, et d'approcher toute source de chaleur intense (briquet, bougie, barbecue, four, vapeur d'eau bouillante) qui pourrait la dégrader. Le port de la perruque la nuit est déconseillé (96).

### **III. Activité physique**

#### **A. Définition**

L'activité physique se définit par « tout mouvement corporel entraînant une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos ». Elle inclut tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne (activités domestiques, déplacements, activités professionnelles, loisirs) et ne se réduit pas à la seule pratique sportive.

Si intuitivement le cancer pousse au repos, la pratique d'une activité physique régulière contribue au bien-être général et procure de nombreux bienfaits thérapeutiques avant, pendant et après la maladie (98).

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer pour, dès le diagnostic, lutter contre la sédentarité des patients et promouvoir l'engagement dans un mode de vie actif et adapté à leur état de santé. C'est pourquoi il est important d'informer au plus tôt le patient sur les bénéfices attendus.

#### **B. Bénéfices**

De nombreuses études ont démontré les bienfaits physiques, psychologiques et sur la survie d'une activité physique. L'activité physique et sportive a ainsi été reconnue comme une thérapeutique non médicamenteuse par la HAS en 2011 (99).

L'activité physique apporte de nombreux bénéfices pendant et après les traitements :

- Maintien et/ou amélioration de la condition physique : elle améliore les capacités cardio-respiratoires et musculaires (98);
- Maintien et/ou amélioration de la composition corporelle : réduction de la masse grasse, du poids corporel et de l'IMC, maintien voire augmentation de la masse musculaire (98);
- Amélioration de la qualité de vie : elle améliore l'estime de soi et l'image corporelle, favorise le sommeil, diminue l'anxiété et les symptômes dépressifs. Elle joue également un rôle important de socialisation. Pratiquée en groupe, elle rompt l'isolement et facilite le lien social (98);
- Réduction de la fatigue. La fatigue est l'un des principaux symptômes identifiés par les patients. 80 à 100 % des patients traités par chimiothérapie déclarent subir cette fatigue, qui peut persister pendant des mois et parfois des années après la fin des traitements. De nombreuses études ont prouvé l'impact positif de l'activité physique sur la fatigue en cancérologie : les résultats globaux (tous cancers, tous stades confondus) montrent une réduction de 25 % du niveau perçu de fatigue, pouvant atteindre 35 % dans le cas du cancer du sein (100);
- Amélioration de la tolérance des traitements et diminution de leurs effets indésirables : réduction des complications péri-opératoires, diminution des douleurs musculaires et articulaires, prévention de la perte osseuse...(98);
- Réduction de la mortalité et du risque de récurrence : la pratique d'une activité physique après le diagnostic de cancer du sein est associée à une réduction de la mortalité de 34 % et à une diminution du risque de récurrence de 24 % (101).

L'activité physique est un véritable complément thérapeutique face au cancer. En tant que tel, elle doit être intégrée dans le parcours de soins de chaque patient. Plus l'activité physique est initiée (ou préservée) tôt dans le parcours de soins, plus ses effets seront bénéfiques pour le patient. C'est également vrai si elle est maintenue dans la durée (99).

### **C. Recommandations**

Pendant les traitements, il peut être difficile de maintenir une activité physique optimale. La priorité est d'éviter, autant que possible, l'augmentation de la sédentarité. Il faut ainsi inciter le patient à rompre les périodes prolongées passées en position assise ou allongée, et l'aider à retrouver un mode de vie actif adapté à son état.

Lorsque c'est possible, l'objectif est d'adopter un mode de vie actif équivalent aux recommandations pour la population générale :

- Au moins 30 minutes par jour d'activité physique cardio-respiratoire d'intensité modérée à élevée (marche, course à pied, natation, vélo, travaux ménagers, jardinage), au moins 5 jours par semaine ;
- Au moins 2 séances par semaine de renforcement musculaire (par exemple : montée d'escaliers, gymnastique) ;
- Des exercices d'assouplissement et de mobilité articulaire 2 à 3 fois par semaine (étirements) ;
- Pour les personnes âgées de 65 ans et plus, des exercices d'équilibre au moins 2 fois par semaine peuvent être intégrés aux activités quotidiennes ou de loisirs ;
- Réduire le temps de sédentarité quotidien (temps passé en position assise ou allongée, devant un écran par exemple) et rompre les périodes prolongées de sédentarité en marchant quelques minutes toutes les deux heures (102).



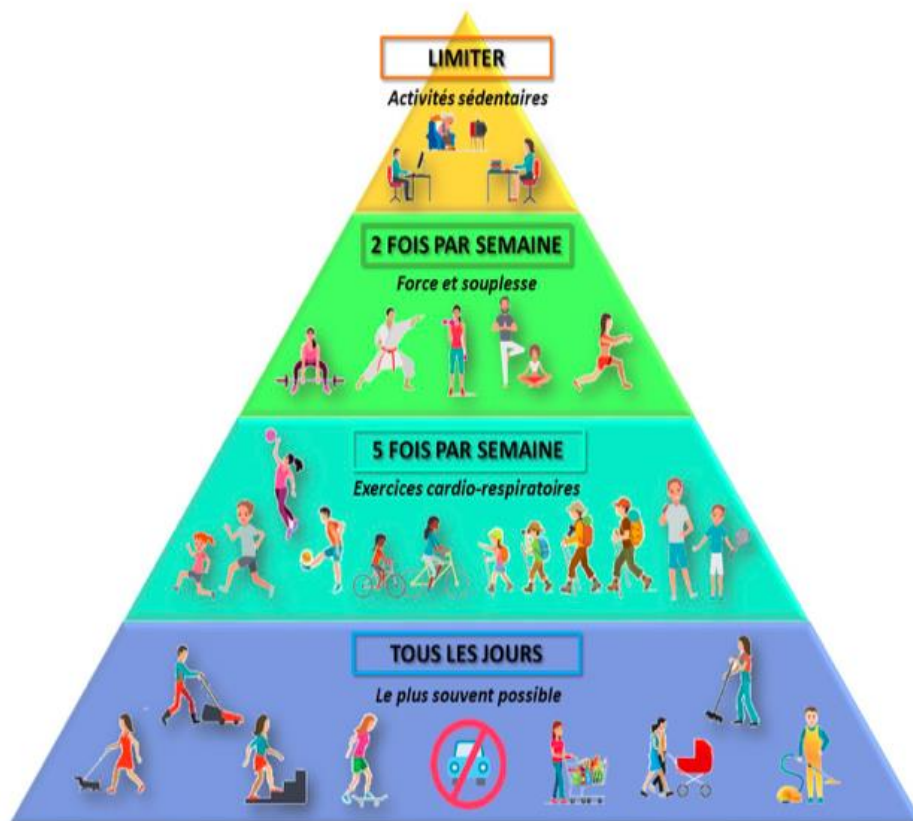


Figure 21 : Pyramide des activités physiques (103)

#### **D. Activité physique adaptée (APA)**

Dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection de longue durée (par exemple le cancer), la Loi de modernisation du système de santé de 2016 a introduit la possibilité pour le médecin traitant, de prescrire une activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient.

Le médecin peut ainsi expliquer les bénéfices de l'activité physique à son patient, le rassurer par rapport aux questionnements éventuels liés à sa maladie et l'orienter selon les besoins soit vers un professionnel de santé (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien), soit vers un professionnel titulaire d'un diplôme « Activité Physique Adaptée et Santé » (enseignant en APA, éducateur sportif), soit vers une structure référencée en sport-santé (103).

Par exemple, l'association CAMI Sport et Cancer accompagne les personnes en traitement ou en rémission d'un cancer, dans des programmes de thérapie sportive, en ville ou à l'hôpital (99).

Une stratégie nationale Sport Santé a été publiée en 2019 avec pour objectif « d'améliorer l'état de santé de la population en favorisant l'activité physique et sportive de chacun, au quotidien, avec ou sans pathologie, à tous les moments de la vie ». L'un des 4 axes de cette stratégie est de « développer l'offre et le recours à l'activité physique adaptée à des fins thérapeutiques ». Parmi les objectifs annoncés, on retrouve la création d'une plateforme en ligne pour recenser l'offre d'activité physique adaptée ainsi que l'inscription de l'APA dans le protocole de soins des femmes atteintes de cancer du sein (103).

#### **IV. Nutrition**

Le cancer et ses traitements engendrent souvent des effets indésirables qui peuvent impacter le quotidien des patients. Perte d'appétit, nausées et vomissements, altérations du goût et de l'odorat, difficultés de mastication, désordres digestifs... ces troubles peuvent modifier les habitudes alimentaires jusqu'à mener à la dénutrition.

Ainsi, pour prévenir le risque de dénutrition et conserver un bon état nutritionnel, il est primordial d'adopter une alimentation équilibrée pendant et après les traitements.

##### **A. Conseils concernant l'alimentation**

Pour garder une alimentation saine et équilibrée il est recommandé de :

- Faire au moins trois repas par jour ;
- Boire suffisamment d'eau tout au long de la journée (1,5 à 2 litres par jour) ;
- Prendre le temps de mastiquer ses aliments ;
- Varier son alimentation pour couvrir ses besoins nutritionnels ;
- Rester à l'écoute de ses envies et de son appétit ;
- Favoriser la convivialité d'un repas entre amis ou en famille ;
- Maintenir une activité physique régulière (car l'activité physique stimule la faim) (104).

## **B. La dénutrition**

### **1. Définition**

La dénutrition est un problème majeur pour les personnes atteintes de cancer et accompagne souvent l'évolution de la maladie. Selon plusieurs études, 30 à 50 % des patients atteints de cancer ont subi une perte de poids et sont potentiellement dénutris avant même le début du traitement (105).

La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organisme. En cas de cancer, ce déséquilibre est d'autant plus important car les besoins énergétiques sont accrus et les apports diminués par la pathologie, les investigations et les traitements (106).

La dénutrition se caractérise par une perte de poids, une diminution de la masse musculaire et/ou grasse. Elle peut conduire à une dégradation de l'état général, elle empêche l'organisme de fonctionner normalement et altère la qualité de vie. Elle peut gêner ou empêcher le traitement. Elle augmente la toxicité des traitements, le risque de complications et aussi la mortalité : pour un même cancer au même stade, un patient dénutri a un risque de mortalité plus important qu'un patient non dénutri. La dénutrition serait directement responsable du décès des patients atteints de cancer dans 5 à 25 % des cas (107).

Au comptoir, le pharmacien a une position privilégiée pour intervenir précocement dans l'identification des patients à risque de dénutrition. Il peut poser de simples questions au cours d'une conversation, d'un renouvellement du traitement : Avez-vous perdu du poids récemment ? Combien de repas faites-vous par jour ? Avez-vous des difficultés pour manger (perte d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition...) ? Avez-vous arrêté de manger certains aliments ? etc...

## 2. Diagnostic

### a. Diagnostic de la dénutrition chez l'adulte

Le diagnostic de la dénutrition d'un adulte ( $\geq 18$  ans et  $< 70$  ans) repose sur la présence d'au moins un critère phénotypique et un critère étiologique (108).

<b>Critères phénotypiques</b> (1 seul critère suffit)	<b>Critères étiologiques</b> (1 seul critère suffit)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de poids <math>\geq 5</math> % en 1 mois ou <math>\geq 10</math> % en 6 mois ou <math>\geq 10</math> % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie.</li> <li>• IMC <math>&lt; 18,5</math> kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Réduction quantifiée de la masse musculaire et/ou de la fonction musculaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction de la prise alimentaires <math>\geq 50</math> % pendant plus d'une semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport à la consommation alimentaire habituelle quantifiée ou aux besoins protéino-énergétiques estimés.</li> <li>• Absorption réduite (maldigestion/malabsorption).</li> <li>• Situation d'agression (hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire) : pathologie aiguë ou pathologie chronique évolutive ou pathologie maligne évolutive.</li> </ul>

Tableau 32 : Critères diagnostiques de la dénutrition chez l'adulte (108)

<b>Dénutrition modérée</b> (1 seul critère suffit)	<b>Dénutrition sévère</b> (1 seul critère suffit)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de poids <math>\geq 5</math> % en 1 mois ou <math>\geq 10</math> % en 6 mois ou <math>\geq 10</math> % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie.</li> <li>• IMC compris entre 17 et 18,5 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Albuminémie comprise entre 30 et 35 g/l.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de poids <math>\geq 10</math> % en 1 mois ou <math>\geq 15</math> % en 6 mois ou <math>\geq 15</math> % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie.</li> <li>• IMC <math>\leq 17</math> kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Albuminémie <math>\leq 30</math> g/l.</li> </ul>

Tableau 33 : Critères de la dénutrition modérée et sévère chez l'adulte (108)

b. Diagnostic de la dénutrition chez la personne âgée

Le diagnostic de la dénutrition d'une personne âgée ( $\geq 70$  ans) repose sur la présence d'au moins un critère phénotypique (108).

<b>Dénutrition</b> (1 seul critère suffit)	<b>Dénutrition sévère</b> (1 seul critère suffit)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Perte de poids <math>\geq 5\%</math> en 1 mois ou <math>\geq 10\%</math> en 6 mois.</li><li>• IMC <math>&lt; 21 \text{ kg/m}^2</math>.</li><li>• Albuminémie <math>&lt; 35 \text{ g/l}</math>.</li><li>• MNA* global <math>&lt; 17</math>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Perte de poids <math>\geq 10\%</math> en 1 mois ou <math>\geq 15\%</math> en 6 mois.</li><li>• IMC <math>&lt; 18 \text{ kg/m}^2</math>.</li><li>• Albuminémie <math>&lt; 30 \text{ g/l}</math>.</li></ul>

\*MNA = test permettant d'évaluer l'état nutritionnel et d'identifier les personnes âgées dénutries ou présentant un risque de dénutrition.

Tableau 34 : Critères diagnostiques de la dénutrition chez la personne âgée (108)

3. Prise en charge nutritionnelle

a. Conseils nutritionnels

Pour augmenter les apports alimentaires, plusieurs mesures sont recommandées :

- Augmenter la fréquence des prises alimentaires dans la journée, proposer des collations sans entraver les repas principaux ;
- Privilégier les aliments riches en énergie et/ou en protéines (viande, poisson, œufs, produits laitiers, légumineuses) ;
- Enrichir son alimentation avec différents produits tels que de la poudre de lait, du lait concentré entier, du fromage, des œufs, de la crème fraîche, du beurre fondu, de l'huile ou des poudres de protéines industrielles, sans augmenter le volume des repas. Consommer par exemple des potages ou purées enrichis avec de la crème, du beurre, du fromage et des desserts enrichis avec du miel, du sucre ou de la confiture ;
- Prendre des petits déjeuners plus copieux ;
- Éviter les périodes de jeûne nocturne trop longue ( $> 12$  heures) en retardant l'horaire du dîner, en avançant l'horaire du petit déjeuner et/ou en proposant une collation ;
- Adapter les menus à ses goûts, la texture, la température et la présentation des aliments (109).

*b. Compléments nutritionnels oraux (CNO)*

Si les conseils nutritionnels ne suffisent pas, le médecin peut prescrire des CNO en complément de l'alimentation habituelle.

Les CNO sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales. Ce sont des mélanges nutritifs complets, administrables par voie orale, hyperénergétiques et/ou hyperprotidiques, destinés aux patients dénutris pour lesquels les apports du quotidien sont insuffisants ou les besoins augmentés.

Sur prescription médicale dans le cadre de la maladie cancéreuse, ils sont pris en charge par l'Assurance Maladie.

En officine, on retrouve plusieurs gammes comme Fortimel<sup>®</sup>, Fresubin<sup>®</sup>, Clinutren<sup>®</sup>.

Les CNO se présentent sous plusieurs formes : liquides de type lacté ou fruité, crèmes desserts, soupes, plats salés... Ils peuvent être consommés au cours d'un repas ou en collation au moins deux heures avant ou après un repas.

Les patients peuvent être réticents à ces produits, c'est pourquoi il est important de bien présenter leur intérêt et de ne pas hésiter à en proposer plusieurs afin de donner l'opportunité aux patients de choisir. On conseillera de les consommer chauds ou froids et de varier les textures et les arômes afin de limiter la lassitude. Une fois ouvert, ils peuvent être conservés 2h à température ambiante et jusqu'à 24h au réfrigérateur (109).

Concernant la délivrance des CNO, le pharmacien doit veiller à certains paramètres lors de pathologies associées : sans glucose ni saccharose pour les patients diabétiques, sans gluten ou lactose en cas d'intolérance, enrichis en fibres pour les patients souffrant de troubles du transit, eau gélifiée ou épaississant en cas de troubles de la déglutition.

## Conclusion

Avec l'essor des chimiothérapies orales et leur disponibilité en ville, la prise en charge des patients évolue et place le pharmacien d'officine en première ligne dans l'accompagnement des patients au quotidien. Le pharmacien se voit attribuer un rôle jusque-là réservé au milieu hospitalier : dispensation des anticancéreux oraux, éducation des patients sur les traitements et les modalités de prise, information sur les effets indésirables, conseils de prévention et de gestion des effets indésirables...

On note également une volonté des pouvoirs publics d'intégrer le pharmacien dans le parcours de soins des patients et de renforcer son rôle d'accompagnement, notamment par la mise en œuvre d'entretiens pharmaceutiques pour les patients sous anticancéreux oraux.

Cette thèse initie des pistes de réflexion sur les moyens ou outils à mettre en place ou à renforcer pour faciliter le travail du pharmacien et améliorer l'accompagnement et le suivi des patients. Dans un premier temps, il semble nécessaire de développer des actions de formations auprès des pharmaciens et de les informer de l'existence de supports mis à leur disposition, afin de les aider dans leur pratique quotidienne.

Un autre axe de réflexion concernerait le partage d'informations entre les différents professionnels de santé. L'oncologue pourrait contacter le pharmacien d'officine désigné par le patient et l'informer préalablement du traitement de chimiothérapie orale mis en place. Cela donnerait ainsi le temps au pharmacien de commander le médicament et de préparer l'entretien pharmaceutique.

## Bibliographie

1. Le ou les cancers ? - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>
2. Qu'est-ce que le cancer ? | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/quest-ce-que-le-cancer>
3. Qu'est-ce qu'un cancer ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/quest-ce-quun-cancer>
4. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
5. Histoire et progrès - Chirurgie [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Histoire-et-progres>
6. Says VS. Cancer History [Internet]. News-Medical.net. 2009 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/health/Cancer-History.aspx>
7. Blay J-Y, Raymond E. Métastases. John Libbey Eurotext; 2015. 106 p.
8. Wambersie A. La Radiothérapie : du radium aux accélérateurs linéaires et ions lourds dans le traitement du cancer: apport de l'UCL [Internet]. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.md.ucl.ac.be/histoire/livre/Rth.pdf>
9. Radioactivite : Histoire de la Radiothérapie [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.laradioactivite.com/site/pages/Historique\\_Radiotherapies.htm](https://www.laradioactivite.com/site/pages/Historique_Radiotherapies.htm)
10. RCMi - Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [Internet]. CHUV. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/patients-et-familles/specialites-medicales/atlas-medical-thematique/traitements/rcmi-radiotherapie-conformationnelle-avec-modulation-dintensite/>
11. History of Chemotherapy [Internet]. News-Medical.net. 2009 [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy.aspx>
12. DeVita VT, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. Cancer Res. 1 nov 2008;68(21):8643-53.
13. Evolution of Cancer Treatments: Hormone Therapy | American Cancer Society [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-hormone-therapy.html>
14. Evolution of Cancer Treatments: Targeted Therapy | American Cancer Society [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-targeted-therapy.html>
15. Thérapies ciblées : quels bénéfices ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/therapies-ciblees/benefices-therapies-ciblees>
16. Radiologie Interventionnelle [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.gbs-vbs.org/fileadmin/Francais\\_content/121019-RXD\\_Radiologie\\_interventionnelle.pdf](https://www.gbs-vbs.org/fileadmin/Francais_content/121019-RXD_Radiologie_interventionnelle.pdf)
17. Le Plan cancer 2003-2007 [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>
18. Le Plan cancer 2009-2013 [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009->



2013

19. Synthèse Plan Cancer 2014-2019.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese-plan-cancer2014-4.pdf>
20. Le Plan cancer 2014-2019 [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03\\_Plan\\_cancer-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf)
21. Dispositif d'annonce - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Dispositif-d-annonce>
22. Le parcours de soins – ONCORIF [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/patients/le-parcours-soins/>
23. Chimiothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/chimioth-erapie>
24. Hormonothérapie - Généralités | Portail ProInfosCancer [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.proinfoscancer.org/fr/page/hormonotherapie-generalites>
25. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
26. Radiologie interventionnelle - Traitement contre le cancer, cryothérapie | Centre Léon Bérard Lyon [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/parcours-de-soins/traitements-cancer/radiologie-interventionnelle>
27. Que sont les soins de support ? - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/les-soins-de-support/mieux-vivre-cancer/>
28. Institut National du Cancer. La chimiothérapie orale du cancer en 2014. 2015.
29. Dépenses liées aux anticancéreux en officine [Internet]. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-de-synthese/Prise-en-charge/Chimiotherapie/Depenses-liees-aux-anticancereux-en-officine#ind3768>
30. Simchowitz B, Shiman L, Spencer J, Brouillard D, Gross A, Connor M, et al. Perceptions and Experiences of Patients Receiving Oral Chemotherapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 1 août 2010;14(4):447-53.
31. Huang L, Wang X, Zhou L, Di L, Zheng H, Jiang Z, et al. Oral vinorelbine versus intravenous vinorelbine, in combination with epirubicin as first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. janv 2020;85(1):205-15.
32. Bonan B. Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux. Rôles des pharmaciens hospitaliers et officinaux. John Libbey Eurotext. Paris; 2008. (Dialogue Ville-Hôpital).
33. Singh BN, Malhotra BK. Effects of Food on the Clinical Pharmacokinetics of Anticancer Agents: Underlying Mechanisms and Implications for Oral Chemotherapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004;43(15):1127-56.
34. Lefort L. Le Moniteur des pharmacies - Patient atteint de cancer 1ère partie: Sécuriser la dispensation des anticancéreux. 2 nov 2019;(3293).
35. Clere N, Faure S. Les cytotoxiques par voie orale. *Actualités Pharmaceutiques*. sept 2018;57(578):1-6.
36. Fiches de bon usage des produits de santé [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante,3124,3454.html>
37. Accueil - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur:

<https://evidal.vidal.fr/>

38. Clere N, Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques*. sept 2018;57(578):8-11.
39. Lacour B, Belon J-P. *Physiologie*. Elsevier Masson. 2015.
40. Clere N. Les traitements du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*. sept 2016;55(558):20-5.
41. Aromatase, inhibiteurs de l'aromatase et cancers du sein : biologie – Aromatase, aromatase inhibitors and breast cancers: biological aspects. :4.
42. Berthélémy S. Le cancer de la prostate. *Actualités Pharmaceutiques*. mai 2016;55(556):41-5.
43. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. janv 2000;100(1):57-70.
44. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actualités Pharmaceutiques*. mai 2015;54(546):57-61.
45. Hantraye B, Leroux A, Clere N. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2015;54(551):22-7.
46. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology. :14.
47. Fallet V, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine M, Cadranel J. Mutation de résistance EGFR T790M dans le cancer bronchique : une nouvelle cible thérapeutique. *Mis e au point*. 2016;5.
48. Orphanet: Leucémie myéloïde chronique [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=521](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=521)
49. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Hammel P, Raymond E, Faivre S. Inhibition de la voie de MEK. *MISE AU POINT*. :11.
50. OMEDIT. Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse. 2018.
51. Gustave Roussy cancer campus. Infos patients - Votre chimiothérapie. 2016.
52. Leroux A, Clere N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2015;54(551):30-6.
53. Battu C. L'accompagnement d'un patient sous anticancéreux présentant une xérose et/ou des fissures cutanées. *Actualités Pharmaceutiques*. févr 2018;57(573):55-8.
54. Battu C. L'accompagnement d'un patient sous anticancéreux présentant une éruption acnéiforme. *Actualités Pharmaceutiques*. avr 2018;57(575):57-60.
55. SIBAUD V, Girard N, Gounant V, Cortot A, Mateus C, Audigier-Valette C. Gestion de la toxicité dermatologique induite par les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR. Recommandations issues des pratiques. *La lettre du Cancérologue*. mai 2015;XXIV(5).
56. Battu C. L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds. *Actualités Pharmaceutiques*. juin 2018;57(577):57-60.
57. Routier E, Sibaud V, Robert C. Hyper- et hypopigmentations induites par les traitements anticancéreux. *Images en Dermatologie*. déc 2016;IX(6).
58. Médicaments et photosensibilité [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2018 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/medicaments-et-photosensibilite-2/>
59. Battu C. La réaction de photosensibilité induite par les molécules anticancéreuses. *Actualités Pharmaceutiques*. avr 2019;58(585):53-6.
60. AFSOS, NOVARTIS oncologie. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux. Aidez-les à garder le sourire. 2015.
61. Nadine A, Dominique C, Cyrille C, Romain D, Carol A, Denis B, et al. Mucites et candidoses. 11 déc 2015;28.
62. Battu C. Alopecie et traitements anticancéreux. *Actualités Pharmaceutiques*. oct

2018;57(579):59-61.

63. Battu C. La prise en charge d'un patient présentant une alopécie. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2018;57(581):53-6.
64. Joly F, Coquan E. Guide pratique du groupe de travail Bas Normand pour la prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. 2016.
65. HTA (hypertension artérielle) - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/recos/details/1640/hta\\_hypertension\\_arterielle/prise\\_en\\_charge](https://evidal.vidal.fr/recos/details/1640/hta_hypertension_arterielle/prise_en_charge)
66. Institut Cardiovasculaire Paris Sud. Le syndrome de QT long [Internet]. *Rythmo*. 2016 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.rythmo.fr/le-syndrome-de-qt-long/>
67. Halimi J-M, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCDD). *Néphrologie & Thérapeutique*. déc 2008;4(7):602-15.
68. Taillade L, Deplanque G. Toxicité pulmonaire des traitements en oncologie. *Oncologie*. oct 2007;9(S3):HS16-20.
69. Dyslipidémies - Traitements - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/recos/details/1469/dyslipidemies/traitements#d265e1098>
70. Kuhn J-M. Répercussions gonadiques de la chimiothérapie anticancéreuse. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*. 2011;6.
71. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France), Ligue nationale française contre le cancer. *Fatigue et cancer: guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches*. Paris: FNCLCC; 2005.
72. Espié M. Bouffées de chaleur et cancer du sein : Quelle prise en charge efficace et sans risque ? :16.
73. Lutter contre les bouffées de chaleur [Internet]. MÊME. 2020 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.memecosmetics.fr/blog/lutter-contre-les-bouffees-de-chaleur/>
74. Saghatchian M, Lesur A. Gestion des effets secondaires de l'hormonothérapie du cancer du sein chez la femme jeune. *Bulletin du Cancer*. déc 2019;106(12):S37-42.
75. Perrot S, Javier RM, Marty M, Mejjad O, Tournigand C. Atteintes ostéo-articulaires induites par les traitements par anti-aromatases au cours du cancer du sein. :5.
76. Debiais F. Recommandations sur les effets osseux des inhibiteurs de l'aromatase. *MISE AU POINT*. :6.
77. Debiais F. Inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la LH-RH et ostéoporose. *Revue du Rhumatisme Monographies*. avr 2011;78(2):81-7.
78. Nutrition et Ostéoporose | Prise en charge nutritionnelle | Nutri Pro [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: [https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-pathologies/osteoporose/articles/nutrition-et-osteoporose#art\\_nav\\_3](https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-pathologies/osteoporose/articles/nutrition-et-osteoporose#art_nav_3)
79. Bonniol R, Timsit M-O. Prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate. *Progrès en Urologie*. nov 2012;22(14):881-5.
80. Schraub S, Marx E. *Sexualité et cancer. Information destinée aux hommes traités pour un cancer*. 2008.
81. Comment lutter efficacement contre la sécheresse vaginale ? [Internet]. MÊME. 2018 [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.memecosmetics.fr/blog/traitements-anticancereux-comment-lutter-contre-la-secheresse-vaginale/>
82. Lichy L. Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ? [Internet]. *Pharmagest*. 2017 [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <https://pharmagest.com/entretien-pharmaceutique/>
83. Avis relatif à l'avenant n° 21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
84. USPO. *Accompagnement des patients sous anticancéreux oraux - Guide*

d'accompagnement et fiche de suivi patient. 2020.

85. Alagna A, Barbault Y, Descle V, Cortes-Carlu E, Laccouerege S, Poggi P. La socio-esthétique en cancérologie. déc 2018;59.

86. Ma beauté pendant le cancer [Internet]. MÊME. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.memecosmetics.fr/fr/>

87. Bartolini-Grosjean C. Guide de la socio-esthétique en oncologie. Un temps pour soi. 2018.

88. Laboratoire dermatologique Avène. Réduire et soulager les effets cutanés indésirables des traitements anticancéreux. C'est possible.

89. La Roche Posay laboratoire dermatologique. Accompagnement dermo-cosmétique des effets secondaires cutanés des traitements anti-cancéreux.

90. La gamme MÊME Cosmetics ! [Internet]. MÊME. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.memecosmetics.fr/fr/12-produits-](https://www.memecosmetics.fr/fr/12-produits-meme?gclid=Cj0KCQiA0fr_BRDaARIsAABw4EstH1dFBx_gZYEsnkaid-5VBbLwnHWXrfMb86Ce8chJRdudiIhJKDoaAgihEALw_wcB)

[meme?gclid=Cj0KCQiA0fr\\_BRDaARIsAABw4EstH1dFBx\\_gZYEsnkaid-5VBbLwnHWXrfMb86Ce8chJRdudiIhJKDoaAgihEALw\\_wcB](https://www.memecosmetics.fr/fr/12-produits-meme?gclid=Cj0KCQiA0fr_BRDaARIsAABw4EstH1dFBx_gZYEsnkaid-5VBbLwnHWXrfMb86Ce8chJRdudiIhJKDoaAgihEALw_wcB)

91. Photoderm - BIODERMA | Crème solaire, protection solaire [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.bioderma.fr/nos-](https://www.bioderma.fr/nos-produits/photoderm?gclid=Cj0KCQiA0fr_BRDaARIsAABw4Et-NsSybpfzDUMoic8oh9cKRXUoyj-ixn2_oZyN8pPPa-ztTZsxfMaALZEALw_wcB&gclid=aw.ds)

[produits/photoderm?gclid=Cj0KCQiA0fr\\_BRDaARIsAABw4Et-NsSybpfzDUMoic8oh9cKRXUoyj-ixn2\\_oZyN8pPPa-](https://www.bioderma.fr/nos-produits/photoderm?gclid=Cj0KCQiA0fr_BRDaARIsAABw4Et-NsSybpfzDUMoic8oh9cKRXUoyj-ixn2_oZyN8pPPa-ztTZsxfMaALZEALw_wcB&gclid=aw.ds)

[ztTZsxfMaALZEALw\\_wcB&gclid=aw.ds](https://www.bioderma.fr/nos-produits/photoderm?gclid=Cj0KCQiA0fr_BRDaARIsAABw4Et-NsSybpfzDUMoic8oh9cKRXUoyj-ixn2_oZyN8pPPa-ztTZsxfMaALZEALw_wcB&gclid=aw.ds)

92. Présentation de la gamme Evaux | Eau Thermale [Internet]. Natsuca. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-natsuca.com/presentation-de-la-gamme-evaux/>

93. AFSOS. Les fiches Bonnes Pratiques Socio-esthétique. 2014.

94. Fondation contre le Cancer. Paraître bien, pour être mieux. Conseils de beauté en cas de cancer. 2018.

95. Maquillage & soins [Internet]. La Roche-Posay. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.laroche-](https://www.laroche-posay.fr/site/pages/allProductPage.aspx?searchMode=theme&ThemeId=22)

[posay.fr/site/pages/allProductPage.aspx?searchMode=theme&ThemeId=22](https://www.laroche-posay.fr/site/pages/allProductPage.aspx?searchMode=theme&ThemeId=22)

96. Perruque - Prendre soin des cheveux et de la peau [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-](https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Perruque)

[cheveux-et-de-la-peau/Perruque](https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Perruque)

97. Institut National du Cancer. Prescription des prothèses externes (capillaires et mammaires) chez les patients atteints de cancer. 2019.

98. Ancellin R, Gaillot-de Saintignon J. Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer : des connaissances scientifiques aux repères pratiques. *Oncologie*. avr 2017;19(3-4):95-107.

99. Descotes J-M, Bouillet T. Livret Patient - Comprendre les impacts et bénéfices de la thérapie sportive contre le cancer. CAMI Sport et Cancer;

100. Bouillet T, Pavic M, Zelek L. Bénéfices de l'activité physique en cancérologie. :7.

101. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical Oncology*. sept 2011;28(3):753-65.

102. ANSES. Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et la sédentarité. 2016.

103. Activité physique et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.cancer-environnement.fr/178-Activite-physique-et-](https://www.cancer-environnement.fr/178-Activite-physique-et-cancer.ce.aspx)

[cancer.ce.aspx](https://www.cancer-environnement.fr/178-Activite-physique-et-cancer.ce.aspx)

104. Mieux Dans Mon Assiette Avec le Cancer [Internet]. Biogaran. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://biogaran.fr/dossiers/mieux-assiette-cancer/>

105. Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme SFNEP. Cancer et dénutrition.

106. Réseau Espace Santé-Cancer. Prise en charge du risque nutritionnel et de la dénutrition

chez le patient atteint de cancer. 2015.

107. Réseau NACRe - Réseau National Alimentation Cancer Recherche - Prévenir la dénutrition au cours du cancer et son traitement [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www6.inrae.fr/nacre/Pendant-le-cancer/Prevenir-la-denutrition-au-cours-du-cancer-et-son-traitement>

108. Alexandre P. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte - Haute Autorité de santé. 2019;25.

109. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Médecine des Maladies Métaboliques. nov 2007;1(4):92-6.

## Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque. »

**TITRE :** L'accompagnement des patients traités par chimiothérapies orales à l'officine

**RESUME :**

Aujourd'hui, le nombre de chimiothérapies orales ne cesse d'augmenter. Ces traitements présentent de nombreux avantages, notamment en termes de qualité de vie des patients. Cependant, de nouveaux enjeux apparaissent comme la question de la bonne observance et la surveillance des effets indésirables, qui rendent nécessaire un accompagnement ciblé et une coordination renforcée entre les différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge des patients.

Du fait de la proximité officinale et de la disponibilité des traitements en ville, le pharmacien d'officine détient une place de choix dans l'accompagnement des patients traités par chimiothérapies orales. Son rôle est d'informer, éduquer, conseiller, afin de favoriser l'observance, le bon déroulement du traitement, mais également améliorer le quotidien des patients. La mise en œuvre d'entretiens pharmaceutiques pour ces patients renforce son rôle d'accompagnement et en fait un sujet plus que jamais d'actualité.

L'objectif de ce travail est d'apporter aux pharmaciens un outil professionnel sur lequel ils pourront à la fois s'informer, mais aussi s'appuyer pour accompagner et orienter les patients tout au long de leur traitement.

Différentes solutions pratiques sont abordées : entretiens pharmaceutiques, conseils de prévention et de gestion des effets indésirables, conseils de bien-être.

**DISCIPLINE :** Sciences pharmaceutiques

**MOTS-CLES :**

Cancer, Chimiothérapies orales, Effets indésirables, Conseils, Pharmacien d'officine, Entretien pharmaceutique, Dermo-cosmétique

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

Université de Bordeaux

UFR des Sciences Pharmaceutiques

146 Rue Léo Saignat

33076 Bordeaux CEDEX