



HAL
open science

L'accompagnement à l'officine des patients traités par inhibiteurs de PARP dans le cadre des cancers gynécologiques

Morgane Second

► **To cite this version:**

Morgane Second. L'accompagnement à l'officine des patients traités par inhibiteurs de PARP dans le cadre des cancers gynécologiques. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-03959617

HAL Id: dumas-03959617

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03959617v1>

Submitted on 27 Jan 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE VENDREDI 20 JANVIER 2023

PAR

Mlle SECOND Morgane Anouchka Alexandra

Né(e) le 31 décembre 1996 à Manosque

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**L'ACCOMPAGNEMENT À L'OFFICINE DES PATIENTS TRAITÉS
PAR INHIBITEURS DE PARP DANS LE CADRE DES CANCERS
GYNECOLOGIQUES**

JURY :

Président :

Dr Marie-Anne ESTEVE *MCU-PH, HDR*

Membres du jury :

Dr Edouard LAMY, *Maitre de conférences, Praticien attaché*

Dr Lore-Anne VIENOT-TRILLOU, *Pharmacienne d'officine*

Dr Déborah PINAZO, *Pharmacienne d'officine*

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses.
Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

Remerciements :

Je remercie infiniment toutes les personnes m'ayant accompagnées dans la rédaction de cette thèse ainsi que toutes celles qui illuminent ma vie chaque jour et qui font de moi la personne que je suis

Au Docteur Marie Anne ESTEVE pour son implication et son aide précieuse. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse et de vous être toujours rendue disponible malgré votre emploi du temps chargé, je vous remercie pour votre gentillesse

Au Docteur Édouard LAMY, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. C'était important pour moi de choisir quelqu'un ayant eu un rôle important dans mes études

Aux Docteurs Lore-Anne VIENOT-TRILLOU et Déborah PINAZO, d'avoir accepté ce rôle de jury, cela me tenait particulièrement à cœur. Consœurs devenues amies, merci pour votre soutien quotidien, vos rires et votre bienveillance

À mes amours de parents Isa et JP sans qui rien n'aurait été possible. Merci d'avoir été présents tout au long de ces années, pour votre soutien sans faille, vos allers-retours en PACES, vos petits plats (pour quinze personnes), vos encouragements quotidiens, votre amour incommensurable. Merci d'avoir toujours cru en moi. Voir de la fierté dans vos yeux est ma plus belle réussite

À mon incroyable copain, Greg. Merci de m'apporter autant et d'être chaque jour si attentionné avec moi. Si l'on m'avait dit lors de notre premier « date » en troisième année de pharmacie que tu serais assis à côté de mes parents aujourd'hui. À tous nos aller-retour Paris - Aix en Provence cette année, qui m'ont permis de rédiger de nombreuses pages de cette thèse. Et à nos futurs projets ensoleillés

À ma famille adorée, pour votre amour

Tatie Co, Tonton Gilbert, Romain, Vanessa, Mahé, Tessa, Tatie Do et Tonton Roger. Mention spéciale à mon tonton hypochondriaque qui m'a toujours dit que Pharmacien était le plus beau métier du monde

Aux sœurs que la vie a oublié de me donner :

Fiona, quelque chose d'inexplicable nous lie depuis 19 ans et nous liera pour toujours quoiqu'il arrive

Manon, mon rayon de soleil, merci pour ta folie

Coline mon âme sœur, à toutes nos soirées alcoolisées ou avec des concombres sur les yeux, tu es la Blair que toute Serena rêverait d'avoir

À mon binôme de L2 devenu mon meilleur ami, Lucas désolée pour l'acide chlorhydrique que j'ai pu te verser dessus

À ma bande de pharmaciennes préférées :

Marie, Valentine, Fiona, Clara, Andréa et Coline

Sans vous ces 6 années de pharma n'auraient pas été les mêmes, c'est certain.

À tous nos moments passés ensemble, nos fous rires, nos escapades de st Tropez à Malaga

Je quitte cette fac avec un joli diplôme mais surtout avec des amies pour la vie

À mes coloc officielles Perrine et Marjorie et officieux Renaud, Coline et Honoré. Merci pour cette année incroyable à vos côtés (et merci de supporter mon rire de hyène quotidien et mes câlins incessants)

À tous mes amis Gaël, Victoria, Anthony, Clément, Émilie, Léa, Chloé, Tristan, Marie, Martin, Seb

À ma Mélou, je ne compte plus les années à tes côtés, ni les fous rires

À Mathias et Chloé, d'avoir été là chaque jour pendant la Paces et à nos repas des voisinous tous les lundis

À Camille, je n'oublierai jamais notre erasmus à Grenade

À toutes les personnes que j'ai pu rencontrer, pharmaciens et préparateurs qui m'ont donné le goût du métier de Marseille à Lyon en passant par Pierrevert, Oraison et Manosque

Mais surtout à l'équipe de la Pharmacie du Roy Rene à Aix en Provence : Monsieur Negosanti, Déborah, Renaud, Nathalie, Pauline, Kiana, Matthias

À la plus jolie étoile du ciel, j'espère que de là-haut tu es fière de moi

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	14
A. Le cancer	14
1. Les différentes étapes de l'évolution d'un cancer d'origine épithéliale	16
2. Classification TNM	18
3. Hétérogénéité tumorale et médecine de précision	19
B. Épidémiologie des cancers gynécologiques	21
C. Parcours de soins du patient cancéreux	23
1. Plans cancers	26
2. Dispositif d'annonce	28
3. Primo-consultation	31
4. Place du pharmacien	32
II. Inhibiteurs de PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymérase)	35
A. Généralités	36
1. Rappels de génétique	36
2. Systèmes de réparation de l'ADN	41
B. Mécanisme d'action	45
1. Rôle des PARP	45
2. Rôle BRCA 1 et 2	46
3. Concept de « Synthetic Lethality »	47
4. Action des inhibiteurs de PARP	50
5. Effets chimiopotentiateur et cytoprotecteur des inhibiteurs de PARP	51
6. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de la PARP	52
C. Spécialités	53
D. Indications et posologies (Vidal-Thériaque)	54
E. Place des inhibiteurs de PARP dans la stratégie thérapeutique des cancers gynécologiques	58
1. Cancer du sein	58
2. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs	61
3. Oncogénétique	64
F. Effets indésirables	67
1. Classification NCI CTCAE	67
2. Effets indésirables communs	68
3. Effets indésirables spécifiques	68
G. Interactions médicamenteuses et autres	69
1. Olaparib	71
2. Rucaparib	73
3. Niraparib	76
4. Talazoparib	78
H. Contre-indications	78
I. Suivi clinico-biologique	79
III. Accompagnement au comptoir et éducation à la santé	79
A. Les enjeux	79
1. Avantages / inconvénients de la voie orale	79

2.	Quels objectifs pour le patient	81
B.	Les dispositifs mis en œuvre	82
C.	Critique constructive de la convention pharmaceutique	85
1.	Déroulement de cette nouvelle mission.....	85
2.	Axes potentiels d'amélioration.....	88
D.	Déploiement de l'accompagnement des patient traités sous anticancéreux oraux à l'officine et plus particulièrement des entretiens pharmaceutiques :	91
1.	Problèmes rencontrés par les pharmaciens	91
2.	Quels outils pour le pharmacien ?	93
E.	En pratique	97
1.	Les points essentiels à aborder.....	97
2.	Entretien réalisé à la pharmacie du Roy René.....	124
IV.	Conclusion.....	125
V.	Annexes	127
VI.	Bibliographie.....	129

Liste des figures :

FIGURE 1 : LES ETAPES DU PROCESSUS DE CANCEROGENESE (4)	14
FIGURE 2 : ÉTAPES DE L'ÉVOLUTION D'UN CANCER D'ORIGINE ÉPITHÉLIALE (5)	17
FIGURE 3 : ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ DU CANCER DU SEIN EN FRANCE EN FONCTION DES ANNÉES (10)	22
FIGURE 4 : ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ DU CANCER DE L'OVAIRE EN FRANCE EN FONCTION DES ANNÉES (10)	22
FIGURE 5 : PARCOURS DE SOINS D'UN PATIENT TRAITÉ PAR ANTICANCÉREUX ORAL À DOMICILE (11)	24
FIGURE 6 : STRUCTURE DE L'ADN (22)	36
FIGURE 7 : BASES AZOTÉES COMPOSANT L'ADN (23)	37
FIGURE 8 : LES ÉTAPES DU CYCLE CELLULAIRE (25)	38
FIGURE 9 : LES DIFFÉRENTS TYPES DE LÉSIONS DES BASES AZOTÉES DE L'ADN (27)	39
FIGURE 10 : LES 6 MÉCANISMES DE RÉPARATION DE L'ADN FONCTION DU TYPE DE LÉSION (27)	40
FIGURE 11 : RÉPARATION PAR EXCISION DE BASE (BER) (27)	41
FIGURE 12 : MÉCANISME DE RECOMBINAISON HOMOLOGUE (HRR)(27)	43
FIGURE 13 : MÉCANISME DE RECOMBINAISON NON HOMOLOGUE (NHEJ)(27)	45
FIGURE 14 : CONCEPT DE "SYNTHETIC LETHALITY" (19)	48
FIGURE 15 : RÔLE DES INHIBITEURS DE PARP DANS LA LÉTALITÉ SYNTHÉTIQUE	49
FIGURE 16 : ARBRE DÉCISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DU CARCINOME MAMMAIRE INFILTRANT (47)	59
FIGURE 17 : ARBRE DÉCISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE (47)	60
FIGURE 18 : ARBRE DÉCISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN INFILTRANT (47)	61
FIGURE 19 : ARBRE DÉCISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS OVARIENS, TUBAIRES OU PÉRITONÉAUX PRIMITIFS AU STADE AVANCE (FIGO III) (48)	63
FIGURE 20 : ARBRE DÉCISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS OVARIENS, TUBAIRES OU PÉRITONÉAUX PRIMITIFS AU STADE AVANCE (FIGO IV) (48)	64
FIGURE 21 : DESCRIPTION DU PARCOURS D'ONCOGÉNÉTIQUE EN VUE D'UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE PARP DANS LE CAS D'UNE MUTATION BRCA CONSTITUTIONNELLE ET/OU TUMORALE (49)	65
FIGURE 22 : DESCRIPTION DU PARCOURS D'ONCOGÉNÉTIQUE EN VUE D'UN TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE PARP DANS LE CAS D'UNE MUTATION BRCA CONSTITUTIONNELLE (49)	66
FIGURE 23 : AUTOÉVALUATION DES CONNAISSANCES RELATIVES AUX DIFFÉRENTES DIMENSIONS DE L'ACCOMPAGNEMENT	93
FIGURE 24 : INFLUENCES DU SURPOIDS ET DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR LES FACTEURS PRO ET ANTI TUMORAUX (87)	121

I. Introduction

A. Le cancer

Le Cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. (1)

Le fonctionnement normal du corps humain passe par un équilibre constant entre production et destruction de cellules, via le cycle cellulaire et l'apoptose (processus physiologique de mort cellulaire programmée).

Au cours du cycle cellulaire, de nombreuses anomalies surviennent en permanence mais des systèmes permettant de corriger ces erreurs existent.

Cependant si ces erreurs persistent, on observe un phénomène d'accumulation qui peut, au fil des divisions, aboutir à un processus de cancérogenèse.

Le cancer résulte d'une prolifération anarchique de cellules anormales qui vont envahir un organe, puis les tissus voisins, pour enfin atteindre la circulation sanguine ou lymphatique et se répandre dans l'organisme (donnant lieu à des métastases). (2,3)

Le processus de cancérogenèse correspond à l'ensemble des phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse : il est constitué de 3 étapes :

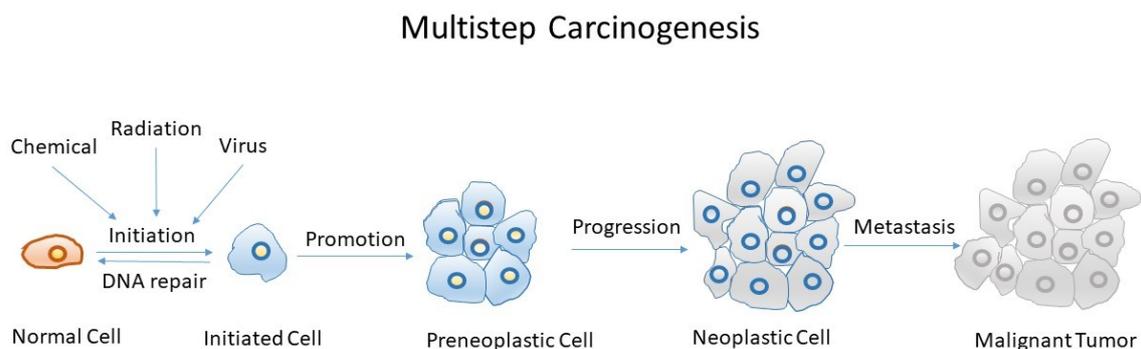


Figure 1: Les étapes du processus de cancérogenèse (4)

La première étape de ce processus est l'**initiation**, qui correspond à l'accumulation d'anomalies génétiques (lésions de l'ADN) induites par un facteur carcinogène. Ce dernier peut être de différentes natures : chimique, physique (radiations) ou virale.

Une fois la cellule initiée (*Initiated cell*) nous retrouvons la phase de **promotion** : elle est le résultat d'une exposition prolongée, répétée ou continue à une substance qui entretient ou stabilise la lésion initiée. Cette phase aboutit à l'expansion clonale de cellules pré tumorales (ou cellules pré-néoplasiques : *Preneoplastic cell*).

Enfin nous avons la phase de **progression**, aboutissant à la formation de cellules néoplasiques appelées aussi cellules cancéreuses (*Neoplastic cell*). Cette phase est caractérisée par l'acquisition par la cellule de capacités de :

- Prolifération
- Survie
- Perte de la différenciation
- Invasion locale
- Dissémination à distance. Cette dernière permet la formation de métastases.

À la différence des cellules saines, les cellules cancéreuses détiennent des caractéristiques fonctionnelles qui leur sont propres.

Nous retrouvons : une auto-suffisance en signaux de prolifération, une insensibilité aux signaux inhibant la croissance cellulaire, un échappement à l'apoptose, une capacité répliquative illimitée, une capacité d'induire une néoangiogenèse, des propriétés d'invasion tissulaire locale et de formation de métastases à distance, un métabolisme énergétique spécifique et une capacité d'échapper à la réponse immunitaire antitumorale.

L'acquisition de ces dernières pourrait être facilitée par des processus d'inflammation tissulaire et d'instabilité génomique. (5)

Comme évoqué précédemment il existe autant de cancers que de parties de l'organisme. Les différents types de cancers sont déterminés en fonction de leur histologie.

Nous distinguons principalement les **carcinomes**, les **sarcomes** et les **cancers hématopoïétiques**.

Les carcinomes désignent des tumeurs malignes épithéliales. Ce sont des cellules cancéreuses qui se développent au sein d'un épithélium, qui n'est autre qu'un tissu de revêtement interne ou externe appartenant à certains organes. Les adénocarcinomes ont pour spécificité de se développer au sein de l'épithélium d'une glande.

Les sarcomes désignent des tumeurs malignes conjonctives. Les cellules cancéreuses se développent ici au sein d'un tissu conjonctif, qui est un tissu de soutien de l'organisme (regroupant les os et les muscles).

Les cancers hématopoïétiques regroupent les leucémies, les myélomes et les lymphomes. Les cellules cancéreuses colonisent dans ce cas les organes hématopoïétiques : la moelle osseuse (siège de la production des cellules sanguines et de leurs précurseurs) ainsi que les autres organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques, thymus etc.).

Cette classification histologique se double d'une classification fondée sur l'organe d'origine du cancer, ce qui permet d'affiner cette dernière.

Au sein des cancers gynécologiques, qui nous intéressent ici, l'on retrouve par exemple les cancers du sein, de l'ovaire, de l'endomètre, ou encore du col de l'utérus. (2)(5)

Organe d'origine du cancer :	Principales histologies, par ordre de fréquence :
Seins	Carcinome canalaire infiltrant, carcinome lobulaire infiltrant
Ovaire	Adénocarcinome, cystadénocarcinome, endométrioïde
Endomètre	Adénocarcinome endométrioïde, mucineux, séreux
Col de l'utérus	Carcinome épidermoïde, adénocarcinome

1. Les différentes étapes de l'évolution d'un cancer d'origine épithéliale

Les cancers gynécologiques sont des cancers d'origine épithéliale. Nous pouvons identifier différentes étapes histologiques menant au développement d'un carcinome invasif. Ces différentes étapes ont été mises en évidence suite à l'étude de modèles expérimentaux et l'analyse histologique de lésions pré-tumorales.

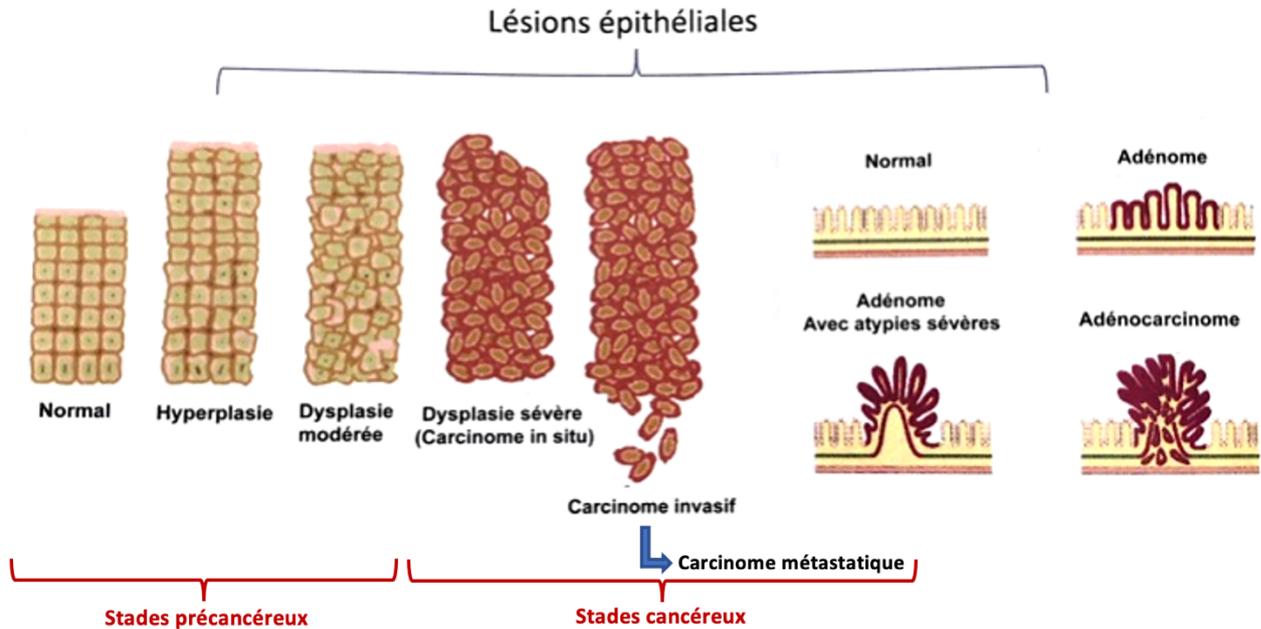


Figure 2 : Étapes de l'évolution d'un cancer d'origine épithéliale (5)

Tous les épithéliums reposent sur une membrane basale. Cette membrane basale qui sépare les cellules épithéliales du chorion (tissu conjonctivo-vasculaire) est un élément clé qui va nous permettre de différencier les cancers non invasifs par opposition aux cancers invasifs. C'est un élément majeur dans le diagnostic car il va permettre d'évaluer le risque métastatique et d'adapter la prise en charge.

Les stades précancéreux correspondent à des anomalies histopathologiques détectables en amont de l'apparition du cancer.

Lorsqu'une cellule épithéliale subit une mutation qui initie l'oncogenèse, celle-ci devient une cellule transformée qui prolifère et génère une **hyperplasie**. L'hyperplasie est un stade histologique caractérisé par un nombre anormalement élevé de cellules de morphologie normale.

Si ces cellules progressent dans le processus de l'oncogenèse, nous nous retrouvons au stade de **dysplasie**. Cet état précancéreux est caractérisé par des anomalies de la prolifération et de la différenciation cellulaire.

Les cellules dysplasiques possèdent une morphologie anormale avec des anomalies cytologiques (mitoses en nombre augmenté, anomalies nucléaires...). Nous retrouvons par conséquent des anomalies architecturales tissulaires : augmentation de la densité tissulaire, anomalies de polarité cellulaire et désorganisation de l'épithélium.

Il existe différents stades en fonction de leur sévérité : dysplasies de bas grade ou de haut grade. Elles peuvent être secondaires à un état inflammatoire chronique (gastrite, reflux gastro-œsophagien), à une infection virale (infection à papillomavirus), ou bien à une exposition à des substances cancérigènes (tabagisme).

Cet état dysplasique peut régresser, se stabiliser ou progresser et évoluer vers un carcinome *in situ*. Le stade de **carcinome *in situ*** est défini par des anomalies de la prolifération et de la différenciation tissulaire cette fois ci associées à des anomalies d'organisation des cellules entre elles, mais sans franchissement de la membrane basale. Il correspond à la phase initiale du cancer.

Comme évoqué précédemment, c'est le franchissement de cette membrane basale et l'envahissement du tissu conjonctif sous-jacent qui permettent de définir le cancer comme invasif ou infiltrant.

Une fois que les cellules épithéliales ont franchi la membrane basale, on ne parle plus de carcinome *in situ* mais de **carcinome invasif**.

Pour envahir le tissu conjonctif, les cellules tumorales ont besoin d'une néoangiogenèse, qui est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins par une tumeur maligne. (5,6)

Le dernier stade correspond au **carcinome métastatique**. La formation de métastases est un processus par lequel les cellules cancéreuses se propagent dans des parties éloignées du corps créant des tumeurs secondaires. Dans une majorité des cas, les décès liés au cancer sont dus aux métastases des cellules tumorales d'origine. Pour franchir les barrières les séparant du reste de l'organisme, les cellules métastatiques sécrètent un mélange d'enzymes appelées métalloprotéases matricielles (MMP). Les cellules tumorales n'utilisent pas seulement le système circulatoire pour se disséminer dans l'organisme. Elles peuvent aussi emprunter le système lymphatique ou dans de plus rares cas peuvent se propager directement à travers la paroi corporelle dans les cavités abdominale et thoracique (transcœlomique). (7)

2. Classification TNM

Une fois le diagnostic de cancer posé, il est nécessaire d'établir une stadification. Elle s'appuie sur une classification internationale nommée **TNM** (pour **T**umeur, **G**anglions, **M**étastases de l'anglais : *Tumor, Node, Metastasis*), proposée historiquement par le docteur Denoix puis actualisée à plusieurs reprises par la suite.

Cette classification permet d'adapter la stratégie thérapeutique à la situation clinique en se fiant à des recommandations se basant sur ces classifications. Elle permet également de prévoir le

pronostic et sert à comparer les résultats thérapeutiques lors d'essais cliniques (la classification permettant d'obtenir des groupes homogènes).

Cette stadification est basée sur 3 critères :

- Le degré d'extension de la tumeur primitive : **T** allant de T1 à T4* correspondant à la taille de la tumeur primitive et/ou l'envahissement des tissus sous-jacents.
- L'envahissement ganglionnaire loco-régional : **N** allant de N0 à N3*. N0 correspondant à l'absence d'atteinte ganglionnaire et N1, N2, N3 selon le nombre et/ou la localisation des ganglions atteints.

**Ces sous stadifications sont spécifiques à chaque tumeur et se basent sur une échelle qui leur est propre.*

- L'atteinte métastatique : **M** selon l'existence ou non de localisations métastatiques. (5)

3. Hétérogénéité tumorale et médecine de précision

Il existe une hétérogénéité importante au sein des tumeurs, toutes présentant des anomalies spécifiques. Au cours de ces dernières années, un travail important a été mené dans le but de les identifier et de les différencier, afin de mieux les traiter. Ce travail passe le développement de signatures moléculaires qui sont des outils permettant de classer les tumeurs par type.

Ce travail permet d'identifier différents groupes de malades et ainsi optimiser leur prise en charge en utilisant une approche individualisée des traitements : c'est ce que l'on appelle la médecine de précision.

Quelquefois les anomalies moléculaires identifiées dans la tumeur fournissent des informations pronostiques ou thérapeutiques non négligeables. Lorsque celles-ci donnent une indication quant à la sensibilité ou la résistance à un traitement, on parle de biomarqueur prédictif. Elles peuvent aussi évoquer une biologie péjorative qui se manifeste par un risque de récurrence ou de décès important, indépendamment de la réponse à un traitement. On parle alors de biomarqueur pronostique.

Outre cette approche qui consiste à adapter le traitement aux spécificités de la tumeur, l'identification d'anomalies moléculaires permet également d'identifier des prédispositions génétiques favorisant le développement de certaines tumeurs.

Une prédisposition génétique est une « anomalie génétique présente dans toutes les cellules de l'organisme et qui prédispose à la survenue des cancers ». (2) Ces dernières sont dites germinales (ou constitutionnelles), en opposition aux anomalies somatiques (ou acquises).

L'oncogénétique constitutionnelle est une discipline concernant les altérations génétiques germinales, c'est-à-dire héréditaires. Elles seront transmises à la descendance.

Pour mettre en évidence ces anomalies génétiques, il existe des tests effectués sur des prélèvements sanguins ou salivaires.

En effet dans 10 à 20 % des cas de cancers, des recensements de cas au sein de mêmes familles mettent en évidence des facteurs génétiques favorisant l'émergence de cancers : il s'agit de formes familiales.

Au sein de ces formes familiales, on discerne des syndromes de prédisposition génétique aux cancers qui résultent d'une mutation germinale augmentant fortement l'émergence de cancers au cours de la vie de l'individu. (2,5)

Pour imager ces propos, nous pouvons évoquer le cas de la mutation BRCA (pour Breast Cancer). Nous la reverrons plus en détails ultérieurement dans la partie II.

La recherche de cette mutation est utilisée à des fins préventives et thérapeutiques. Cette mutation de BRCA est à l'origine d'un syndrome de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire.

Cependant, parmi les cas diagnostiqués de cancer de l'ovaire notamment, les patients mutés BRCA présentent généralement un cancer de meilleur pronostic en raison d'une chimio-sensibilité plus élevée. (8,9)

Cette mutation génétique est recherchée de manière plus ou moins systématique selon le type de cancer.

Dans le cas du cancer du sein, celle-ci n'est recherchée qu'en cas de suspicion de mutation c'est-à-dire s'il s'agit d'un cancer du sein chez une personne de moins de 35 ans, d'un cancer du sein bilatéral ou d'une association d'un cancer du sein et de l'ovaire, d'un cancer du sein chez l'homme ou si le patient possède des antécédents familiaux évocateurs. Dans ces conditions précises la patiente ou plus rarement le patient sera orienté en consultation

d'oncogénétique. Pour le cancer du sein ces mutations sont présentes dans moins de 5% des cas.

Pour le cancer de l'ovaire, la recherche de mutation génétique de BRCA est préconisée de manière systématique dès le diagnostic pour toutes les patientes présentant un cancer de l'ovaire quel que soit leur âge. Cela est justifié par un double objectif : dans le but de rechercher une prédisposition génétique afin d'informer et d'étendre la recherche aux autres membres de la famille, pour éventuellement proposer des mesures prophylactiques ; et afin de personnaliser le traitement en vue du bénéfice majeur des inhibiteurs de PARP pour le traitement du cancer de l'ovaire nouvellement diagnostiqué. Il est important de souligner que le cancer de l'ovaire est d'origine héréditaire dans 10 à 20 % des cas, et que le syndrome sein-ovaire par mutation constitutionnelle BRCA représente 80 % des formes héréditaires. (5)

B. Épidémiologie des cancers gynécologiques

Cause majeure de morbidité et de mortalité, le cancer (toutes natures confondues) a été responsable pour l'année 2018 de 9,6 millions de décès sur l'ensemble de la planète dont 157 400 décès en France. Ceci fait du cancer la première cause de mortalité devant les maladies cardio-vasculaires pour l'hexagone.

En 2018 toujours, 18 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués dans le monde et 382 000 en France métropolitaine.

Parmi les cancers les plus fréquents, nous retrouvons chez l'homme le cancer de la prostate, du poumon et du côlon-rectum. Chez la femme : les cancers du sein, du côlon-rectum et du poumon. (10)

Concernant les cancers gynécologiques, nous retrouvons principalement le cancer du sein et celui de l'ovaire.

En épidémiologie, l'incidence est définie comme le « Nombre de nouveaux cas d'une maladie, pendant une période donnée et pour une population déterminée ». (2)

Pour le cancer de sein, au cours de l'année 2018 en France métropolitaine l'incidence s'élève à 58 459 cas pour 12 146 décès la même année.

L'évolution de ces données aux cours de ces dernières années est la suivante :

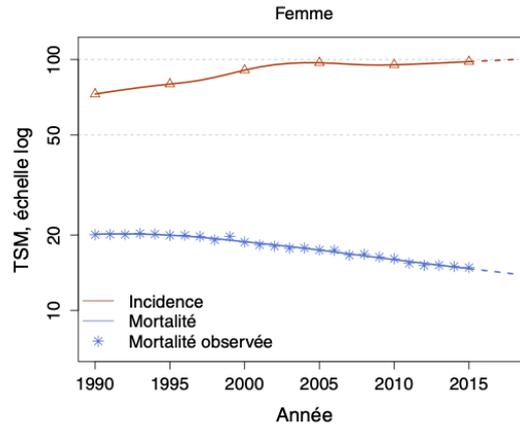


Figure 3 : Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France en fonction des années (10)

Nous observons une incidence en hausse du cancer du sein, cependant la mortalité est en baisse.

Pour le cancer de l'ovaire, on estime au cours de l'année 2018 en France métropolitaine le nombre de nouveaux cas à 5193 et le nombre de décès à 3479.

Concernant l'évolution de ces deux variables :

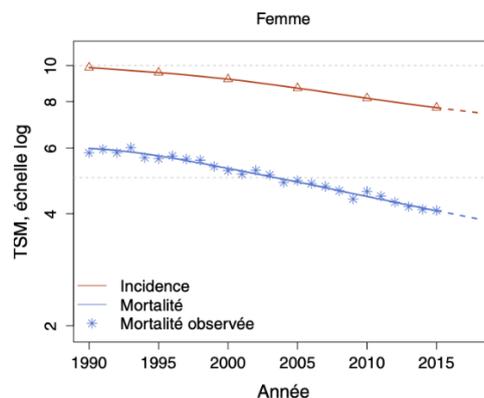


Figure 4 : Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de l'ovaire en France en fonction des années (10)

On remarque cette fois un taux d'incidence en baisse au même titre que le taux de mortalité.

Il existe une grande disparité de survie en fonction de la localisation des différents cancers. L'ensemble des cancers peuvent être répartis dans 3 catégories en fonction de leur survie nette standardisée (SNS), correspondant à la proportion de personnes encore vivantes à un temps donné après le diagnostic en supposant que le cancer est la seule cause de décès possible. Ainsi on retrouve :

- Cancers de pronostic favorable qui regroupent les cancers dont la SNS à 5 ans est supérieure à 65%.
- Cancers de pronostic intermédiaire dont la SNS à 5 ans est comprise entre 33 et 65%.
- Cancers de pronostic défavorable dont la SNS à 5 ans est inférieure à 33%.

Le cancer du sein appartient aux cancers de pronostic favorable avec une SNS à 5 ans de 88%. Sa SNS à 1 an quant à elle est proche de 98%.

Le cancer de l’ovaire appartient aux cancers de pronostic intermédiaire avec une SNS à 5 ans bien moins élevée, qui s’élève à 43%. (10)

C. Parcours de soins du patient cancéreux

L’oncologie a connu une réelle évolution au cours des dernières décennies, ce qui a impacté le parcours de soins du patient atteint de cancer.

Parmi ces évolutions, on peut citer une augmentation du taux de dépistage, l’amélioration des techniques permettant un diagnostic précoce, l’apparition de nouvelles molécules avec un essor des anticancéreux par voie orale, la mise en évidence de marqueurs biologiques prédictifs, une meilleure prise en compte des besoins psycho-sociaux et l’apparition d’un cadre réglementaire. En effet le parcours de soins est désormais codifié, avec l’apparition de dispositions réglementaires sous l’égide de l’Institut National du Cancer (INCa) concernant notamment le dispositif d’annonce.

Cette réglementation de la discipline touche à la fois les établissements, les praticiens et aussi l’organisation de l’offre de soin.

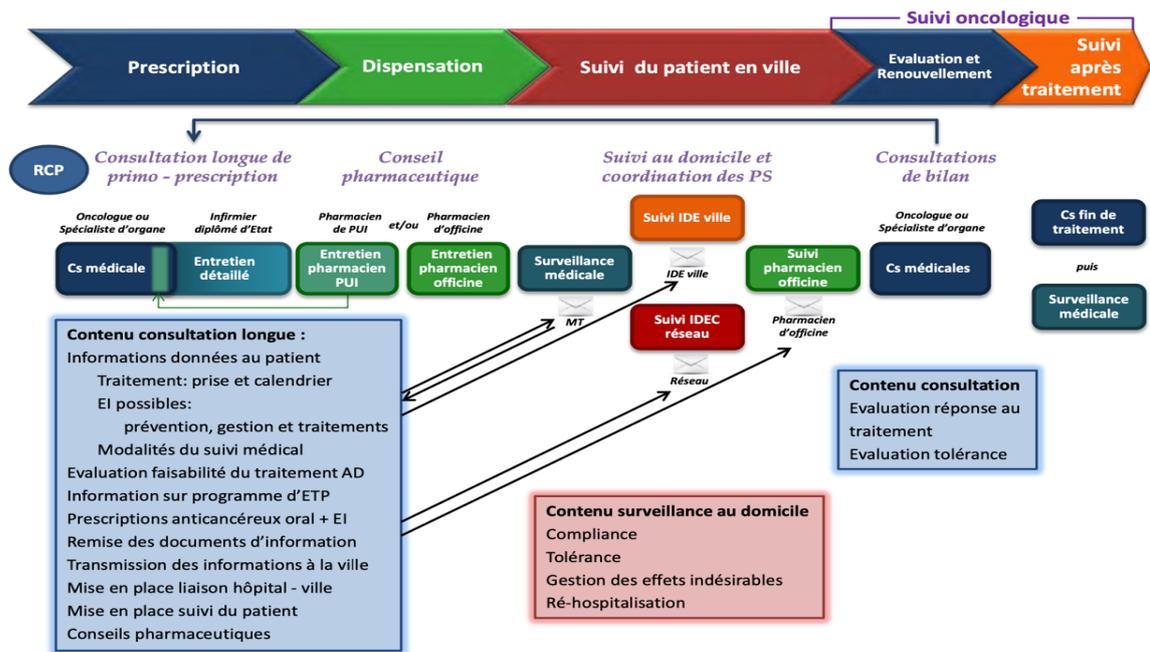


Figure 5 : Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oral à domicile (11)

Dans le cas de patients traités par anticancéreux oral, le parcours de soins est scindé en 4 étapes :

- Une consultation longue de primo-consultation
- La dispensation du traitement anticancéreux
- Le suivi du patient en ville
- Le suivi oncologique

Comme évoqué précédemment, l'essor des thérapies anticancéreuses orales a engendré de multiples modifications dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Elles ont amélioré leur qualité de vie ; leurs habitudes de vie étant préservées et la prise en charge se faisant au domicile du patient, limitant l'anxiété liée à l'hôpital.

Cependant cela complexifie le parcours de soins. Les patients ont tendance à minimiser la toxicité de ces traitements. Ces effets indésirables retentissent au domicile du patient qui peut ne pas savoir comment réagir.

Le risque d'inobservance est beaucoup plus élevé et les conséquences dramatiques, pouvant mener à une diminution de l'espérance de vie.

Le suivi des patients est aussi plus compliqué, ils sont beaucoup moins présents à l'hôpital en comparaison à une thérapie anticancéreuse par voie parentérale.

Quelques années auparavant, l'espérance de vie de ces patients étant moindre, la prise en charge était centrée sur le traitement anticancéreux. La prévention tertiaire, la prise en charge post

cancer relative à l'aspect psycho-social et les soins de support (ou soins oncologiques de support) n'étaient pas (ou très peu) développés.

Les soins de supports ont été initiés lors du premier Plan cancer (2003-2007) que nous détaillerons plus loin. Le traitement anticancéreux est un élément crucial mais non suffisant pour une prise en charge optimale des patients.

Les soins de supports sont définis comme : « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements oncologiques ou onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a ». Ils concernent spécifiquement la mise en évidence et la prise en charge des complications du cancer ou du traitement.

Ils comprennent :

4 soins socles :

- Prise en charge de la douleur
- Prise en charge diététique et nutritionnelle
- Prise en charge psychologique
- Prise en charge sociale, familiale et professionnelle

5 soins de support complémentaires :

- Activité physique
- Soutien psychologique des proches et aidants
- Préservation de la fertilité
- Prise en charge des troubles de la sexualité
- Conseils d'hygiène de vie

2 techniques particulières d'analgésie :

- Hypno analgésie
- Analgésie intrathécale

Aujourd'hui nous assistons à une modification de la prise en charge avec une vision globale, une coordination pluriprofessionnelle et un patient qui devient acteur de celle-ci. Le cancer est en train de devenir une maladie chronique nécessitant une réelle adhésion thérapeutique du patient.

1. Plans cancers

Le premier Plan Cancer a vu le jour en 2003 sous le gouvernement de Jacques Chirac avec pour volonté d'encadrer et de renforcer la lutte contre le cancer. Au cœur de cette mission se trouvait la nécessité de mobiliser les acteurs de santé publique pour agir à tous les niveaux : depuis la prévention du cancer jusqu'à l'accompagnement du patient ainsi que de son entourage.

D'autres Plans cancers se sont succédés ensuite dans la même dynamique, avec pour chacun des objectifs bien précis :

Le Plan cancer de 2003-2007 s'est axé sur la lutte contre le tabagisme et le dépistage massif du cancer du sein. Il en a découlé une hausse des exigences en matière de qualité dans les établissements de prise en charge du cancer, une amélioration dans la recherche avec la création de 7 cancéropôles pour une meilleure coordination de la recherche, et la création de l'INCa en 2005. C'est aussi durant cette période qu'une globalisation de la prise en charge a été mise en œuvre avec le développement des soins complémentaires (soins de supports que nous détaillerons plus loin) et des soins palliatifs.

Le Plan cancer de 2009-2013 a été articulé autour de 3 axes principaux que sont : la prise en charge des inégalités de santé, la personnalisation de la prise en charge de par l'identification des facteurs individuels et environnementaux et la meilleure implication du médecin traitant dans le parcours de soins du patient. On relève une amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, une amélioration de la médecine personnalisée, une volonté de faire évoluer la recherche et de soutenir les innovations thérapeutiques et enfin le dépistage massif du cancer colorectal dans toute la France.

Le Plan cancer de 2014-2019 a été dirigé vers 2 volontés : celle de réduire les inégalités et pertes de chance face aux cancers, et celle d'améliorer la prise en charge des enfants, adolescents et jeunes adultes atteints de cancer notamment en identifiant puis répondant à leurs besoins.

Les inégalités évoquées relèvent de la génétique, des facteurs comportementaux mais aussi de la situation sociale des patients, de la zone de leur prise en charge et de la qualité de l'information et des soins proposés.

La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 actuellement en cours poursuit la même dynamique, visant à mobiliser tous les acteurs de la prise en charge du cancer.

Les 4 éléments au cœur de cette stratégie sont :

- **L'amélioration de la prévention** : en effet le pourcentage de cancers évitables reste encore élevé, il est estimé à 40% aujourd'hui ce qui représente 153 000 cas par an. L'un des objectifs serait de réduire de 60 000 ce nombre d'ici 2040.

L'accomplissement de cette mission pourrait passer par l'augmentation du nombre de dépistages avec l'idée de faire passer le nombre de dépistages annuels de 9 à 10 millions ; la volonté de développer de nouveaux tests de dépistage et d'améliorer ceux existants.

Toujours dans cette optique : la réduction du tabagisme avec comme idéal la création d'une génération sans tabac en 2032 ; le renforcement de la prévention des risques encourus par la consommation d'alcool ; la mise en avant soutenue des facteurs limitant la survenue des cancers tels que l'activité physique et l'alimentation. Un autre point nouveau sera source de préoccupation, celui de l'influence de l'environnement.

- **La lutte contre les séquelles et faire bénéficier aux patients d'une meilleure qualité de vie.** Aujourd'hui il est estimé que 5 ans après leur diagnostic, 2 personnes sur 3 souffrent des séquelles de leur cancer. L'objectif à moyen terme serait de diminuer à 1/3 cette proportion. Pour réussir, une amélioration de la recherche est nécessaire avec l'identification des séquelles liées aux cancers ainsi que les effets délétères de leurs traitements, dans l'optique de prévenir leur survenue si c'est envisageable ou dans le cas contraire les traiter.

Il est nécessaire de trouver un juste milieu entre l'accès à l'innovation thérapeutique et la sécurité sur le long terme. Il est important d'offrir aux patients la possibilité d'augmenter leur taux de guérison grâce à des technologies nouvelles, aussi bien en matière de diagnostic que de thérapeutique. Cependant il est essentiel d'écarter le risque de complications, notamment les cancers secondaires induits. Or cette évaluation nécessite un laps de temps plus long.

Une action est portée sur l'importance d'offrir au patient l'accès à une reconstruction post traitement ainsi qu'une réhabilitation fonctionnelle dans les plus brefs délais. De même avec l'harmonisation de l'accès aux soins de supports.

Il est aussi prévu de lutter contre l'isolement des patients à travers différents dispositifs d'accompagnement, mettre en place un suivi davantage centré sur le patient et accompagner aussi les aidants.

- **La lutte contre les cancers ayant un pronostic défavorable** en augmentant leur taux de survie de manière significative.

Rappelons que pour être caractérisé de la sorte, un cancer détient un taux de survie à 5 ans inférieur à 20%.

Pour mener à bien de cet objectif il est nécessaire d'approfondir les recherches relatives à ces cancers. Une meilleure compréhension de l'étiologie, des possibles évolutions permettraient peut-être d'apporter des solutions aux cas les plus compliqués.

Réduire le délai de diagnostic de ces cancers est un élément majeur, qui pourrait augmenter les perspectives de traitement.

- **La lutte contre les inégalités d'accès aux progrès thérapeutiques.** Aussi bien les inégalités liées à la personne (handicap, barrière de la langue) que celles découlant de certaines situations comme la détention, les territoires isolés ou encore le contexte de crise sanitaire. Avec l'épidémie du covid-19 il a été mis en évidence une problématique organisationnelle nouvelle, liée au fait que les soignants comme les ressources matérielles n'étaient plus disponibles pour les patients atteints de cancer. (2)

2. Dispositif d'annonce

Pour marquer l'entrée dans son parcours de soins, le dispositif d'annonce est une étape majeure et non négligeable pour le patient.

L'annonce d'un cancer peut être vécue de manière traumatique par le patient.

La sidération provoquée par l'annonce peut engendrer un défaut d'attention de la part du patient, il n'est alors plus apte à recevoir les informations relatives à sa prise en charge.

La mise en place de ce dispositif d'annonce permet d'harmoniser l'annonce de la maladie et de faire bénéficier au patient des conditions les plus propices à l'annonce de son diagnostic de cancer.

Le dispositif d'annonce a été mis en place à la suite du premier Plan cancer lancé par le gouvernement français en 2003. Cela a entraîné une modification des conditions d'entrée du

patient dans son parcours de soins, avec pour objectif un meilleur accompagnement, davantage d'humanité, d'empathie et de soutien.

Le but est que l'information soit perçue par le patient de manière adaptée, progressive et toujours dans le respect.

Le dispositif prévoit une fragmentation des temps de discussion :

- **Le temps d'annonce de la suspicion de cancer** : il a souvent lieu dans un cabinet de ville, c'est le moment où le mot cancer est prononcé pour la première fois. Il fait suite à un examen clinique, d'imagerie ou biologique anormal, nécessitant des examens approfondis.

Le médecin retrace l'histoire de la maladie, les examens effectués avant d'évoquer progressivement le diagnostic potentiel. Il explique au patient la suite du processus et l'oriente vers des confrères pour les examens complémentaires. À l'issue de cette consultation une lettre de liaison est communiquée à l'équipe spécialisée reprenant le motif de la demande de consultation, les antécédents et traitements médicaux du patient ainsi que sa situation socioprofessionnelle et familiale.

- **Le temps d'annonce de la confirmation du diagnostic** : il découle des examens complémentaires effectués, et a pour but d'obtenir un diagnostic de certitude.

À la différence de l'étape précédente, celle-ci est gouvernée par le médecin spécialiste en charge du traitement spécifique du cancer et a lieu dans un établissement autorisé pour le traitement du cancer.

Le médecin traitant sera informé du contenu de cette consultation ainsi que le pharmacien d'officine si le patient le souhaite.

- **Le temps dédié à la proposition thérapeutique** : cette consultation fait suite à la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)¹ et peut être dissociée ou confondue avec l'étape précédente.

C'est à ce moment-là que le patient se voit présenter la proposition de stratégie thérapeutique discutée et choisie lors de cette RCP.

Le patient reçoit son Programme Personnalisé de Soins (PPS) qui formalise cette proposition de soins.

Lorsque le traitement proposé lors de la RCP est un anticancéreux par voie orale, une consultation longue de primo-prescription sera prévue avec l'oncologue.

- **Le temps soignant paramédical d'accompagnement** : cet échange est mené par un infirmier d'annonce ou un manipulateur d'électroradiologie au sein d'un établissement autorisé pour le traitement du cancer. Ce temps de discussion est destiné à l'écoute du patient. Il est parfois nécessaire de lui reformuler les explications fournies lors des entretiens précédents.

C'est aussi au cours de cette consultation que sera déterminé si le patient a besoin de soins oncologiques de support pour compléter sa prise en charge et de leur identification. Pour cela le professionnel de santé en charge de cette évaluation devra prendre en compte une multitude de facteurs tels que l'environnement de vie du patient, sa situation socio-professionnelle, son niveau d'autonomie, son hygiène de vie, sa situation financière, son état psychique.

- **Consultation de synthèse** : cette dernière se déroule avec le médecin traitant au sein de son cabinet.

Elle est essentielle, une relation de confiance est souvent déjà présente entre le patient et son médecin traitant. Le patient se sent souvent moins intimidé et aura moins de mal à lui poser des questions. Le médecin traitant quant à lui pourra répondre à ses

¹ La RCP a lieu avec différents professionnels de santé apportant chacun des compétences essentielles, il faut au moins 3 spécialistes différents. Cet échange a pour but de faire bénéficier au patient de la meilleure proposition thérapeutique en l'état actuel de la science.

La décision thérapeutique est prise de manière collégiale en fonction de différentes données telles que : le type de cancer, le stade, l'organe atteint, l'âge du patient, ses antécédents médicaux et contraintes socio-professionnelles. Cette dernière sera par la suite communiquée au patient.

Toutes les décisions prises au cours de cette réunion devront être tracées et ajoutées au dossier médical du patient. De même pour les sources scientifiques et les éventuels essais thérapeutiques proposés.

interrogations, et reformulera, commentera et complètera les informations délivrées lors des consultations précédentes.

À l'issue de cette consultation le médecin établira le protocole d'Affection de longue durée (ALD) nécessaire à la prise en charge par la sécurité sociale du traitement.

Il évaluera de même la nécessité d'un arrêt de travail ou d'une adaptation des conditions de travail avec la mise en œuvre d'un mi-temps thérapeutique et pourra en initier leurs démarches administratives.

Ces différents temps d'accompagnement sont essentiels car ils permettent de créer une relation de confiance avec l'équipe de soin qui sera à l'origine d'une meilleure implication du patient dans son parcours de soins. (2,12–14)

3. Primo-consultation

Une des premières étapes inhérente au parcours de soins est la consultation longue de primo-prescription. Elle est mise en place lors de l'initiation d'une thérapie anticancéreuse par voie orale car celle-ci nécessite une autonomie du patient et l'assimilation de certaines informations par ce dernier. Cette consultation permettra en conséquence d'évaluer la faisabilité de cette prise en charge par voie orale au domicile du patient. Le médecin devra vérifier si le patient y est éligible, si son degré de compréhension ainsi que son niveau d'autonomie sont suffisants.

C'est une consultation menée par plusieurs spécialistes qui fait suite à la RCP. Dans certains cas, on peut retrouver inclus à cette consultation le dispositif d'annonce.

Elle est souvent réalisée en 2 temps, permettant au patient de bénéficier d'un temps de réflexion. La présence d'une personne de l'entourage est conseillée.

Celle-ci a pour objet de faire partager au patient les conclusions de la RCP ayant abouti à sa proposition de traitement ainsi que les bénéfices attendus de ce dernier, d'informer le patient sur le traitement, ses modalités de prise, les effets indésirables potentiels qu'il pourrait rencontrer ainsi que leur prise en charge, les contre-indications et interactions possibles avec le traitement, mais aussi les modalités de suivi du traitement à domicile. Il devra par exemple à l'issue de cette consultation être capable de déceler les signes évocateurs d'effets indésirables, de savoir s'il est nécessaire et dans quels délais il faut prévenir son médecin traitant ou l'équipe de primo-prescription.

Dans le cas où le dispositif d'annonce est dissocié de cette consultation, la proposition de traitement a déjà été communiquée lors de la remise du plan personnalisé de soin.

Il faudra prendre en compte l'état de santé général, l'état nutritionnel et le statut tabagique du patient pour une prise en charge optimale.

Le médecin rédige la prescription médicale du traitement anticancéreux ainsi que les médicaments destinés à la prévention ou la prise en charge des effets indésirables.

Si le traitement relève d'une rétrocession hospitalière, l'ordonnance sera transmise au pharmacien hospitalier afin de permettre la dispensation du médicament. Le cas échéant, celle-ci sera donnée au patient pour qu'il puisse la fournir en vue de la dispensation au pharmacien officinal.

Le pharmacien hospitalier exerçant au sein de la pharmacie à usage intérieur peut avoir son rôle à jouer à la demande de l'oncologue prescripteur afin d'apporter des conseils pharmaceutiques complémentaires aux informations déjà délivrées.

L'oncologue détaillera la suite de la prise en charge avec notamment le relai hôpital-ville et les modalités de suivi en ville. Il expliquera au patient que le compte rendu de la RCP et son PPS vont être communiqués à son médecin traitant et qu'il n'aura plus qu'à prendre rendez-vous avec ce dernier. Il pourra aussi orienter le patient vers un réseau de santé.

Cette coordination entre les praticiens exerçant en ville et à l'hôpital passe par la mise à disposition de coordonnées, permettant par exemple au médecin traitant d'entrer en contact avec l'équipe de primo-prescription afin d'obtenir des compléments d'informations concernant le traitement ou le patient.

Des fiches d'information relatives au traitement peuvent être communiquées au médecin traitant ou au pharmacien (hospitalier ou officinal fonction du lieu de dispensation).

Au cours de cette consultation pourra être proposé au patient la participation à un programme d'éducation thérapeutique, il pourra aussi recevoir des brochures ou fiches format papier destinées à synthétiser toutes les informations délivrées. La quantité d'informations est parfois trop dense pour que le patient retienne et assimile tout, d'où l'importance de proposer par la suite d'autres entretiens associés au parcours de soin, avec le pharmacien notamment. (11)

4. Place du pharmacien

La possibilité de guérison de nombreux cancers est aujourd'hui élevée et la survie des formes métastatiques peut se chiffrer en années. (5) De ce fait, la prise en charge du patient n'a plus lieu exclusivement lieu à l'hôpital, ainsi nous retrouvons de nombreux patients poursuivant leur traitement en ville. Le pharmacien d'officine, du fait de sa proximité et de son expertise du médicament détient une place grandissante dans le parcours de soins du patient cancéreux.

Le pharmacien hospitalier quant à lui peut notamment être présent lors des RCP. De plus, qu'il s'agisse du pharmacien hospitalier ou d'officine, il détient un rôle important dans le parcours de soins en intervenant à différentes étapes telles que :

- Dans les bilans partagés de médication
- La consultation longue de primo-prescription de thérapie anticancéreuse orale
- La conciliation médicamenteuse
- Les programmes d'éducation thérapeutique
- Les entretiens pharmaceutiques

(Nous le reverrons dans la partie III)

La profession de pharmacien tant à évoluer vers un modèle intégratif de pharmacie clinique.

Cette notion a été définie aux États-Unis dans les années soixante par Charles Watson. Elle correspond à « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients. »

(15)

Cette discipline scientifique pharmaceutique se retrouve au cœur de nos missions.

Elle a d'abord vu le jour au sein des établissements de santé, portée par les pharmaciens hospitaliers. Elle s'est par la suite étendue aux officines, progressivement encadrée par des textes législatifs.

L'objectif de valoriser cette discipline au sein de notre exercice est de se concentrer désormais sur le patient et non seulement sur le médicament. Cela permet une valorisation de notre rôle de professionnel de santé et un élargissement de nos compétences.

La société française de pharmacie clinique (SFPC) est une association loi 1901, créée en 1984. Son but est de participer à l'extension des activités de pharmacie clinique, et à la formation des professionnels à sa pratique. La SFPC en 2016 a d'ailleurs actualisé sa définition comme une : « discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en

charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants. » (16)

Ce processus de pharmacie clinique relève d'un ensemble de pratiques et de compétences qui poussent à une réorganisation et une amélioration de celles existantes. Elle concourt à l'optimisation et au développement d'actes pharmaceutiques préexistants. Ces actes sur lesquels on va pouvoir exercer la pharmacie clinique sont par exemple la dispensation des produits de santé ou délivrance de conseils liés à la thérapeutique.

Les pratiques de pharmacie clinique que l'on peut mettre en place sont : les **interventions pharmaceutiques**² (IP), la rédaction d'**avis pharmaceutiques**³, la **conciliation des traitements médicamenteux**⁴, les **bilans partagés de médication**⁵ (BPM), les **entretiens pharmaceutiques**⁶ ou encore l'**expertise pharmaceutique clinique**⁷.

C'est un processus dynamique qui s'articule autour de 4 étapes :

- Le recueil des données. Les sources sont diverses, dossier du patient, auprès du patient lui-même ou de ses aidants, données sur les médicaments ou la pathologie (recommandations, stratégies thérapeutiques, programme d'éducation thérapeutique).

² Une intervention pharmaceutique concerne toute proposition de modification de la thérapeutique en lien avec un/des produits de santé initiée par le pharmacien. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique et doit être tracée dans le dossier du patient ou sur la prescription(17)

³ Un avis pharmaceutique est une synthèse hiérarchisée résultant de l'expertise pharmaceutique clinique permettant de proposer une ou plusieurs IP pour un patient donné auprès d'un professionnel de santé ou de rapporter et de tracer une observation ou une décision prise par le pharmacien (17)

⁴ Selon la définition de la haute autorité de santé (HAS) 2008 la conciliation des traitements est un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les traitements pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle(17)

⁵ Le bilan partagé de médication se définit d'après la HAS comme une analyse critique structurée des médicaments du patient par le pharmacien dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement(14)

⁶ L'entretien pharmaceutique est un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation. Il se décline selon des objectifs prédéfinis et adaptés au patient et peut être mis en œuvre selon différents contextes (conciliation des traitements médicamenteux, action éducative ciblée, hospitalisation de jour, à l'officine de manière conventionnée, consultation pluridisciplinaire etc. (17)

⁷ L'expertise pharmaceutique clinique est une démarche d'évaluation structurée par le pharmacien, de la situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins en termes de produits de santé, au regard des paramètres cliniques, biologiques et du contexte du patient. Elle concourt à la sécurisation et l'optimisation de la prise en soins du patient et peut aboutir à un avis pharmaceutique (17)

- L'organisation et l'analyse de l'information pour l'expertise pharmaceutique clinique. Il faut identifier les renseignements pertinents, les problèmes de santé prioritaires, déterminer si le problème de santé est causé ou amplifié par le traitement, les données complémentaires à obtenir ainsi que des informations scientifiques pertinentes, la qualité du traitement devra elle aussi être évaluée.
- La conception et réalisation d'un plan d'intervention plus ou moins complexe, selon les problèmes liés à la thérapeutique, identifiés dans l'étape précédente. Ce plan d'action est un programme de mise en œuvre des IP et avis pharmaceutiques découlant d'une activité de pharmacie clinique. Une liste des modifications nécessaires pour résoudre les problèmes identifiés devra être dressée. Le plan de soins doit être réévalué en permanence, chaque nouvelle information découlant du plan d'intervention initial sera en permanence réinjectée au début du processus dans un but amélioratif.
- L'amélioration continue des pratiques de pharmacie clinique.

En effet c'est une notion relativement nouvelle qui n'est pas encore totalement ancrée, il y a nécessité de continuer dans cette dynamique en améliorant la méthodologie relative aux revues de médicaments, aux interventions pharmaceutiques, à la conciliation médicamenteuse et à l'éducation thérapeutique mais aussi en évaluant son impact sur le parcours de soins. Pour cela la SFPC a rédigé un guide relatif aux bonnes pratiques de pharmacie clinique.

Concernant toujours ces nouvelles missions du pharmacien l'avenant n°21 de la convention nationale pharmaceutique pose un cadre relatif à l'accompagnement des patients qui suivent un traitement anticancéreux oral, nous le détaillerons ultérieurement dans la partie III. (3,15,17,18)

II. Inhibiteurs de PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymérase)

C'est en 2005 que le premier inhibiteur de la PARP a suscité un intérêt en faisant preuve d'efficacité *in vitro* et *in vivo* chez l'animal sur des cellules tumorales.(19) S'en est suivi dans la même année un essai clinique de phase I mené chez l'Homme. (20)

Mais ce n'est qu'il y a quelques années seulement que les médicaments inhibiteurs de la Poly-ADP-Ribose-Polymérase, également appelés anti-PARP dans le langage courant, sont apparus sur le marché.

Parmi eux, l'Olaparib a reçu sa première autorisation de mise sur le marché en décembre 2014, suivi par le Niraparib en novembre 2017, le Rucaparib en mai 2018 et très dernièrement le Talazoparib en juin 2019. (21)

Cette classe très prometteuse apparaît comme une nouvelle arme thérapeutique dans les cancers du sein et de l'ovaire.

Nous allons voir à travers cette partie par quels mécanismes ces molécules agissent et comment celles-ci se positionnent dans la stratégie de lutte contre les cancers gynécologiques.

A. Généralités

1. Rappels de génétique

a) Le génome

Le génome est défini comme : « L'ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'ADN d'une cellule. »

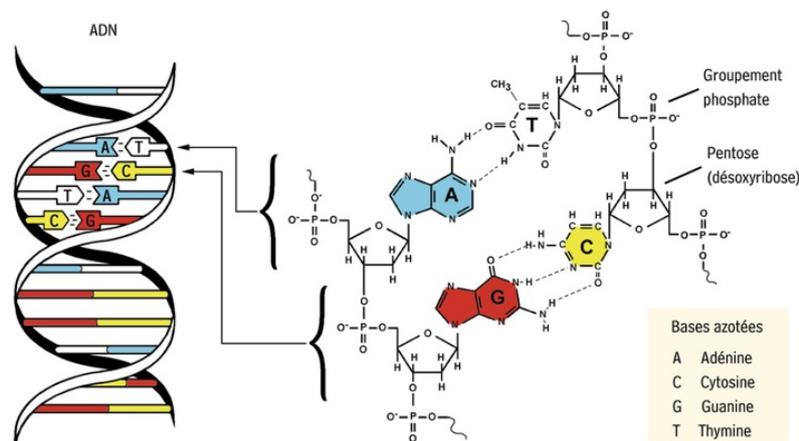


Figure 6 : Structure de l'ADN (22)

L'ADN (Acide Désoxyribonucléique) est une macromolécule composée de nucléotides formant des chaînes, assemblées en double hélice.

Les nucléotides correspondent à un assemblage de 3 éléments :

- Une base azotée : base purique (adénine, guanine) ou pyrimidique (cytosine, thymine)

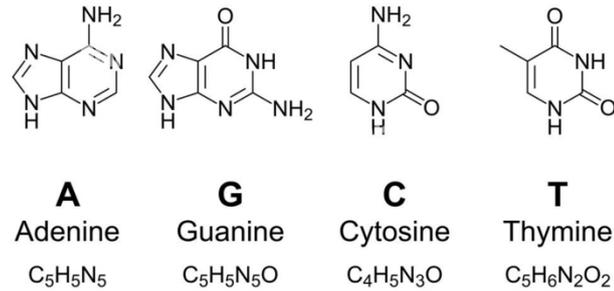
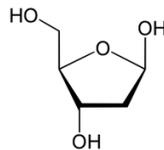
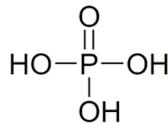


Figure 7 : Bases azotées composant l'ADN (23)

- Un glucide : le désoxyribose



- Un phosphate : acide phosphorique



L'ADN peut être répliqué (c'est-à-dire dupliqué), permettant d'obtenir deux copies d'ADN. Ces deux copies au cours du cycle cellulaire permettront d'obtenir 2 cellules filles identiques avec dans chacune une copie d'ADN, après division cellulaire.

L'ADN peut aussi être transcrit en ARN (acide ribonucléique) et aboutir à la synthèse de protéines.

L'ensemble de cet ADN est compacté sous forme de chromosomes, associé à d'autres protéines. Chaque cellule dans son noyau contient 23 paires de chromosomes. (2,24)

b) Le cycle cellulaire

L'ensemble des cellules de notre corps sont renouvelées en permanence, grâce à deux processus que sont le cycle cellulaire et l'apoptose (mort cellulaire programmée).

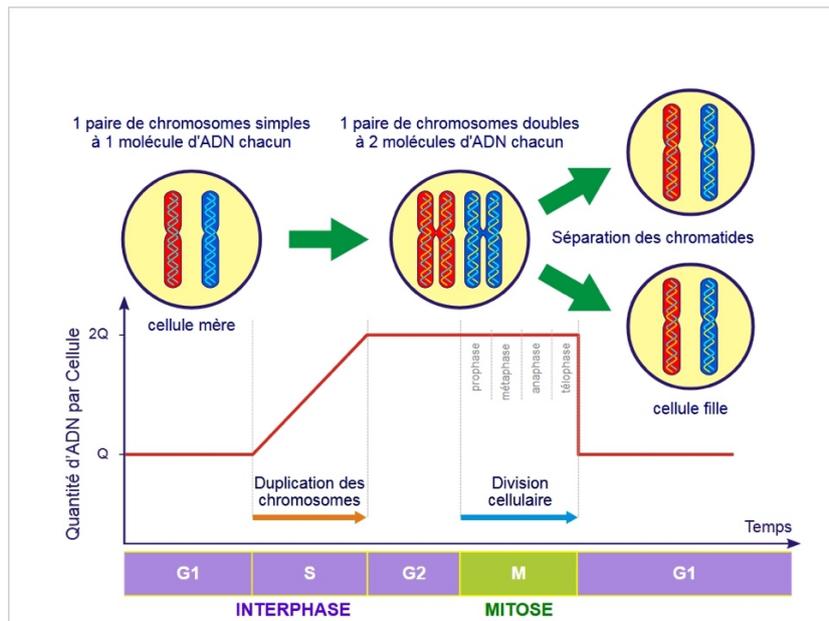


Figure 8 : Les étapes du cycle cellulaire (25)

Le cycle cellulaire correspond au processus fondamental se déroulant entre deux divisions cellulaires consécutives. Il est constitué de deux étapes majeures : une étape de division cellulaire qui pour les cellules somatiques se nomme la mitose (en opposition à la méiose dans les cellules germinales) ; ainsi que l'interphase, correspondant à l'ensemble des autres étapes, incluant la réplication des chromosomes.

- **Phase G1** : phase de croissance cellulaire et de synthèse d'ARN (nécessaires à la traduction) se déroulant avant la réplication cellulaire
- **Phase S** : phase de réplication de l'ADN et de synthèse de protéines nécessaires à la compaction de l'ADN (histones). Nous avons une paire de chromosomes simples à une seule chromatide (1 molécule d'ADN) au début pour obtenir à la fin une paire de chromosomes doubles à deux chromatides chacun (2 molécules d'ADN)
- **Phase G2** : phase de croissance cellulaire et de préparation à la mitose (synthèse d'enzymes)
- **Phase de mitose** : composée de 4 étapes : prophase, métaphase, anaphase, télophase. Phase durant laquelle les chromatides de chaque chromosome vont être séparés et migrer vers les extrémités opposées de la cellule pour aboutir à une division de la cellule mère en deux cellules filles identiques. (26)

c) Lésions et corrections de l'ADN

L'ADN subit chaque seconde de multiples dommages aboutissant notamment à des lésions de sa structure. Ces dommages apparaissent comme des modifications de bases, des cassures simples ou doubles brins de l'ADN ou l'apparition de liaisons chimiques entre les bases d'un même brin ou de deux brins complémentaires

Une véritable machinerie cellulaire tourne en permanence pour tenter de réparer ces lésions. Cela est assuré par un grand nombre de mécanismes entrant en jeu en fonction du type de lésion retrouvée.

Une impossibilité à réparer ces lésions peut entraîner la mort cellulaire, tout comme des altérations de ces mécanismes de réparation peuvent aboutir à une instabilité génomique et induire l'oncogénèse.

Les lésions retrouvées dans la structure de l'ADN peuvent avoir différentes origines endogènes ou exogènes.

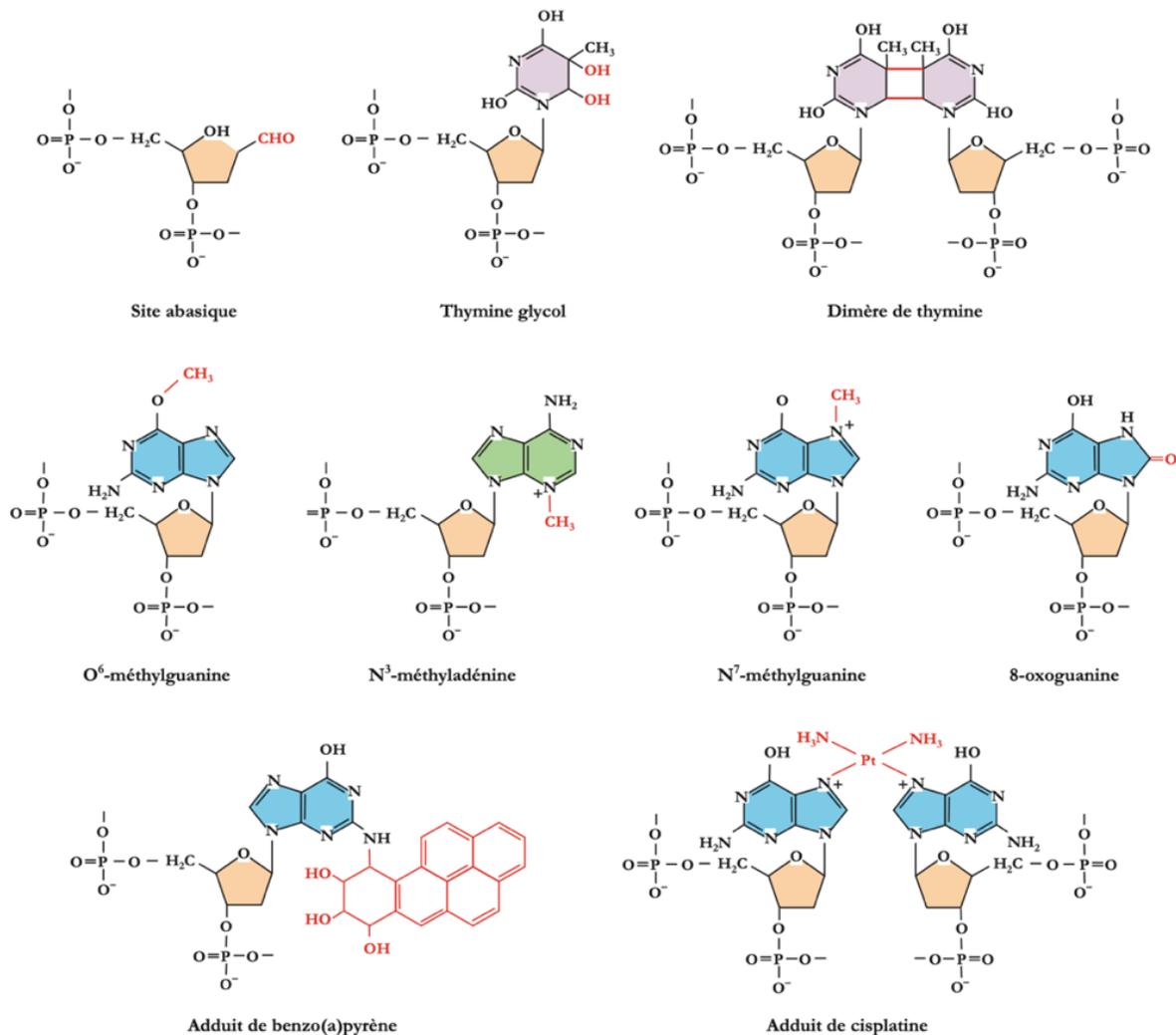


Figure 9 : Les différents types de lésions des bases azotées de l'ADN (27)

La figure 9 montre les différents types de lésions qui peuvent se produire. Ces lésions peuvent être provoquées de manière endogène par : des ruptures de liaisons entre une base azotée et un sucre (désoxyribose), une oxydation, la perte d'un groupement amine ou encore une méthylation au niveau d'une base azotée, et des mésappariements de bases.

De manière exogène il peut y avoir formation par liaison covalente de dimères entre bases azotées, adduits d'hydrocarbures aromatiques polycycliques ou d'autres composés électrophiles (déficients en électrons) au niveau des bases azotés, coupures double brin.

Pour chacune de ces lésions il existe un mécanisme de réparation spécifique permettant de les réparer.

<i>Type de lésion :</i>	<i>Mécanisme de réparation :</i>
O ⁶ -méthylguanine	Réparation par réversion directe
Mésappariement de base	MMR : Réparation des mésappariements (de l'anglais <i>MisMatch Repair</i>)
Sites abasiques 8-oxoguanine N ³ -méthyladénine N ⁷ -méthylguanine	BER : Réparation par excision de base (de l'anglais <i>Base Excision Repair</i>)
Lésions occasionnées par les UV (Dimères de thymine) Cassures simple brin N ³ -méthyladénine N ⁷ -méthylguanine Adduits de cisplatine Adduits de dichloroéthyle (moutardes à l'azote) Adduits de cancérogènes (benzopyrène)	NER : Réparation par excision de nucléotide (de l'anglais <i>Nucleotide Excision Repair</i>)
Lésions occasionnées par des radiations ionisantes Cassures double brin	HRR : Recombinaison homologue (de l'anglais <i>Homologous Recombination Repair</i>) NHEJ : Recombinaison non homologue (de l'anglais <i>Non-Homologous End-Joining</i>)

Figure 10 : Les 6 mécanismes de réparation de l'ADN fonction du type de lésion (27)

Avant que le mécanisme de réparation ne se mette en route, une étape préliminaire de reconnaissance de la lésion est nécessaire. Si celle-ci est létale et que les lésions ne peuvent être réparées, la cellule entre alors en apoptose. Le cas échéant, le cycle cellulaire s'arrête pour que le mécanisme de réparation adapté prenne le relais.

Il arrive quelques fois que ladite lésion ne soit pas réparée et que des ADN polymérase poursuivent tout de même la réplication. Ce phénomène de tolérance des lésions est appelé synthèse translésionnelle. Le problème est que ces ADN polymérase translésionnelles (dont certaines sont utilisées aussi pour la resynthèse de l'ADN post réparation) sont extrêmement mutagènes et que dans certains cas, les tumeurs peuvent se servir de ce mécanisme pour augmenter leur instabilité génomique. Au cours d'un processus d'oncogénèse, l'expression de ces ADN polymérase translésionnelles peut être : soit diminuée, engendrant une altération de la synthèse et donc de la réparation de l'ADN ; soit augmentée, à l'origine d'une accumulation de mutations. (27)

2. Systemes de réparation de l'ADN

Comme évoqué précédemment il existe 6 mécanismes de réparation de l'ADN. Nous détaillerons uniquement trois d'entre eux, ces derniers étant en lien direct avec le mécanisme d'action des médicaments inhibiteurs de PARP.

- La réparation par excision de base (BER) :

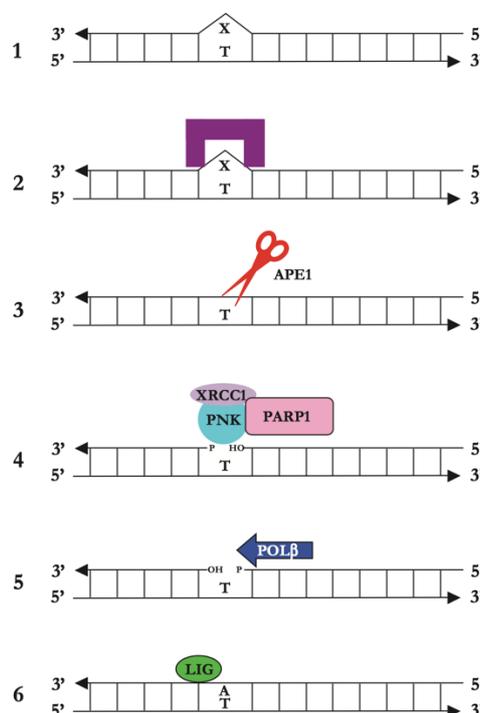


Figure 11: Réparation par excision de base (BER) (27)

Ce mécanisme entre en jeu dans le cas de ruptures simple brin de l'ADN et consiste à remplacer les bases azotées endommagées par un processus oxydatif endogène.

Des ADN glycosylases (*enzymes hydrolysant la liaison N-glycosidique entre le glucide et la base azotée*) dont le type varie si la base en question est une adénine, une guanine, une cytosine ou une thymine, vont venir hydrolyser (*réaction chimique et enzymatique par laquelle une liaison covalente est rompue par action d'une molécule d'eau*) la liaison covalente N-glycosidique entre la base et le désoxyribose puis éliminer cette base.

Cette étape entraîne la formation d'un site abasique (*emplacement de l'ADN où la base purique ou pyrimidique est manquante*).

Une endonucléase (*enzyme qui catalyse la scission des acides nucléiques en fragments plus courts*) nommée APE1 pour apurinic-apyriminidic endonucléase 1 va venir hydrolyser la liaison phosphodiester (*dans l'ADN : lien entre deux nucléotides par leurs carbones 3' et 5' du désoxyribose*).

Des protéines entrent alors en jeu pour recruter une autre protéine, la PNK pour polynucléotide kinase, qui va phosphoryler l'extrémité 5' OH et déphosphoryler l'extrémité 3' P au niveau de la coupure. Les protéines impliquées sont la XRCC1 pour X-Ray Repair Cross Complementation group 1 et la PARP pour Poly(ADP)ribose polymerase 1. Cette étape est primordiale car elle permet le rétablissement de la liaison phosphodiester par l'ADN polymérase (*enzyme faisant partie du complexe enzymatique intervenant dans la réplication de l'ADN au cours du cycle cellulaire mais aussi dans les processus de réparation et de recombinaison de l'ADN*).

Ensuite il existe 2 cas de figure :

Celui où seul le nucléotide manquant est remplacé, on parle alors de short patch BER

Le cas où 5 ou 6 nucléotides sont ajoutés au niveau de la lésion, il s'agit de long patch BER.

Dans ce cas précis il y a un chevauchement (flap) qui sera éliminé par une endonucléase FEN1 pour Flap EndoNucléase.

La dernière étape commune aux 2 cas précédents sera la restauration de l'ADN par une ligase (*enzyme qui catalyse la jonction de deux molécules par de nouvelles liaisons covalentes*). (27)

- La recombinaison homologue (HRR)

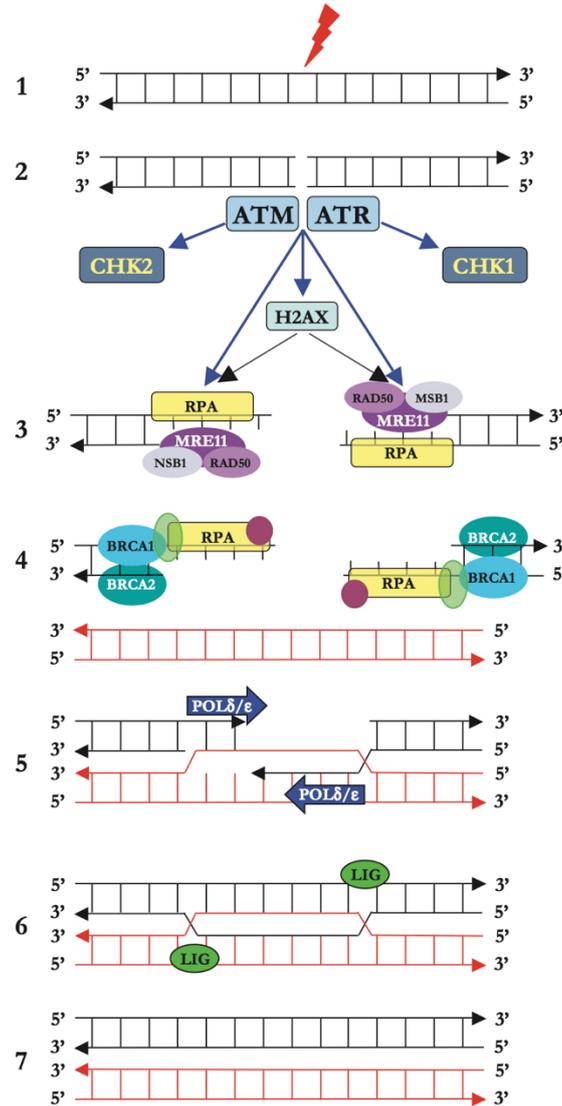


Figure 12: Mécanisme de recombinaison homologue (HRR)(27)

Elle entre en jeu dans le cadre de ruptures double brin de l'ADN, notamment celles créées par des radiations ionisantes.

Ce mécanisme est activé à la suite d'une étape préliminaire de détection des lésions par des kinases (*enzymes entraînant des réactions de phosphorylation, c'est-à-dire en ajoutant un groupement phosphate à la molécule cible à partir d'ATP*). Ces protéines senseurs, impliquées dans la recombinaison homologue sont la protéine ATM pour Ataxia Telangectasia Mutated et la ATR pour Ataxia Telangectasia and Rad-3 related appartenant à la famille des PIKK (Phosphatidylinositol 3-Kinase-related protein Kinase). Elles vont détecter et phosphoryler (*ajout d'un groupement phosphate*) d'autres protéines, lesquelles, en réponse à ce stimulus vont engendrer divers processus donnant lieu à la réparation des lésions. Il y a par exemple les kinases CHK1 et CHK2 pour Checkpoint 1 et 2 qui participent à l'arrêt du cycle cellulaire ; l'histone H2AX jouant un rôle crucial dans la réparation des lésions, qui participe à la

compaction de l'ADN en agissant sur le remodelage de la chromatine ; ainsi que la protéine MDM2 pour Murine Double Minute homolog 2 possédant un rôle dans l'apoptose.

Comparativement aux autres mécanismes de réparation de l'ADN, la recombinaison homologue est un processus long et complexe compte tenu du fait qu'il prend comme modèle le chromosome non lésé. Cela permet cependant une réparation fidèle de l'ADN, ce qui n'est pas le cas avec d'autres.

Comme évoqué plus haut la kinase ATM va phosphoryler un complexe protéique appelé MRN, à l'origine de son activation. Ce complexe constitué de 3 protéines (MRE11 pour Meiotic Recombination homolog 11, RAD50 pour Radiation response yeast homolog 50 et NBS1 pour Nijmegen Breakage Syndrome 1), va une fois activé exercer une activité 3'exonucléasique (*activité d'une exonucléase : enzyme qui coupe les acides nucléiques à partir d'une extrémité*). On obtient donc une ablation des extrémités de l'ADN au niveau de la coupure.

C'est à ce moment-là que peut se mettre en place la resynthèse du brin lésé. Il y a copie de la séquence homologue sur la chromatide sœur puis une « invasion de brin » en utilisant le chromosome intact comme matrice.

Parmi les protéines donnant lieu à ce phénomène, on retrouve : RAD51, XRCC3, BRCA 1 et 2 pour BREast CANcer protein 1 et 2.

La partie d'ADN néosynthétisée au niveau des extrémités 3' de chaque brin se prolonge en aval de la lésion. La reconstitution des fragments d'ADN originaux est possible grâce à une enzyme spécifique : la résolvasse.

Nous obtenons une resynthèse de l'ADN lésé à l'identique.

- Recombinaison non homologue ou jonction des extrémités non homologues (NHEJ)

La recombinaison non homologue NHEJ entre en jeu lorsque la voie HRR est inactivée, notamment à la suite d'une mutation des gènes BRCA, occasionnant un arrêt de celle-ci.

Nous évoquerons, ultérieurement, pourquoi cela est un élément capital. En effet cette analyse a fait émerger le concept clé du mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP.

C'est une voie alterne, beaucoup moins fiable qui comme son nom l'indique, ne permet pas l'obtention d'un nouveau brin par homologie.

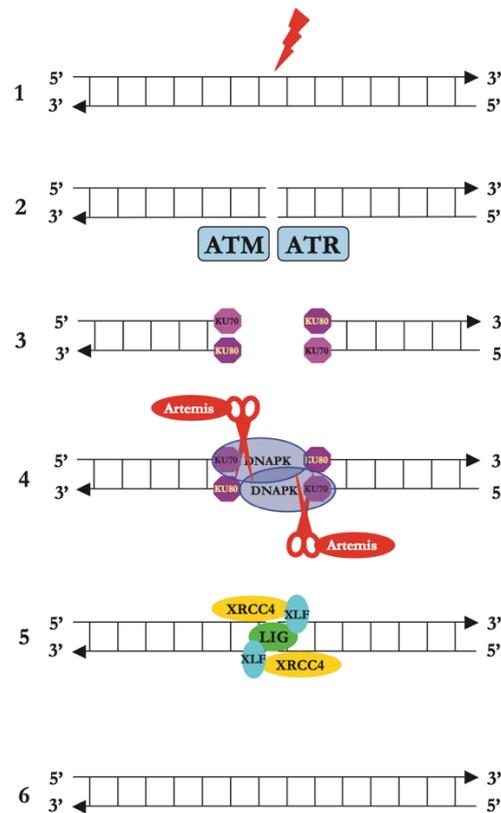


Figure 13: Mécanisme de recombinaison non homologue (NHEJ)(27)

Son mécanisme, concernant ici aussi les lésions double brin, est basé sur une simple fusion des extrémités, situées de part et d'autre de la coupure. Cela peut occasionner des erreurs telles que des délétions ponctuelles, ce qui explique son manque de fiabilité.

Après reconnaissance des lésions par ATM et ATR, trois autres protéines : KU70 (ou XRCC6), KU80 (ou XRCC5) puis la kinase DNA-PKcs pour DNA-related Protein Kinase catalytic subunit ; vont intervenir en se fixant au niveau des extrémités. DNA-PKcs va venir phosphoryler une 3' exonucléase : Artémis permettant la préparation des extrémités sectionnées. Puis un complexe ligase - protéine XRCC4 – facteur XLF pour XRCC4-like factor effectue le raccord des deux extrémités. (27)

B. Mécanisme d'action

1. Rôle des PARP

La grande famille enzymatique des PARP pour poly(ADP ribose) polymérase compte une multitude d'enzymes (une quinzaine), impliquées dans des processus biologiques bien précis. Chaque membre de cette famille porte un numéro allant de 1 à 17. On les retrouve dans le

processus de régulation de la transcription de l'expression du récepteur des androgènes. Certaines participent au maintien de la stabilité des chromosomes et à l'intégrité des télomères en agissant sur la chromatine. D'autres interviennent dans le cycle cellulaire, et participent à la formation du fuseau mitotique au cours de la mitose, ou encore dans le processus apoptotique.

PARP 1 possède un rôle fondamental dans la réparation des lésions simple brin de l'ADN et entre en jeu au cours du mécanisme de réparation par excision de bases (BER). Nous verrons d'ailleurs que c'est dans une volonté de cibler cette enzyme particulièrement que les inhibiteurs de PARP ont vu le jour. PARP 2 intervient aussi à ce niveau-là mais dans une mesure moindre.

Il a été montré que PARP 1 intervenait aussi dans la réparation des lésions double brin en se plaçant comme régulateur de la voie NHEJ (jonctions des extrémités non homologues).

La prise en charge par cette voie de réparation secondaire, particulièrement mutagène, aurait lieu de manière sélective dans les cellules déficientes en recombinaison homologue. Dans ce cadre les inhibiteurs de PARP auraient ainsi un rôle double.

PARP 3 aurait aussi dans la réparation des lésions double brin.

Au niveau moléculaire :

PARP 1 va catalyser une réaction de PARylation ou poly(ADP-ribosyl)ation qui n'est autre qu'un transfert d'ADP-ribose, ayant pour origine le NAD⁺ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) vers un substrat cible. Cela aboutit à la synthèse d'une chaîne PAR (Poly(ADP)ribose) selon un modèle d'addition proximale, c'est-à-dire d'addition de nouvelles unités d'ADP-ribose au niveau de l'extrémité de la chaîne.

Ce sont les lésions de l'ADN qui sont à l'origine de l'activation de PARP1 et de son auto-PARylation entraînant cette poly(ADP-ribosyl)ation.

L'apparition de chaînes PAR découlant de cette réaction fait office de signal pour les autres molécules de réparation de l'ADN. Et permet le recrutement de molécules de réparation supplémentaires favorisant la réparation efficace des lésions simple brin de l'ADN. (28–30)

2. Rôle BRCA 1 et 2

BRCA 1 et 2 pour Breast Cancer Associated 1 et 2 sont des gènes appartenant à la classe des gènes suppresseurs de tumeurs. Ils détiennent un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité du génome. Les protéines BRCA issues de leur transcription vont participer à la réparation des

coups double brin de l'ADN par processus de recombinaison homologue HRR. Ils interviennent aussi dans de nombreux autres processus cellulaires dont la régulation de la transcription de gènes intervenant dans le cycle cellulaire et l'apoptose.

À l'inverse, la présence d'une mutation de l'allèle d'un de ces deux gènes entraîne une prédisposition à développer des cancers du sein et de l'ovaire.

Ces mutations donnant lieu à un syndrome de prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire sont à haut potentiel cancérogène.

Dans de nombreux cancers, toutes origines confondues, des mutations ont été identifiées impliquant un syndrome de prédisposition génétique à développer ce type de cancer. Ces syndromes de prédisposition génétique représentent environ 5 à 10 % des cas de cancer. Ce pourcentage augmente lorsque le diagnostic de cancer est porté avant l'âge de 40 ans.

Selon l'INCa :

La proportion de femmes porteuses d'une mutation au niveau des gènes BRCA 1 et BRCA 2 est de 2 femmes sur 1000, soit 1 femme sur 500.

Les conséquences de ces mutations germinales sont l'augmentation du risque de développer un cancer au cours de la vie de l'individu par rapport à la population générale.

Une femme porteuse d'une mutation sur ces gènes BRCA 1 ou 2 aura 40 à 85% de risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans, contre seulement 10% de risque dans la population générale. De même cette dernière aura 10 à 63 % de risque de développer un cancer de l'ovaire, contre 1% dans la population générale.

Avant 35 ans et pour une mutation de BRCA 1, le risque de développer un cancer du sein s'élève à 25% et à 10% pour celui de l'ovaire. Concernant une mutation de BRCA 2, les chiffres s'élèvent à 7 % pour le cancer du sein et 1% pour celui de l'ovaire.

On observe aussi une augmentation du risque de cancer du sein controlatéral et de l'ovaire associé. (2,5,31)

3. Concept de « Synthetic Lethality »

Par définition la létalité synthétique correspond à « la mort cellulaire obtenue par la synergie d'action de deux événements non létaux par eux-mêmes et liée à la combinaison concomitante de deux mutations de gènes différents ». (32)

Il a été prouvé que le dysfonctionnement des protéines BRCA 1 et 2, conséquence d'une mutation germinale de ces gènes, entraîne un défaut du processus de recombinaison homologue HRR. Cela sensibiliserait de manière tangible les cellules à l'inhibition de l'activité enzymatique de la PARP.

Dans ce cadre-là, une inhibition de la PARP pourrait provoquer de réels dommages sur la cellule tumorale, tels qu'une instabilité chromosomique et un arrêt du cycle cellulaire, à l'origine de l'apoptose de la cellule. Cela est imputable au défaut simultané de deux voies de réparation de l'ADN : la réparation par excision de base (BER) et la recombinaison homologue (HRR).

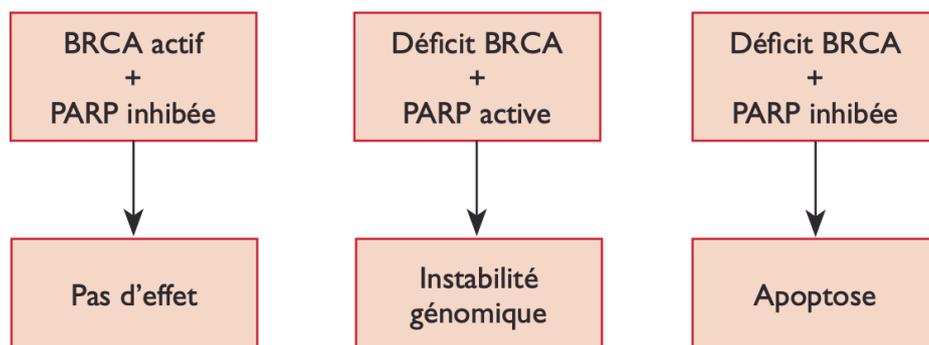


Figure 14 : Concept de "Synthetic Lethality" (19)

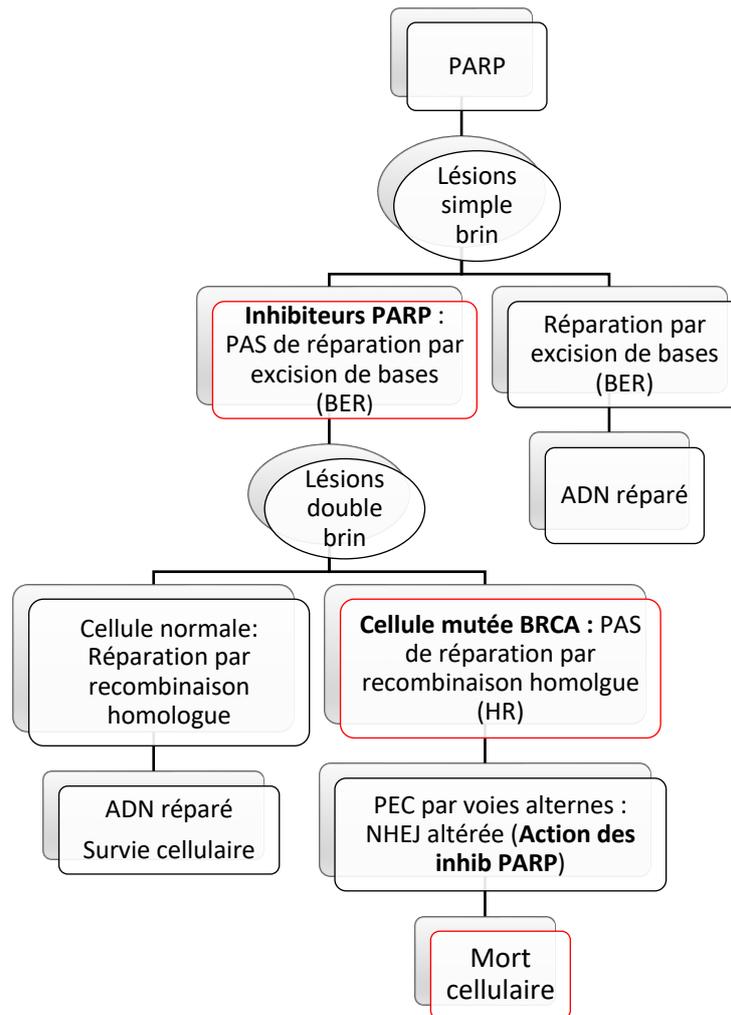


Figure 15 : Rôle des inhibiteurs de PARP dans la létalité synthétique

L'inhibition des PARP occasionne une persistance des lésions simple brin qui se transforment en lésions double brin lors de la phase de réplication.

Si cela se produit dans une cellule normale, la réparation s'effectue par le mécanisme de recombinaison homologue HRR et n'aura aucune conséquence.

Cependant dans le cas d'un déficit en BRCA, le mécanisme de recombinaison homologue HRR fait défaut. Ce sont donc les mécanismes alternes qui rentrent en jeu (tel que le mécanisme de recombinaison non homologue NHEJ) ayant pour conséquence une augmentation des anomalies génomiques, aboutissant à l'apoptose de la cellule.

De plus il a été montré que les inhibiteurs de PARP auraient un rôle à jouer dans l'altération de cette voie, PARP étant un régulateur de celle-ci.

Cette vulnérabilité concernerait uniquement les cellules tumorales et protégerait ainsi les tissus sains. Les cellules non cancéreuses conserveraient au moins une copie fonctionnelle de BRCA1 ou 2, permettant de conserver le processus de réparation homologue HRR de l'ADN.

Parmi les personnes porteuses de BRCA +/-, seules les cellules tumorales sont censées être BRCA -/- et ainsi avoir une voie HRR non fonctionnelle.

Comme expliqué dans la partie sur la réparation par excision de bases (BER), en l'absence d'inhibiteur de PARP, PARP va se lier aux lésions simple brin de l'ADN et recruter directement à ce niveau les protéines nécessaires à leur réparation. (19,30,33,34)

4. Action des inhibiteurs de PARP

Le mécanisme d'action commun de cette classe de molécules s'appuie sur l'inhibition de l'activité catalytique des enzymes PARP 1 et PARP 2, de par l'interaction avec le site de liaison du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺). Les inhibiteurs de PARP entrent en compétition avec ce dernier. Cela a pour conséquence de bloquer la PARylation, ce qui aboutit au maintien des lésions simple brin de l'ADN.

Il y a trois mécanismes attribués aux inhibiteurs de PARP :

1. Le « PARP trapping », qui signifie en français le piégeage de l'enzyme PARP1 et PARP 2 au niveau de l'ADN. Cela empêche l'accès aux protéines de réparation de l'ADN et entraîne l'inhibition de l'activité catalytique.
2. La régulation à la hausse de la voie NHEJ et la régulation à la baisse de réparation par HRR. Il y a alors accroissement des dommages subis par l'ADN et par conséquent de l'instabilité génomique.
3. L'effondrement des fourches de réplication (*région où les brins de l'ADN parental se séparent pour former une fourche, permettant ainsi leur réplication.*) entraînant leur réparation ultérieure par la voie de recombinaison homologe HRR.

Dans les cellules tumorales mutées BRCA 1 et 2 les fourches de réplication ne peuvent pas être réparées conséquence d'une altération du mécanisme de recombinaison homologe, provoquant la mort de la cellule.

Les quatre inhibiteurs de PARP détenant une autorisation sur le marché cibleraient les PARP 1 et 2, et Olaparib agirait en plus sur PARP 3. (29,33)

Les nombreuses études effectuées sur les inhibiteurs de PARP n'ont fait que corroborer la pertinence de ce traitement dans la prise en charge des cancers gynécologiques. Cependant les mécanismes exacts inhérents à l'activité inhibitrice de PARP n'ont pas encore été élucidés.

5. Effets chimiopotentialisateur et cytoprotecteur des inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP comme nous le verrons dans la partie II, E sont souvent utilisés en seconde ligne après une chimiothérapie à base de platine.

Les dérivés du platines, découverts dans les années 60, détiennent une place centrale dans le traitement de nombreux cancers dont ceux gynécologiques.

Outre son bénéfice thérapeutique, cette classe d'anticancéreux présente une neurotoxicité marquée responsable d'une limitation des doses chez près de 60% des patients traités par chimiothérapie à base de platine. Les symptômes rencontrés sont des engourdissements, sensations de brûlures et de picotements aux extrémités, paresthésies et ataxie.

De même, ils sont responsables d'effets indésirables au niveau de la sphère gastro-intestinale, tels que des nausées, vomissements, constipation, diarrhée occasionnant une diminution, des retards de doses voire même un arrêt du traitement dans certains cas. Ils sont à l'origine aussi d'une forte néphrotoxicité (surtout le Cisplatine).

Leur efficacité est ainsi souvent compromise par de graves effets indésirables nécessitant un arrêt de l'anticancéreux, d'où l'importance des traitements alternatifs.

Ces effets délétères auraient comme mécanisme la production d'espèces réactives de l'oxygène ROS *de l'anglais Reactive Oxygen Species*, causée entre autres par un dysfonctionnement mitochondrial.

Lorsque la production de ROS dans les cellules dépasse la capacité des système antioxydants, on observe un déséquilibre redox et l'apparition d'un stress oxydatif, qui peut être délétère.

La production de ROS entraine une augmentation des ruptures de brins au niveau de l'ADN, ce qui peut activer l'enzyme nucléaire PARP ; qui rappelons-le va catalyser la poly(ADP-ribosyl)ation c'est-à-dire le transfert d'ADP-ribose vers une molécule cible après avoir clivé le NAD⁺.

Cette réaction peut alors passer d'un processus physiologique à un processus de mort cellulaire si le stress oxydatif est doublé d'un important déficit énergétique. Outre son rôle dans la réparation de l'ADN, PARP peut aussi agir comme médiateur de la mort cellulaire.

C'est la suractivation de PARP qui va entraîner un déficit en NAD⁺ au niveau de la cellule, ce qui a pour conséquence une déplétion d'ATP et l'induction de la nécrose.

Dans ce contexte, il a été prouvé que l'augmentation de la disponibilité du NAD⁺ par l'inhibition de la PARP ou l'ajout de précurseurs du NAD⁺ améliore la fonction mitochondriale et le métabolisme oxydatif.

En plus de leur efficacité antitumorale, les inhibiteurs de PARP ont donc démontré un effet cytoprotecteur contre les effets délétères limitant les doses de certains anticancéreux.

Ces derniers déclenchant un stress oxydatif cellulaire, ils entraînent par conséquent une suractivation de PARP. Ainsi, les inhibiteurs de PARP pourraient réduire la neuropathie périphérique sensorielle ainsi que les troubles gastro-intestinaux occasionnés par les chimiothérapies à base de platine.

Des études aux résultats encourageants ont été faites sur les effets chimiopotentialisant des inhibiteurs de PARP lorsqu'ils sont utilisés en association avec des chimiothérapies à base de platine et d'autres anticancéreux. La suppression de l'activité de PARP augmenterait la sensibilité des cellules aux agents endommageant l'ADN. (35,36)

6. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de la PARP

Les cellules tumorales déficientes en BRCA 1 et 2 peuvent devenir résistantes aux inhibiteurs de PARP en rétablissant par exemple le mécanisme de réparation homologue et/ou en stabilisant leurs fourches de réplication.

Le mécanisme de résistance acquis le plus couramment rencontré serait lié à des mutations intragéniques secondaires qui rétabliraient la fonctionnalité des protéines BRCA 1 et 2.

En plus des mécanismes de résistance intrinsèques, il existe des effets pharmacologiques qui peuvent être à l'origine d'une modification de la réponse cellulaire aux inhibiteurs de PARP.

Des transporteurs de la famille ABC tels que la pompe à efflux P-gp⁸ pourraient être mis en cause. Cette dernière étant également connue sous le nom de MultiDrug Resistance protein 1 (MDR 1), qui signifie en français protéine de résistance à de multiples médicaments.

On retrouverait donc dans les cellules tumorales une expression accrue de cette protéine P-gp à l'origine d'une translocation extracellulaire de l'inhibiteur de PARP impliquant une réduction de l'efficacité. (37)

C. Spécialités

À ce jour, les quatre inhibiteurs de PARP détenant une autorisation de mise sur le marché sont :

L'**Olaparib** : commercialisé par le laboratoire Astra Zeneca sous le nom de Lynparza®

Le **Rucaparib** : commercialisé par le laboratoire Clovis Oncology sous le nom de Rubraca®

Le **Niraparib** : commercialisé par le laboratoire GSK sous le nom de Zejula®

Le **Talazoparib** : commercialisé par le laboratoire Pfizer sous le nom de Talzenna®

Deux autres inhibiteurs de PARP ont vu le jour mais ne sont pour le moment qu'au stade d'essais cliniques.

Le **Veliparib** a fait l'objet d'une récente étude de phase III qui vise à évaluer la survie sans progression de cette molécule en association avec le Carboplatine et le Paclitaxel par rapport au Placebo associé lui aussi à ces derniers, chez des patients porteurs d'une mutation BRCA1/2 atteints de cancer du sein non résecable, métastatique ou localement avancé, HER2- (*négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain*).

L'étude a été conduite sur 513 patients qui ont été répartis en deux groupes : un groupe de 337 patients ayant reçu du Veliparib associé à du Carboplatine et du Paclitaxel et un groupe regroupant 172 patients ayant reçu un placebo associé à du Carboplatine et du Paclitaxel.

Les résultats ont montré une médiane de survie sans progression (PFS)⁹ de 14,5 mois pour le groupe Veliparib contre 12,6 mois pour le groupe Placebo. Ce qui a permis de conclure que

⁸ P-gp est un transporteur d'efflux qui diminue l'absorption digestive de certains médicaments, permet d'expulsion du médicament en dehors de la cellule et entraîne l'augmentation de l'élimination rénale.

⁹ La survie sans progression de l'anglais PFS pour *Progression Free Survival* correspond au nombre de jours entre la date à laquelle le participant a été randomisé et la date à laquelle le participant subit une progression radiographique de sa maladie (telle que déterminée par les investigateurs de l'essai clinique), ou jusqu'à la date du décès (toutes causes de mortalité) si la progression de la maladie est non atteinte. (38)

l'utilisation du Veliparib avec un doublet de platine puis en monothérapie après arrêt du doublet a amélioré d'une manière significative et durable la survie sans progression chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé associé à une mutation germinale BRCA.

Nous pouvons toutefois noter la présence d'évènements indésirables graves chez 115 patients dans le groupe du Veliparib ce qui représente environ 34% des patients contre 49 patients dans le groupe placebo, c'est-à-dire chez 28% des patients. (38,39)

Une étude de phase III a également évalué la place du Veliparib en association toujours avec le Carboplatine et le Paclitaxel dans le traitement d'entretien du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade de stade III ou IV.

Au cours de cette étude, 1140 patients ont été randomisés en 3 groupes ayant chacun reçu un traitement initial de 6 cycles suivi d'un traitement d'entretien durant 30 cycles. Un groupe a reçu une chimiothérapie combinée à un placebo suivi d'un traitement d'entretien par placebo. Un autre une chimiothérapie associée au Veliparib suivi d'un traitement d'entretien par placebo. Un dernier a reçu une chimiothérapie associée au Veliparib qui a été maintenu en traitement d'entretien. Cette étude a été menée dans une population hétérogène, ainsi trois cohortes ont été identifiées : une cohorte avec mutation BRCA, une cohorte présentant un déficit en recombinaison homologue (comprenant la cohorte avec mutation BRCA) ainsi que la population en intention de traiter reprenant les deux précédentes. Les résultats de cet essai ont montré que dans toutes les populations identifiées, le schéma thérapeutique avec une chimiothérapie d'induction (avec Paclitaxel et Carboplatine) associée au Veliparib suivie d'un traitement d'entretien avec ce dernier a conduit à une survie sans progression (PFS) significativement plus longue qu'avec une chimiothérapie d'induction seule. (40,41)

Le **Fluzoparib**, fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase III visant à démontrer l'efficacité de celui-ci versus un placebo dans le traitement d'entretien d'un cancer de l'ovaire récurrent ayant obtenu une réponse complète ou partielle après une chimiothérapie à base de platine. (42)

De même, une étude de phase III est en cours sur l'efficacité du Fluzoparib en tant que traitement chez des patients présentant une mutation germinale BRCA et des métastases mammaires HER2-. (43)

D. Indications et posologies (Vidal-Thériaque)

L'**Olaparib** est indiqué :

- En monothérapie, pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'**ovaire**, des **trompes de Fallope** ou **péritonéal primitif** ayant une mutation germinale ou somatique des gènes BRCA1 et 2 et étant en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.
- En monothérapie, pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'**ovaire**, des **trompes de Fallope** ou **péritonéal primitif**, récidivant et sensible au platine et étant en réponse partielle ou complète à une chimiothérapie à base de platine.
- En association au bévacizumab : pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'**ovaire**, des **trompes de Fallope** ou **péritonéal primitif** et étant en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue, défini par une mutation des gènes BRCA 1 et 2 et/ou une instabilité génomique.
- En monothérapie : pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du **sein** localement avancé ou métastatique HER2- et présentant une mutation germinale des gènes BRCA 1 et 2 et précédemment traités au stade (néo)adjuvant ou métastatique (sauf si non éligibilité) par une anthracycline et un taxane. Pour les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux positifs, la condition est de présenter une progression pendant ou après l'hormonothérapie antérieure ou ne pas y être éligible.

L'Olaparib possède aussi des indications dans les cancers du pancréas et de la prostate que nous ne détaillerons pas.

Depuis mars 2022 et dans le cadre d'une **autorisation d'accès précoce**¹⁰ (APP), l'Olaparib est désormais indiqué en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement

¹⁰ L'AAP est un dispositif dérogatoire exceptionnel permettant l'utilisation et la prise en charge d'un médicament avant son remboursement par l'assurance maladie dans le cadre du droit commun. Pour cela le traitement doit remplir les conditions suivantes : ne pas bénéficier d'AMM et dont l'efficacité et la sécurité de celui-ci sont fortement présumés au vu des résultats d'essais thérapeutiques ; être indiqué pour une maladie grave, rare et invalidante ; où il n'existe pas de traitement approprié ; dont la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ; être un médicament présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. (44)

adjuvant des patients adultes atteintes d'un **cancer du sein précoce** à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA 1 et 2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

La posologie de l'Olaparib est de deux doses de 150 mg (soit 300 mg) deux fois par jour. La posologie quotidienne recommandée s'élève donc à 600 mg par jour.

Cette posologie peut être réduite en cas de survenue d'effets indésirables, lors d'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou chez l'insuffisant rénal.

La poursuite du traitement sera effectuée jusqu'à progression radiologique de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans de traitement en l'absence de progression radiologique de la maladie (cette durée peut cependant être prolongée selon l'avis du médecin traitant).

Le **Rucaparib** est indiqué :

- En monothérapie, pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la **trompe de Fallope** ou **péritonéal primitif**, de haut grade, récidivant, sensible au platine, et étant en réponse partielle ou complète à une chimiothérapie à base de platine.

En août 2022, il y a eu, suite à l'analyse finale des données de l'étude de phase 3 (ARIEL 4), une restriction d'indication pour le Rubraca. Celui-ci **n'est plus indiqué** en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif, ayant une mutation germinale et/ou somatique du gène BRCA, précédemment traitées avec deux lignes ou plus de chimiothérapie à base de platine et ne pouvant pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine ; en raison d'un effet négatif en termes de survie globale par rapport au traitement par chimiothérapie pour cette indication.

La posologie du Rucaparib est de 600 mg deux fois par jour, à prendre à 12 heures d'intervalle. La posologie quotidienne recommandée s'élève donc à 1200 mg. Cette posologie pourra être maintenue en l'absence de progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable.

Cette posologie pourra être diminuée en cas d'apparition d'effets indésirables.

Le **Niraparib** est indiqué :

- En monothérapie, pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'**ovaire**, des **trompes de Fallope** ou **péritonéal primitif**, étant en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Dans ce cas la posologie quotidienne recommandée du Niraparib est de deux fois 100 mg (soit 200 mg) en une seule prise. Cette posologie peut être augmentée à 300 mg pour les patientes ayant un poids supérieur ou égal à 77 kg et une numération plaquettaire physiologique supérieure ou égale à 150 000/ μ L.

- En monothérapie, pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'**ovaire**, des **trompes de Fallope** ou **péritonéal primitif**, sensible au platine et récidivant, étant en réponse partielle ou complète à une chimiothérapie à base de platine.

Dans le cas d'un cancer récidivant la posologie quotidienne recommandée est de trois fois 100 mg (soit 300 mg) en une seule prise. Cette posologie devra être maintenue jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité.

Une diminution des posologies pourra être décidée en cas d'effets indésirables récurrents. Autrement une interruption de traitement sera préférée avec une reprise à la même dose. La posologie pourra être diminuée cependant chez des patientes de faible poids corporel.

Le **Talazoparib** est indiqué :

- En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du **sein** localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales des gènes BRCA1 et 2, ayant précédemment reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique (sauf si non éligibilité). Pour les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH), la condition est qu'ils doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou ne pas y être éligible.

La posologie quotidienne du Talazoparib est de 1 mg en une prise. Cette posologie devra être maintenue jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité. Celle-ci pourra être diminuée en cas de toxicité. (45,46)

E. Place des inhibiteurs de PARP dans la stratégie thérapeutique des cancers gynécologiques

La prise en charge d'un cancer, comme expliqué précédemment, est patient-dépendante et varie selon de nombreux facteurs. Celle-ci sera discutée au cours d'une RCP.

L'arrivée du premier inhibiteur de PARP sur le marché en 2014 a permis de compléter la prise en charge des patientes atteintes de cancers gynécologiques.

1. Cancer du sein

Les deux inhibiteurs de PARP indiqués dans le cancer du sein sont l'Olaparib et le Talazoparib. Ces derniers possèdent la même AMM, ils sont utilisés en monothérapie pour des cancers localement avancés ou métastatiques ne présentant pas de surexpression du gène HER2 (**HER2 -**) et ayant des mutations germinales de BRCA 1 et 2. L'AMM indique que les patients doivent avoir été traités par une anthracycline et ou un taxane hormis en cas de non éligibilité. Les patients touchés par un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH +) doivent avoir été traités par hormonothérapie sauf s'ils n'y étaient pas éligibles.

Dans ces conditions précises, la Haute Autorité de Santé (HAS) définit les inhibiteurs de PARP comme une alternative aux monochimiothérapies recommandées en 1^{ère} ligne ou plus. (47)

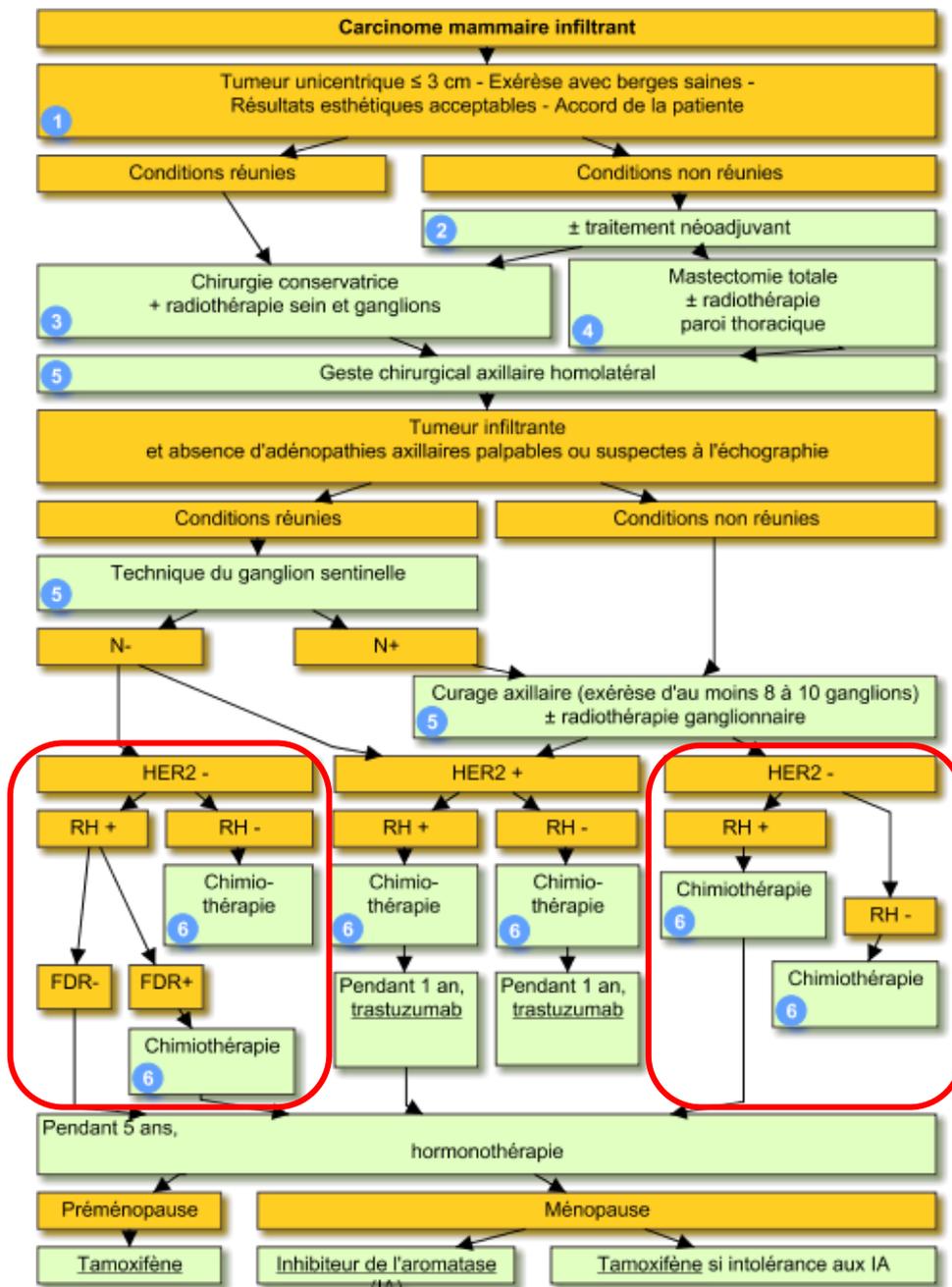


Figure 16 : Arbre décisionnel de prise en charge du carcinome mammaire infiltrant (47)

La chimiothérapie de 1^{ère} intention est effectuée 3 à 6 semaines après la chirurgie. Elle correspond dans la majorité des cas à 6 à 8 cures d’anthracycline et de taxane effectuées de manière séquentielle. Chaque cure est espacée de 21 jours.

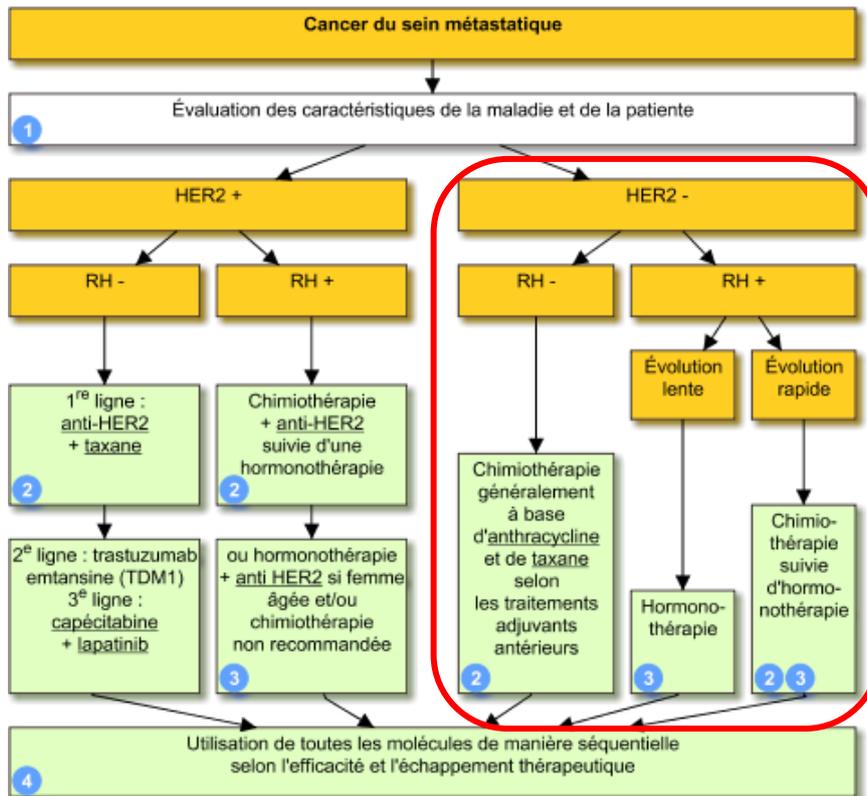


Figure 17 : Arbre décisionnel de prise en charge du cancer du sein métastatique (47)

Depuis mars 2022, l'Olaparib est également indiqué dans la prise en charge de certains cancers du sein précoces en monothérapie ou en association à une hormonothérapie :

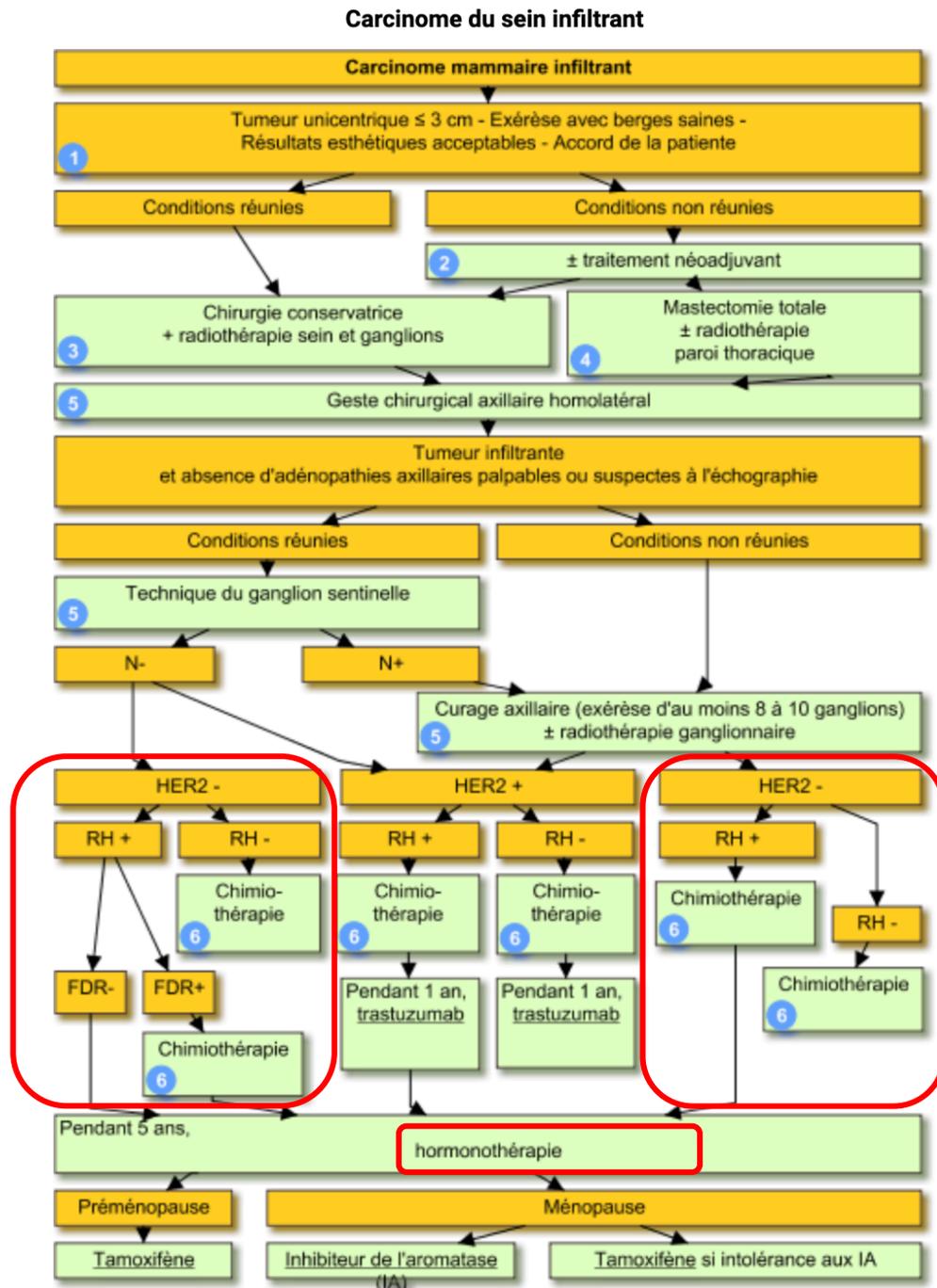


Figure 18 : Arbre décisionnel de prise en charge du cancer du sein infiltrant (47)

2. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs

Les inhibiteurs de PARP indiqués dans la prise en charge des cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs sont le Niraparib, l'Olaparib et le Rucaparib. Ils concernent uniquement

la prise en charge des cancers de haut grade (FIGO¹¹ III et IV) et ayant déjà eu recours à une chimiothérapie à base de platine.

L'Olaparib est le seul des trois dont l'indication peut être conditionnée par la présence de mutation au niveau des gènes BRCA 1 et 2. De même il est le seul qui n'est pas uniquement utilisé en monothérapie mais aussi en association au bévacizumab.

La chimiothérapie de 1^{ère} intention recommandée est un sel de platine (de manière préférentielle le carboplatine) associé au paclitaxel à J1, toutes les 3 semaines. Une alternative à ce schéma peut être une association de carboplatine et de paclitaxel, plus faiblement dosés à J1, J8 et J15, toutes les 3 semaines pour limiter les effets indésirables (alopécie et toxicité neurologique).

Cette chimiothérapie périopératoire (néoadjuvante¹² ou adjuvante¹³) sera maintenue pendant une durée d'au moins 6 cycles et jusqu'à 9 cycles. La chimiothérapie adjuvante devra débuter moins de 6 semaines après la chirurgie.

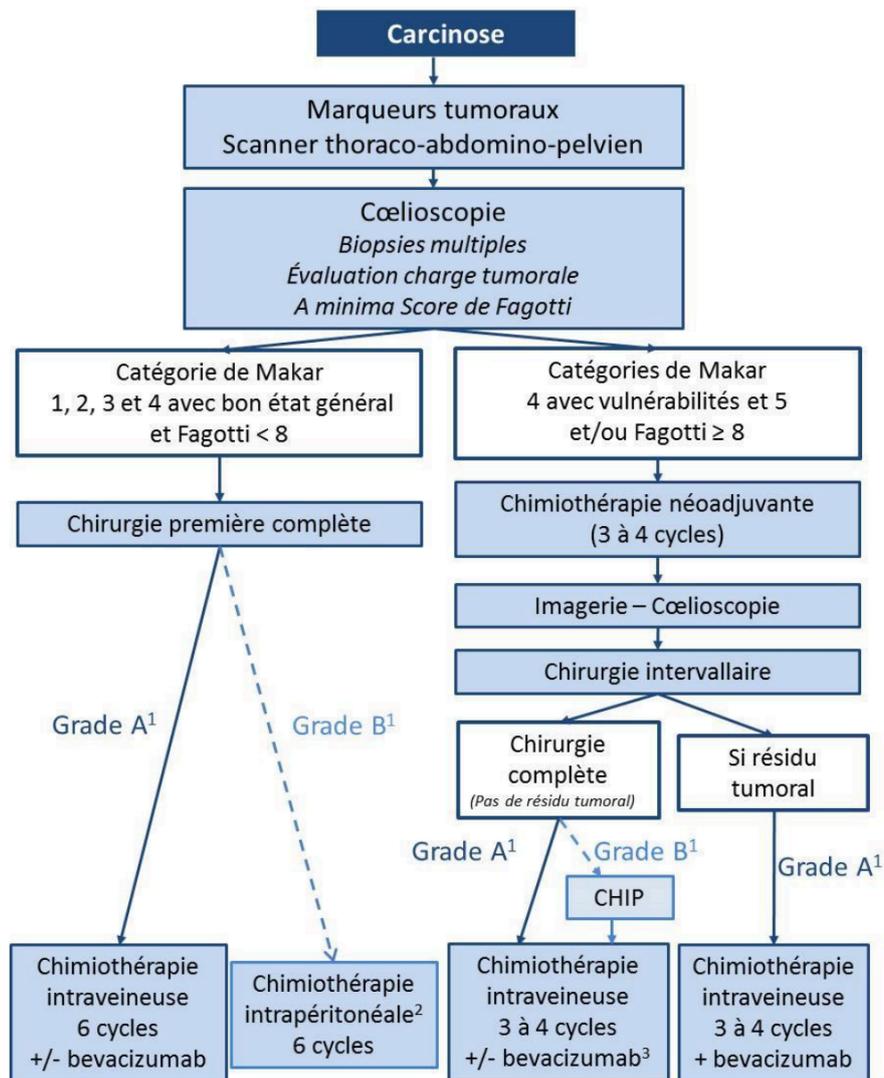
Un traitement anti-angiogénique par bévacizumab pourra être utilisé en association avec la chimiothérapie adjuvante puis maintenu jusqu'à 15 mois (en l'absence de progression de la maladie ou toxicité inacceptable).

Le traitement par inhibiteur de PARP quant à lui devra commencer au plus tard 8 semaines après la dernière dose de chimiothérapie à base de platine et pourra être maintenu jusqu'à 2 ans (en l'absence de progression radiologique du cancer ou toxicité inacceptable). Au bout de ces 2 années de traitement, le médecin traitant pourra prolonger celui-ci s'il estime le bénéfice favorable. (48)

¹¹ FIGO (pour Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) est un système de classification des cancers gynécologiques réalisé par cette dernière.

¹² La chimiothérapie néoadjuvante précède le traitement principal (ici la chirurgie) dans le but de réduire la taille de la tumeur (2)

¹³ La chimiothérapie adjuvante succède et complète le traitement principal (ici la chirurgie) afin de prévenir le risque de récurrence locale ou de métastases (2)



¹ Grade des recommandations
² Toxicité voie IP > voie IV
³ Voir texte des recommandations, page 269

Figure 19 : Arbre décisionnel de prise en charge des cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO III) (48)

De manière très synthétique les catégories de Makar et le score de Fagotti sont deux paramètres permettant de classer les cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs.

Les différentes catégories de Makar sont définies selon la localisation de la tumeur, la présence ou l'absence d'ascite ainsi que la quantité, et la nécessité ou pas d'une ou plusieurs résections digestives. Le score de Fagotti plus complexe est calculé selon 7 paramètres.

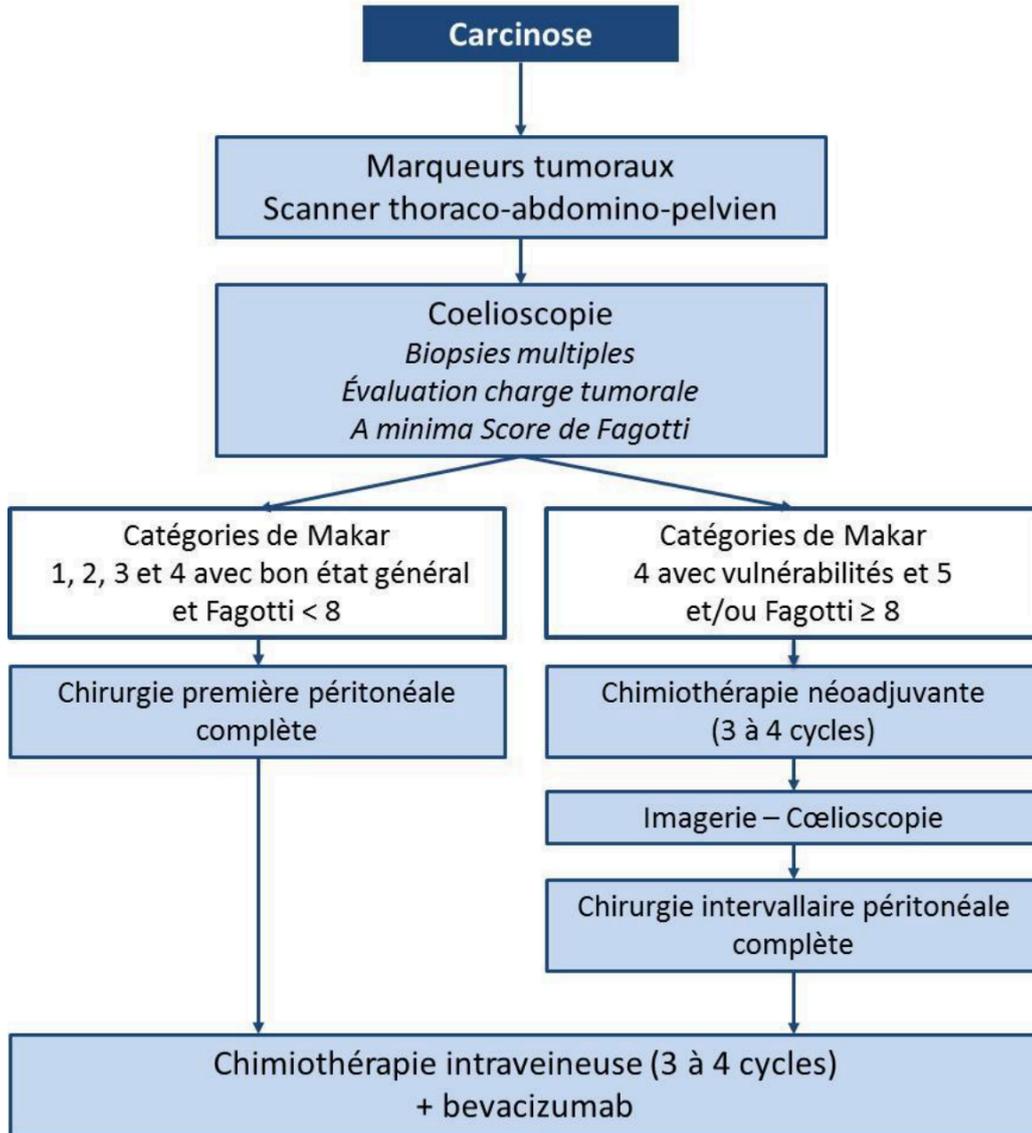


Figure 20 : Arbre décisionnel de prise en charge des cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV) (48)

3. Oncogénétique

C'est la présence d'une mutation au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2 qui conditionne (sauf certains cas) la prescription d'un traitement inhibiteur de PARP. L'INCa a publié des préconisations pour définir le parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP.

La recherche des mutations BRCA 1 et 2 est recommandée dès le diagnostic. (48,49)

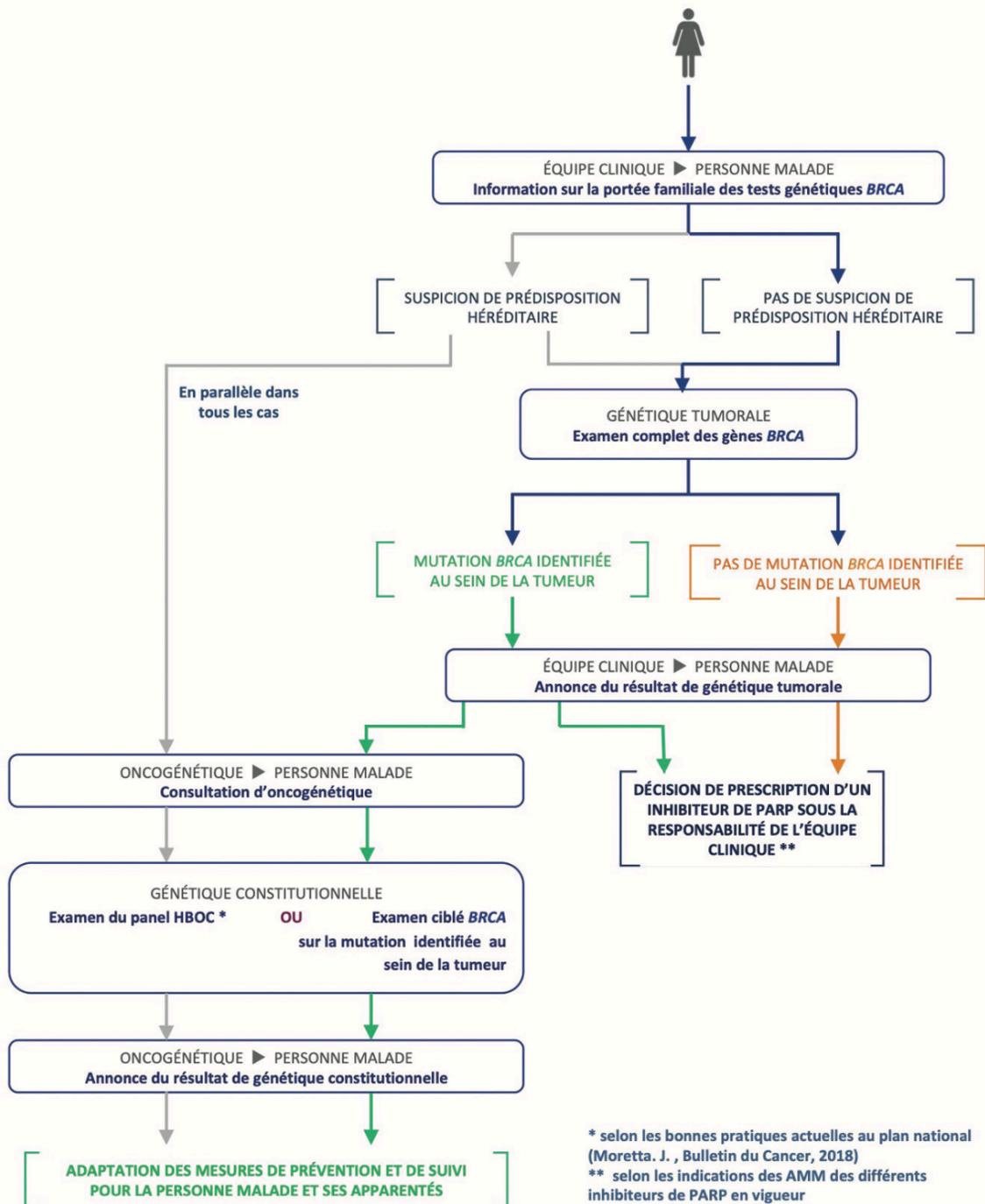


Figure 21 : Description du parcours d'oncogénétique en vue d'un traitement par inhibiteurs de PARP dans le cas d'une mutation BRCA constitutionnelle et/ou tumorale (49)

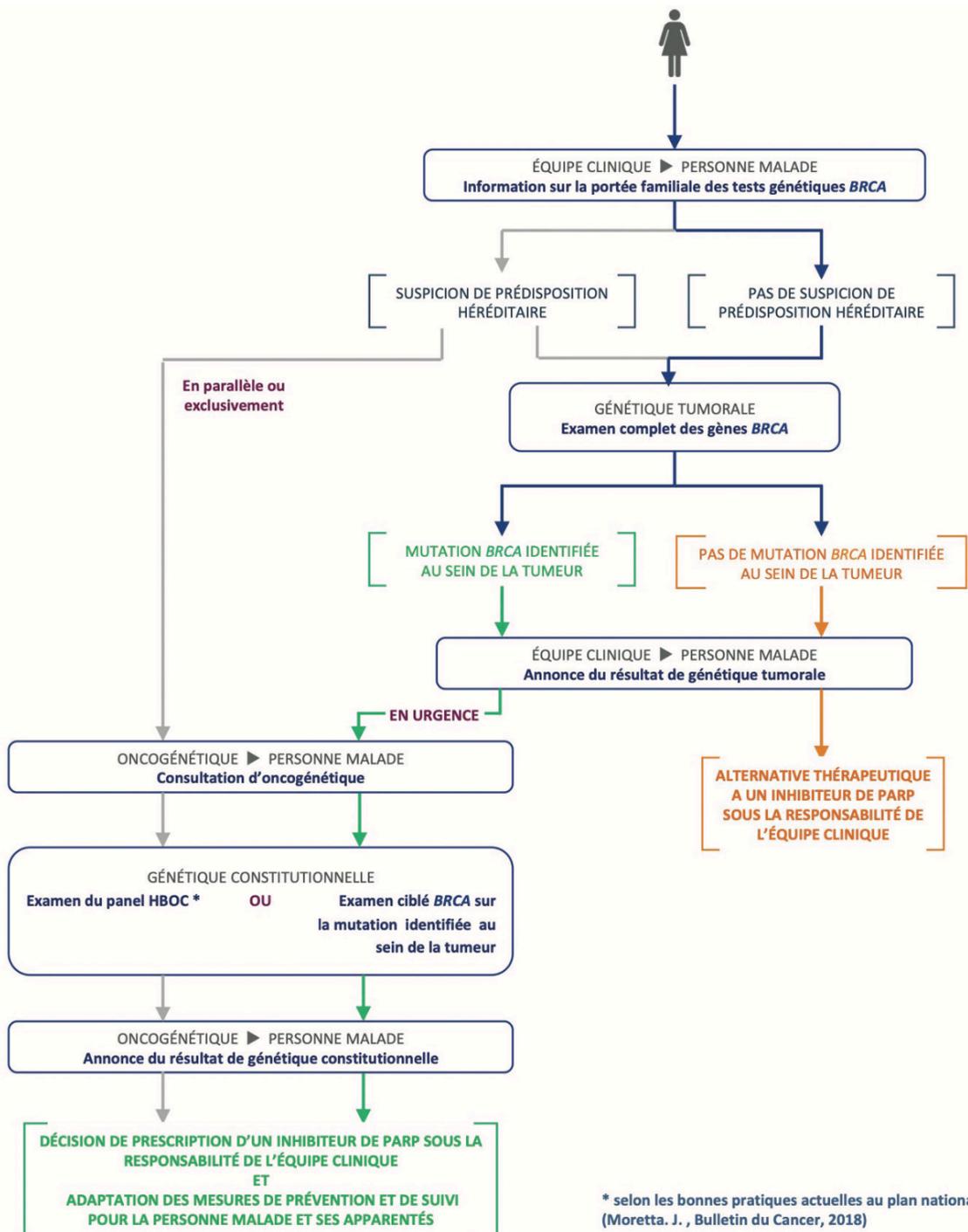


Figure 22 : Description du parcours d'oncogénétique en vue d'un traitement par inhibiteurs de PARP dans le cas d'une mutation BRCA constitutionnelle (49)

La génétique constitutionnelle sert à déterminer si la mutation identifiée au sein de la tumeur (grâce à la génétique tumorale) est retrouvée sur le plan constitutionnel. Les résultats des tests de génétique constitutionnelle n'impliquent plus uniquement le patient mais peuvent avoir des répercussions familiales. À l'issue du résultat de génétique constitutionnelle, des mesures de prévention et de suivi peuvent être proposées au malade ainsi qu'à ses apparentés.

Cette prise en charge tant à évoluer avec l'avancée des inhibiteurs de PARP dans la stratégie thérapeutique, notamment depuis mars 2022 avec l'APP de Olaparib qui se place désormais comme traitement adjuvant dans certains cancers du sein précoces et dont la prescription est conditionnée par la présence de mutations de BRCA. Cela va conduire à une augmentation importante du nombre de patientes éligibles à ce traitement. Par conséquent le nombre de tests de recherche de ces mutations va croître, imposant une possible modification de l'organisation du parcours d'oncogénétique actuel.

F. Effets indésirables

1. Classification NCI CTCAE

Pour grader les effets indésirables des chimiothérapies et ainsi adapter leur prise en charge, la classification CTCAE (pour *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) est utilisée. Cette classification établie par le NCI (National Cancer Institute) aux États-Unis permet de répartir les effets indésirables en 5 grades fonction de leur sévérité :

- **Grade 1** : Effet indésirable asymptomatique ou avec des symptômes légers, dont le diagnostic a lieu suite à l'examen clinique uniquement ou ne nécessitant pas de traitement.
- **Grade 2** : Effet indésirable modéré, local ou non-invasif, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. Il nécessite un traitement minimal.
- **Grade 3** : Effet indésirable sévère ou médicalement significatif, ne mettant pas en jeu le pronostic vital de manière immédiate. Effet indésirable invalidant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; à l'origine d'une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation.
- **Grade 4** : Effet indésirable avec mise en jeu du pronostic vital. Il nécessite une prise en charge en urgence.
- **Grade 5** : Décès lié à l'effet indésirable.

La totalité des critères énumérés pour chaque grade n'est pas nécessaire pour le qualifier comme tel.

La gestion des effets indésirables est un élément important dans la prise en charge du patient sous anticancéreux, du fait de leur fréquence qui s'avère être élevée et de leurs conséquences qui peuvent être dramatiques.

Une non prise en considération de ces effets indésirables peut constituer une réelle perte de chance pour le patient, conséquence d'un arrêt ou d'un non-observance de son traitement. Comme évoqué au-dessus, certains effets indésirables peuvent mettre en jeu le pronostic vital et conduire au décès. (3,50)

2. Effets indésirables communs

EI très fréquents et fréquents COMMUNS des inhibiteurs de PARP :	
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Diminution de l'appétit (<i>sauf Niraparib</i>)
Affections respiratoires, thoraciques :	Dyspnée (<i>Olaparib, Rucaparib</i>)
Affections du système nerveux :	Vertiges Céphalées (<i>sauf Rucaparib</i>) Dysgueusie
Affections gastro-intestinales :	Vomissements Diarrhée Nausées Dyspepsie Douleurs abdominales Stomatite (<i>sauf Rucaparib</i>)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Fatigue Asthénie (<i>Olaparib, Niraparib</i>)
Affections hématologiques et du système lymphatique :	Anémie Neutropénie Thrombopénie Leucopénie Lymphopénie (<i>sauf Niraparib</i>)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Éruption cutanée (<i>sauf Talazoparib</i>) Photosensibilité (<i>Rucaparib, Niraparib</i>)

3. Effets indésirables spécifiques

EI très fréquents et fréquents SPÉCIFIQUES des inhibiteurs de PARP :			
Olaparib : Lynparza ®	Rucaparib : Rubraca ®	Niraparib : Zejula ®	Talazoparib : Talzenna ®
Créatinine sanguine augmentée	Syndrome myélodysplasique Leucémie aiguë myéloïde Élévation de la créatinine sanguine Hypercholestérolémie Déshydratation Pyrexie Neutropénie fébrile Éruption maculopapuleuse	Infection des voies urinaires Bronchite Conjonctivite Constipation Bouche sèche Distension abdominale Œdèmes périphériques Insomnie Anxiété Dépression	Alopécie

	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire Érythème Hypersensibilité Élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	Palpitations Tachycardie Hypertension Dorsalgie Arthralgie Myalgies GGT, ASAT/ALAT, créatinine sanguine, phosphatase alcaline sanguine : augmentées Poids diminué	
--	--	---	--

Un **effet indésirable grave** (EIG) est défini comme un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (3)

- Parmi les effets indésirables peu fréquents ou rares, mais graves, on peut citer : Syndrome myélodysplasique / Leucémie aiguë myéloïde, hypersensibilité, angioœdème pour l'Olaparib,
- Syndrome myélodysplasique / Leucémie aiguë myéloïde, pancytopenie, neutropénie fébrile, hypersensibilité, crise hypertensive, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, pneumopathie inflammatoire pour le Niraparib.

G. Interactions médicamenteuses et autres

Les patients sous traitement anticancéreux sont dans leur très grande majorité des patients polymédiqués.

À leur traitement anticancéreux s'ajoutent des traitements de support, liés notamment à la prise en charge des effets indésirables de ce dernier, des traitements des comorbidités mais aussi l'automédication. Toutes ces thérapeutiques peuvent interagir ensemble.

Une interaction médicamenteuse est la modification de l'effet d'un médicament par l'administration d'un autre médicament. Elle peut être de 3 types :

- Antagonisme : le médicament associé va diminuer l'effet du premier médicament
- Potentialisation : le médicament associé va augmenter l'effet du premier médicament ou ses effets indésirables

- Synergie : l'association de deux médicaments différents permet d'augmenter l'efficacité thérapeutique

Ces interactions peuvent être d'origine **pharmacocinétique**, dans ce cas elles retentissent sur le devenir du médicament dans l'organisme : c'est-à-dire au niveau de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ; ou d'origine **pharmacodynamique**, dans ce cas elles ont lieu au niveau des sites d'action des médicaments.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique sont prépondérantes. Parmi elles on retrouve :

- Au niveau de la phase d'absorption : la formation de complexes insolubles mal absorbés, l'adsorption sur une surface inerte, la modification du pH gastrique.
- Au niveau de la phase de distribution : l'interaction avec la glycoprotéine P, l'interaction avec les protéines plasmatiques.
- Au niveau de la phase de métabolisation : l'induction ou l'inhibition des cytochromes CYP450. Ces cytochromes sont des enzymes intervenant dans le métabolisme de substances endogènes ou exogènes. Il existe différents isoformes : CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4.

Beaucoup de médicaments anticancéreux interagissent avec les cytochromes ou sont substrats. L'induction enzymatique par un médicament est progressive, elle apparaît en 10 à 15 jours et peut diminuer l'activité du médicament substrat, elle est souvent peu spécifique d'un seul cytochrome. L'inhibition quant à elle est spécifique d'un seul cytochrome, elle est à contrario rapide et peut augmenter l'activité du médicament substrat.

- Au niveau de la phase d'élimination : augmentation de la réabsorption rénale.

Les interactions pharmacocinétiques sont préjudiciables dès lors qu'elles modifient la concentration plasmatique en anticancéreux en dehors de sa marge thérapeutique.

Les conséquences peuvent être : une diminution de l'efficacité du traitement qui constitue une perte de chance pour le patient ou bien une augmentation de la toxicité de ce dernier pouvant mener jusqu'au décès du patient. (3,50)

1. Olaparib

Au niveau pharmacodynamique : l'association de l'Olaparib avec d'autres médicaments anticancéreux peut être à l'origine d'une potentialisation et d'une prolongation de la toxicité myélosuppressive.

Au niveau pharmacocinétique :

L'Olaparib est un **substrat** des isoenzymes **CYP3A4/5** des cytochromes CYP450, qui sont responsables de sa clairance métabolique. C'est une voie métabolique principale.

Par conséquent il va avoir une interaction majeure avec les **inhibiteurs** puissants et modérés du **CYP3A4** responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques en Olaparib. On retrouve des :

- Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, vérapamil, diltiazem
- Antibiotiques macrolides : érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine
- Antifongiques azolés : itraconazole, fluconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole, miconazole
- Antirétroviraux inhibiteurs de protéases (+/- boostés par ritonavir) : indinavir, lopinavir, saquinavir, télapavir, nelfinavir, bocéprevir, darunavir, fosamprenavir, amprénavir, atazanavir, tipranavir, cobicistat
- Anticancéreux : bicalutamide, imatinib, lapatinib, nilotinib
- Antiépileptique : acide valproïque
- Antisécrétoire gastrique : cimétidine

La conduite à tenir est de ne pas les associer à l'anticancéreux ou en fonction du rapport bénéfice-risque, de réduire les doses d'Olaparib.

Ces molécules interagissant avec les cytochromes ne sont pas uniquement des médicaments, on en retrouve également dans l'alimentation et la phytothérapie. Le pamplemousse qu'il soit consommé en jus ou en fruit est lui aussi un puissant inhibiteur des cytochromes CYP3A4, au même titre que : l'orange amère, le pomélo, le curcuma et l'ail (qui sont aussi inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A5), le gingembre, les échinacées, le fenugrec, la levure de riz rouge.

Il faut tout de même à ce niveau-là prendre en compte que le niveau d'interaction dépendra de l'exposition. Il faudra évaluer alors le risque en prenant en compte la quantité consommée et la

fréquence. Le risque est supérieur lorsque la supplémentation dépasse l'usage culinaire quotidien, c'est-à-dire avec l'utilisation de compléments alimentaires.

Conséquence aussi du fait que l'Olaparib soit substrat enzymatique, il va y avoir une interaction avec les **inducteurs** puissants et modérés du **CYP3A4**, à l'origine d'une diminution possible des concentrations plasmatiques en anticancéreux. Il y a des :

- Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone
- Antiémétiques : apripitant
- Antihypertenseur pour l'hypertension artérielle pulmonaire : bosentan
- Antirétroviraux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : efavirenz, etravirine, nevirapine
- Antituberculeux : rifabutine, rifampicine, rifapentine
- Antifongiques : griséofulvine
- Psychoanaleptique : modafinil
- Corticostéroïdes : dexaméthasone

En phytothérapie on retrouve : le millepertuis qui est un puissant inducteur des isoformes CYP 3A4 et 5.

Tout comme avec les inhibiteurs enzymatiques, la conduite à tenir est à évaluer en fonction du rapport bénéfice risque et de l'exposition.

En plus d'être substrat majeur des CYP 3A4/5, l'Olaparib agit comme un **inhibiteur modéré** sur les substrats de ces isoformes.

Ainsi il va y avoir un risque d'interaction avec les substrats, l'Olaparib pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces derniers et ainsi majorer leurs effets indésirables. Il faudra être davantage vigilant avec les **substrats** des **CYP 3A4** à marge thérapeutique étroite.

On retrouve : la simvastatine, la ciclosporine, les alcaloïdes de l'ergot de seigle, le fentanyl, le pimozide, le sirolimus, le tacrolimus, la quétiapine.

Pour les patients traités avec ces médicaments (associés à l'olaparib) une surveillance clinique appropriée est recommandée.

L'Olaparib serait aussi un **inducteur** du transport d'efflux **P-gp**, et des isoformes CYP2C9 et CYP2C19, la conséquence est qu'il pourrait réduire l'exposition aux substrats de ces enzymes du métabolisme et de cette protéine de transport en cas d'administrations associées.

Ainsi il existe un risque potentiel avec certains contraceptifs oraux.

Des études *in vitro* ont montré que l'Olaparib serait en plus un **inhibiteur** de **P-gp**. Ainsi il y a un risque d'interaction avec les **substrats** de **P-gp** que sont certains :

- Anticancéreux : taxanes, inhibiteurs topoisomérase I (topotecan, Irinotécan, étoposide), vinca-alcaloïdes, anthracyclines, inhibiteurs tyrosine kinase (imatinib)
- Antigoutteux : colchicine
- Anti-infectieux : macrolides (érythromycine, azithromycine), fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine), tétracyclines, rifampicine
- Médicaments utilisés en cardiologie : bêtabloquants (acébutolol, céliprolol), statines (atorvastatine, simvastatine, pravastatine), digoxine, losartan, dabigatran
- Antiviraux : indinavir, amprénavir, lopinavir, zidovudine
- Opioides : méthadone, morphine
- Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- Hormones : dexaméthasone, estradiol, hydrocortisone, prednisolone
- Antiépileptiques : phénytoïne, phénobarbital
- Anti sécrétoires gastriques : cimétidine, ranitidine
- Antiémétiques : dompéridone, ondansétron (3,45,51–53)

2. Rucaparib

Au niveau pharmacocinétique :

Des études *in vitro*, non réellement confirmées *in vivo*, ont montré que le Rucaparib pourrait être métabolisé (et donc **substrat**) par les isoformes des cytochromes CYP2D6, de manière moindre avec les CYP1A2 et CYP3A4.

De la même manière qu'avec l'Olaparib il y a un risque d'interaction avec les inhibiteurs et les inducteurs de ces derniers.

Comme **inhibiteurs** puissants des **CYP2D6**, nous retrouvons des :

- Antiarythmiques : amiodarone, flécaïnide, propafénone

- Antidépresseurs : bupropion, moclobémide, venlafaxine, inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine)
- AINS : célécoxib
- Antiparasitaires : quinine, quinidine
- Antisécrétoires gastriques : cimétidine
- Antiparathyroïdien : cinacalcet
- Antihistaminiques H1 : diphénhydramine
- Uricosurique : fébuxostat
- Neuroleptique : chlorpromazine, lévomepromazine, butyrophénone (halopéridol)
- Anticancéreux : imatinib
- Antiépileptique : stiripentol
- Anti-infectieux : antibiotiques macrolides (télithromycine, érythromycine), terbinafine, chloroquine

Cependant contrairement à d'autres isoformes, le CYP2D6 n'est pas inductible par des composés exogènes.

Comme **inhibiteurs** puissants des **CYP1A2** nous retrouvons des :

- Antisécrétoires gastriques : cimétidine
- Anti-infectieux : antibiotiques fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, énoxacine, ofloxacine, péfloxacine) et macrolides, triclabendazole
- Antidépresseurs : fluvoxamine
- Antiépileptiques : stiripentol

Comme **inducteurs** des **CYP1A2**, nous retrouvons le tabac.

Cf partie précédente pour les inhibiteurs et inducteurs des isoformes CYP3A4.

D'autres études *in vitro* ont révélé que le Rucaparib était **substrat** de la **P-gp** et de la **BRCP**¹⁴. Ainsi le risque d'interaction avec les inducteurs et inhibiteurs de ces derniers est présent.

¹⁴ [BRCP \(pour protéine de résistance au cancer du sein\) est un transporteur d'efflux intestinal jouant un rôle important dans la pharmacocinétique des médicaments.](#)

Comme **inhibiteurs** de la **P-gp** il y a certains :

- Anticancéreux : tamoxifène, inhibiteurs de topoisomérase I (étoposide), vinca-alcaloïdes
- Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- Antirétroviraux inhibiteurs de protéases (IP) : indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir
- Médicaments utilisés en cardiologie : bêtabloquants (acébutolol, céliprolol), statines (atorvastatine), digoxine, antiarythmiques (vérapamil, amiodarone, quinidine, propafénone)
- Anti-infectieux : antibiotiques macrolides (érythromycine, clarithromycine), antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole)
- Opioïdes : lopéramide, méthadone, morphine
- Antidépresseurs : fluoxétine, paroxétine, sertraline, duloxétine
- Inhibiteurs de la pompe à protons : lansoprazole, ésoméprazole, pantoprazole, oméprazole
- Le pamplemousse, le pomélo, le thé,

Comme **inducteurs** de la **P-gp**, on retrouve des :

- Antirétroviraux INNTI : efavirenz, névirapine
- Antituberculeux : rifampicine
- Antiépileptique : Carbamazépine
- Le millepertuis

Les médicaments qui **inhibent** la **BRCP** sont :

- Immunosuppresseurs : tacrolimus, sirolimus, ciclosporine
- Antirétroviraux : IP (ritonavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir, amprénavir), INNTI (efavirenz), inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) (abacavir)

Le Rucaparib en plus d'être substrat serait un **inhibiteur** de l'isoforme **CYP1A2** et de manière moindre des isoformes **CYP2C9**, **CYP2C19** et **CYP3A**, de même il inhiberait les transporteurs d'efflux **P-gp** et **BRCP**. Ainsi le Rucaparib pourrait être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats.

Il faudra notamment être vigilants avec les substrats ayant une marge thérapeutique étroite.

Pour l'isoforme du CYP1A2 nous retrouvons : la théophylline et la tizanidine. Pour l'isoforme CYP2C9 il y a la warfarine et la phénytoïne. Pour le CYP2C19 il existerait un risque d'interaction faible avec les inhibiteurs de la pompe à protons ne nécessitant pas d'adaptation posologique. Pour l'isoforme CYP3A il y aurait une interaction avec : l'alfentanil, l'astémizole, le cisapride, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus, le tacrolimus et la terféndine. Pour la BRCP on retrouve comme substrats la rosuvastatine et l'éthynylestradiol mais aucune nécessité d'adapter leurs posologies. Pour la P-gp il y aura notamment la digoxine mais aucune adaptation de dose sera envisagée.

Le Rucaparib est un **inhibiteur** puissant de **MATE-1**¹⁵ et **MATE2-K**¹⁶, modéré de l'**OCT1**¹⁷ et faible de **OCT2**¹⁸. L'inhibition de ces transporteurs serait à l'origine d'une interaction avec la metformine. Cela limiterait en conséquence son élimination au niveau rénal et sa recapture au niveau hépatique.

De même une interaction existerait entre le Rucaparib et un autre anticancéreux : l'irinotécan, substrat de l'UGT1A1¹⁹. Elle serait liée à une augmentation de la concentration plasmatique en métabolite actif (SN38) de celui-ci, corrélée à l'inhibition de l'UGT1A1 par le Rucaparib. Cette interaction concernerait uniquement les patients présentant un phénotype particulier : patients UGT1A1*28 métaboliseurs lents.

En phytothérapie, une interaction notable existe avec les plantes susceptibles de potentialiser la toxicité hépatique du Rucaparib : le cascara, chardon à glu, créosotier, eupatoire perfoliée, germandrée petit-chêne, grande consoude, hofe, impila, kava, cannellier de chine, chardon à glu, jin bu huan, menthe pouliot, palmier de floride, pelargonium, persil, petit houx, polygonum multiflorum, prêle, scutellaire latérflore, thé, tuanqi, tussilage, et la levure de riz rouge. (3,45,52,54,55)

3. Niraparib

¹⁵ [MATE-1 de l'anglais Multidrug And Toxin Extrusion protein 1 est un transporteur d'efflux situé au pôle canaliculaire des hépatocytes.](#)

¹⁶ [MATE2-K de l'anglais Multidrug And Toxin Extrusion 2 est un transporteur d'efflux situé au pôle apical des cellules tubulaires proximales du rein.](#)

¹⁷ [OCT1 est un transporteur d'influx situé majoritairement au niveau hépatique.](#)

¹⁸ [OCT2 est un transporteur d'influx situé majoritairement au niveau rénal.](#)

¹⁹ [UGT1A1 est une enzyme hépatique impliquée dans le processus de glucuroconjugaison.](#)

Au niveau pharmacocinétique :

Le Niraparib serait substrat de certains isoformes de cytochromes tels que les CYP1A2 et CYP3A4. En raison d'un métabolisme oxydatif minime, l'interaction entre les inhibiteurs et les inducteurs de ces enzymes serait non significative.

De même avec les protéines P-gp et BCRP pour lesquelles le Niraparib est un substrat, le risque l'interaction reste faible avec leurs inhibiteurs et inducteurs car ce dernier présente une perméabilité et une biodisponibilité importantes.

Il existe une interaction à prendre en compte bien que faible avec les substrats des CYP3A4. Le Niraparib n'agirait pas comme inhibiteur au niveau hépatique mais il pourrait avoir un rôle dans une inhibition potentielle au niveau intestinal. Par précaution il est recommandé d'être vigilant lors d'une association avec des substances ayant une marge thérapeutique étroite et dont le métabolisme dépend des cytochromes CYP3A4. On retrouve par exemple : la ciclosporine, le tacrolimus, l'alfentanil, l'ergotamine, le pimozide, la quétiapine et l'halofantrine.

De même avec certains transporteurs d'efflux, le Niraparib inhibe de manière minime la P-gp et la BCRP ce qui entraîne l'utilisation avec prudence des substrats de cette dernière, tels que l'irinotécan, la rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine et le méthotrexate.

Idem avec d'autres tels que MATE 1 et 2. Il faudra donc être vigilant avec les substrats de ces transporteurs dont la metformine fait partie. D'autant plus que la metformine subirait un transport d'absorption médié par le transporteur OCT1 lui aussi faiblement inhibé par le Niraparib.

Pour les cytochromes CYP1A2, le Niraparib serait responsable d'une faible induction cette fois. Cela occasionnant par conséquent une certaine vigilance avec les substances ayant une marge thérapeutique étroite et dont le métabolisme dépend de ces derniers, comme la clozapine, la théophylline et le ropinirole.

En matière de phytothérapie, l'utilisation de certaines plantes à des concentrations élevées (supérieures aux concentrations relevant d'un usage culinaire normal) est à prendre en compte. Nous retrouvons les plantes pouvant favoriser l'immunodépression comme l'Olivier. Ainsi que les plantes pouvant favoriser une hypertension telles que : le ginkgo biloba, les oranges de Séville, le ginseng asiatique, le réglisse et le yohimbe. (3,45,52,56)

4. Talazoparib

Au niveau pharmacocinétique :

Le Talazoparib est un **substrat** des transporteurs d'efflux : **P-gp** et **BCRP**. De ce fait il existe un risque d'interaction avec les inhibiteurs et les inducteurs puissants de ces derniers.

Cf liste inhibiteurs et inducteurs P-gp et BCRP vus dans la partie G.2 concernant le risque d'interactions avec le Rucaparib. (3,46,52,57)

H. Contre-indications

Comme contre-indications **absolues** communes aux inhibiteurs de PARP nous retrouvons :

- L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- L'allaitement
- La grossesse, sauf pour le Rucaparib où l'utilisation est seulement déconseillée
- Les nouveau-nés, nourrissons, enfants et jeunes adultes de moins de 18 ans

S'ajoute à cette liste pour le Niraparib :

- Les femmes en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. Pour les 3 autres inhibiteurs de PARP leur utilisation est déconseillée.

Pour tous il est conseillé d'utiliser deux méthodes de contraception efficaces avant de commencer le traitement, pendant et jusqu'à 1 mois après avoir reçu la dernière dose du médicament pour l'Olaparib et le Niraparib, 6 mois pour le Rucaparib et 7 mois pour le Talazoparib. (58)

I. Suivi clinico-biologique

Suivi clinico-biologique des inhibiteurs de PARP :				
	Olaparib : Lynparza ®	Rucaparib : Rubraca ®	Niraparib : Zejula ®	Talazoparib : Talzenna ®
<u>Bilan biologique :</u>	NFS ²⁰ et plaquettes : mensuel	NFS : mensuel Bilan hépatique	NFS, plaquettes : hebdomadaire le premier mois puis mensuel	NFS, plaquettes : avant l'initiation puis mensuel
<u>Surveillance clinique :</u>	Surveillance des symptômes respiratoires : dyspnée, toux, fièvre		Tension artérielle	

III. Accompagnement au comptoir et éducation à la santé

A. Les enjeux

1. Avantages / inconvénients de la voie orale

La thérapie anticancéreuse par voie orale présente de nombreux avantages mais aussi quelques inconvénients.

L'un des avantages premiers pour le patient concerne sa prise en charge qui a lieu en ambulatoire, ce qui permet une amélioration de sa qualité de vie.

Le traitement étant pris par voie orale, il n'y a pas d'abord veineux et donc une diminution du risque infectieux et pas d'hospitalisation. Le patient est traité à son domicile.

En interrogeant les patients suivis en oncologie on s'aperçoit qu'ils préfèrent pour la plupart une thérapeutique à prendre par voie orale, cela apporte un certain confort et une moindre appréhension par rapport aux traitements perfusés. Cette voie d'administration est moins anxiogène et permet de dédramatiser la thérapie anticancéreuse. Il y a aussi une réduction du coût de la prise en charge pour la sécurité sociale.

²⁰ NFS : numération formule sanguine

À la différence des anticancéreux administrés par voie parentérale à l'hôpital, le patient traité en ambulatoire doit acquérir une certaine autonomie. Cela responsabilise le patient qui devient souvent plus impliqué dans son parcours de soins. Dans ce cas précis, l'observance est meilleure.

Cependant parmi ces éléments, certains sont « à double tranchant » car dépendent du profil du patient.

Certains patients peuvent à l'inverse se sentir isolés et moins soutenus. Cette sortie du circuit hospitalier d'oncologie peut être mal vécue par les patients. Au cours d'un entretien pharmaceutique que j'ai réalisé avec une patiente traitée par anticancéreux oral : celle-ci m'a avoué avoir ressenti un sentiment d'abandon.

Elle avait précédemment eu recours à une chimiothérapie par voie injectable. Cette patiente m'a expliqué qu'elle avait pris l'habitude de se rendre à l'hôpital, d'être entourée par des professionnels de santé, que d'être traitée à domicile pouvait générer une certaine anxiété et une peur de tomber dans l'oubli.

Pour un patient suivant sa thérapie anticancéreuse à l'hôpital, le traitement étant perfusé, l'observance du traitement est proche de 100%.

Nous pouvons toutefois nuancer les notions d'observance et d'adhésion thérapeutique.

L'observance peut se définir comme : « la capacité à suivre son traitement tel qu'il est prescrit » cela fait référence au respect de la posologie. C'est un paramètre qui peut évoluer dans le temps en fonction des événements de la vie du patient. Il est donc peu stable.

L'adhésion thérapeutique quant à elle se définit comme : « l'approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie ». Ce paramètre est plus stable dans le temps car il implique une acceptation de sa pathologie par le patient ainsi que la compréhension de l'utilité de mener à bien ses traitements. Le patient qui adhère à ce dernier est capable de concilier avec les événements de sa vie et de limiter leur impact sur le respect de son traitement. C'est un patient motivé à obtenir un résultat thérapeutique.

La nécessité d'une adhésion thérapeutique du patient est primordiale dans le cadre d'un traitement par voie orale, le risque de mauvaise observance étant largement supérieur à un traitement parentéral réalisé à l'hôpital.

Une mauvaise observance constitue une perte de chance pour le patient.

Comme autres inconvénients, il y a le fait que les thérapies anticancéreuses orales possèdent une marge thérapeutique étroite.

La conséquence est qu'il existe un faible intervalle entre une concentration trop faible menant à un échec thérapeutique et une concentration toxique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces thérapies orales sont de plus extrêmement pourvoyeuses d'interactions, aussi bien avec les autres médicaments qu'avec l'alimentation et la phytothérapie ; cela amplifiant les risques que nous venons d'évoquer. La biodisponibilité pouvant être affectée devra être surveillée.

Dans l'imaginaire de nombreux patients, une thérapeutique par voie intraveineuse est synonyme de puissance thérapeutique en comparaison à la voie orale. On remarque une certaine crainte du patient que le traitement fonctionne moins bien, certains peuvent le confondre avec des soins palliatifs.

Ce qui découle aussi de cette idéologie est une minimisation de la toxicité relative à cette voie d'administration.

Si le profil d'effets indésirables est très différent entre les thérapies anticancéreuses orales de type thérapie ciblée et les anticancéreux injectables de type cytotoxique par exemple, la toxicité n'en est pas moindre. De plus, à la différence des patients recevant un traitement perfusé, ces effets indésirables retentissent au domicile du patient qui peut ne pas savoir comment les gérer.

Le patient étant responsable de la prise de son traitement, il existe un risque non négligeable d'erreur lié à la complexité de certains protocoles.

Ces différents constats nous permettent de mesurer l'importance d'un accompagnement pluriprofessionnel du patient traité par anticancéreux oraux. (3,50,59)

2. Quels objectifs pour le patient

Il est fréquent que le traitement anticancéreux ne soit pas le seul médicament pris par le patient, il s'ajoute notamment des médicaments destinés à la prise en charge symptomatique des effets

indésirables inhérents à la thérapie anticancéreuse orale. Le patient est alors souvent amené à prendre plus de cinq médicaments par jour, ce qui est considéré comme le seuil de la polymédication.

Il est de même courant que le patient prenne d'autres traitements prescrits par différents spécialistes dans le cadre d'autres pathologies. Le patient peut aussi avoir recours à l'automédication et aux thérapies complémentaires. Ce contexte est propice aux effets indésirables et aux interactions médicamenteuses et a pour conséquence une augmentation du risque d'inobservance pouvant entraîner une perte de chance considérable pour lui.

L'objectif premier pour notre patient est donc de sécuriser sa prise en charge en optimisant l'efficacité de son traitement anticancéreux tout en limitant le risque iatrogénique.

Pour cela il faudra qu'il acquière des compétences et des connaissances transmises par l'ensemble de l'équipe de soin. (18)

B. Les dispositifs mis en œuvre

Comme évoqué dans la partie I, l'accompagnement du patient sous thérapie anticancéreuse orale par le pharmacien d'officine est un élément majeur de son parcours de soins. Cet accompagnement est au cœur de nos nouvelles missions.

La loi Hôpital Patient Santé Territoire, promulguée en 2009, évoquait déjà les prémices de ces nouvelles missions qui ont profondément modifié notre métier, notamment en assignant au pharmacien un rôle dans l'éducation thérapeutique du patient. De cette loi découle également l'apparition du statut de pharmacien correspondant.

Ce statut apporte au pharmacien, dans certaines conditions bien définies, la possibilité de renouveler un traitement chronique et d'en adapter la posologie. Cela permet de créer un lien ville-hôpital en renforçant le lien avec les autres professionnels de santé.

Ce dispositif peut être mis en place si le pharmacien d'officine participe à l'exercice coordonné des soins au sein de différentes structures.

L'exercice coordonné correspond à un mode d'exercice basé sur la coordination pluriprofessionnelle dans le domaine de la santé. Il permet d'améliorer la prise en charge médicale du patient en s'appuyant sur les différentes compétences apportées par chaque membre.

On retrouve : des pharmaciens, des médecins généralistes et d'autres spécialités, des sage-femmes, des chirurgiens-dentistes, des infirmiers, des masseurs-kinésithérapeutes, des ergothérapeutes etc.

La diversité des professions au sein du dispositif permet en l'occurrence d'accumuler les points de vue et compétences, ce qui permet de renforcer la pertinence de la prise en charge.

Les différentes structures assignées à ce mode d'exercice sont les équipes de soins primaires ou secondaires (ESP, ESS), les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS), et les centres ou maisons de santé.

Le patient peut désigner son pharmacien correspondant auprès de l'assurance maladie dès lors que ce dernier participe au même exercice coordonné que son médecin traitant et que son officine détient des locaux possédant une isolation phonique et visuelle.

Concernant la prescription, elle doit comporter la mention autorisant le renouvellement par le pharmacien correspondant et sa durée dans sa totalité ne peut excéder 12 mois. (60–62)

Dans les années qui ont suivi de nouvelles missions sont entrées en vigueur, particulièrement avec les différents avenants de la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. L'objectif est de valoriser la qualité de l'exercice officinal et les missions de conseil et d'accompagnement du pharmacien, ainsi que son rôle en santé publique (3)

Différents dispositifs sont mis en œuvre pour accomplir cette mission d'accompagnement et participer activement à la qualité des soins. Ceux qui peuvent concerner le patient traité par anticancéreux oraux sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

<u>Dispositifs d'accompagnement du patient traité par thérapie anticancéreuse orale : (3.63.64)</u>		
<u>Dispositif :</u>	<u>Description :</u>	<u>Objectif :</u>
Bilan partagé de médication	Entretiens réalisés au sein de l'officine, destinés aux patients polymédiqués (ayant plus de 5 molécules qui leurs sont prescrites sur une durée supérieure à 6 mois) et âgés de plus de 65 ans.	Améliorer la prise en charge Diminuer le risque d'effets indésirables et d'interactions Améliorer l'adhésion du patient Limiter le gaspillage des médicaments

	<p>Il consiste en une analyse critique structurée des traitements médicamenteux du patient. Il est composé de 4 étapes : l'entretien initial, l'expertise pharmaceutique clinique, l'entretien conseil et le suivi.</p>	
<p>Conciliation médicamenteuse</p>	<p>Processus qui consiste à établir la liste exhaustive de tous les médicaments que prend et doit prendre le patient et les prendre en compte lors d'une nouvelle prescription. Elle a lieu aux points de transition du parcours de soins, lors d'admission, de transferts ou de sorties et toutes les informations sont transmises aux différents membres de l'équipe de soins. Elle est composée de 4 étapes : le recueil d'informations, la synthèse des informations, la validation du bilan médicamenteux et le partage et l'exploitation de ce dernier.</p>	<p>Concourir à la continuité des soins médicamenteux grâce au partage d'informations Développer la confiance et la satisfaction des patients Favoriser l'adhésion thérapeutique Prévenir le risque iatrogène</p>
<p>Programme d'éducation thérapeutique</p>	<p>Ensemble coordonné d'activités d'éducation destinées à des patients et à leur entourage, menées par une équipe de professionnels de santé ainsi que d'autres acteurs tels que des éducateurs en activité physique adaptée, psychologues, nutritionnistes, podologues etc. (65)</p>	<p>Améliorer l'autonomie du patient et intégrer sa maladie dans sa vie quotidienne Acquisition par le patient de compétences d'autosoins (ex : soulager les symptômes, mettre en œuvre des modifications de son mode de vie) et d'adaptations (ex : savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress, prendre des décisions et résoudre un problème)</p>
<p>Accompagnement pharmaceutique du</p>	<p>Série de 3 entretiens la première année menés en officine, 1 ou 2 entretiens les années</p>	<p>Prévenir les difficultés liées aux anticancéreux oraux et améliorer la</p>

patient traité par anticancéreux par voie orale	suivantes selon le type de traitement anticancéreux par voie orale.	prise en soins du patient (meilleure autonomie et gestion du traitement, limiter la perte de repères, favoriser le suivi, informer, prévenir les effets secondaires et assurer une prise en charge coordonnée du patient Favoriser l'observance
---	---	--

C. Critique constructive de la convention pharmaceutique

L'Assurance maladie et les Syndicats de pharmaciens ont voulu accentuer le suivi des patients traités par anticancéreux oraux en publiant au journal officiel en septembre 2020 les modalités de nouveaux entretiens pharmaceutiques destinés aux patients traités par anticancéreux oraux ainsi que leur prise en charge. Cela a été publié dans l'avenant n°21 de la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.

1. Déroulement de cette nouvelle mission

Les patients concernés par la mise en place de ces entretiens pharmaceutiques sont des patients âgés de plus de 18 ans traités par un anticancéreux appartenant aux classes ATC²¹ L01 ou L02 et administré par voie orale. La liste des spécialités concernées est mise à jour de manière bisannuelle. Ils s'adressent aussi bien aux patients dont le traitement vient d'être initié qu'aux patients déjà sous traitement.

La convention prévoit trois entretiens différents la première année. Elle impose une certaine chronologie des différents entretiens, dont la pertinence peut être discutable.

Les différentes phases du dispositif sont :

- Le recrutement du patient par le pharmacien associé à la remise d'informations relatives au dispositif et à la démarche de l'accompagnement. Cela peut faire suite à la détection

²¹ [Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique de anglais Anatomical Therapeutic Chemical utilisé par l'Organisation Mondiale de la Santé pour classer les médicaments](#)

d'un patient éligible lors de la délivrance de l'anticancéreux au comptoir ou autrement suite à une demande de la part du médecin traitant.

- L'adhésion du patient et son consentement éclairé. Cela passe par la signature d'un bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien et la facturation par le pharmacien du code acte d'adhésion. À ce moment-là le pharmacien peut proposer au patient d'ouvrir son DP²² et l'inciter à activer « Mon espace santé » qui intègre son DMP²³ en lui expliquant l'utilité de cette démarche : favoriser la détection d'interactions médicamenteuses et coordonner son suivi avec ses différents prescripteurs.
- L'entretien initial de recueil des informations générales sur le patient, son traitement et son appropriation.
- Le deuxième entretien relatif à la vie quotidienne et le retentissement de la prise en charge sur celle-ci. C'est à ce moment que seront évoqués les effets indésirables du traitement et leur prise en charge.
- Le troisième et dernier entretien qui vise à évaluer l'observance du traitement par le patient.
- Le retour auprès du médecin traitant et de l'oncologue, présentant la synthèse des échanges.

Les années suivantes, l'accompagnement pourra se poursuivre avec la réalisation d'au moins un entretien thématique par an en cas de traitement par anticancéreux au long cours (méthotrexate, hydroxycarbamide, bicalutamide, hormonothérapie : tamoxifène, anastrozole, létrozole, exemestane) ; ou bien de deux pour les autres anticancéreux (dont les inhibiteurs de PARP font partie) : un sera consacré alors à la vie quotidienne et à la prise en charge des effets indésirables et le second sera consacré à l'évaluation de l'observance du patient.

Entre ces étapes peuvent s'ajouter : le recueil d'informations complémentaires par le pharmacien, émanant d'autres sources (consultation du DP, DMP si déjà ouverts, prise de contact avec l'oncologue etc.)

²² [Le Dossier Pharmaceutique est un dossier électronique de santé partagé où apparaissent tous les médicaments dispensés au patient, ces informations liées à la dispensation apparaissent de manière instantané dans le dossier du patient et ce pour 4 mois \(cette durée est étendue à 3 ans pour les médicaments biologiques et 21 ans pour les vaccins\) \(66,67\)](#)

²³ [Le Dossier Médical Partagé est un carnet de santé numérique et sécurisé qui permet au patient de stocker toutes ses informations de santé \(historique de soins, résultats d'examens, antécédents médicaux\) \(66,67\)](#)

La rémunération passe par la facturation de codes actes qui seront télétransmis à la sécurité sociale via le logiciel de gestion de l'officine (LGO). Celle-ci s'effectuera à l'issue des trois entretiens pour la première année (sans compter le code acte d'adhésion de 1 centime qui sera facturé en amont du premier entretien pour initier le processus).

Revenons plus en détail sur les objectifs et le contenu des trois entretiens décrits dans la convention, dans l'annexe II-9 « Guide d'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux » :

- **Entretien initial**

Il s'agit du premier échange dans un espace confidentiel, propice à la communication. Lors de cet entretien il convient d'aborder avec le patient ses habitudes de vie et de recueillir un certain nombre d'informations (cliniques et thérapeutiques). Le pharmacien devra évaluer l'appropriation du traitement et de son observance par le patient, ainsi il devra estimer son niveau d'autonomie et vérifier la bonne compréhension du traitement. Les modalités d'administration et la gestion d'un oubli seront évoquées à ce moment-ci avec la possibilité d'établir un plan de prise.

La convention souligne l'importance d'effectuer, en amont de cet entretien, l'analyse des interactions, qui passe par un processus de conciliation médicamenteuse. La HAS a d'ailleurs rédigé un guide visant à encadrer ce processus. Cette conciliation médicamenteuse passe par la rédaction d'un bilan médicamenteux contenant tous les traitements pris par le patient, qu'ils soient ou non liés à son cancer, et toutes médecines complémentaires prises par ce dernier. Pour cela le pharmacien pourra être amené à contacter le prescripteur, le pharmacien hospitalier ou tout autre membre de l'équipe de primo-prescription. À la suite de ce bilan sera réalisée une analyse pharmaceutique de l'ensemble de ces traitements.

Au cours de l'entretien le patient sera sensibilisé aux risques liés à l'automédication.

- **Second entretien**

L'objet de cet entretien est d'aborder avec le patient l'impact que peut avoir son traitement sur sa vie quotidienne et la prévention et prise en charge des effets indésirables de son traitement. Seront évoquées les règles générales liées à la prise d'anticancéreux par voie orale. Ensuite il faudra questionner le patient pour identifier les effets indésirables ressentis.

Au cours de cet échange il conviendra d'identifier les différentes problématiques occasionnées sur le quotidien de notre patient. Ces problèmes peuvent être très différents d'un patient à l'autre, et difficiles à identifier. Il faudra alors aborder chacun des différents points suivants pour les déceler :

- L'environnement du patient : difficultés individuelles en dehors du cancer et de sa prise en charge, les connaissances relatives aux risques de la maladie, ses croyances personnelles et attentes liées au traitement, son état d'esprit vis-à-vis de la maladie et de sa sévérité, la nécessité éventuelle d'une aide psychologique
- Ses traitements associés, ses contraintes horaires et professionnelles, son organisation des prises, l'implication ou non d'un IDE libéral
- La motivation du patient et sa force mentale
- Son lien avec les professionnels de santé : relation ou non de confiance, fréquence des rendez-vous médicaux, facilité de prise de contact avec l'équipe de soins
- Identifier les situations à risques et évaluer sa réaction dans ces circonstances (oubli, survenue d'effets indésirables)

Après avoir identifié les problèmes il faudra apporter des solutions à notre patient. Une partie de l'entretien sera notamment dédiée à la prévention et prise en charge des effets indésirables. Le pharmacien rappellera les mesures hygiéno-diététiques, dispensera des conseils permettant de soulager certains effets indésirables et rappellera l'importance (en se basant sur le référentiel NCT-CTCAE) d'une prise en charge médicale à partir d'un certain grade de toxicité, cela passera par l'identification des situations à risques.

- **Troisième entretien :**

Ce dernier entretien est dédié à l'observance du traitement (nous verrons dans une future partie d'autres outils qui peuvent être utilisés pour l'apprécier).

Dans la convention, l'outil qui est recommandé n'est autre que le questionnaire de GIRERD qui est d'ailleurs détaillé dans la fiche de suivi proposée comme trame de ces entretiens.

À la fin de chaque entretien il est conseillé d'instaurer un temps d'échanges plus informel avec le patient, l'occasion notamment pour lui de poser des questions. Il conviendra aussi de convenir d'une date de prochain rendez-vous et d'expliquer le déroulé du prochain entretien.

La Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) recommande en matière de délai, un entretien à l'initiation du traitement, un deuxième à un mois de traitement et un troisième à six mois de traitement. (68,69)

2. Axes potentiels d'amélioration

Certains points de la convention peuvent être critiquables et non adaptés à la pratique quotidienne de ces entretiens. Notamment, la chronologie imposée des entretiens ne permet pas une prise en charge optimale.

Tout d'abord, il est difficile en réalité de respecter ce cadre. Lors de l'initiation d'un traitement par anticancéreux oral, une des premières préoccupations du patient concerne les effets indésirables qu'il pourrait ressentir. Ainsi, il est difficile ne pas déborder sur ce sujet lors du premier entretien, même s'il en va du rôle du pharmacien de recentrer le dialogue sur le sujet principal et d'optimiser le temps de parole.

Ceci rejoint un autre problème, la durée de ces entretiens. Dans ses recommandations, la SFPO s'accorde à définir un temps moyen de 45 minutes pour l'entretien initial et 20 minutes pour les deux suivants. Bien que ce temps ne prenne pas en compte le temps préparatoire, celui de synthèse ainsi que la traçabilité, respecter cette durée s'avère être une tâche très difficile, pour ne pas dire impossible.

Il n'est pas possible d'aborder l'intégralité des points essentiels en ce laps de temps. Autrement, l'entretien n'est plus considéré comme un échange avec le patient, mais s'articule comme un monologue de la part du pharmacien, le temps de parole étant par conséquent fortement inégal.

Cela soulève aussi le problème de la facturation. En effet, en rallongeant la durée de ces entretiens (dont la durée en pratique avoisine plutôt 60 à 80 minutes pour le premier entretien et 45 à 60 min pour les deux suivants, un peu moins avec de l'entraînement), cela sollicite un pharmacien qui ne sera pendant ce temps pas au comptoir. Ces entretiens n'étant pas payés à l'heure mais à l'acte, cela peut poser un problème et ne pas être rentable pour le titulaire de l'officine. Bien qu'il s'agisse d'une mission de santé publique, cela ne doit pas être totalement dissocié de l'aspect financier.

La rémunération est différente en fonction des différents profils d'anticancéreux. Concernant les inhibiteurs de PARP (tout comme les anticancéreux de classe ATC L01 et L02 administrés par voie orale) et ce pour l'année dite de référence : la rémunération est de 80 euros pour les trois entretiens (et 84 euros pour les départements d'outre-mer). Pour les années suivantes avec 2 entretiens thématiques, cette rémunération sera de 30 euros seulement en France métropolitaine (et 31,50 euros pour les départements d'outre-mer).

Dans l'optique où le patient n'aborde pas le sujet des effets indésirables lors du premier entretien (situation privilégiée par la convention), un autre problème peut se présenter. Nous avons précisé que le délai entre le premier et le second entretien peut aller de 15 jours à plus d'un mois ; or certains effets indésirables peuvent survenir de manière précoce. Ainsi, en l'absence de prévention auprès du patient, celui-ci peut se retrouver dans une situation à risque. Nous pouvons retrouver notre patient lors du deuxième entretien avec des effets indésirables de grades déjà élevés (grade 3 ou plus) et nécessitant une prise en charge médicale voire une hospitalisation. Cela remet en cause la pertinence de l'ordre des entretiens, sachant que ce risque pourrait être évité.

Pire, si on extrapole cette situation, ce défaut de prise en charge des effets indésirables peut conduire à une mauvaise observance du traitement par le patient, et/ou engendrer une diminution voire une suspension du traitement anticancéreux par l'oncologue, entraînant une perte de chance d'efficacité donc une diminution potentielle de la survie sans progression.

Également, la mise en œuvre des entretiens pharmaceutiques est rendue difficile par la multiplicité des anticancéreux par voie orale disponibles associée à la faible fréquence de dispensation. Cela nécessite de la part de l'équipe une motivation et une charge de travail conséquentes pour obtenir une formation et un niveau de connaissances adéquats. Cette formation peut passer par la réalisation de programmes validant DPC pour développement professionnel continu ou de diplômes universitaires. Outre les connaissances nécessaires en matière de pharmacologie, le pharmacien doit être capable de transmettre les informations à son patient, ainsi les capacités de communication sont tout aussi importantes (communication verbale et non verbale, écoute active).

Autre point, la convention incite à contacter l'équipe hospitalière pour obtenir des informations complémentaires (cliniques et thérapeutiques) mais en pratique les professionnels hospitaliers peuvent être difficilement joignables, de plus cela rajoute un temps considérable à la réalisation de ses entretiens. Rappelons que le temps passé sur ces différentes tâches est du temps passé en moins au comptoir.

Cette gestion du temps est compliquée. Il est difficile pour le titulaire d'anticiper le nombre de personnes nécessaires au comptoir tel jour à telle heure car le flux dans une pharmacie est peu prévisible, cela complique l'organisation de ces entretiens qui doivent être eux anticipés.

Lorsque j'ai réalisé mes entretiens, j'ai dû par exemple utiliser de mon temps personnel pour leur préparation.

Aussi, certaines informations ne peuvent pas être communiquées par téléphone, la question du secret professionnel peut être soulevée. L'utilisation de messagerie sécurisée est à privilégier.

Enfin le guide d'accompagnement présent dans l'annexe de la convention est très complet et détaillé, cependant il est impossible de tout suivre dans le temps imparti des entretiens. Certains points manquent dans la fiche de suivi patient, nous le verrons dans la dernière partie. (68,69)

D. Déploiement de l'accompagnement des patient traités sous anticancéreux oraux à l'officine et plus particulièrement des entretiens pharmaceutiques :

1. Problèmes rencontrés par les pharmaciens

Une étude menée par **Arcane Research** auprès de 208 titulaires de pharmacies d'officine réparties dans le maillage officinal français a permis de mettre en lumière quelques constats : Cette dernière intitulé « Anti-cancéreux oraux 2021, comment accompagner le pharmacien d'officine au suivi des patients pour améliorer l'adhésion thérapeutique » a été réalisée au cours du mois d'avril 2021. (70)

Parmi les 97% des pharmacies (représentées par les titulaires interrogés) déclarant délivrer des anticancéreux oraux seulement un quart de celles-ci réalisent des accompagnements de ces patients.

Le pourcentage de pharmaciens titulaires déclarant recevoir des visiteurs médicaux présentant des anticancéreux oraux représente seulement 33%.

Selon les pharmaciens interrogés, les services associés à la délivrance de cette classe de médicaments essentiels et non suffisamment exploités sont : la communication sur l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux (dans l'officine et campagne grand public), un approvisionnement adapté, la mise à disposition d'une plateforme numérique offrant des fonctionnalités de recueils d'informations et d'analyse pharmaceutiques automatiques ainsi qu'un suivi de facturation en relation avec les accompagnements pour patients sous chimiothérapie orale, une solution permettant l'accès à l'information aux patients en situation de handicap (déficience auditive et visuelle), un dispositif médical pour suivre à distance les

paramètres physiologiques du patient afin d'améliorer la prise du traitement, une solution de télécoaching du pharmacien pour assurer un suivi optimal des patients sous anticancéreux oraux, et un dispositif médical pour contrôler à distance l'observance du patient à sa chimiothérapie orale.

Parmi eux, 55% souhaiteraient recevoir des informations relatives à l'accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux sous forme de document papier, 54% sous forme de sites internet dédiés, 18% privilégieraient le transfert d'informations au cours de visioconférences ou réunions pluriprofessionnelles, 13% via des applications smartphone pour le patient et pharmacien et 6% via un numéro de téléphone dédié.

Il a aussi été demandé aux pharmaciens interrogés d'évaluer leur niveau de connaissance concernant la classe des Antinéoplasiques (classe L01 selon la classification ATC) : 60% estiment avoir un niveau de connaissance faible, 21% un niveau très faible, seulement 19% estiment avoir une bonne connaissance de cette classe, et 1% une très bonne connaissance. *(Les pourcentages ont été arrondis à la valeur supérieure ce qui explique le total de 101%)*

Ensuite, il leur a été demandé d'évaluer leur niveau de connaissance pour chacune des classes de cette famille. La classe à laquelle les inhibiteurs de PARP appartiennent au sein des antinéoplasiques est la classe LO1X autres antinéoplasiques (LO1XX inhibiteurs de la poly(ADP-ribose)polymérase). Pour cette classe-ci précisément, le niveau de connaissance s'affaiblit encore avec seulement 1% estimant détenir un très bon niveau de connaissance, 14% un bon niveau de connaissance, et 63% estimant leur niveau de connaissance comme faible, 22% comme très faible.

Comme évoqué dans la partie précédente l'acquisition de connaissances pharmacologiques sur les anticancéreux oraux ne suffit pas pour réaliser un accompagnement pharmaceutique qualitatif, celui-ci sollicite d'autres compétences. Il a été demandé au panel de pharmaciens interrogés d'évaluer précisément leurs connaissances relatives à ces différentes dimensions de l'accompagnement. Les résultats sont les suivants :

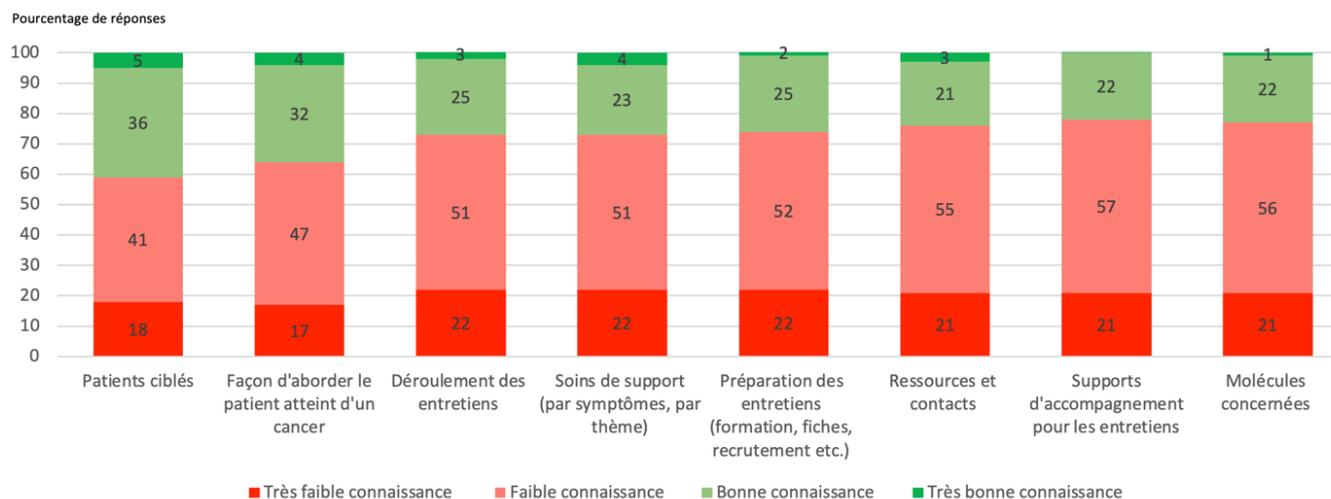


Figure 23 : Autoévaluation des connaissances relatives aux différentes dimensions de l'accompagnement

Le constat est flagrant, les pharmaciens dans leur majorité ne trouvent pas leurs connaissances pour la réalisation de ces entretiens suffisantes, que ce soit en matière de pharmacologie ou de mise en œuvre du dispositif dans sa globalité.

Il leur a ensuite été demandé de donner les domaines dans lesquels ils souhaiteraient obtenir des informations de la part des laboratoires. Les 3 domaines les plus pertinents dont l'acquisition d'informations est essentielle d'après eux concernent les molécules antinéoplasiques en question, la manière d'aborder les patients ainsi que la préparation et les supports destinés aux entretiens.

Pour conclure cette partie, les problèmes principaux qui ont pu être identifiés sont : le défaut de communication envers les patients sous anticancéreux oraux sur la possibilité d'être accompagnés par les pharmaciens, et le défaut d'information perçue par les pharmaciens d'officine relative à ces nouvelles molécules et à cet accompagnement en général ce qui donne lieu à un manque de connaissances.

2. Quels outils pour le pharmacien ?

Même s'il reste une marge d'amélioration conséquente concernant l'offre et la distribution d'informations relatives à cet accompagnement. De nombreux outils sont déjà développés et disponibles pour accompagner le pharmacien dans cette démarche, d'autres tendent à se démocratiser.

Lors d'une primo-prescription d'un anticancéreux oral, avant de rentrer dans cette démarche d'accompagnement, l'idéal serait pour le pharmacien d'être prévenu en amont par l'équipe hospitalière. Cela permettrait : avant l'arrivée du patient de commander le médicament, de s'informer sur ce dernier, et de préparer l'accueil du patient.

Dans la pratique, ce cas de figure est très rare. Souvent le pharmacien doit trouver des renseignements lors de la délivrance voire en aval de celle-ci.

Certains sites internet permettent d'accéder rapidement à de multiples informations relatives au traitement, mais aussi à la maladie. Ci-dessous une liste non exhaustive des sources d'informations et outils permettant d'accompagner le pharmacien :

- Le site internet de l'**INCa**. Il existe un onglet spécialement dédié aux professionnels de santé. On peut y trouver par exemple : des données épidémiologiques, des informations relatives au parcours de soin du patient (dispositif d'annonce, soins de support), les différents traitements envisageables (chirurgie, radiothérapie, et chimiothérapie), des fiches de bon usage du médicament, des fiches récapitulant toutes les mesures de prévention des effets indésirables, des explications relatives au dépistage et aux tests prédictifs, des référentiels concernant la prise en charge de chaque type de cancer, le registre des essais cliniques, la présentation et programmes des DES (Diplômes d'études spécialisées) d'oncologie destinés à la formation des professionnels de santé. (2)
- La SFPO a mis en place différents outils : le site internet **Oncolien** réunissant une multitude de fiches d'aide au bon usage des traitements anticancéreux à destination des professionnels de santé mais aussi d'autres à destination des patients, **Oncotutos** qui sont des modules vidéo (que l'on peut retrouver sur YouTube) portant sur divers sujets, principalement on retrouve des vidéos de quelques minutes portant sur un anticancéreux en particulier. (71)
- La SFPO et Thériaque ont établi la plateforme **Oncothériaque** contenant des monographies synthétiques sur les anticancéreux, des dossiers thématiques sur les pratiques en oncologie, tout cela mis à jour de façon régulière. Sous peu, elle proposera aussi des protocoles thérapeutiques.
- **ONCOTASK**, une filiale de la SFPO (destinée entre autres à l'organisation d'évènements scientifiques et la création d'outils pharmaceutiques) a mis en place une branche d'activité vouée à la formation professionnelle dans le domaine de l'oncologie :

OncoTeach. Cet organisme propose des formations relatives à la pratique de l'oncologie à destination des professionnels de santé. (72)

- Le site internet du réseau régional de cancérologie pour l'Île-de-France, **ONCORIF**, dont une de ses missions est de contribuer à l'information et à la formation des acteurs, des patients et de leurs proches sur le parcours de santé en cancérologie. Sur leur site internet on retrouve un onglet destiné aux professionnels contenant : explications relatives au DCC²⁴, des outils et liens utiles (fiches RCP et PPS, guide d'évaluation du dispositif d'annonce, textes de lois encadrant les conditions d'exercice de l'oncologie), les référentiels nationaux par type de cancers émanant de différentes sources (Inca, SFOG (Société Française d'Onco-Gynécologie) etc.), l'accès au site **Oncologik**²⁵, l'accès à des fiches par molécules anticancéreuses à destination des professionnels de santé, et d'autres à destination des patients (émanant de différentes sources), des informations relatives à l'accompagnement pharmaceutique suivi de guides et formulaires facilitant sa mise en œuvre par le pharmacien (bulletin d'adhésion, guide interactif Ameli, aide à la facturation etc.). (73)
- Le site internet **ONCOPACA-Corse** qui a pour objectif de coordonner et d'harmoniser les pratiques en oncologie, lui aussi concourt à l'information des professionnels et patients. (74)
- Le site internet de **Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO)** : on peut y retrouver l'ensemble des documents nécessaires à la mise en place des entretiens pharmaceutiques à l'officine (fiches du suivi patient, guide d'accompagnement des patients sous anticancéreux, guide du suivi patient à imprimer).
- Le site **Drugs.com** permettant d'identifier les interactions médicamenteuses potentielles entre l'anticancéreux et tout autre médicament. Il est possible aussi d'évaluer le risque avec plusieurs médicaments simultanément. (75)
- L'outil **Cancer Drug Interactions** mis en place par l'université de Liverpool qui lui aussi permet de déceler les interactions médicamenteuses entre différentes molécules. (76)

²⁴ [Le Dossier Communiquant de Cancérologie qui est une mesure du Plan cancer de 2003-2007 a été mis en œuvre par les réseaux régionaux de cancérologie. C'est un dossier sécurisé et informatisé permettant comme le DMP le partage d'informations médicales mais cette fois spécifiques au cancer. Il comprend les informations générales relatives au cancer de l'annonce du diagnostic jusqu'à l'après cancer, l'ensemble des différents traitements anticancéreux ainsi que la programmation des soins oncologiques de support.](#)

²⁵ [Site consacré à l'édition collaborative de références de prise en charge en cancérologie. Permet de trouver des sources bibliographiques fiables et pertinentes dans le domaine.](#)

- Le site **DDI predictor** qui permet de déceler les interactions médicamenteuses en lien avec le polymorphisme des cytochromes. Pour chaque molécule on peut obtenir la fraction métabolisée pour chaque CYP (3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A4), mais aussi la puissance d'induction ou d'inhibition par rapport à ces CYP. Il y a un outil permettant d'estimer directement l'impact des interactions médicamenteuses sur l'exposition aux médicaments, il suffit de saisir les deux molécules et on obtient ainsi le ratio AUC (aire sous la courbe *de l'anglais Area Under the Curve*). Il correspond à l'aire sous la courbe du substrat administré en présence du médicament interagissant (pouvant être un inducteur ou inhibiteur) sur celle du substrat administré seul. (77)
- L'application **Thécitox** apportant une aide dans la prise en charge des effets secondaires des traitements oncologiques. Il se présente comme un véritable outil de gestion des effets indésirables.
- Les sites internet des **Omedit** (Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques) des différentes régions, on peut y retrouver des fiches (professionnels et patients) relatives aux différents anticancéreux oraux disponibles.
- Les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les anticancéreux peuvent aussi être une source d'informations.

Les outils numériques détiennent aussi une place grandissante dans l'accompagnement des patients et peuvent concourir à l'amélioration leur prise en charge. Certaines études aux résultats très prometteurs permettent de corroborer cela.

On peut notamment évoquer les méthodes **ePRO**²⁶ qui ont fait l'objet de plusieurs de ces études. Cela consiste à récolter des résultats restitués par le patient par le biais de méthodes électroniques, ce sont en l'occurrence des plateformes permettant au patient de déclarer leurs effets indésirables.

L'étude CAPRI (du nom du dispositif utilisé), menée par les équipes de recherche de l'hôpital Gustave Roussy, a montré que l'utilisation d'un dispositif de télé-suivi personnalisé des patients traités par anticancéreux oraux permet de diminuer la sévérité des effets indésirables leur étant imputés ainsi que le nombre et de la durée des hospitalisations. Le dispositif se présente comme une interface numérique, comprenant comptes rendus médicaux, coordonnées des professionnels de santé, informations relatives à la maladie, au traitement et à ses effets. Mais surtout celle-ci sert de canal pour le transfert en temps réel de toute donnée relative au suivi du

²⁶ [ePRO de l'anglais *electronic Patient-Reported Outcome* pour résultat électronique rapporté par le patient](#)

traitement. Une équipe d'infirmiers de coordination a pu répondre aux questions et inquiétudes de ces patients, notamment par rapport aux effets indésirables. Ces derniers ont pu grâce à une série d'algorithmes délivrer la conduite à tenir face à chaque situation problématique et symptômes en fonction de leur sévérité et de l'état du patient. (78)

Une autre étude menée aux États-Unis au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) souligne la pertinence de ces outils numériques et leur potentiel non suffisamment exploité. Elle a été menée auprès de 766 patients atteints d'un cancer métastatique (génito-urinaire, gynécologique, du sein ou du poumon) sur une période allant de septembre 2007 à janvier 2011. Celle-ci a été conduite dans le cadre d'une chimiothérapie injectable mais les bénéfices de cet outil pourraient être transposés dans le cadre d'une chimiothérapie orale, les enjeux étant les mêmes. L'outil numérique utilisé nommé STAR est un programme de recueil et de transmission par internet des symptômes. Cet outil a permis aux patients inclus dans l'étude de déclarer leurs symptômes en temps réel et de noter leur intensité ; en cas de symptôme sévère ou évoluant de façon défavorable, un infirmier était prévenu. Celui-ci pouvait si besoin alerter le médecin pour ajuster le traitement ou fournir des conseils de prise en charge adaptés. Les résultats ont montré que la médiane de survie des patients ayant utilisé l'outil STAR était allongée de 5 mois par rapport au groupe témoin, résultat particulièrement significatif au vu de la sévérité de leur cancer. Il a été montré aussi une réduction des visites aux urgences. (79)

Ces outils numériques peuvent également être utilisés par le pharmacien dans le cadre des entretiens pharmaceutiques. Selon l'étude présentée dans la partie précédente : sur les 208 pharmacies étudiées, 23% ont recours à un outil digital d'accompagnement patients pour piloter et organiser les accompagnements et entretiens. Parmi ces plateformes et sites internet on retrouve : Observia, le logiciel de suivi d'ordonnance de chez Pharmagest, BiMedoc, MyEureka. (70)

E. En pratique

1. Les points essentiels à aborder

a) Modalités d'administration du traitement et gestion des déchets

Les modalités d'administration varient en fonction des traitements. Il pourra être remis au patient un plan de prise afin de faciliter la gestion du traitement.

Il sera important de rappeler au patient de respecter les conditions de conservation de son anticancéreux et de l'avertir des risques pour l'entourage.

Les inhibiteurs de la PARP comme la plupart des anticancéreux oraux se conservent à température ambiante, à une température inférieure à 25-30°C.

Les comprimés devront être conservés dans la boîte d'origine et à l'abri de l'humidité. Il est fortement déconseillé de les stocker dans un pilulier.

Molécules :	Modalités d'administration :
Olaparib (cp)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les comprimés doivent être avalés en entier avec un grand verre d'eau. Ils ne devront ni être mâchés, écrasés, sucés, dilués ou coupés. ○ Ils peuvent être pris durant un repas ou à jeun. ○ Les deux prises devront être espacées dans la journée. Une prise le matin et une le soir.
Rucaparib (cp)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les comprimés doivent être avalés en entier avec un grand verre d'eau. Ils ne devront ni être mâchés, écrasés, sucés, dilués ou coupés. ○ Ils peuvent être pris durant un repas ou à jeun. ○ Les prises journalières devront s'effectuer à environ 12 heures d'intervalle, soit une le matin et une le soir.
Niraparib (gel)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les gélules doivent être avalées intactes avec un grand verre d'eau. Elles ne devront ni être ouvertes, croquées ou mastiquées. ○ La prise pourra s'effectuer durant ou en dehors d'un repas (à jeun). ○ Il est recommandé de prendre la dose approximativement à la même heure chaque jour. Une administration au coucher pour limiter la survenue de nausées peut être proposée au patient.
Talazoparib (gel)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les gélules doivent être avalées intactes avec un grand verre d'eau. Elles ne devront ni être ouvertes, croquées ou mastiquées. ○ La prise pourra s'effectuer durant un repas ou en dehors d'un repas (à jeun).

Une chose importante à notifier au patient est que lorsqu'il est indiqué de prendre son traitement pendant ou en dehors d'un repas sans spécification, cela ne veut pas dire qu'il peut le prendre à n'importe quel moment sans importance. Il devra choisir s'il désire le prendre à jeun ou durant

le repas au début de son traitement et garder cette ligne de prise. Les conditions de prises doivent être similaires afin de conserver la même cinétique du médicament dans l'organisme et obtenir des concentrations constantes en anticancéreux dans le sang.

C'est aussi pour éviter d'affecter la vitesse d'absorption du médicament dans l'organisme que ce dernier ne doit pas être écrasé, mâché ou dilué.

Afin de conserver une concentration homogène en médicament dans le sang, il est conseillé de prendre son traitement approximativement à la même heure chaque jour (en respectant le même intervalle lorsqu'il s'administre en deux prises, le plus proche possible de 12 h).

Lorsqu'un traitement est pris à jeun, cela signifie qu'il doit être pris au moins une heure avant de manger ou bien plus de 2 heures après un repas.

Après manipulation des traitements le patient devra toujours se laver les mains afin de protéger l'entourage du risque de contamination.

Pour cette même raison il faudra que le patient ne range pas ses traitements à côté de surfaces destinées à la préparation de repas (dans la cuisine par exemple) et hors de portée des enfants.

En cas de contamination par l'anticancéreux des draps ou de vêtements notamment en cas de vomissements, il est recommandé de laver ces derniers rapidement et séparément à température élevée.

En cas d'oubli ou de vomissement le patient ne devra pas doubler la prise suivante, celle-ci devra avoir lieu au moment prévu à la dose normale. Il sera important de noter cet événement dans un carnet de suivi. Concernant les vomissements, il faudra préciser le délai entre la prise et celui-ci.

Si jamais à l'inverse le patient prend plus de médicaments qu'il n'aurait dû, il faudra qu'il prévienne rapidement son médecin, oncologue, pharmacien ou infirmier.

Le patient ne devra jamais arrêter ou modifier son traitement dans l'avis de son oncologue.

Le patient devra aussi être sensibilisé sur la gestion des déchets, celui-ci devra rapporter les médicaments et emballages non utilisés à la pharmacie afin que ces derniers soient détruits correctement. Il ne faudra surtout pas les jeter avec les ordures ménagères. (3,45,58,83)

b) Évaluation de l'observance

L'observance peut s'apprécier par le biais de différents outils.

- Le **questionnaire de Morisky**, qui se décline en deux versions, une avec 4 items et une seconde avec 8 items. (3,80)

Questionnaire de Morisky (4 items)	Questionnaire de Morisky (8 items)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement ? ○ Êtes-vous quelquefois négligeant dans la prise de votre médicament ? ○ Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement, arrêtez-vous parfois de la prendre ? ○ Lorsque vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement ? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre vos comprimés ? ○ Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y'a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre médicament ? ○ Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre vos médicaments sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ? ○ Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments ? ○ Avez-vous pris vos médicaments hier ? ○ Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ? ○ Le fait de devoir prendre des médicaments tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié par le fait d'avoir à respecter un traitement ? ○ Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments ?

À l'issu de ces questionnaires, le pharmacien calcule le score MMAS-4 ou MMAS-8 (pour Morisky Medication Adherence Scale) permettant d'évaluer le niveau d'observance.

Pour le questionnaire 4 items, une réponse par oui vaut 0 et une réponse par non vaut 1.

Idem pour celui à 8, sauf pour 2 items : le 5 où à l'inverse un oui vaut 1 et un non vaut 0 et le 8 dont voici le barème :

Jamais/rarement = 1 ; De temps en temps = 0,75 ; Parfois = 0,5 ; Régulièrement = 0,25 ; Tout le temps = 0.

Il suffit d'ajouter les valeurs et comparer aux intervalles suivants :

Observance	Score MMAS-4	Score MMAS-8
Élevée	4	8
Moyenne	2-3	6-7
Basse	0-1	0-5

- Le **questionnaire de Girerd**, qui est le questionnaire proposé par l'assurance maladie, dans la fiche de suivi disponible sur Ameli. (3,81)

Ce questionnaire est composé de 6 questions que sont les suivantes :

Questionnaire de Girerd
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ? ○ Depuis la dernière consultation avez-vous été en panne de médicament ? ○ Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? ○ Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? ○ 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 ? ○ Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

Chaque réponse négative vaut un point et les résultats sont les suivants :

Observance	Score Girerd
Bonne	6
Faible	4 ou 5
Non observance	≤ 3

L'objectif pour le pharmacien est que le patient réponde avec sincérité à ses questions. C'est pourquoi il ne faut pas que ceci se présente comme un questionnaire aux yeux du patient, celui-ci pourrait rapidement se sentir évalué et par conséquent ne pas répondre objectivement.

L'idée serait d'essayer de mémoriser les questions afin de les glisser au cours de la conversation, pour que ça semble naturel aux yeux du patient et qu'il réponde de manière spontanée.

- Le ratio de possession de médicaments MPR (*pour Medication Possession Ratio*) : il permet d'évaluer l'observance de manière plus objective. Il correspond au ratio entre le nombre de jours de traitement délivrés et le nombre de jours entre deux délivrances, multiplié par 100.
Cependant il existe quelques biais : il ne permet pas de savoir si le patient prend réellement son traitement, et il est possible que le patient vienne chercher son traitement plus tôt alors qu'il lui en reste encore.
- La proportion de jours couverts PDC (*pour Proportion of Days Covered*) qui correspond au ratio entre le nombre de jours dispensés et le nombre de jours de suivi
- Les échelles visuelles analogiques VAS (*pour Visual Analog Scale*). On peut citer l'outil EvalObs® : Il est indiqué au patient de déplacer le curseur présent sur l'échelle de façon à indiquer comment ce dernier estime avoir pris son traitement pendant le dernier mois, les deux pôles étant « Je n'ai pris aucun comprimé » et « J'ai pris tous les comprimés »
- L'échelle BAAS (*pour Basel Assesment of Adherence Scale*)
- L'échelle LMBSE (*pour Long-Term Medication Behavior Self-Efficacy scale*)
- L'utilisation de piluliers électroniques MEMS (*Medication Event Monitoring System*) et eDEM (*Expectation-Driven Event **Monitoring** monitor, qui affichent l'heure et la date de la dernière prise. Ils permettent aussi d'apprécier le rythme quotidien de prise.* (3).

Ces derniers sont plutôt utilisés lors d'essais cliniques. Il existe cependant des modèles légèrement différents disponibles pour le grand public qui permettent la distribution programmée des médicaments. Ils sont dotés de plusieurs compartiments qui s'ouvrent de ma manière successive associé à un système d'alarme afin d'optimiser l'observance. (82)

c) Prise en charge des effets indésirables (3,93)

Les effets indésirables que nous pouvons prendre en charge à la pharmacie sont ceux de grades 1 et 2, au-delà il faudra orienter le patient soit vers son médecin traitant pour la prescription de médicaments permettant leur prise en charge soit vers son oncologue, s'il s'agit d'effets

indésirables spécifiques des anticancéreux ou si une réévaluation du traitement est nécessaire. Dans de rares cas il faudra orienter le patient directement à l'hôpital pour une prise en charge urgente.

Par conséquent pour chaque effet indésirable nous identifierons ces différents grades selon la terminologie NCI CTCAE.

Le patient devra aussi être capable de dépister les signes cliniques annonciateur de ces effets indésirables.

- Effets indésirables liés au métabolisme et à la nutrition

Perte d'appétit/Aorexie :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par la perte de l'appétit.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Perte de l'appétit mais sans modification des habitudes alimentaires	Altération de la prise alimentaire sans perte de poids significative ni malnutrition ; nécessitant une supplémentation nutritionnelle orale	Associée à une perte de poids significative ou une malnutrition (ex : apport calorique ou liquidien par voie orale insuffisant) ; nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Conseils :

- Manger doucement et faire plusieurs petits repas répartis dans la journée, en privilégiant des aliments que l'on aime, éviter les périodes de jeûne
- Rendre les repas conviviaux, manger accompagné, soigner la présentation pour donner envie de manger
- Mélanger les aliments sucrés et salés
- Manger dès que la sensation de faim se fait ressentir
- Stimuler l'appétit en pratiquant une activité physique
- Augmenter l'apport calorique en enrichissant son alimentation : casser un œuf dans la soupe, privilégier le lait entier, lait concentré, crème de gruyère, barres de céréales, ajouter du miel à une compote

- Relever le goût des plats grâce aux épices, aromates (ciboulette, persil, basilic) ou du citron
- Cuisiner et concocter ses repas dans des moments où l'on est en forme pour les congeler afin de les consommer dans des moments de fatigue
- Surveiller la perte de poids, ne pas hésiter à utiliser un carnet de suivi ou une application
- Encourager la prise de CNO (Compléments nutritionnels oraux) : à consommer en plus des repas, meilleurs lorsqu'ils sont frais notamment pour les sucrés, peuvent même être congelés afin de les déguster sous forme de glace, ou chauffés, possibilité de cuisiner avec (utiliser les formules lactées pour faire de la pâte à crêpes, ajouter de l'eau gazeuse dans les jus si gout trop écœurant, possibilité de faire des gâteaux), présenter toutes les alternatives : salés, sucrés, yaourts, gâteaux, crèmes desserts, potages, boissons lactées, jus etc., varier les arômes et les textures afin d'éviter la lassitude et de dégoût, bien agiter avant de boire, une fois ouverts ils sont à consommées dans les 24h et stockés au réfrigérateur

Dysgueusie :

Définition du terme CTCAE : trouble caractérisé par une perception anormale du goût des aliments ; il peut être lié à une diminution de l'odorat.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Trouble du goût sans modification du régime alimentaire	Trouble du goût avec modification du régime alimentaire (ex : supplémentation orale) ; mauvais goût ; perte du goût	/	/	/

Conseils :

- Stimuler la production de salive avec des glaçons, des gommes à mâcher, des bâtonnets glycinés neutres ou un brumisateur ; possibilité d'utiliser de la salive artificielle ou des médicaments stimulants la production de salive (Artisial®, Sulfarlem®, Aequasyal®)
- Privilégier des aliments tièdes ou froids
- Cuisiner avec des épices et condiments afin de masquer une saveur peu agréable

- Éviter d'utiliser des ustensiles de cuisine en métal
 - Optimiser l'aspect visuel des plats
 - Augmenter les apports hydriques et favoriser les aliments riches en eau comme la pastèque, le melon, le concombre
 - Éviter de mélanger des aliments, qui ne seront par conséquent pas facilement identifiables et pourront modifier les goûts
 - Se rincer la bouche de manière régulière ou boire de l'eau gazeuse additionnée de citron ou d'orange afin de supprimer la perception de goût désagréable
 - Privilégier d'autres sources de protéines (poisson, viande blanche, légumineuses, œufs) que la viande rouge qui peut être à l'origine d'un goût métallique en bouche ou bien y ajouter du fromage par exemple pour masquer l'arrière-goût
- Affections gastro-intestinales

Nausées, Vomissements :

Définition du terme CTCAE : Nausée : Trouble caractérisé par une sensation d'écœurement et/ou l'envie impérieuse de vomir.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants : nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	/	/

Vomissement : Trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
1-2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	3-5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	≥ 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Conseils :

- Privilégier les repas légers, les fruits cuits, les viandes maigre, biscottes, eau fraîche
- Fractionner ses repas (collations, goûters)
- Éviter les aliments gras, les boissons gazeuses, le tabac, le café, le lait, l'alcool
- Limiter les odeurs avec l'utilisation de sacs de cuissons par exemple ou la cuisson à la vapeur, manger des aliments froids (qui dégagent moins d'odeurs)
- Attendre 1 heure avant de s'allonger, après le repas
- Éviter d'avoir l'estomac vide
- En cas de vomissement : se rincer la bouche et attendre 1 heure avant de manger
- Prendre les médicaments antiémétiques prescrits par le médecin : aprépitant, ondansétron, granisétron, palonosétron, métoclopramide, dompéridone, etc. sans dépasser les doses prescrites et tout en respectant l'intervalle entre chaque prise
- Surveiller la perte de poids et contacter le médecin à partir de 3 épisodes de vomissements par jour

Diarrhées :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 ou 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Conseils :

- Privilégier les viandes blanches, poissons maigres, féculents (pâtes, riz, pommes de terre, semoule), carottes, bananes, pâte de coing, fromage à pâte cuite (comté, gruyère), qui sont des aliments ralentissant le transit intestinal
- Limiter la consommation de lait (ou choisir du lait sans lactose) car ils peuvent aggraver la diarrhée, limiter aussi la consommation de fromages fermentés ou au lait cru car ils favorisent les gaz et ballonnements
- Éviter les repas riches en graisses, fritures, charcuteries, fruits et légumes crus, céréales, pain complet, car ils peuvent accélérer le transit
- Limiter la consommation de chewing-gum pouvant accentuer le processus de digestion, de plus les édulcorants contenus à l'intérieur (sorbitol) peuvent avoir un effet laxatif
- S'hydrater abondamment, au moins 2 litres par jour, alterner avec des boissons légèrement sucrées et salées pour compenser les pertes en minéraux : bouillons, eaux minérales, thé, tisane, miel dans eau chaude etc.
- Se peser régulièrement afin de surveiller le pourcentage de perte de poids et l'IMC
- Prendre le traitement anti-diarrhéique prescrit par le médecin : lopéramide, diosmectite, racécadotril en respectant la posologie et l'intervalle entre les prises

- Possibilité de prendre des prébiotiques et probiotiques (contre indiqué si le patient possède une chambre implantable)

Constipation :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par une évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émoullients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Conseils :

- S'hydrater abondamment (au moins 2 litres d'eau par jour)
- Boire un grand verre d'eau fraîche au réveil pour stimuler le transit
- Exercer une activité physique de manière régulière (la contraction des abdominaux permet de stimuler l'intestin et les endorphines produites participent au relâchement des muscles)
- Privilégier la consommation d'aliments riches en fibres ou autres aliments qui facilitent le transit intestinal (pain complet, son d'avoine, céréales, légumes crus, pruneaux et autres fruits secs etc.)
- Éviter d'éplucher les légumes ou utiliser un épluche tomate afin de garder les fibres contenues dans leur peau
- Limiter la consommation de repas riches en graisses
- Prendre le traitement laxatif prescrit par le médecin en respectant la posologie et l'intervalle entre les prises : lactulose, mannitol, macrogol
- Si absence de prescription, favoriser les laxatifs osmotiques, doux

Douleurs abdominales :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée dans la région abdominale.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	/	/

Conseils :

- Manger lentement en prenant le temps de mâcher les aliments
- Privilégier les repas fractionnés tout au long de la journée
- Éviter la consommation d'alcool, le tabac, le café, les boissons gazeuses ainsi que les repas trop copieux ou gras pouvant déclencher des douleurs
- Pratiquer une activité physique
- Prendre le traitement antispasmodique prescrit par le médecin en respectant la posologie et l'intervalle entre les prises

Stomatites/Mucites :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par une inflammation de la muqueuse buccale.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Douleur modérée ; pas de modification de la prise alimentaire ; nécessitant une modification	Douleur sévère ; interférant avec la prise alimentaire orale	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Érythème de la muqueuse	Ulcérations isolées ou pseudo-membranes	Ulcérations confluentes, pseudo-membranes, hémorragie au contact	Nécrose, hémorragie spontanée	Décès

Conseils :

- Brossage des dents après chaque repas en utilisant une brosse à dents souple, en évitant les dentifrices contenant du menthol (privilégier les dentifrices homéopathiques ou pédiatriques) et en utilisant des bains de bouche sans alcool
- Possibilité en prévention de réaliser des bains de bouches avec du bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits (car il permet de diminuer l'acidité : alcalinisation du pH)
- En prévention toujours : stimuler la production de salive avec des glaçons, gommages à mâcher, bâtonnets glycérisés neutres, salives artificielles ou brumisateurs
- En curatif, le médecin pourra prescrire des bains de bouches associant du bicarbonate de sodium, un antifongique et un topique anesthésiant (xylocaïne visqueuse), veiller à ne pas réaliser le bain de bouche avant les repas afin d'écarter le risque de fausse route ou avertir le patient et lui conseiller de prendre des petites bouchées en mâchant doucement
- Éviter les aliments pouvant léser la muqueuse buccale comme des biscuits secs ou des biscottes ou alors il faudra les humidifier

- En prévention limiter les aliments favorisant les aphtes : noix, gruyère, chocolat, les épices et condiments forts
- En cas de mucites, limiter les aliments acides (agrumes, tomate, ananas), certains légumes et fruits crus (kiwi, fraise), épicés, frits, salés ou irritants (gruyère, noix, alcool) qui peuvent amplifier l'inflammation et accroître les douleurs
- Privilégier les repas crémeux et onctueux, les aliments froids et neutres (milkshakes, glaces), boire à la paille pour limiter le contact des liquides avec la bouche
- Possible utilisation d'antalgiques de palier I (ou plus sur prescription médicale)

Pour les mucites, on pourra prendre en charge à l'officine les grades 1. Par contre si au bout de 48h il n'y a aucune amélioration il faudra orienter le patient vers un médecin.

- Troubles généraux

Vertiges :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par la sensation que le monde tourne autour du patient (vertige objectif) ou que le patient tourne lui-même dans l'espace (vertige subjectif).

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptômes légers	Symptômes modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	/	/

Céphalée :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée au niveau de différentes parties de la tête, non localisée à un territoire nerveux particulier.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	/	/

Conseils :

- Garder une bonne hygiène de vie : rythme de sommeil régulier, alimentation équilibrée
- Éviter la consommation d'alcool et de tabac
- Être prudent quant à la conduite d'un véhicule
- Prise d'un traitement antalgique (paracétamol) en respectant la posologie et l'intervalle entre chaque prise

Fatigue :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par un état de faiblesse généralisée avec une incapacité majeure à trouver l'énergie nécessaire pour réaliser les activités de la vie quotidienne.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos : interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	/	/

Conseils :

- Veiller à garder une alimentation équilibrée
- Préserver son énergie pour des activités qualifiées d'indispensables ou celles apportant une sensation de bien-être au patient, à condition qu'elles soient peu fatigantes

- Pratiquer quotidiennement 30 minutes d'une activité physique ou sportive adaptée
Contrairement aux idées reçues la pratique d'activités physiques adaptées permet de réduire de 30% le niveau de fatigue (94).
 - Être à l'écoute de son corps et veiller à suivre son rythme
 - Adapter son quotidien : faire sa toilette assis, installer des chaises à des endroits stratégiques au sein de son domicile, mettre en place des rampes
 - Réorganiser son emploi du temps si son état le nécessite, ne pas se culpabiliser
 - Se fixer des priorités journalières et hebdomadaires
 - Ne pas hésiter à se faire aider par ses proches ou par des prestataires de services pour les courses ou les tâches ménagères
- Effets indésirables hématologiques

Il faudra surtout sensibiliser le patient aux signes évocateurs de ces derniers, les valeurs normales sont présentes à titre indicatif (ou éventuellement dans le cas où le patient se présente à la pharmacie avec ses analyses) et ne devront pas être connues par le patient.

Anémie :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par une diminution de la quantité d'hémoglobine (Hb) dans 100mL de sang. Les signes et les symptômes d'une anémie peuvent comporter une pâleur de la peau et des muqueuses, un essoufflement, des palpitations cardiaques, un murmure systolique, une léthargie et une fatigabilité.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hb < LIN ²⁷ - 10,0 g/dL; < LIN - 6,2 mmol/L; < LIN - 100 g/L	Hb < 10,0 - 8,0 g/dL ; < 6,2 - 4,9 mmol/L; < 100 - 80 g/L	Hb < 8,0 g/dL ; < 4,9 mmol/L ; < 80 ; transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Conseils :

- Effectuer un bilan sanguin régulier

²⁷ Limite inférieure à la normale

- En cas de pâleur de la peau, essoufflement, palpitations cardiaques ou fatigue inhabituels, il faudra contacter le médecin

Neutropénie :

Définition du terme CTCAE : Résultats biologiques indiquant une diminution du nombre de neutrophiles dans un échantillon de sang

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
PNN < LIN - 1500/mm ³ ; < LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L	PNN < 1500 - 1000/mm ³ ; < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L	PNN < 1000 - 500/mm ³ ; < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L	PNN < 500/mm ³ ; < 0,5 x 10 ⁹ /L	/

Neutropénie fébrile :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par une diminution des neutrophiles associée à une fièvre

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
/	/	PNN < 1000/mm ³ avec fièvre >= 38,3 °C ou >= 38°C pendant plus d'une heure	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Conseils :

- Effectuer un bilan sanguin régulier
- En cas de signes infectieux (fièvre, toux, frissons), contacter un médecin
- En cas de fièvre inexplicquée sans syndrome infectieux, il faudra immédiatement consulter un médecin

Thrombopénie :

Définition du terme CTCAE : Résultats biologiques indiquant une diminution du nombre de plaquettes dans un échantillon sanguin.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Plaquettes < LIN - 75000/mm ³ ; < LIN - 75,0 x 10 ⁹ /L	Plaquettes < 75000 - 50000/mm ³ ; < 75,0 - 50,0 x 10 ⁹ /L	Plaquettes < 50000 - 25000/mm ³ ; < 50,0 - 25,0 x 10 ⁹ /L	Plaquettes < 25000/mm ³ ; < 25,0 x 10 ⁹ /L	/

Conseils :

- Effectuer un bilan sanguin régulier
- En cas de saignements inhabituels ou prolongés, contacter un médecin

Leucopénie :

Définition du terme CTCAE : Résultats biologiques indiquant une diminution de nombre de globules blancs (GB) dans un échantillon sanguin.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
GB < LIN - 3000/mm ³ ; < LIN- 3,0 x 10 ⁹ /L	GB < 3000 - 2000/mm ³ ; < 3,0-2,0 x 10 ⁹ /L	GB < 2000 - 1000/mm ³ ; < 2,0 - 1,0 x 10 ⁹ /L	GB < 1000/mm ³ ; < 1,0 x 10 ⁹ /L	/

Conseils :

- Effectuer un bilan sanguin régulier
- En cas de signes infectieux (fièvre, toux, frissons) contacter un médecin

Lymphopénie :

Définition du terme CTCAE : Résultats biologiques indiquant une diminution de nombre de lymphocytes dans un échantillon de sang.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Lymphocytes < LIN - 800/mm ³ ; < LIN- 0,8 x 10 ⁹ /L	Lymphocytes < 800 - 500/mm ³ ; < 0,8 - 0,5 x 10 ⁹ /L	Lymphocytes < 500 - 200/mm ³ ; < 0,5 - 0,2 x 10 ⁹ /L	Lymphocytes < 200/mm ³ ; < 0,2 x 10 ⁹ /L	/

Conseils :

- Effectuer un bilan sanguin régulier
- En cas de signes infectieux (fièvre, toux, frissons) contacter un médecin

- Effets indésirables cutanés

Les éruptions cutanées le plus fréquemment retrouvées chez les inhibiteurs de la PARP sont les suivantes :

Éruption maculopapuleuse :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par la présence de macules (plates) et papules (surélevées). Également connu sous le nom de rash morbilliforme. C'est l'un des effets indésirables cutanés les plus fréquents, touchant fréquemment le haut de tronc, s'étendant de manière centripète et associé à un prurit.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Macules/papules couvrant < 10% de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur)	Macules/papules couvrant 10-30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur) : interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; rash couvrant > 30% de la surface corporelle sans symptômes ou avec symptômes légers	Macules/papules couvrant > 30% de la surface corporelle avec symptômes modérés à sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	/	/

Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par un rougeur une gêne marquée, un gonflement et des picotements dans les paumes des mains ou la plante des pieds.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Modifications légères de la peau ou dermite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur	Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, fissures, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Modifications cutanées sévères (ex : exfoliation, bulles, fissures, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	/	/

Conseils :

- Hydrater sa peau plusieurs fois par jour avec des crèmes émoullientes, hydratantes ; l'hydratation orale est tout aussi importante
- Éviter d'utiliser des produits asséchants ou irritants pour la peau ; éviter le savon au profit de syndets ou pains surgras et privilégier les produits ayant un pH physiologique (pH de la peau : 4-5), sans parfum et sans alcool
- Ne pas se laver à l'eau trop chaude ou trop froide, éviter les bains et douches prolongées et privilégier les douches tièdes et courtes
- Limiter les frottements de la peau avec une serviette mais tamponner légèrement, ne pas utiliser de gant ou fleur de douche pour la même raison
- Utiliser une protection solaire quotidienne sans filtres chimiques (filtres minéraux)

Pour les éruptions maculopapuleuses :

- Si atteinte du visage : éviter les cosmétiques comédogènes ; utiliser du maquillage correcteur dans des gammes dermatologiques (Couvrance Avène®, Tolériane La Roche-Posay®), un démaquillant doux sans alcool ; crèmes anti-rougeurs (Sensibio AR Bioderma®)
- Si prurit : possibilité d'utiliser des antihistaminiques par voie orale

- Appliquer des crèmes ou lotions réparatrices (Cicalfate Avène®, Cicaplast La Roche-Posay®)

Pour les syndromes d'érythrodysesthésie palmoplantaire : *Il faudra distinguer les formes hyperkératosiques et les formes inflammatoires.*

Formes hyperkératosiques :

- En prévention : effectuer des soins de pédicure et de manucure doux pour traiter les zones d'hyperkératoses
- Ramollir les callosités par un bain tiède puis utiliser une pierre ponce, appliquer ensuite un émollient
- Utiliser des topiques kératolytiques contenant 20 à 40% d'urée à raison d'une fois par jour ou un crème contenant de la vaseline salicylée à 5 à 15% à raison d'une fois par semaine sur les zones hyperkératosiques
- Afin de protéger la peau, porter des chaussettes et gants épais en coton ; éviter de marcher pieds nus ; porter des gants lors des tâches ménagères, activités de bricolage ou de jardinage
- Pour limiter le risque de traumatismes ou de frottements : limiter la course à pied ainsi que toute activité pouvant occasionner des chocs ; utilisation des semelles en gel
- En curatif : Application de crèmes émollientes (Dexeryl®, Lipikar®, cold cream) et kératolytiques (Xerial®, vaseline salicylée), pansement occlusif la nuit

Formes inflammatoires :

- En curatif : Prise d'antalgiques en respectant la posologie et l'intervalle entre les prises, application de gels anti-brûlures, des émollients sous occlusion nocturne pour augmenter l'efficacité ainsi que des dermocorticoïdes de classe III-IV prescrits par le médecin pour les zones inflammatoires (privilégier la forme pommade en cas de plaques sèches et la forme crème si humides)

En cas de formes associée (hyperkératosique et inflammatoire) il est conseillé d'alterner le traitement 1 jour sur 2.

Photosensibilité :

Définition du terme CTCAE : Trouble caractérisé par une augmentation de la sensibilité de la peau à la lumière.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Érythème indolore et couvrant < 10% de la surface corporelle	Érythème sensible et couvrant 10 - 30% de la surface corporelle	Érythème couvrant > 30% de la surface corporelle et érythème avec bulles ; photosensibilité ; nécessitant un traitement par corticoïdes per os ; nécessité d'un traitement antalgique (ex : morphiniques ou AINS)	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

Conseils :

- En prévention : Protéger sa peau du soleil : application une crème solaire minérale et sans parfum très haute protection, avec un indice de protection 50+ ; répéter l'application toutes les 2h, et immédiatement après s'être baigné ; éviter l'exposition entre 12h et 17h en plein été
- Porter des vêtements couvrants
- Apposer des filtres anti-UV sur les fenêtres de sa voiture, sa maison ou son bureau afin d'écartier le risque de réaction de photosensibilité
- Porter des lunettes de soleil avec des filtres anti-UV appropriés
- Éviter au maximum toute exposition volontaire prolongée au soleil
- En curatif : Appliquer des crèmes ou gels anti-brûlures ; hydrater la peau avec des crèmes émollientes

d) Activité physique :

L'activité physique (AP) est un élément essentiel de la prise en charge. La pathologie et les traitements entraînent une fatigue physique et psychique pouvant occasionner une diminution de celle-ci par les patients. Selon l'étude VICAN2 sur un groupe de 10 personnes atteintes de cancer qui pratiquaient quotidiennement une activité physique avant le diagnostic de leur cancer, 6 vont modifier leurs habitudes par la suite. (84)

Le déconditionnement physique du patient atteint de cancer est d'origine multifactorielle, il est conséquence du processus néoplasique en lui-même, de la thérapie anticancéreuse et de la baisse de l'activité physique.

Le patient entre alors dans un cercle vicieux, la diminution de l'activité sportive entraîne une perte de condition physique, liée en partie à une fonte musculaire et une baisse des capacités fonctionnelles, ce qui accélère le processus de sédentarité.

Il est par conséquent de notre devoir de promouvoir l'AP. Pour cause, la pratique de celle-ci permet :

- En amont de la thérapie anticancéreuse, de préparer le corps aux traitements. La diminution de la masse grasse en faveur de la masse musculaire contribue à une meilleure tolérance du traitement et une récupération plus rapide.
- Au cours de celle-ci, de lutter contre la fatigue.
- De limiter les complications post-opératoires.
- Une réduction des effets secondaires et de la toxicité des traitements associée à une meilleure efficacité des traitements. Des études ont montré que la composition corporelle pourrait prédire les résultats du traitement chez les patients atteints de cancer. Une perte de masse musculaire ainsi que le déconditionnement cardiorespiratoire seraient associées à des effets indésirables plus fréquents et sévères ainsi qu'à une diminution de l'efficacité des traitements. (85,86)
- Une amélioration de la survie et, en période de rémission, de limiter le risque de récurrence. Dans le cadre du cancer du sein notamment, des études ont montré une réduction très significative de la mortalité et du risque de récurrence imputés à la pratique d'une AP effectuée après le diagnostic.

Dans la méta-analyse d'Ibrahim en 2011 regroupant 10 383 patientes réparties dans plusieurs études (Holick, 2008 ; Holmes, 2005 ; Irwin, 2008 ; Sternfeld, 2009), le pourcentage attribué à la réduction de la mortalité globale dans ce contexte s'élève à 41% et celui attribué à la réduction du risque de récurrence à 24%. Dans celle de Schmid en 2014 réunissant 28 383 patientes (Beasley, 2012 ; Holick, 2008 ; Irwin, 2011 ; Irwin, 2008) ces pourcentages respectifs s'élèvent à 48% et 28%, ce qui est considérable. (84,87)

- De lutter contre la fatigue post-traitement. La méta-analyse de Speck en 2010, regroupant 82 études menées à 83% chez des patientes traitées pour un cancer du sein, a montré un bénéfice notable sur la fatigue grâce à un programme d'AP post traitement (87,88)

- Aussi elle participe à la conversation de la vie sociale du patient.

Ces multiples bénéfices résulteraient de l'impact positif de l'activité physique sur :

- La composition corporelle : l'AP engendre une réduction de la masse grasse et du poids au profit d'une augmentation de la masse musculaire ainsi qu'une diminution de l'indice de masse corporelle.
- Les mécanismes métaboliques et hormonaux :

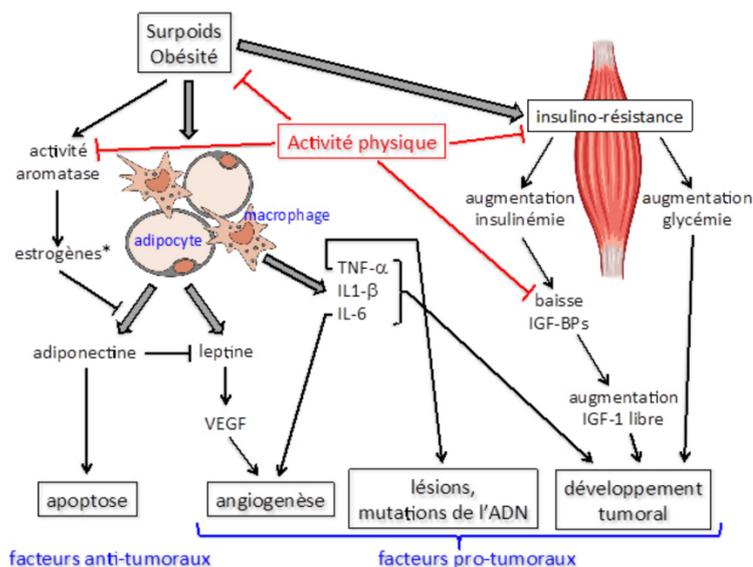


Figure 24 : Influences du surpoids et de l'activité physique sur les facteurs pro et anti tumoraux (87)

Les hormones et cytokines présentes au niveau du tissu adipeux, dans les adipocytes, jouent un rôle dans le processus néoplasique en modifiant l'équilibre entre prolifération cellulaire et apoptose. La leptine est une hormone favorisant la division des cellules cancéreuses et la néoangiogenèse par le biais du VEGF de l'anglais *Vascular Endothelial Growth Factor* (facteur pro-tumoral) et l'adiponectine quant à elle est une hormone pro-apoptotique (facteur antitumoral). Il a été montré que la libération de cette leptine est diminuée par la pratique d'AP alors que celle d'adiponectine est augmentée, de ce fait l'AP ralentit l'expansion des cellules cancéreuses.

Au niveau du tissu adipeux toujours, la présence d'une hypertrophie entraîne au niveau des macrophages la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-1 β) à l'origine d'un état inflammatoire de bas grade. Ces cytokines par leur implication dans des phénomènes de lésions de l'ADN, survie et prolifération des cellules tumorales,

d'angiogenèse et d'auto-renouvellement de cellules souches participent activement à l'expansion du processus cancéreux.

Aussi, les cellules cancéreuses utilisent des hormones pour se multiplier, parmi elles l'insuline stimule la production d'une hormone la IGF *de l'anglais Insulin-like Growth Factor-1*, qui serait utilisée par les cellules cancéreuses pour se multiplier. (89) Or l'AP permet de réduire la concentration d'insuline dans le sang et d'augmenter la sensibilité des cellules à cette hormone.

L'effet bénéfique de l'AP est amplifié dans un contexte de surpoids ou d'obésité en jouant sur la réduction du tissu adipeux et de la masse grasse mais reste essentielle chez le sujet ayant un IMC normal car elle permet d'enrailler les processus évoqués.

Chez le sujet en surpoids, les œstrogènes sont issus de l'aromatation des androgènes surrénaliens. Il existe un lien entre le taux en œstrogènes et en adiponectine, l'expression de l'adiponectine est inhibée par les œstrogènes, ce qui joue en faveur d'un processus pro-tumoral.

L'AP diminuant le taux d'œstrogènes (par diminution de la conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase), cela corrobore son effet antiprolifératif sur les cellules cancéreuses.

- L'immunité et l'inflammation. La pratique d'un AP régulière participe à une augmentation de l'activité des lymphocytes natural killer (NK), et une prolifération des lymphocytes T, cellules majeures de la réponse immunitaire adaptative. De plus elle pourrait aussi être impliquée dans la production de cytokines anti-inflammatoires et la répression de cytokines pro-inflammatoires. (87)

Les objectifs et indications de l'AP varient en fonction des patients, de l'avancement de leur cancer et de leurs traitements.

Au vu des différents bénéfices, elle est préconisée durant tout le parcours de soin, dès le diagnostic c'est-à-dire avant l'instauration d'un traitement, durant toute la phase curative et jusqu'à la période de rémission incluse.

Depuis 2016 avec la loi de modernisation du système de santé, les médecins peuvent prescrire la pratique d'une AP adaptée. Cela concerne tous les patients présentant une affection de longue durée, et par conséquent tout patient atteint d'un cancer. (90)

Il existe une multitude d'AP pouvant être proposées au patient en fonction de ses capacités physiques et de ses envies. Ces AP peuvent être caractérisées par 3 critères nommés IDF pour intensité, durée et fréquence.

Pour que le patient puisse tirer parti des bénéfices de l'AP, celle-ci doit être effectuée à une fréquence et une intensité adaptée durant une période suffisamment longue.

En effet, l'AP doit être pratiquée de manière assidue et adaptée pour engendrer des changements au niveau du métabolisme. Il est recommandé de poursuivre une AP durant des sessions d'au moins 10 min à répéter plusieurs fois dans la journée, et ce au moins 5 jours par semaine pour une durée allant de 3 à 6 mois minimum afin d'obtenir des résultats favorables.

(87)

On retrouve par exemple : la natation, la danse, le tai-chi, la gymnastique, l'escrime, la marche nordique ou les arts martiaux.

e) Orientation vers un programme d'ETP

Il pourra être proposé au patient de l'intégrer à un programme d'éducation thérapeutique du patient ETP²⁸ (ce dernier doit être un programme déclaré auprès de L'ARS). L'entourage du patient peut aussi en bénéficier.

Cette démarche d'ETP se planifie en 4 étapes. Il faudra premièrement effectuer un diagnostic éducatif afin d'identifier les besoins et attentes du patient, ensuite il faudra définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage, planifier les séances qui pourront être individuelles ou collectives et enfin réaliser une évaluation des compétences et de la mise en œuvre du programme a posteriori.

Il sera important de faire le lien avec les professionnels de santé qui mettent en œuvre l'ETP.

(65,91)

Pour trouver un programme d'éducation thérapeutique adapté au patient, il existe la plateforme **Oscarsante.org** ou **mon-etp.fr**.

²⁸ [Ensemble coordonné d'activités d'éducation destinées à des patients et à leur entourage, menées par une équipe de professionnels de santé ainsi que d'autres acteurs tels que des éducateurs en activité physique adaptée, psychologues, nutritionnistes, podologues etc.](#)

La plateforme Oscar constitue une base de données regroupant toutes les actions régionales de santé dont les programmes d'ETP font partie. (92)

2. Entretien réalisé à la pharmacie du Roy René

Mon exercice au sein de la pharmacie du Roy René située à Aix en Provence m'a permis de pratiquer des entretiens pharmaceutiques auprès de patientes traitées par thérapie anticancéreuse orale et de les initier à la pharmacie.

Cette expérience m'a permis d'avoir un œil critique sur cette nouvelle mission et d'effectuer une critique constructive de la convention pharmaceutique comme détaillé dans la partie III.C de manière plus légitime.

En parallèle de la rédaction de cette thèse j'ai pu suivre deux patientes traitées par inhibiteurs de PARP. J'ai effectué avec chacune 3 entretiens.

J'ai suivi madame S, 56 ans traitée pour une récurrence de cancer du sein par Lynparza® (Olaparib) et madame M, 82 ans traitée pour une récurrence de cancer de la trompe de Fallope métastatique traité par Lynparza® (Olaparib).

J'ai pu les inclure dans le dispositif suite à une délivrance au comptoir d'inhibiteurs de PARP.

Les deux points qui à mon sens doivent être améliorés, sont le temps de ces entretiens ainsi que leur chronologie.

Je n'ai pas pu respecter les temps conseillés. À titre indicatif, avec la première patiente l'entretien initial a duré 1 heure, le second 1h30 et le dernier 40 minutes.

J'ai utilisé le guide de l'USPO comme trame. Il a été très utile cependant il reste difficile de transformer l'entretien en véritable échange tout en respectant le temps imparti.

J'ai aussi utilisé le guide d'accompagnement présent dans l'annexe de la convention, cependant certaines dimensions de l'accompagnement telles que la façon d'aborder la maladie avec le patient ne me semblent pas assez développées. Il est basé sur un contenu trop théorique, relatif aux informations à transmettre et à recueillir mais peu sur la forme et la manière de les transmettre.

Or pour acquérir une relation de confiance, élément clé dans l'accompagnement, il faut que la communication soit réussie. Si le canal est rompu, même avec des informations justes et pertinentes, celles-ci ne seront pas assimilées et le patient n'en fera rien. L'entretien pharmaceutique n'aura dans ce cas aucun impact positif. Je pense qu'il serait judicieux de développer de nouveaux outils permettant de faciliter cet aspect-là.

Malgré cela, l'expérience a été très positive. Les deux patientes ont été très satisfaites de ces entretiens. Ces deux patientes étaient très impliquées dans leur traitement et l'observance était bonne. L'élément où mon intervention a eu le plus d'impact dans leur cas a été dans la gestion et prévention des effets indésirables de leurs traitements. Je leur ai donné lors du deuxième entretien une fiche établie par mes soins, relative à leur traitement (cf annexes).

IV. Conclusion

L'objectif premier de cette thèse était de promouvoir la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients traités par inhibiteurs de PARP, d'en identifier les enjeux et les perspectives d'évolution. J'ai voulu aussi que cette thèse puisse être utilisée par mes confrères comme un outil ou plutôt comme une source d'informations dans le cadre de potentiels entretiens pharmaceutiques avec leurs patients.

Le pharmacien d'officine est de plus en plus impliqué dans le parcours de soin des patients atteints de pathologies chroniques. La proximité de notre profession, le fait que l'on soit accessible sur une large plage horaire et sans rendez-vous est un réel atout.

Divers phénomènes évoluent en faveur d'un accroissement de notre champ de compétences :

- La multiplication des déserts médicaux et la complexité pour les patients d'obtenir des rendez-vous médicaux.
- Les derniers avenants de la convention pharmaceutique nous attribuant de nouvelles missions (élargissement des thématiques des entretiens pharmaceutiques, élargissement des compétences vaccinales, renforcement de la coordination pluriprofessionnelle et du lien ville-hôpital)
- Les nouveaux objectifs des Plans cancers.

La pharmacie clinique prend une place de plus en plus importante dans notre quotidien.

La prise en charge du patient traité par anticancéreux oraux a elle aussi connu une réelle évolution au cours de ces dernières années, celle-ci étant beaucoup plus globale et le patient se plaçant comme un réel acteur de sa prise en charge thérapeutique.

Nous avons pu voir que les inhibiteurs de la PARP sont des molécules complexes de par leur mécanisme d'action et dont la prescription peut être conditionnée par la présence de mutations génétiques. Cela implique la recherche de ces dernières.

Celle-ci pourrait à l'avenir être pratiquée en routine avec l'amélioration de la technologie et l'essor de la médecine de précision.

Ces molécules sont aussi pourvoyeuses de nombreux effets indésirables et interactions ce qui légitimise d'autant plus la pertinence de l'accompagnement par le pharmacien.

Des progrès considérables ont été fait pour améliorer et sécuriser la prise en charge des patients, cependant des perspectives d'amélioration existent. Il en va de même pour l'encadrement des pharmaciens dans leur démarche.

Nous pouvons évoquer le développement d'outils digitaux, l'organisation des entretiens pharmaceutiques (chronologie, durée et facturation des entretiens, formation relative à la transmission des informations au patient).

Les enjeux de cet accompagnement sont la santé de nos patients et la pérennité de notre système de santé (avec des conséquences non négligeables au niveau financier).

LYNPARZA - OLAPARIB

Fiche patient
juin 2022



Qu'est ce que le LYNPARZA® Olaparib ?

C'est un anticancéreux appartenant à la classe des anti PARP, indiqué dans les cancers de l'ovaire, du sein ou des trompes de Fallope.

Il peut être prescrit et renouvelé par votre oncologue.

Il existe 2 dosages



Comprimé de 100 mg



Comprimé de 150 mg

Vous pouvez venir le récupérer en pharmacies de ville ou hospitalières.

Un délai peut être nécessaire pour son approvisionnement, pensez à anticiper le renouvellement de votre ordonnance.

Les comprimés doivent être conservés à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température

Il est important de se laver les mains avant et après la prise des comprimés.

En cas de changement de traitement, ramenez les boites entamées à votre pharmacien.

Comment dois-je le prendre ?

Il faut avaler les comprimés avec un grand verre d'eau, **ne pas les croquer, les écraser, les mâcher, les couper ou les dissoudre.**

La posologie journalière de LYNPARZA est de 300 mg deux fois par jour soit **2 comprimés de 150 mg le matin et le soir.**

Il est possible de prendre ses comprimés au cours ou en dehors des repas, cependant il est préférable de les prendre chaque jour de la même manière et à heure fixe. Cela permet d'avoir une certaine homogénéité des concentrations dans le sang.

Le bon suivi de ces recommandations est primordial pour l'efficacité du traitement

Que faire en cas d'oubli ou de vomissement ?

Si jamais il vous arrive d'oublier une prise: ne prenez pas la dose manquée, ne doublez pas la dose suivante

Il faudra prendre la dose suivante à l'heure habituelle et le noter dans votre **cahier de suivi**

Pour éviter les oublis vous pouvez programmer une alarme sur votre smartphone

Quelles sont les interactions avec d'autres médicaments et l'alimentation ?

Il est fortement déconseillé de boire ou de manger du pamplemousse pendant le traitement : cela pourrait être à l'origine d'une forte augmentation de la toxicité de l'Olaparib.

Vous ne devez pas utiliser non plus de Millepertuis: cela pourrait être à l'origine d'une diminution de l'efficacité du traitement par Olaparib.

De nombreuses autres interactions existent avec certaines plantes, tisanes ou compléments alimentaires: il est faut éviter l'automédication.

Quels sont les effets indésirables potentiels du LYNPARZA® Olaparib ?

Pas de panique à la lecture de la liste, vous pouvez très bien ne ressentir que **très peu voire aucun** de ces effets indésirables .

Comment puis-je l'éviter ?

Que faire si ça m'arrive ?

Perte d'appétit	Mangez lentement et faire des petits repas plusieurs fois dans la journée (des aliments que vous aimez). Mélangez les aliments sucrés/salés. Manger dès que la sensation de faim apparaît. Pratiquez une activité physique pour stimuler l'appétit	Enrichir son alimentation (oeufs, lait concentré et entier, crème, gruyère...), Manger en compagnie, Préparer des repas à des moments où vous êtes en forme, les congeler pour les consommer à des moments où vous êtes fatigués Surveillez la perte de poids
Vertiges, céphalées	En ayant, une bonne hygiène de vie : rythme de sommeil régulier , alimentation équilibrée. Évitez l'alcool et le tabac.	Faire attention si vous conduisez un véhicule. Vous pouvez prendre un antalgique, comme du paracétamol pour calmer vos maux de tête.
Dysgueusie <small>= trouble de la perception normale du goût</small>	Stimulez la production de salive: glaçons, gomme à mâcher, salive artificielle, Brumisateur	Améliorer l'aspect visuel des plats, augmenter les apports en liquides. Favoriser les aliments riches en eau (pastèque)
Nausées, Vomissements	Privilégiez les repas légers, les fruits cuits, les viandes maigres. Éviter les aliments gras, les boissons gazeuses, les odeurs, le tabac, le café, le lait, l'alcool. Attendre 1 heure avant de s'allonger, après un repas. Fractionner vos repas (collation, goûter). Évitez d'avoir l'estomac vide.	En cas de vomissement, se rincer la bouche et attendre 1h avant de manger. Prenez les médicaments antiémétiques prescrits par votre médecin sans dépasser les doses prescrites, et tout en respectant l'intervalle entre chaque prise. Surveillez la perte de poids et contactez votre médecin à partir de 3 épisodes de vomissements par jour.
Diarrhées	Limitez la consommation de caféine, Évitez les repas gras ou épicés, le lait, les fruits ou légumes crus, les céréales; en faveur d'une alimentation pauvre en fibres: mangez des viandes blanches, poissons maigre, féculents, carottes, bananes, pomme, fromage à pâte cuite (gruyère, comté)	Prenez le traitement antidiarrhéique prescrit par votre médecin en respectant la posologie. Bien s'hydrater (2 litres par jour en petites quantités répétées), alternez les boissons légèrement sucrées et salées (bouillon, miel dans eau chaude). Prenez des pré/probiotiques. Surveiller la perte de poids et l'IMC.
Douleurs abdominales	Prenez le temps de bien mâcher vos aliments, évitez la consommation d'alcool et de tabac, limitez les boissons gazeuses et les repas trop copieux. Pratiquez une activité physique	Prenez le traitement antispasmodique prescrit par le médecin en respectant la posologie.
Stomatites <small>= inflammation de la muqueuse buccale, pouvant s'accompagner d'aphtes</small>	Se brossez les dents après chaque repas avec une brosse à dent souple, en évitant les dentifrices mentholés et en utilisant un bain de bouche sans alcool. Éviter les aliments pouvant léser la muqueuse (biscuits secs, biscottes) ou humidifier les. Limiter les facteurs favorisant les aphtes (noix, gruyère, chocolat)	Évitez les aliments acides (agrumes, kiwi, tomates), épicés, frits, salés ou irritants. Privilégiez les repas crémeux et onctueux. Buvez à la paille pour limiter le contact des liquides avec la bouche. Privilégiez les aliments froids et neutres (milkshakes, glaces). Pratiquez les bains de bouches au bicarbonate prescrits.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué, veillez à garder une alimentation équilibrée. Maintenez une activité physique quotidienne (30 min par jour). Pratiquer des activités de loisir plaisantes mais peu fatigantes.	Soyez à l'écoute de votre corps et suivez votre rythme. Se prévoir des moments de repos. Adaptez votre quotidien. Vous pouvez vous faire aider par des proches ou des prestataires de services pour les courses et les tâches ménagères.
Éruptions cutanées	Utilisez des gel nettoyant surgras ou "sans savon". Limitez le rasage et l'épilation. Privilégiez le maquillage hypoallergénique, sans parfum, non comédogène, pour peau sensibles. Évitez l'exposition au soleil.	Vous pouvez prendre des bains à l'eau tiède avec des huiles de bain. Possibilité d'utiliser des lotions à base d'avoine colloïdale (anti-inflammatoire). Hydratez votre peau avec des crèmes hydratantes, émoullientes plusieurs fois par jour. Veillez à une bonne hydratation orale.
Photosensibilité	Protégez votre peau du soleil. Utilisez un chapeau, des vêtements couvrants et une crème solaire minérale (moins d'allergie) avec un indice 50+ sans parfum. Mettez des lunettes de soleil.	Hydratez votre peau avec des émoullients.
Modification du bilanbiologique	Bilan sanguin régulier	En cas de signes infectieux (fièvre, toux, frissons), essoufflement, fatigue, pâleur, saignements inhabituels ou prolongés, difficultés à respirer : contactez un médecin

Mes infos utiles :

Pour une meilleure prise en charge, vous pouvez demander à votre pharmacien d'ouvrir votre Dossier Pharmaceutique.

Des programmes d'éducation thérapeutique existent: n'hésitez. pas à en parler à votre médecin.

Réalisée par M. SECOND, Pharmacienne

VI. Bibliographie

1. OMS | Cancer [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
2. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
3. CORREARD F, ESTÈVE MA, HONORÉ S, BRAGUER D. Cours magistraux dispensés à la faculté de pharmacie de Marseille.
4. 7.2: Carcinogenesis [Internet]. Medicine LibreTexts. 2017 [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: [https://med.libretexts.org/Courses/American_Public_University/APUS%3A_An_Introduction_to_Nutrition_\(Byerley\)/Text/07%3A_Nutrition_and_Cancer/7.02%3A_Carcinogenesis](https://med.libretexts.org/Courses/American_Public_University/APUS%3A_An_Introduction_to_Nutrition_(Byerley)/Text/07%3A_Nutrition_and_Cancer/7.02%3A_Carcinogenesis)
5. Giraud P, Trédaniel J. Cancérologie: iECN 2020, 2021, 2022. 2e édition actualisée. Paris: Med-Line éditions; 2019. (Le référentiel).
6. Campus d'Anatomie pathologique [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/liste-1.html>
7. How Cancer Spreads (Metastasis) [Internet]. CancerQuest. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cancerquest.org/cancer-biology/metastasis>
8. Bolton KL, Chenevix- Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association Between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Survival in Women With Invasive Epithelial Ovarian Cancer. JAMA. 25 janv 2012;307(4):382-9.
9. Zhong Q, Peng HL, Zhao X, Zhang L, Hwang WT. Effects of BRCA1- and BRCA2-Related Mutations on Ovarian and Breast Cancer Survival: A Meta-analysis. Clin Cancer Res. 5 janv 2015;21(1):211-20.
10. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Saint-Maurice (Fra); 2019 p. 372. (Volume 1 - Tumeurs solides.).
11. INCa. Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux, réponse saisine. oct 2016;30.
12. Le parcours de soins – ONCORIF [Internet]. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/patients/le-parcours-soins/>
13. Réunion de concertation pluridisciplinaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire
14. Portail HAS Professionnels [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
15. Ordre national des pharmaciens, WOLF-THAI C. La pharmacie clinique: État des lieux et perspectives d'une discipline en développement. Cah Ordre Natl Pharm. déc 2018;(13).
16. Présentation [Internet]. SFPC. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/presentation/>
17. ALLENET B, ROUX-MARSON C, JUSTE M, HONORE S. Lexique de pharmacie clinique 2021. Pharm Hosp Clin. juin 2021;56(2):119-23.
18. RIOUFOL C. Cancer du sein métastatique: interactions des traitements anticancéreux oraux avec la phytothérapie. Pharmaly. (14).
19. Netgen. Inhibiteurs de la PARP : nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-296/Inhibiteurs-de-la-PARP-nouvelle-arme-therapeutique-pour-les-cancers-du-sein-et-de-l-ovaire>
20. AstraZeneca. A Phase I, Pharmacokinetic and Biological Evaluation of a Small Molecule Inhibitor of Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP-1), KU-0059436, in Patients

- With Advanced Tumours. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 mai [cité 30 août 2022]. Report No.: NCT00516373. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00516373>
21. Autorisation - Minigraphie [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=65789903>
 22. Structure de l'ADN | Le monde en images [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55899&demande=desc>
 23. Limited A. Nucléobases primaires, formules chimiques et structures squelettiques. Adénine, guanine, cytosine, thymine, uracile, représentée par les lettres A, G, C, T et U Photo Stock - Alamy [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.alamyimages.fr/nucleobases-primaires-formules-chimiques-et-structures-squelettiques-adenine-guanine-cytosine-thymine-uracile-representee-par-les-lettres-a-g-c-t-et-u-image403320584.html>
 24. ADN: structure moléculaire [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/DNAID30001FS.html>
 25. Génétique [Internet]. SVT sur la toile !! 2017 [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://svtsurlatoile.wordpress.com/genetique/>
 26. Larousse É. cycle cellulaire - LAROUSSE [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/cycle_cellulaire/188247
 27. Pourquier P, Robert J. [General overview on DNA repair]. *Bull Cancer (Paris)*. mars 2011;98(3):229-37.
 28. Alemasova EE, Lavrik OI. Poly(ADP-ribosyl)ation by PARP1: reaction mechanism and regulatory proteins. *Nucleic Acids Res*. 7 mai 2019;47(8):3811-27.
 29. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:564601.
 30. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA, Piccart M. An update on PARP inhibitors-moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol*. janv 2015;12(1):27-41.
 31. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. nov 2004;95(11):866-71.
 32. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=l%C3%A9talit%C3%A9%20synth%C3%A9tique>
 33. Robbe J, Moretta J, Vicier C, Sabatier R, Noguès C, Gonçalves A. Inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein : développement clinique actuel et perspectives. *Bull Cancer (Paris)*. 1 oct 2020;107(10):1024-41.
 34. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol*. févr 2011;22(2):268-79.
 35. McQuade RM, Stojanovska V, Bornstein JC, Nurgali K. PARP inhibition in platinum-based chemotherapy: Chemopotentiation and neuroprotection. *Pharmacol Res*. 1 nov 2018;137:104-13.
 36. Tentori L, Graziani G. Chemopotentiation by PARP inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Res*. 1 juill 2005;52(1):25-33.
 37. D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance. *DNA Repair*. nov 2018;71:172-6.
 38. AbbVie. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without the PARP Inhibitor Veliparib (ABT-888) in HER2-Negative Metastatic or Locally Advanced Unresectable BRCA-Associated Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 mars [cité 5 avr 2022]. Report No.: NCT02163694. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02163694>

39. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* oct 2020;21(10):1269-82.
40. AbbVie. A Phase 3 Placebo-Controlled Study of Carboplatin/Paclitaxel With or Without Concurrent and Continuation Maintenance Veliparib (PARP Inhibitor) in Subjects With Previously Untreated Stages III or IV High-Grade Serous Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juill [cité 5 avr 2022]. Report No.: NCT02470585. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02470585>
41. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 19 déc 2019;381(25):2403-15.
42. Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial of Maintenance Treatment With Fluzoparib Capsules Versus Placebo in Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 févr [cité 6 avr 2022]. Report No.: NCT03863860. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03863860>
43. Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Fluzoparib±Apatinib Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of HER2-negative Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 août [cité 6 avr 2022]. Report No.: NCT04296370. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04296370>
44. Actualité - Autorisation d'accès précoce aux médicaments : un premier bilan positif et des principes d'évaluation affinés - ANSM [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/autorisation-dacces-precoce-aux-medicaments-un-premier-bilan-positif-et-des-principes-devaluation-affines>
45. VIDAL, la base de référence sur les médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
46. Thériaque [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
47. Recommandations Cancer du sein [Internet]. VIDAL. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-du-sein-4034.html>
48. 2019_Thesaurus_CAT_cancer_epithelial_ovaire_INCA.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: https://oncopl.fr/wp-content/uploads/2020/10/2019_Thesaurus_CAT_cancer_epithelial_ovaire_INCA.pdf
49. Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique - Ref : OPPREPARC19 [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Inhibiteurs-de-PARP-preconisations-pour-un-parcours-en-genetique-oncologique>
50. HUSSON MC, BOULIN M, BRANDELY ML, BONNIN A, FUSIER I, JOLIVET I, et al. Dossier du CNHIM Volume 41 N° 3-4, Anticancéreux oraux - Utilisation pratique - Edition 2020.
51. Olaparib – LYNPARZA® COMPRIMES [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/olaparib-lynparza-3/>
52. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
53. Drug Interaction Report: dexamethasone, olaparib [Internet]. *Drugs.com*. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3580-0,810-0

54. Rucaparib - RUBRACA® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: https://oncolien.sfpo.com/oncolien/rucaparib-rubraca/a5_cytochromes_6_2.pdf
55. a5_cytochromes_6_2.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
56. SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/niraparib-zejula>
57. Talazoparib – TALZENNA® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/talazoparib-talzenna/>
58. Thériaque [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/journal.php?menu=2&id=55>
59. CHAUVELOT Frédéric. Webinar sur les entretiens pharmaceutiques réalisé par le CHEM : Collège des hautes études en médecine.
60. Prescription et délivrance des médicaments : l'intervention du pharmacien d'officine sur les prescriptions [Internet]. VIDAL. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-1-intervention-du-pharmacien-d-officine-sur-les-prescriptions-id15573.html>
61. Exercice coordonné pour les pharmaciens d'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Exercice-coordonne-pour-les-pharmaciens-d-officine>
62. Qu'est-ce que l'exercice coordonné en équipe pluriprofessionnelle ? | APMSL [Internet]. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.apmsl.fr/page/quest-ce-que-lexercice-coordonne/>
63. HAS, INPES. Guide méthodologique : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. 2007.
64. HAS, INCa. La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie. Complément au guide " Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé ". 2019.
65. HAS. Développement professionnel continu (DPC) –Fiche méthode– Mise en œuvre de l'éducation thérapeutique. 2015.
66. DP et DMP et leur intégration dans « Mon espace santé » – Guide stage officinal d'initiation [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/le-dossier-pharmaceutique-dp/>
67. DP et DMP : deux outils complémentaires - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/DP-et-DMP-deux-outils-complementaires>
68. CHEVRIER R, GUIDONI C, KOESSLER N, Petit-jean É, POURROY B, RIOUFOL C, et al. Recommandations S.F.P.O sur la réalisation d'Entretiens Pharmaceutiques à l'officine. 2021.
69. 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.
70. GUINGANT H, LE BIHAN C. Anti-cancéreux oraux 2021: Comment accompagner le pharmacien d'officine au suivi des patients pour améliorer l'adhésion pharmaceutique ? Arcane research; 2021 mai p. 83.
71. SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/pdf?ID=2464>
72. Oncotask - Filiale commerciale de la Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. Oncotask. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.oncotask.fr/>

73. ONCORIF – Le Réseau Régional de Cancérologie Île-de-France [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/>
74. Dispositif Spécifique Régional du Cancer OncoPaca-Corse [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.oncopacacorse.org/>
75. Drug Interactions Checker - For Drugs, Food & Alcohol [Internet]. Drugs.com. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
76. Interactions médicamenteuses contre le cancer de Radboud UMC et de l'Université de Liverpool [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: https://cancer-druginteractions.org/drug_queries/37591/comedication_queries/new
77. Estimation de la variation de l'exposition aux médicaments due à une mutation génétique - DDI-Predictor version académique [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/predictor/polymorphism>
78. ASCO 2020 - Le dispositif CAPRI prouve son efficacité clinique pour le télé-suivi personnalisé des patients traités par anticancéreux oraux [Internet]. Gustave Roussy. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/asco-2020-le-dispositif-capri-prouve-son-efficacite-clinique-pour-le-tele-suivi-personnalise-des>
79. Cancer métastatique : résultats positifs et encourageants d'un télé-suivi par internet (ASCO 2017) [Internet]. VIDAL. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21518-cancer-metastatique-resultats-positifs-et-encourageants-d-un-telesuivi-par-internet-asco-2017.html>
80. MORISKY DE. Morisky Scale. 1993.
81. GIRERD X. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées. 2021.
82. Pilulier automatique électronique transparent Français Nouveau | DoseControl [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.dosecontrol.fr/p/283/pilulier-automatique-electronique-dosecontrol-avec-couverture-transparente-francais-nouvelle-generation>
83. Les patients sous anticancéreux par voie orale [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>
84. INCa. La vie deux ans après un diagnostic de cancer, de l'annonce à l'après cancer. 2014.
85. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2016;57:58-67.
86. Christensen JF, Jones LW, Andersen JL, Dugaard G, Rorth M, Hojman P. Muscle dysfunction in cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2014;25(5):947-58.
87. INCa. Bénéfices de l'activité physique pendant et après le cancer, des connaissances scientifiques aux repères pratiques. 2017.
88. https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9690/Chapitre_16.html [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9690/Chapitre_16.html
89. Boguszewski CL, Boguszewski MC da S. Growth Hormone's Links to Cancer. *Endocr Rev*. 1 avr 2019;40(2):558-74.
90. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0304 du 31/12/2016 [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=hAbW-EvXSWBaxf5tm-INFNZqFwAzXILxxBqP80papPo=>
91. HAS. RECOMMANDATIONS Éducation thérapeutique du patient Comment la

proposer et la réaliser ? 2007.

92. OSCARS : Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.oscarsante.org/>

93. FFCD. CRITÈRES DE TOXICITÉ : NCI-CTC version 4.0 traduction.

94. Maps S map: G. APA (Activité Physique Adaptée) [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/31342_apa-activite-physique-adaptee

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.