



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 juillet 2014

sur un sujet dédié à :

**EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER : LES  
THERAPIES CIBLEES, LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE ET LES ESSAIS  
CLINIQUES D'INDIVIDUALISATION THERAPEUTIQUE EXPLIQUES A  
L'OFFICINE.**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Marion DHYEVRE**

né(e) le 14 février 1989 à Nancy (54)

**Membres du Jury**

Président :	Professeur Jean-Louis MERLIN,	Professeur des universités. Praticien hospitalier. Université de Lorraine, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy.
Juges :	Mme Myriam DUBUC,	Psychologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy.
	Docteur Monique DURAND,	Pharmacien, Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens.
	Docteur Lionnel GEOFFROIS,	Oncologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy.
	Docteur Catherine VALLANCE	Pharmacien, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy.

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Brigitte LEININGER-MULLER

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Chantal FINANCE

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement**

Jean-Michel SIMON

**Pharmaceutique Hospitalier :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

## **ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

## **Faculté de Pharmacie**

## **Présentation**

### **ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ☒	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND ☒	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

**Faculté de Pharmacie****Présentation**

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD

11      Anglais

✎ *En attente de nomination*

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# **SERMENT DES APOTHICAIRES**



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

**Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**Ɖ'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.**

**Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



## REMERCIEMENTS

Je tiens, dans un premier temps à remercier tous les membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail de thèse,

**A mon président du jury et directeur de thèse, Jean-Louis MERLIN,**

Vous m'avez confié ce sujet et m'avez apporté l'aide dont j'avais besoin et de précieux conseils pour l'élaboration de ce travail et je vous en suis sincèrement reconnaissante. Vous m'avez brillamment guidée, motivée et encouragée tout au long de mes recherches et avez su répondre à chacune de mes attentes. Merci infiniment d'avoir trouvé des réponses à chacun de mes doutes, merci pour votre encadrement et votre soutien. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

**A l'ensemble du jury,**

**Mme Myriam DUBUC,**

Nos rencontres et nos échanges m'ont permis de mieux appréhender les relations entre les patients et les professionnels de santé. Merci pour vos pertinents jugements et pour votre aide si précieuse qui ont fait évoluer mon regard sur l'avenir de ma profession. Votre approche des patients et vos conseils m'ont touchée. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et pour votre implication dans ce travail.

**Mme Monique DURAND,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ce travail, je vous en suis très reconnaissante. Votre avis en tant que pharmacien d'officine est essentiel pour moi, je vous témoigne ainsi toute ma considération.

**Mr Lionnel GEOFFROIS,**

Je tiens à vous remercier pour votre implication dans ce travail et pour l'intérêt que vous portez à la participation des pharmaciens dans les démarches d'éducation thérapeutique du patient atteint de cancer. Votre avis de médecin oncologue sera très bénéfique et formateur pour moi. Je vous témoigne ma sincère reconnaissance.

**Mme Catherine VALLANCE,**

Je vous fais part de ma profonde gratitude pour votre participation à ce jury. Vous apportez un regard expert sur l'éducation thérapeutique. Veuillez trouver dans ce travail ma sincère reconnaissance et toute ma gratitude.

**A toute l'équipe de la pharmacie de Richardménil** au sein de laquelle j'ai pu m'épanouir et apprendre énormément au cours de chacun de mes stages. Merci à Mme Alberti, pour la confiance que vous m'avez accordée. Merci à chacune pour votre accueil, votre disponibilité et pour avoir pris le temps de me former et de me faire découvrir mon futur métier.

**Aux patients** que j'ai pu rencontrer et qui ont partagé avec moi leur vécu, leurs difficultés face à la maladie, face au rythme des traitements et des examens. Ils sont la raison qui me pousse à faire ce métier.

**A mes parents,** pour m'avoir soutenue tout au long de mes études, pour avoir toujours su m'encourager dans mes projets et pour avoir cru en moi. C'est en grande partie grâce à vous que j'en suis arrivée là aujourd'hui, j'espère vous rendre fiers. Vous avez su être présents à chaque moment important, les meilleurs comme les moins faciles. Merci pour tout.

**A mon frère,** pour ton soutien, toujours à ta façon.

**A Pauline et Marion,** pour votre amitié, votre présence, pour tous ces bons moments et pour tout ce qui nous attend.

**A mes amis de fac,** Claire et Charlotte, pour avoir partagé avec moi ces années d'études, les doutes, les bons moments, les soirées, les fous rires et les innombrables souvenirs qui vont avec.

A ma famille et à toutes les personnes auxquelles je tiens.

## Table des matières

TABLE DES MATIERES.....	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	5
TABLE DES TABLEAUX .....	7
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES .....	8
INTRODUCTION.....	11
<b><u>PARTIE 1 : ONCOGENESE, DIAGNOSTIC MOLECULAIRE ET THERAPIE CIBLEE</u></b>	
<b>1 ONCOGENESE MOLECULAIRE .....</b>	<b>13</b>
1.1 LE CANCER ET LA CANCEROGENESE .....	13
<b>2 LES TRAITEMENTS CONVENTIONNELS .....</b>	<b>14</b>
2.1 LA CHIRURGIE.....	15
2.2 LA CHIMIOThERAPIE .....	15
2.3 LA RADIOTHERAPIE .....	15
2.4 L'IMMUNOTHERAPIE.....	15
2.5 L'HORMONOTHERAPIE .....	16
<b>3 LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE : UN EXAMEN COMPLEXE POUR UN MEILLEUR GUIDAGE THERAPEUTIQUE. ....</b>	<b>16</b>
3.1 DEFINITION.....	16
3.2 LES PLATEFORMES DE GENETIQUE MOLECULAIRE DES CANCERS .....	18
3.3 DES TESTS MOLECULAIRES INNOVANTS POUR UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISEE.....	19
3.4 PROGRAMME D'ASSURANCE QUALITE.....	21
3.5 LES TECHNIQUES .....	21
3.5.1 <i>Le séquençage à haut débit</i> .....	21
3.5.2 <i>Les bio marqueurs</i> .....	22
<b>4 LES THERAPIES CIBLEES .....</b>	<b>24</b>
4.1 UNE NOUVELLE CLASSE THERAPEUTIQUE.....	24
4.1.1 <i>Les anticorps monoclonaux</i> .....	25
4.1.1.1 Les anti HER .....	26
4.1.1.2 Les anti VEGF .....	34
4.1.2 <i>Les inhibiteurs de kinase -inib</i> .....	39
4.1.2.1 Définition.....	39

4.1.2.2	Les inhibiteurs de kinase anti-HER-1 .....	39
4.1.2.3	Les inhibiteurs de kinase anti VEGFR .....	39
4.1.2.4	Les inhibiteurs de kinase anti mTOR .....	40
4.1.2.5	Intérêts des inhibiteurs de kinase .....	40
4.1.2.6	Inconvénients des inhibiteurs de kinase .....	41
4.2	UNE CLASSE THERAPEUTIQUE EN PROGRESSION FORTE ET UNE PATIENTELE EN CROISSANCE .....	41
4.3	LES THERAPIES CIBLEES DISPONIBLES A L'OFFICINE .....	43
4.3.1	<i>Thérapies ciblées anti HER</i> .....	44
4.3.1.1	Le lapatinib, Tyverb <sup>®</sup> .....	44
4.3.1.2	L'erlotinib, Tarceva <sup>®</sup> .....	47
4.3.1.3	Le géfitinib, Iressa <sup>®</sup> .....	49
4.3.1.4	L'afatinib, Giotrif <sup>®</sup> .....	52
4.3.2	<i>Thérapies ciblées anti VEGF</i> .....	54
4.3.2.1	Le sunitinib, Sutent <sup>®</sup> .....	54
4.3.2.2	Le sorafénib, Nexavar <sup>®</sup> .....	56
4.3.2.3	Le pazopanib, Votrient <sup>®</sup> .....	59
4.3.2.4	L'axitinib, Inlyta <sup>®</sup> .....	60
4.3.2.5	Le vandétanib, Caprelsa <sup>®</sup> .....	63
4.3.3	<i>Thérapies ciblées anti mTOR</i> .....	65
4.3.3.1	L'évérolimus, Afinitor <sup>®</sup> .....	65
4.3.4	<i>Thérapies ciblées anti BRAF</i> .....	68
4.3.4.1	Le vemurafenib, Zelboraf <sup>®</sup> .....	68
4.3.5	<i>Thérapies ciblées anti ALK</i> .....	70
4.3.5.1	Le crizotinib, Xalkori <sup>®</sup> .....	70
4.4	A L'OFFICINE, DES CONNAISSANCES INSUFFISANTES .....	73

## **PARTIE 2 : ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE .....** 75

<b>1</b>	<b>GENERALITES</b> .....	<b>75</b>
1.1	LES ACTEURS DES ESSAIS CLINIQUES.....	75
1.2	LA REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES.....	77
1.3	LES DIFFERENTES PHASES DE L'ESSAI CLINIQUE .....	77
1.4	LES ESSAIS RANDOMISES .....	79
1.5	LES BENEFICES POUR LE PATIENTS .....	79
1.6	LES RISQUES DES ESSAIS CLINIQUES .....	79
1.7	L'ETHIQUE DANS LA RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOLOGIE .....	80
<b>2</b>	<b>PARTICULARITES PAR RAPPORT AUX AUTRES PATHOLOGIES</b> .....	<b>80</b>
2.1	LES GROUPES DE RECHERCHES CLINIQUES (GRC) .....	80
2.2	LE PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE (PHRC) .....	81
2.3	LE CENTRE DE TRAITEMENT DES DONNEES (CTD) .....	81
2.4	LES EQUIPES MOBILES DE RECHERCHE CLINIQUE (EMRC) .....	81

2.5	LE REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE (RECC) .....	82
<b>3</b>	<b>UNE NOUVELLE GENERATION D'ESSAIS BASES SUR LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE ET UN NOUVEAU CONCEPT DE PRISE EN CHARGE DU CANCER.....</b>	<b>83</b>
3.1	ACSE (ACCES SECURISE A DES THERAPIES CIBLEES INNOVANTES) .....	83
3.1.1	<i>But, objectif et principe</i> .....	83
3.1.2	<i>Essai clinique du Crizotinib</i> .....	84
3.1.2.1	Critères d'inclusion .....	85
3.1.2.2	Critères d'exclusion.....	85
3.2	ESSAI PROTOCOLE SAFIR .....	86
3.2.1	<i>But, objectif et principe</i> .....	86
3.2.2	<i>Critères d'inclusion</i> .....	86
3.2.3	<i>Critères d'exclusion</i> .....	86
3.3	SHIVA .....	87
3.3.1	<i>But, objectif et principe</i> .....	87
3.3.2	<i>Critères d'inclusion</i> .....	89
3.3.3	<i>Critères d'exclusion</i> .....	89
	<b><u>PARTIE 3 : PATIENTS ET PHARMACIEN</u> .....</b>	<b>91</b>
<b>1</b>	<b>LES EFFETS DE L'ANNONCE DU CANCER POUR LES PATIENTS.....</b>	<b>91</b>
1.1	LES MECANISMES DE DEFENSES DES PATIENTS.....	92
1.2	LES MECANISMES DE DEFENSES DES SOIGNANTS .....	94
<b>2</b>	<b>LES ETAPES DU DIALOGUE POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DU PATIENT .....</b>	<b>96</b>
2.1	PRENDRE CONTACT.....	96
2.2	ENGAGER LE DIALOGUE .....	97
2.3	RECONNAITRE ET NOMMER LA SOUFFRANCE PSYCHIQUE .....	97
2.4	LE SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE.....	97
2.4.1	<i>Le pharmacien : un soignant accessible facilement</i> .....	98
2.4.2	<i>L'intervention du psychologue</i> .....	98
<b>3</b>	<b>L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT : L'AIDER A GERER SON TRAITEMENT .....</b>	<b>99</b>
3.1	L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT.....	99
3.1.1	<i>La perception de son état de santé par le patient</i> .....	99
3.1.2	<i>Le vocabulaire utilisé par le pharmacien</i> .....	99
3.1.3	<i>L'empathie</i> .....	99
3.1.4	<i>L'objectif de l'éducation thérapeutique : l'acquisition d'un savoir</i> .....	100
3.2	LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS.....	100
3.2.1	<i>La prise en charge de la douleur induite par la maladie</i> .....	101
3.2.1.1	Les traitements de la douleur .....	102

3.2.2	<i>La prise en charge de la fatigue</i>	107
3.2.3	<i>La prise en charge des effets indésirables dermatologiques</i>	107
3.2.3.1	Les rashes cutanés	107
3.2.3.2	Les ongles fragilisés	108
3.2.3.3	L'alopecie	108
3.2.3.4	Le syndrome main-pied	109
3.2.4	<i>La prise en charge des effets indésirables digestifs et les difficultés alimentaires</i>	110
3.2.4.1	Les nausées et vomissements	110
3.2.5	<i>La prise en charge de l'hypertension artérielle</i>	115
3.2.6	<i>La prise en charge de l'épistaxis</i>	115
3.2.7	<i>La prise en charge des dyslipidémies</i>	116
3.2.8	<i>La prise en charge des troubles du métabolisme glucidique</i>	116
3.2.9	<i>La prise en charge de la dysthyroïdie</i>	118
3.2.10	<i>Les interactions médicamenteuses</i>	118
<b>4</b>	<b>RENCONTRE, ECHANGES ET ENTRETIEN AVEC UNE PATIENTE TRAITEE PAR AFINITOR®</b>	<b>120</b>
4.1	SES CONNAISSANCES SUR SA MALADIE ET SUR SON TRAITEMENT	121
4.2	L'ANNONCE DE SA MALADIE ET SON RESENTI	121
4.3	LES EFFETS INDESIRABLES DUS AU TRAITEMENT ET LEUR GESTION	122
	<b>CONCLUSION</b>	<b>124</b>
	<b>ANNEXE 1</b>	<b>126</b>
	PRESCRIPTION DE RECHERCHE D'ANOMALIES MOLECULAIRES POUR LE PROGRAMME ACSE	126
	<b>ANNEXE 2</b>	<b>128</b>
	LISTE DES 28 PLATEFORMES HOSPITALIERES DE GENETIQUE MOLECULAIRE DES CANCERS	128
	<b>ANNEXE 3 :</b>	<b>129</b>
	LES ESSAIS CLINIQUES EXPLIQUES A L'OFFICINE	129
	<b>ANNEXE 4 : ENTRETIEN AVEC UNE PATIENTE TRAITEE PAR AFINITOR®</b>	<b>133</b>
	LA MALADIE ET SON TRAITEMENT	133
	LES THERAPEUTIQUES INNOVANTES	134
	AFINITOR® AU QUOTIDIEN	134
	VOTRE SUIVI AU COURS DU TRAITEMENT	135
	VOTRE RESENTI	139
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>141</b>
	<b>SITES INTERNET</b>	<b>147</b>

## **Table des illustrations**

Figure 1 : Comparaison entre une cellule saine et une cellule tumorale.....	13
Figure 2 : Les transformations génétiques .....	14
Figure 3 : Principe du diagnostic moléculaire.....	17
Figure 4 : Etapes du diagnostic moléculaire .....	17
Figure 5 : Les vingt huit plateformes de génétiques moléculaires des cancers.....	18
Figure 6 : Structure de l'imatinib .....	22
Figure 7 : Translocation (9 ; 22) et formation du gène hybride BCR-ABL .....	22
Figure 8 : Structure des anticorps monoclonaux.....	25
Figure 9 : Structure schématique des récepteurs HER.....	26
Figure 10 : Mécanisme d'activation des kinases et de la signalisation cellulaire.....	27
Figure 11 : Structure des récepteurs HER 1 et HER 2 et leurs ligands.....	28
Figure 12 : Surexpression de HER-2 mise en évidence par immunohistochimie.....	29
Figure 13 : Techniques de mise en évidence de la surexpression de la protéine HER-2 et de l'amplification du gène <i>HER-2</i> .....	30
Figure 14 : Mécanisme d'action des anti HER.....	33
Figure 15 : Mécanisme d'action de l'ACm Herceptin <sup>®</sup> .....	34
Figure 16 : Les étapes de l'angiogénèse.....	37
Figure 17 : Mécanisme de l'angiogénèse.....	37
Figure 18 : L'implication de l'angiogénèse dans la prolifération tumorale .....	38
Figure 19 : Stratégie anti-angiogénique.....	38
Figure 20 : Mécanisme d'action des ITK .....	40
Figure 21 : Comprimé de Tyverb <sup>®</sup> .....	45
Figure 22 : Conditionnement externe de Tyverb <sup>®</sup> 250mg.....	45
Figure 23 : Comprimés de Tarceva <sup>®</sup> 100 mg.....	48
Figure 24 : Comprimés d'Iressa <sup>®</sup> .....	50
Figure 25 : Exemple d'une boîte d'Iressa <sup>®</sup> .....	50
Figure 26 : Structure du Sunitib <sup>®</sup> .....	54
Figure 27 : Gélules de Sutent <sup>®</sup> .....	55
Figure 28 : Structure du sorafénib.....	57
Figure 29 : Comprimés de Nexavar <sup>®</sup> .....	57

Figure 30 : Les comprimés de Votrient® .....	59
Figure 31 : Comprimés 1 mg et 5 mg d'Inlyta® .....	61
Figure 32 : Comprimés 100 mg et 300 mg de Caprelsa® .....	63
Figure 33 : Structure de l'évérolimuS.....	65
Figure 34 : Comprimés d'Afinitor® .....	66
Figure 35 : Boîte Afinitor® 10 mg.....	66
Figure 36 : Comprimés Zelboraf® .....	68
Figure 37 : Gélule de Xalkori® 200mg.....	71
Figure 38 : Gélule de Xalkori® 250 mg.....	71
Figure 39 : Boîte de Xalkori® .....	71
Figure 40 : Les acteurs des essais cliniques. ....	76
Figure 41 : Etapes du protocole AcSé .....	84
Figure 42 : la coordination des professionnels de santé dans la prise en charge du patient atteint de cancer. ....	101
Figure 43 : Guide Sor Patient. Douleur et cancer .....	102



## **Table des tableaux**

Tableau 1 : Tests moléculaires effectués en 2011 par les 28 plateformes de génétiques moléculaires. ....	20
Tableau 2 : Bio marqueurs et thérapies ciblées. ....	20
Tableau 3 : Thérapies ciblée disposant d'une AMM et marqueurs associés. ....	23
Tableau 4 : Récapitulatif des tests prédictifs effectués dans les plateformes depuis 2007. ....	24
Tableau 5 : Effets indésirables induits par Erbitux®. ....	32
Tableau 6 : Les principaux effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'Avastin®. ....	36
Tableau 7 : Molécules de thérapie ciblée disposant d'une AMM. ....	42
Tableau 8 : Tests moléculaires réalisés dans les 28 plateformes en France et nombre de patients impliqués depuis 2008. ....	43
Tableau 9 : Estimation du nombre de patients devant bénéficier d'un test en 2012. ....	43
Tableau 10 : Principales molécules de thérapie ciblée disponibles à l'officine. ....	44
Tableau 11 : Statut, nombre et répartition des essais cliniques en cancérologie. ....	82
Tableau 12 : Les antalgiques de palier I. ....	103
Tableau 13 : Les antalgiques de palier II. ....	103
Tableau 14 : Les antalgiques de palier III. ....	104
Tableau 15 : Prise en charge des dyslipidémies induites par les inhibiteurs de mTOR. ....	116
Tableau 16: Prise en charge des troubles de la glycémie induits par les inhibiteurs de mTOR. ....	117
Tableau 17 : Principales interactions médicamenteuses. ....	119
Tableau 18 : Thérapies ciblées concernées par les interactions médicamenteuses. ....	120

## Liste des abréviations utilisées

-A-

Acmo : Anticorps monoclonal

AcSé : Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes

ADCC : Antibody dependent cell mediated cytotoxicity

ADN : Acide désoxyribonucléique

AKT : Protéine kinase B

ALK : Anaplastic. Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

ARC : Association pour la recherche sur le cancer

ATP: Adénosine triphosphate

-B-

BCR : breast cancer resistance

-C-

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CGH array: Array comparative genomic hybridization

CH : Centre hospitalier

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CLCC : Centre de lutte contre le cancer

*C-ONC* : proto-oncogène

CPP : Comité de protection des personnes

CT : Chimiothérapie

CTD : Centre de traitement des données

-E-

EEQ : programme d'évaluation externe de la qualité

EGF : Epidermal growth factor

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EMA : European Medicines Agency (agence européenne des médicaments)

EMRC : Equipe mobile de recherche clinique

*-F-*

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FOLFOX : 5-Fluoro-uracile associé à l'acide folinique

*-G-*

GIST : Gastro-intestinal stromal tumors : tumeur stromale gastro intestinale

GEC : Groupe d'étude clinique

GRC : Groupe de recherche Clinique

*-H-*

HAS : Haute autorité de santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HER-1, HER-2 : Human epidermal growth factor receptor

HPV : human papilloma virus

HTA : Hypertension artérielle

*-I-*

ICGC : International Cancer Genome Consortium

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGR : Institut de cancérologie Gustave Roussy

IgG1 : Immunoglobuline G1

INCa : Institut National du Cancer

INF $\alpha$  : Interféron alpha

INR : International normalized ratio

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

ISO (norme) : Organisation internationale de normalisation

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

IV : Intraveineuse

*-K-*

KRAS : Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue

*-L-*

LCM : lymphome des cellules du manteau

LDL : Low-density lipoprotein

LMC : Leucémie myéloïde chronique

LP : Libération prolongée

-M-

MAP kinase : Mitogen activated protein kinase

mTOR : mammalian target of rapamycin, cible de la rapamycine chez les mammifères

-N-

NFS : Numération de la formule sanguine

NK : Natural Killer

-O-

OMS : Organisme mondial de la santé

ORL : oto-rhino-laryngologie

-P-

PDGF: platelet-derived growth factor

PI3K : Phosphatidylinositol 3 kinase

PO : per os

-R-

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RECC : Registre des essais cliniques en cancérologie

RT : Radiothérapie

RTK : récepteur à activité tyrosine kinase

-T-

TK : Tyrosine Kinase

TOR : target of rapamycin

TSH : thyroid stimulating hormone

-U-

UV: ultraviolet

-V-

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VERGFR : Vascular endothelial growth factor receptor

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

## **Introduction**

Le cancer touche environ 355 000 personnes chaque année en France, dont 200 000 hommes et 155 000 femmes. Ce nombre a fortement augmenté ces dernières années et aujourd'hui plus de 3 millions de personnes vivent ou ont vécu avec un cancer. Le cancer est la première cause de mortalité en France (148 000 personnes en meurent chaque année) mais celle-ci ne cesse de diminuer grâce aux progrès thérapeutiques.

Afin d'améliorer la qualité de vie des patients en diminuant significativement les effets indésirables, et d'offrir aux patients cancéreux de meilleures chances de survie, la recherche contre le cancer tente depuis quelques années, de mettre au point des techniques innovantes et des thérapies personnalisées avec des médicaments « sur mesure » qui traitent les effets d'altérations génétiques propres à la tumeur du patient. Ainsi un patient souffrant d'un cancer de l'estomac peut être traité par la même molécule qu'une patiente souffrant d'un cancer du sein, si ces deux tumeurs sont caractérisées par une surexpression du gène *HER-2*.

Dans une première partie nous reviendrons brièvement sur la notion de cancer et sur la cancérogénèse, nous rappellerons les facteurs influençant l'apparition d'une tumeur, le comportement des cellules cancéreuses une fois transformées et les différents traitements utilisés pour soigner le cancer.

Ensuite, nous aborderons la question du diagnostic moléculaire, quels en sont les principes, en quoi cette nouvelle approche permet-elle un meilleur guidage thérapeutique puis nous montrerons comment des tests moléculaires permettent une prise en charge personnalisée du patient cancéreux.

Puis, nous parlerons d'une nouvelle classe thérapeutique : les thérapies ciblées, en évoquant les différentes cibles et les molécules nouvellement utilisées ainsi que leur apparition progressive à l'officine.

Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux essais cliniques en cancérologie, les thérapies ciblées étant en forte évolution ces dernières années, un certain nombre d'essais cliniques ont été mis en place afin de mettre en évidence l'efficacité de ces récentes méthodes innovantes et d'obtenir des autorisations de mise sur le marché pour les nouvelles molécules.

Et enfin, dans une dernière partie, nous évoquerons les relations patient cancéreux-pharmacien, en insistant sur le rôle primordial que le pharmacien doit jouer, en tant que professionnel de santé, dans le cadre de l'éducation thérapeutique, lors de la prise en charge du patient atteint de cancer.

# Partie 1 : Oncogénèse, diagnostic moléculaire et thérapie ciblée

On dénombre aujourd'hui plus de cent types de cancer différents.

Le cancer est également une maladie impliquant les gènes, le développement de ces connaissances génétiques permet de caractériser plus précisément les cellules cancéreuses et d'utiliser des techniques de prise en charge les plus adaptées.

## 1 Oncogénèse moléculaire

### 1.1 Le cancer et la cancérogénèse

Le cancer est une tumeur qui se développe suite à une succession d'anomalies génétiques au sein d'un tissu. Les cellules cancéreuses, contrairement aux cellules saines, échappent aux contrôles des cellules voisines et de leur environnement. Elles sont insensibles aux signaux limitant leur prolifération. Elles résistent à l'apoptose, induisent l'angiogénèse, ont une prolifération illimitée, envahissent les tissus voisins et ont des capacités métastatiques (Figure 1) [1].

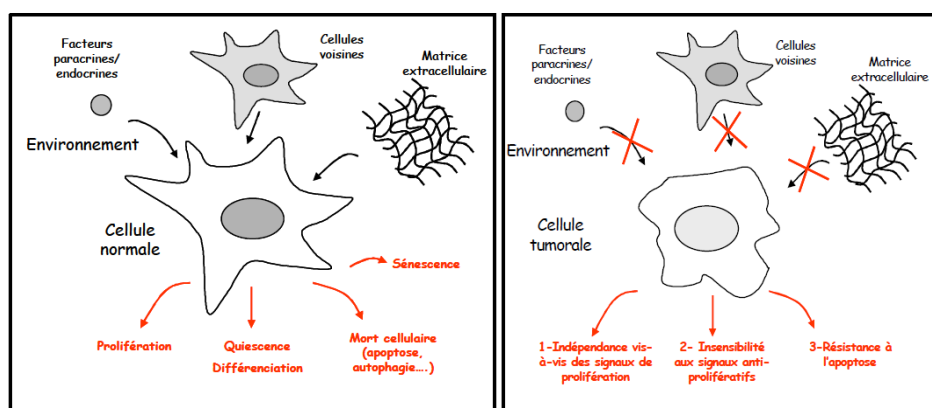


Figure 1 : Comparaison entre une cellule saine et une cellule tumorale, [www.med.univ-montp1.fr](http://www.med.univ-montp1.fr).

La transformation des cellules normales en cellules tumorales est le résultat d'anomalies génétiques intrinsèques des cellules eucaryotes. Ainsi, on appelle proto-oncogène (*c-onc*), un gène normal intervenant dans les processus de division cellulaire et de prolifération (Figure

2), et pouvant faire l'objet de mutations, de réarrangements au niveau de l'ADN ou d'amplifications géniques conduisant à la formation d'un oncogène [2]. Celui-ci permet la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse et induit la prolifération cancéreuse.

Ce processus de transformation, qui est dans un premier temps asymptomatique, peut être initié par des agents carcinogènes physiques comme les rayons X, les rayons UV B ou encore les champs magnétiques, par des agents carcinogènes chimiques tels que l'alcool le tabac et l'amiante, par des agents carcinogènes hormonaux tels que la TSH (jouant un rôle dans le cancer de la thyroïde) ou les œstrogènes (dans le cancer du sein) (Chapelle D., 2011).

D'autre part, certains virus comme le VHB ou le VHC induisent le cancer hépatocellulaire, et le HPV peut induire le développement du cancer du col de l'utérus. Des facteurs héréditaires entrent parfois en jeu dans le développement de certains cancers, c'est le cas du gène *BRCA-1* impliqué dans le cancer du sein. L'acquisition de ce gène augmente le risque d'apparition du cancer chez la descendance (Chapelle D., 2011).

Par la suite, les premiers signes cliniques apparaissent lorsque les organes sont touchés.

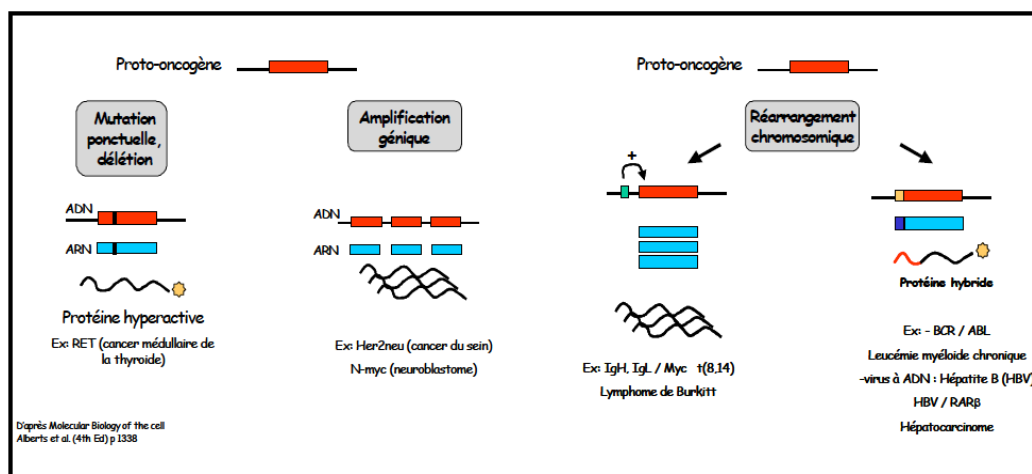


Figure 2 : Les transformations génétiques, [www.med.univ-montp1.fr](http://www.med.univ-montp1.fr).

## 2 Les traitements conventionnels

Le cancer est donc une dérégulation de la signalisation cellulaire. Les traitements habituels sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et l'hormonothérapie. Ils ont pour principal objectif de détruire les cellules tumorales et peuvent être utilisés en monothérapie ou en association, la prise en charge du patient cancéreux est pluridisciplinaire



et consiste à coordonner plusieurs types de traitement afin d'augmenter les chances de guérison.

## **2.1 La chirurgie**

La chirurgie permet l'exérèse de la tumeur, des éventuels ganglions et métastases, elle peut être utilisée en association avec d'autres traitements. Elle est utilisée pour le diagnostic, pour le traitement, par exérèse de la tumeur, ou pour une réduction tumorale (elle est alors appelée chirurgie néo-adjuvante). La chirurgie peut également être dite palliative ou encore à visée hormonale par ablation des glandes endocrines intervenant dans la prolifération et l'évolution de la tumeur [3].

## **2.2 La chimiothérapie**

La chimiothérapie entraîne la destruction des cellules cancéreuses ou limite leur développement. On distingue la chimiothérapie néo-adjuvante, administrée comme premier traitement, la chimiothérapie adjuvante en association avec la chirurgie ou la radiothérapie, la chimiothérapie curative et la chimiothérapie palliative [3].

## **2.3 La radiothérapie**

De même, la radiothérapie a pour but d'empêcher la multiplication et la prolifération des cellules cancéreuses ainsi que de les désintégrer grâce à l'utilisation de rayonnements ionisants [3]. Celle-ci peut être externe, des rayons électromagnétiques sont alors utilisés et dirigés vers la zone où se situe la tumeur. Elle peut être interne, il s'agit de la curiethérapie, et nécessite la mise en place de sources radioactives au sein de la tumeur [3].

Et enfin, la radiothérapie peut être dite médicamenteuse, le patient reçoit des produits radioactifs en injection. Ces différentes techniques ont pour but de guérir le cancer, de soulager les symptômes du patient ou encore de ralentir la progression de la tumeur [3].

## **2.4 L'immunothérapie**

D'autre part, l'immunothérapie est également une thérapeutique utilisée dans la prise en charge du cancer, le patient est traité par des médicaments stimulant les défenses immunitaires du patient cancéreux.

## **2.5 L'hormonothérapie**

Et enfin, l'hormonothérapie, utilisée le plus souvent pour le traitement du cancer du sein ou de la prostate, consiste à administrer au patient des hormones limitant la prolifération de la tumeur.

Cependant, ces techniques de traitement sont sources de nombreux effets secondaires et les risques iatrogènes ne sont pas négligeables.

Aujourd'hui, les recherches approfondies des mécanismes moléculaires de l'oncogénèse ont permis le développement des thérapies ciblées. L'objectif est d'identifier précisément les anomalies génétiques à l'origine du développement du cancer et d'utiliser un principe actif agissant directement sur une cible moléculaire intervenant dans le processus de l'oncogénèse et dans la prolifération tumorale.

## **3 Le diagnostic moléculaire : un examen complexe pour un meilleur guidage thérapeutique.**

Comme son nom l'indique, la thérapie ciblée cible les acteurs du mécanisme de l'oncogénèse. Chaque malade est atteint d'un cancer « unique » et possède des altérations génétiques qui lui sont propres. Pour avoir accès à une thérapie ciblée et en bénéficier, il doit être sélectionné à partir d'un diagnostic moléculaire mettant en avant les cibles spécifiques (Raymond E, 2008).

### **3.1 Définition**

L'utilisation des thérapies ciblées est aujourd'hui en pleine expansion, ces nouvelles molécules sont des alternatives efficaces à la chimiothérapie et génèrent moins les effets indésirables.

Le diagnostic moléculaire consiste à mieux comprendre le mécanisme cellulaire, à identifier des cibles moléculaires et à proposer des combinaisons de thérapie ciblée avec un rapport efficacité/toxicité favorable (Raymond E. 2008).

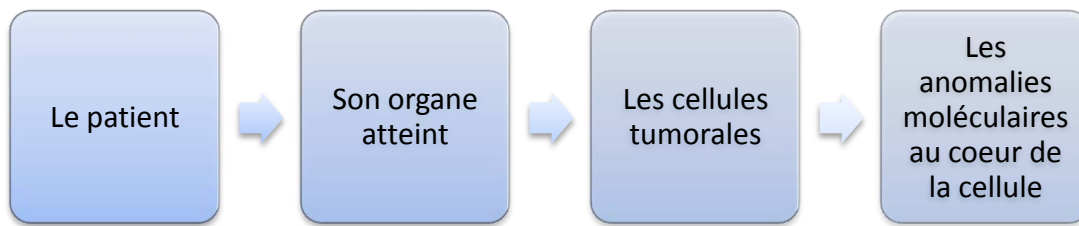


Figure 3 : Principe du diagnostic moléculaire

L'identification d'altérations moléculaires dans les tumeurs permet de sélectionner des agents thérapeutiques :

- ciblant spécifiquement ces altérations
- susceptibles d'exercer une meilleure activité

Le diagnostic moléculaire permet donc d'étudier le génome de la tumeur afin de connaître plus précisément la nature du cancer et de le traiter plus efficacement. Ce diagnostic est donc personnalisé afin d'améliorer la prise en charge des patients et permet l'obtention de la « carte d'identité de la tumeur » (Raymond E. 2008).

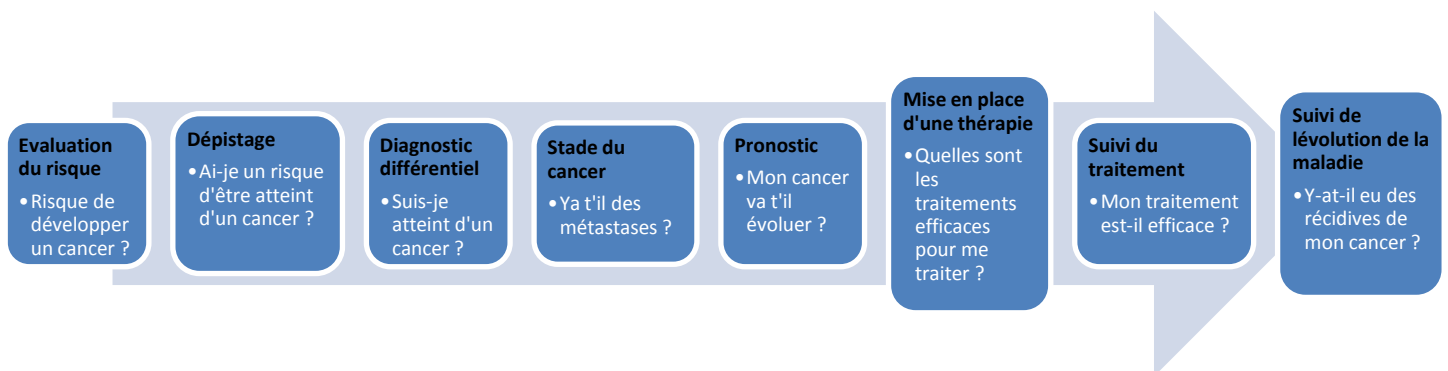


Figure 4 : Etapes du diagnostic moléculaire, [www. Diagnocure.com](http://www.Diagnocure.com)

Citons notamment l'exemple de l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL), dont l'Unité de Biologie des Tumeurs effectue des recherches, chez des malades atteints d'un cancer colorectal présentant des métastases, la présence de mutations au niveau des gènes *KRAS* et *BRAF* [6].

### 3.2 Les plateformes de génétique moléculaire des cancers

Depuis sa création en 2005, l'Institut National du Cancer soutient la structuration de la génétique moléculaire. Ainsi, vingt huit plateformes réparties sur l'ensemble du territoire (Annexe 2) ont été créées et permettent désormais d'offrir aux patients l'ensemble des techniques indispensables de génétique moléculaire pour toutes les pathologies concernées (Figure 5) [6].

Ces plateformes ont pour vocation de réaliser des tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge : CHU, CLCC, CH ou établissements privés. L'organisation de ce croisement territorial facilite la prise en charge rapide et efficace des prélèvements tumoraux provenant des laboratoires d'anatomopathologie ou d'hématocytologie répartis sur tout le pays dans une plateforme de génétique moléculaire [6].

L'INCa réserve régulièrement un budget de plusieurs millions d'euros pour faciliter la mise en œuvre par les plateformes des tests prédictifs déterminant la prescription des nouvelles thérapies ciblées innovantes. 2 500 000 euros ont ainsi été mis à disposition de ces structures en 2008 afin de réaliser environ 18 000 recherches de mutations au niveau des gènes *KRAS* chez les patients souffrant d'un cancer colorectal [6].



Figure 5 : Les vingt huit plateformes de génétiques moléculaires des cancers, [www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/laccs-aux-therapies-ciblees/les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers](http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/laccs-aux-therapies-ciblees/les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers)

### **3.3 Des tests moléculaires innovants pour une prise en charge personnalisée**

En 2011, les plateformes hospitalières de génétique moléculaire ont réalisé des tests moléculaires pour cent cinquante cinq mille patients (Tableau 1) [6]. Ces tests moléculaires innovants sont aujourd'hui au nombre de soixante. En identifiant d'éventuelles mutations génétiques (Tableau 2) dans les tumeurs des patients, ils peuvent ainsi contribuer à :

- Déterminer l'accès à une thérapie ciblée ;
- Orienter le processus diagnostique ;
- Participer au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques ;
- Orienter la stratégie de traitement du patient ;
- Suivre la maladie résiduelle.

Tableau 1 : Tests moléculaires effectués en 2011 par les 28 plateformes de génétiques moléculaires, d'après Lonchamp E et Nowac F, 2012.

Tableau 3. Tests moléculaires effectués en 2011 par les 28 plateformes de génétique moléculaire		
Biomarqueur	Cancer	Indication clinique
<i>Prédictif</i>		
Translocation de <i>BCR-ABL</i>	Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Prescription de l'imatinib, du dasatinib ou du nilotinib
Mutation d' <i>ABL</i>	Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Prédiction de la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase et aide au choix du traitement de seconde ligne
Mutations de <i>KIT</i> et de <i>PDGFRA</i>	Tumeur stromale gastro intestinale	Prescription de l'imatinib
Amplification d' <i>HER2</i>	Cancer du sein	Prescription of trastuzumab and lapatinib
Amplification d' <i>HER2</i>	Cancer gastrique	Prescription of trastuzumab
Mutations de <i>KRAS</i>	Cancer colorectal métastatique	Prescription du panitumumab et du cetuximab
Mutations d' <i>EGFR</i>	Cancer du poumon	Prescription du gefitinib et de l'erlotinib
<i>Diagnostic</i>		
Mutation de <i>JAK2 V617F</i>	Suspicion de syndrome myéloprolifératif	Diagnostic différentiel
Instabilité des microsatellites	Cancer colorectal héréditaire non polyposique	Diagnostic d'une suspicion d'une forme héréditaire de cancer
Anomalies chromosomiques spécifiques	Sarcome	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
Anomalies chromosomiques spécifiques	Lymphome Non Hodgkinien	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
Anomalies chromosomiques spécifiques	Hémopathies	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
Co-délétion 1p/19q	Cancer du système nerveux central	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
Clonalité B ou T	Lymphome Non Hodgkinien	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
<i>Pronostic</i>		
Amplification de <i>MYCN</i>	Neuroblastome	Contribue à l'orientation du traitement
Mutations de <i>FLT3</i> et de <i>NPM</i>	Leucémie aiguë myéloïde	Contribue à l'orientation du traitement
Anomalies chromosomiques spécifiques	Hémopathies	Contribue à l'orientation du traitement
Niveau d'expression du transcrit <i>BCR-ABL</i>	Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Suivi de la maladie minimale résiduelle

Tableau 2 : Bio marqueurs et thérapies ciblées, d'après Lonchamp E et Nowac F, 2012.

Biomarqueur	Type de cancer	Molécule	Autorisation par l'EMA
Translocation de <i>BCR-ABL</i>	Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Imatinib Dasatinib Nilotinib	2001 2006 2007
Mutations de <i>KIT</i> et de <i>PDGFRA</i>	Tumeur stromale gastro-intestinale	Imatinib	2002
Amplification d' <i>HER2</i>	Cancer du sein	Trastuzumab Lapatinib	2000 2008
Amplification d' <i>HER2</i>	Cancer gastrique	Trastuzumab	2009
Mutations de <i>KRAS</i>	Cancer colorectal	Panitumumab Cetuximab	2007 2008
Mutations d' <i>EGFR</i>	Cancer bronchique non à petites cellules	Gefitinib Erlotinib	2009 2011
Translocation d' <i>ALK</i>	Cancer bronchique non à petites cellules	Crizotinib	Pas encore approuvé*
Mutation de <i>BRAFV600</i>	Mélanome	Vemurafenib	2012

\*AMM obtenue 2011 aux USA. Abréviations: EMA, European Medicines Agency.

### **3.4 Programme d'Assurance Qualité**

Le programme d'assurance qualité a été initié par l'INCa dans le but d'obtenir les résultats les précis, fiables, correctement interprétés et de limiter les tests erronés (faux positifs ou faux négatifs). En effet, afin d'éviter un diagnostic de mauvaise qualité dû à des actions inappropriées et d'assurer un diagnostic fiable, la mise en place d'une assurance qualité est nécessaire : il s'agit de l'ensemble du programme garantissant un résultat final juste [6].

Le protocole de réalisation des tests de diagnostic moléculaire et les différentes étapes nécessaires jusqu'à la l'obtention des résultats ainsi que tous les éléments devant être inscrits sur les comptes rendus de résultat sont définis et décrits précisément au sein de guides de bonnes pratiques. « Un modèle de compte rendu d'analyse répondant aux exigences minimales nécessaires en vue de l'accréditation des laboratoires a également été publié. Il précise également les indications d'interprétation des résultats au regard des traitements associés aux mutations recherchées et disposant d'une autorisation de mise sur le marché ». [6].

Par ailleurs, la qualité de quelques tests de diagnostic (les tests *EGFR* réalisés dans le cancer du poumon, *KRAS* dans le cancer colorectal et *BCR-ABL* dans les LMC) [6] est soumise à un contrôle externe (programme d'évaluation externe de la qualité EEQ) depuis 2012. Cela est notamment mis en place en prévision d'une éventuelle accréditation selon la norme ISO 15189 définissant les exigences de qualité et de compétences des laboratoires de biologie médicale [6].

### **3.5 Les techniques**

#### **3.5.1 Le séquençage à haut débit.**

Le séquençage à haut débit permet la caractérisation génomique de la tumeur, dresser la cartographie des gènes de la tumeur afin de trouver le traitement adéquat.

Dans le monde, plus de 25 000 génomes ont été étudiés et séquencés et afin de faire avancer les recherches, tous les résultats obtenus ont été répertoriés sur une base de données dans « le catalogue des altérations génomiques spécifiques de chaque type de cancer » [8].

Ainsi, quatorze pays participent au programme ICGC (International Cancer Genome Consortium) [9] et parmi les organismes de recherches référencés, on précise la présence de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

### 3.5.2 Les bio marqueurs

Au sein des plateformes, la prise en charge du patient cancéreux passe par la mise en évidence de différents marqueurs nécessaires à l'établissement du profil moléculaire propre à la tumeur du patient. L'accès au traitement par une thérapie ciblée innovante est conditionné par la présence de biomarqueurs spécifiques.

Concernant le cancer du sein et de l'estomac, la surexpression de HER-2 chez les patients malades leur permet de bénéficier d'un traitement par un anticorps monoclonal humanisé dirigé spécifiquement sur les récepteurs HER-2, le trastuzumab Herceptin<sup>®</sup>. L'AMM a été délivrée en août 2000 pour le cancer du sein et en décembre 2009 pour le cancer gastrique (RCP Herceptin<sup>®</sup>).

Depuis juin 2009, le Gefitinib Iressa<sup>®</sup> a une AMM pour le traitement de l'adénocarcinome du poumon pour les patients cancéreux présentant une mutation au niveau du gène codant pour les récepteurs de l'EGF (EGFR) (RCP Iressa<sup>®</sup>).

Un autre exemple, celui de l'imatinib Glivec<sup>®</sup> (Figure 6) qui a reçu une première AMM en novembre 2001 pour la prise en charge des malades souffrant de leucémie myéloïde chronique ou de leucémie aiguë lymphoblastique avec une translocation du gène *BCR-ABL*. (Figure 7). Il détient également une AMM dans le traitement des GIST caractérisés par des mutations au niveau des gènes *cKIT* et de *PDGFR* (RCP Glivec<sup>®</sup>).

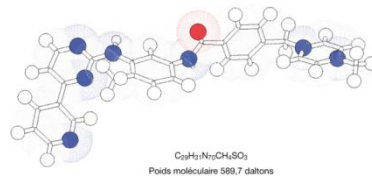


Figure 6 : Structure de l'imatinib d'après Guilhot F., 2007.

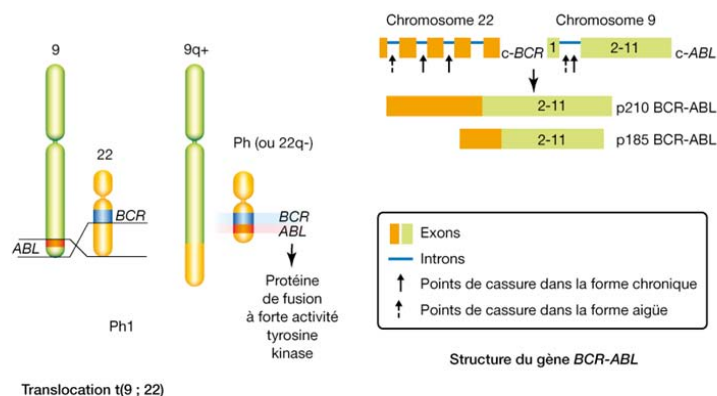


Figure 7 : Translocation (9 ; 22) et formation du gène hybride BCR-ABL, d'après Guilhot F. 2007.



Une thérapie ciblée par Panitumumab Vectibix® (AMM délivrée en décembre 2007) ou par Cetuximab Erbitux® (AMM datant de juillet 2008) est prescrite exclusivement pour les patients atteints d'un cancer colorectal et dont la tumeur ne présente pas de mutation au niveau du gène *KRAS* (RCP Vectibix®).

Il est donc indispensable d'effectuer ces recherches de bio marqueurs prédictifs avant de débiter le traitement par une thérapie ciblée afin d'évaluer la sensibilité du patient (Tableau 4). De plus, ces analyses sont importantes pour éviter l'utilisation d'autres thérapeutiques coûteuses pouvant s'avérer moins efficaces et plus toxiques.

Tableau 3 : Thérapies ciblées disposant d'une AMM et marqueurs associés, d'après Lonchamp E et Nowak F, 2012.

Pathologie	Biomarqueur	Molécule prescrite	Date de l'AMM
Leucémie myéloïde chronique (LMC) / Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	1. Translocation de <i>BCR-ABL</i> au diagnostic 2. Détection de <i>BCR-ABL</i> pour le suivi de la maladie résiduelle 3. Mutation d' <i>ABL</i>	1. Prescription d'imatinib, de dasatinib et de nilotinib 2. Résistance à l'imatinib/prescription d'un traitement de seconde ligne 3. Résistance à l'imatinib/prescription d'un traitement de seconde ligne	Imatinib : 2001 Dasatinib : - 2006 (2 <sup>de</sup> ligne) - 2010 (1 <sup>ère</sup> ligne) Nilotinib : - 2007 (2 <sup>de</sup> ligne) - 2010 (1 <sup>ère</sup> ligne)
GIST	Mutation de <i>KIT</i> Mutation de <i>PDGFRA</i>	Prescription d'imatinib	Imatinib : 2002
Cancer du sein	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant dans le cancer du sein précoce Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique	Trastuzumab : 2000 Lapatinib : 2008
Cancer gastrique	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique	Trastuzumab : 2009
Cancer colorectal métastatique	Mutations de <i>KRAS</i>	Prescription du panitumumab et du cetuximab	Panitumumab : 2007 Cetuximab : 2008
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i> Translocation d' <i>ALK</i>	Prescription du gefitinib et de l'erlotinib Prescription du crizotinib	Gefitinib : 2009 Erlotinib : 2011 Crizotinib : 2012
Mélanome	Mutations V600 de <i>BRAF</i>	Prescription du vemurafenib	Vemurafenib : 2012

Tableau 4 : Récapitulatif des tests prédictifs effectués dans les plateformes depuis 2007, d'après Lonchamp E et Nowak F, 2012.

Pathologie	Biomarqueurs	Nombre de patients				
		2007	2008	2009	2010	2011
Leucémie myéloïde chronique/Leucémie aiguë lymphoïde	Détection <i>BCR-ABL</i> (hors caryotype standard)	<i>nd</i>	6 171	6 235	6 569	6 497
	Quantification <i>BCR-ABL</i>	6700 (19717*)	7410 (20751*)	8196 (22128*)	11014 (23849*)	13757 (23849*)
	Mutations <i>ABL</i>	<i>nd</i>	856	888	950	861
Cancer du sein	Amplification <i>HER2</i>	<i>nd</i>	5 416	6 748	7 798	8 545
Cancer de l'estomac	Amplification <i>HER2</i>	<i>/</i>	<i>/</i>	65	330	443
Cancer colorectal	Mutations <i>KRAS</i>	1 100	10 012	17 246	16 581	17 003
Cancer du poumon	Mutations <i>EGFR</i>	<i>nd</i>	1 269	2 667	16 834	20 750
	Translocation <i>ALK</i> **	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	4 543
GIST	Mutations <i>KIT</i>	701	831	829	982	944
	Mutations <i>PDGFRA</i>	701	784	770	891	880
Mélanome	Mutation <i>BRAF V600</i> ***	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	3 479
<b>TOTAL DES TESTS PRÉDICTIONNELS POUR L'ACCÈS À UNE THÉRAPIE CIBLÉE AVEC AMM</b>		<i>nd</i>	19 139	27 930	50 044	55 043

\* nombre de tests

\*\* pour l'accès au crizotinib, en ATU nominative, puis ATU de cohorte depuis mars 2012

\*\*\* pour l'accès au vemurafenib, en ATU nominative, puis ATU de cohorte depuis avril 2011

## 4 Les thérapies ciblées

« Pour un agent cytotoxique, l'hypothèse est la suivante : plus on augmente la dose, meilleure sera l'efficacité ; par contre, pour les thérapeutiques ciblées, l'augmentation de la dose peut donner une efficacité identique, puisque c'est théoriquement la notion de saturation de la cible qui est l'élément majeur. » (Luporsi E, 2008).

### 4.1 Une nouvelle classe thérapeutique

Les altérations spécifiques des cellules cancéreuses constituent des cibles privilégiées pour ces traitements innovants. La thérapie ciblée consiste à attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses et permet de préserver les cellules non atteintes par la tumeur. Il s'agit de médicaments anti tumoraux contenant une molécule active dirigée contre les voies de la carcinogénèse ou contre des protéines (Kahn A, 2007).

Comme indiqué précédemment, à chaque cancer correspond des altérations moléculaires spécifiques, ainsi il est nécessaire de connaître et d'étudier les gènes impliqués dans l'apparition et le développement du cancer chez chaque patient. Cela permettra par la suite, l'administration du traitement efficace ciblant spécifiquement les anomalies moléculaires oncogéniques.

Cette nouvelle façon d'aborder le traitement du cancer a fait sa place sur le marché, dans un premier temps, avec une molécule destinée à lutter contre les leucémies myéloïdes chroniques : l'imatinib connue sous le nom Glivec<sup>®</sup>. Son efficacité est telle que, grâce à cette dernière, la survie des patients à cinq ans est passée de 48% à 75% entre 1991 et 2004 (Spano JP, 2008).

Il existe deux groupes de médicaments utilisés en thérapie moléculaire ciblée : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de kinase.

#### 4.1.1 Les anticorps monoclonaux

Les noms des anticorps monoclonaux se terminent par le suffixe –mab et selon leur nature, on note différents types (Figure 8) :

- Les anticorps monoclonaux murins (-MOmab)
- Les anticorps monoclonaux chimériques (-XImab)
- Les anticorps monoclonaux humanisés (-ZUmab)
- Les anticorps monoclonaux humains (-MUmab)

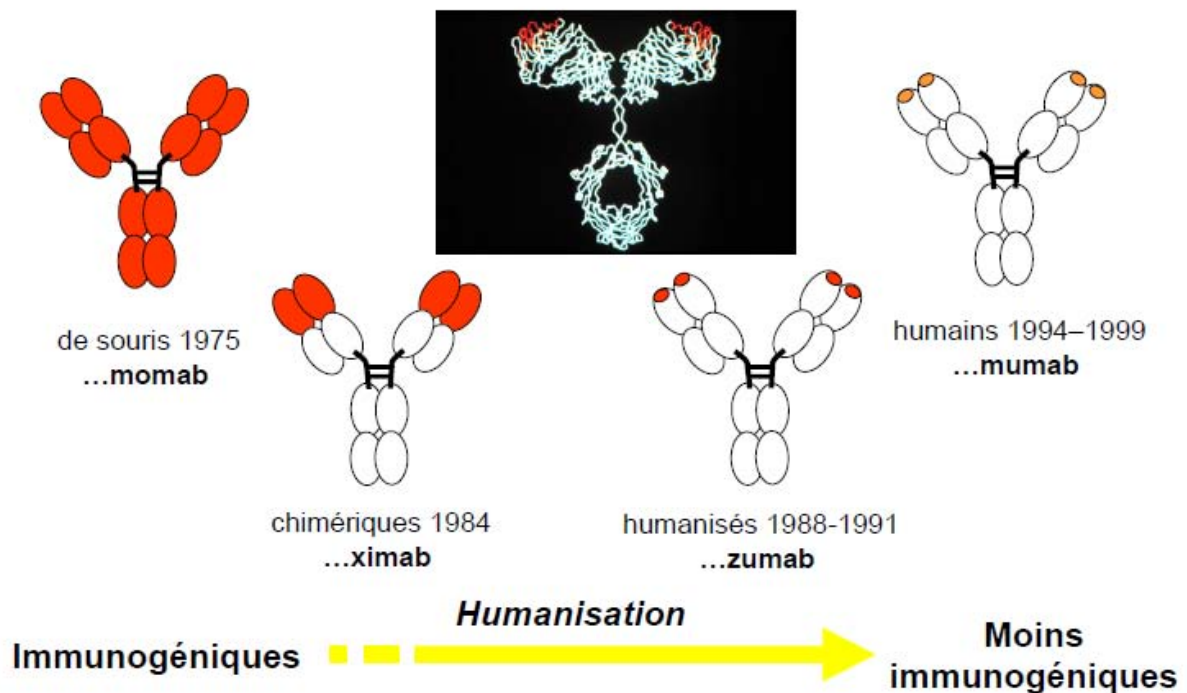


Figure 8 : Structure des anticorps monoclonaux, Milano G, 2008, d'après Osbourn J, Jermutus L, Ducan A, 2003 et QU Z et al, 2005.

Après plusieurs années de recherches, et grâce à l'amélioration des biotechnologies, les ACm d'abord murins se sont au fur et à mesure humanisés ce qui a permis de réduire leur caractère immunogène. Ils agissent en ciblant une protéine spécifique mais également en activant les cellules NK ou encore en activant le système du complément. Ils sont sous forme injectables et sont administrés par perfusion, ils ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses.

#### 4.1.1.1 Les anti HER

Les récepteurs HER-1 et HER-2 sont des récepteurs membranaires impliqués dans les processus cellulaires, ils possèdent un domaine extracellulaire pour la fixation d'un ligand, un domaine transmembranaire en hélice alpha et un domaine intracellulaire avec une activité enzymatique tyrosine kinase (Figure 9) (Rowinsky EK, 2001).

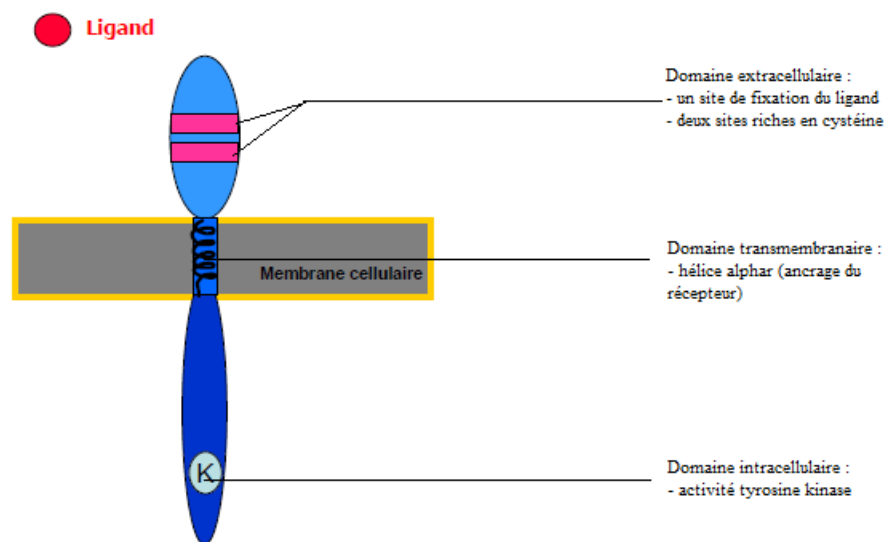


Figure 9 : Structure schématique des récepteurs HER.

Lors de la fixation du ligand sur le récepteur, il y a dimérisation du récepteur puis catalyse de l'ATP et activation de la tyrosine par transphorylation. Ce mécanisme entraîne ainsi l'activation de la voie de signalisation de PI3k / AKT et des MAP kinases (Figure 10) (Rowinsky EK, 2001).

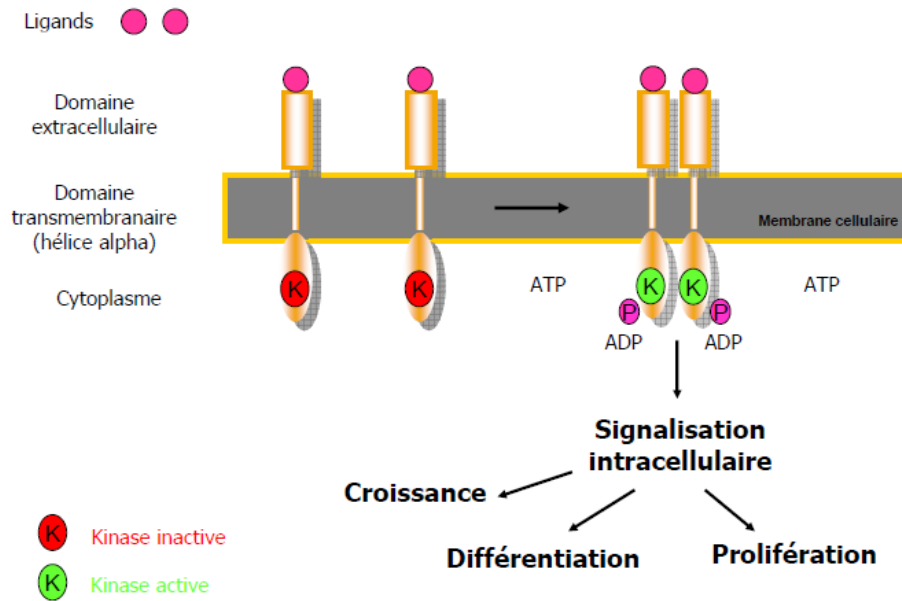


Figure 10 : Mécanisme d'activation des kinases et de la signalisation cellulaire.

On retrouve les récepteurs HER-1 au niveau des épithéliums de revêtement (peau, col utérin), des tissus glandulaires, des cellules myoépithéliales des seins et de la vessie. Le gène *HER-1* a pour rôle de promouvoir la division et la multiplication cellulaire, il inhibe l'apoptose, il stimule la production de VEGF et donc stimule l'angiogénèse : il joue un grand rôle dans la croissance, la prolifération et la différenciation et l'invasion cellulaire (Figure 10) (Rowinsky EK, 2001).

Les récepteurs HER-2 sont situés au niveau des cellules épithéliales, le gène *HER-2* est présent dans un grand nombre de tissus normaux. Les oncogènes *HER-2* sont impliqués dans les voies de prolifération des cellules anormales (Rowinsky EK, 2001).

La découverte d'une surexpression des gènes *HER-1* et/ou *HER-2* est en faveur du développement tumoral, c'est pourquoi l'inhibition de HER-1 et HER-2 est une cible de choix pour le traitement de certains cancers (Pritchard KI et al, 2006).

Les molécules utilisées ciblent la partie extracellulaire du récepteur HER et créent un encombrement stérique empêchant la fixation d'un ligand et donc l'activation des voies de prolifération (Figure 11) (Rowinsky EK, 2001).

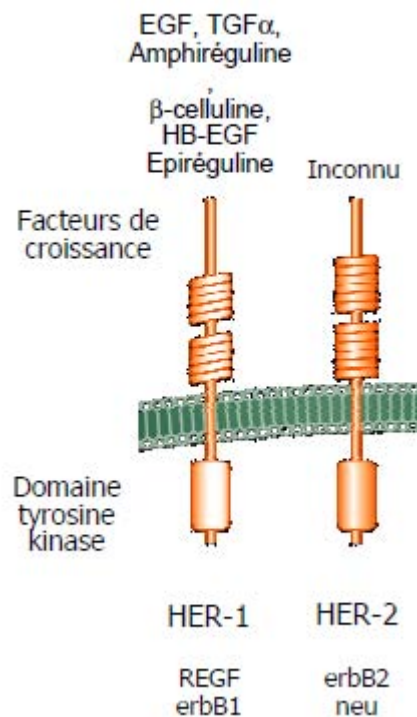


Figure 11 : Structure des récepteurs HER 1 et HER 2 et leurs ligands, d'après Guilhot F., 2007.

Les anticorps monoclonaux constituent une avancée thérapeutique importante en cancérologie, il s'agit d'une approche primordiale dans le concept de la thérapie ciblée.

Utilisés suite à la réalisation d'un diagnostic moléculaire approfondi et personnalisé ils permettent une meilleure individualisation thérapeutique.

#### 4.1.1.1.1 Exemples d'anti-HER-1

**Le cetuximab Erbitux<sup>®</sup>** est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 dirigé contre HER-1. Il se fixe spécifiquement sur le récepteur EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (HER-1) de type tyrosine kinase et empêche ainsi l'ancrage des ligands nécessaires à l'activation du récepteur, à la production du proto-oncogène *KRAS* (Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homologue) et donc à la multiplication et à la survie des cellules cancéreuses [10].

Le Cetuximab est utilisé dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez les patients possédant le gène *KRAS* et *NRAS* (AMM en 2013) sous forme non mutée, exprimant le récepteur EGFR en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (protocole FOLFOX : 5-Fluoro-uracile associé à l'acide folinique, Eloxatine<sup>®</sup>) [10].

**Le panitumumab Vectibix<sup>®</sup>** est un anticorps monoclonal humain, son mécanisme d'action est similaire à celui du cetuximab.

Il est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez les patients présentant un gène *KRAS* et *NRAS* (AMM en 2013) sauvage, non muté en association avec une chimiothérapie (protocole FOLFOX = 5-Fluoro-uracile associé à l'acide folinique, Eloxatine<sup>®</sup>) [11].

#### 4.1.1.1.2 Exemples d'anti-HER-2

**Le trastuzumab, Herceptin<sup>®</sup>**, est un anticorps monoclonal chimérique humanisé à haute affinité pour le récepteur HER-2 auquel il se lie de façon spécifique au niveau de la sous unité IV. Il est à 95% d'origine humaine et à 5% d'origine murine (Beuzeboc P., 2008). Il exerce son effet anti prolifératif en bloquant sélectivement les récepteurs HER-2 et donc en inhibant les voies de signalisation ainsi que la prolifération des cellules tumorales avec une surexpression du gène *HER-2* (Beuzeboc P., 2008).

Le trastuzumab est indiqué, depuis 2000, dans le traitement du cancer du sein métastatique chez les patients ayant une surexpression de HER-2 en monothérapie ou en association avec le paclitaxel ou avec le docétaxel ou encore en association avec une hormonothérapie, un inhibiteur de l'aromatase et dans le traitement des cancers gastriques métastatiques (RCP Herceptin<sup>®</sup>).

Cette surexpression est détectée par la technique de l'immunohistochimie (Figure 12) ou par la technique de FISH [12]. Elle est considérée comme un facteur de mauvais pronostic car elle concerne 15 à 25% des cancers du sein invasifs et 40% des cancers du sein inflammatoires. (Beuzeboc P., 2008).

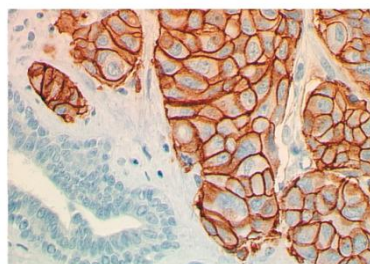


Figure 12 : Surexpression de HER-2 mise en évidence par immunohistochimie, d'après Guilhot F., 2007.

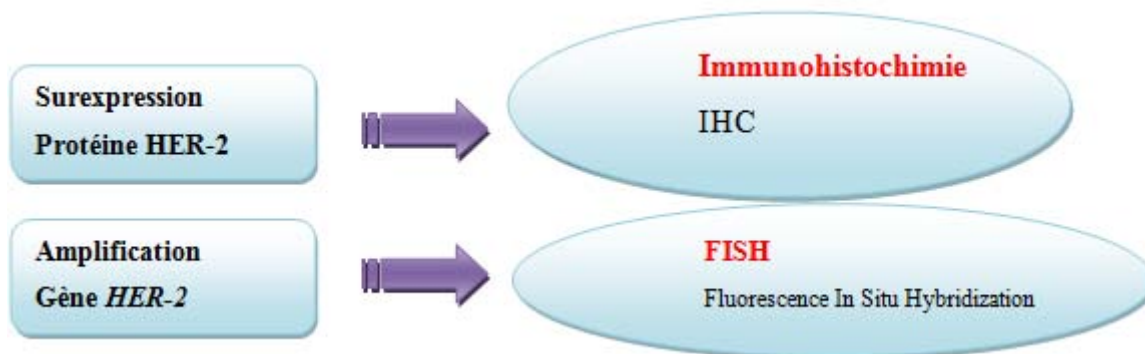


Figure 13 : Techniques de mise en évidence de la surexpression de la protéine HER-2 et de l'amplification du gène HER-2.

Herceptin<sup>®</sup> permet de prévenir un décès sur deux et d'éviter les métastases dans un cas sur trois.

**Le pertuzumab Perjeta<sup>®</sup>** est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur les récepteurs HER-2 et empêchant, de la même façon que le Trastuzumab, leur dimérisation et donc l'accroissement et la progression des cellules cancéreuses. Il est indiqué dans le traitement des cancers du sein métastatiques avec surexpression de *HER-2* (RCP Perjeta<sup>®</sup>).

#### 4.1.1.1.3 Intérêt des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ont **une haute spécificité** pour leurs cibles ; ils ont un effet **suppresseur des voies de signalisation** et empêchent la prolifération des cellules cancéreuses.

De plus, ils ont un effet **immunogène** et induisent la mise en place du processus **ADCC**, ils se fixent sur les récepteurs des cellules tumorales ; ceux-ci sont reconnus par les cellules NK qui enclenchent un processus de destruction des cellules anormales.

#### 4.1.1.1.4 Inconvénients des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ont **une masse moléculaire très élevée** ; leur usage est limité aux cibles extracellulaires. De plus, ils sont **immunogènes** et induisent une réponse immune contre un anticorps monoclonal (Farese S et al, 2008).



**Leur administration est faite en IV** ; le risque infectieux est donc important et le geste peut être douloureux pour le patient.

**Leur coût** est également très élevé, prenons l'exemple du Trastuzumab : Herceptin<sup>®</sup> ; dont le montant par injection est de 600 euros [13].

En 2001, les dépenses publiques observées pour les thérapies ciblées représentent jusqu'à plusieurs centaines de millions d'euros : les dépenses engagées pour le Pémétrexed (Alimta<sup>®</sup>) s'élèvent à environ 103 millions d'euros. Cette molécule utilisée pour la prise en charge du cancer du poumon.

**Les effets secondaires** des anticorps monoclonaux sont moins importants que ceux des chimiothérapies anti cancéreuses, certains patients rapportent néanmoins l'apparition de rashes cutanés acnéiformes notamment suite à l'administration du Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) (Tableau 5), ou encore des saignements, des retards de cicatrisation et une augmentation de la tension artérielle avec le bévacizumab (Avastin<sup>®</sup>) (Tableau 6) [13].

Tableau 5 : Effets indésirables induits par Erbitux, d'après RCP Erbitux®.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée <sup>±</sup>
Infections et infestations	Paronychie <sup>1</sup>	Rash pustuleux Cellulite <sup>1</sup> Folliculite Infection localisée	Infection oculaire Infection des paupières		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Leucopénie			
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité <sup>1</sup>		Réaction anaphylactique <sup>1</sup>	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Anorexie Hypomagnésémie	Hypocalcémie Déshydratation Hyperglycémie Hypophosphatémie			
Affections psychiatriques	Insomnie	Anxiété			
Affections du système nerveux		Céphalées Etourdissements			
Affections oculaires	Conjonctivites	Blépharite Croissance des cils Larmolement Hyperhémie oculaire Sécheresse oculaire Pruits oculaire Irritation oculaire	Irritation de la paupière Kératite <sup>1</sup>	Kératite ulcéreuse <sup>1</sup>	
Affections cardiaques		Tachycardie	Cyanose		
Affections vasculaires		Thrombose veineuse profonde Hypotension Hypertension Bouffées vasomotrices			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux	Embolie pulmonaire Epistaxis	Bronchospasme Sécheresse nasale		Maladie pulmonaire interstitielle <sup>3</sup>
Affections gastro-intestinales	Diarrhées <sup>1</sup> Nausées Vomissements	Hémorragie rectale Sécheresse buccale Dyspepsie	Gerçures des lèvres		

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée*
	Douleur abdominale Stomatite Constipation	Stomatite aphteuse Chéilite Reflux gastro-oesophagien			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite acnéiforme Rash <sup>1,2</sup> Erythème Prurit Sécheresse cutanée Fissures cutanées Acné Alopécie	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire Ulcères cutanés Escarres Hypertrichose Onychoclasie Onychopathie Affection des ongles	Angio-œdème <sup>1</sup> Hirsutisme Ongle incarné Onycholyse	Nécrose de la peau <sup>1</sup>	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales	Douleurs dans les membres			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Pyrexie Asthénie Mucite Œdème périphérique	Douleur thoracique Douleurs Frissons	Réactions liées à la perfusion <sup>1</sup>		
Investigations	Perte de poids	Diminution de la magnésémie			

#### 4.1.1.1.5 Mécanisme d'action des anti HER-1

Les anticorps anti HER-1 bloquent l'activation de la protéine kinase et ainsi le signal issu de HER-1 et inhibent la prolifération cellulaire (Rowinsky EK, 2001).

Ceci induit la différenciation cellulaire, stimule le processus apoptotique, inhibe le processus métastatique et l'angiogénèse, augmente les effets antiprolifératifs de la CT et de la RT, déclenche l'internalisation du récepteur et bloque la dimérisation du récepteur, sa phosphorylation et le signal de transduction (Figure 14) (Rowinsky EK, 2001).

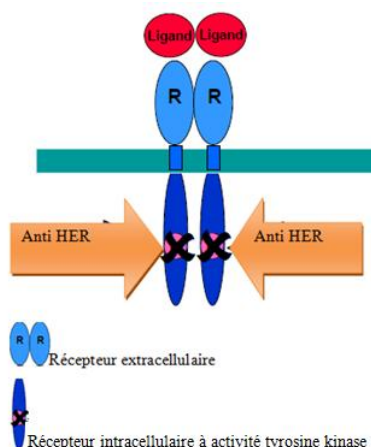


Figure 14 : Mécanisme d'action des anti HER.

De plus, on note la mise en place d'une ADCC et le recrutement des cellules tueuses.

#### 4.1.1.1.6 Mécanisme d'action des anti HER-2

Les anticorps anti HER-2 se fixent spécifiquement sur les récepteurs HER-2 présents sur les cellules tumorales entraînant la mobilisation des cellules dites natural killer et donc la mort des cellules cancéreuses anormales (Figure 15) (Dreyer C et al, 2008).

Ce traitement (exemple d'Herceptin<sup>®</sup>) est administré lors de la prise en charge du cancer du sein métastatique avec surexpression des récepteurs HER-2. Il peut être utilisé en association avec une chimiothérapie (paclitaxel ou docétaxel) (RCP Herceptin<sup>®</sup>).

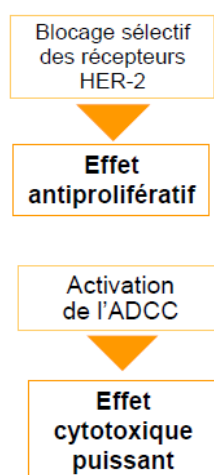


Figure 15 : Mécanisme d'action de l'ACm Herceptin<sup>®</sup>.

#### 4.1.1.2 Les anti VEGF

Les anticorps anti VEGF; comme le Bévacizumab Avastin<sup>®</sup>, se fixent spécifiquement sur le VEGF impliqué dans l'angiogénèse tumorale, bloquant sa fixation sur le récepteur VEGFR et empêchant ainsi la vascularisation de la tumeur. Ils inhibent la tyrosine kinase présente sur le récepteur VEGFR sur le segment intracellulaire (Feige J-J, 2010).

##### 4.1.1.2.1 Exemples d'anti VEGF

**Le bévacizumab Avastin<sup>®</sup>** est un anticorps se fixant spécifiquement sur le VEGF et empêchant ainsi sa fixation sur les récepteurs VEGFR1 et VEGFR2 présents à la surface des cellules endothéliales et impliqués dans l'angiogénèse (Feige J-J, 2010).

Il est indiqué dans :

- Le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal présentant des métastases, en association avec la fluoropyrimidine [14].
- Le traitement du cancer du sein présentant des métastases, en association avec le paclitaxel [14].
- Le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, en association au carboplatine et au paclitaxel [14].
- Le traitement du cancer du rein à un stade avancé et/ou présentant des métastases, en association avec un interféron alfa-2a [14].
- Le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules à un stade avancé et/ou présentant des métastases, en association avec un sel de platine [14].

#### 4.1.1.2.2 Intérêts des anti VEGF

Les anti-VEGF ciblent spécifiquement VEGF, bloquant sa fixation au niveau des cellules endothéliales sur ses récepteurs VEGFR. Les vaisseaux tumoraux régressent et les cellules tumorales ne prolifèrent pas (Gligorov J, 2006).

#### 4.1.1.2.3 Inconvénients des anti VEGF

**Les dépenses publiques** observées pour les thérapies ciblées représentent jusqu'à plusieurs centaines de millions d'euros : le Bévacicumab (Avastin<sup>®</sup>), indiqué, entre autre, dans le traitement du cancer colorectal métastatique, le cancer du rein, le cancer du poumon non à petites cellules et du sein métastatique, a coûté près de 214 millions d'euros.

Les traitements anti VEGF provoquent fréquemment des **effets indésirables** tels que (Gligorov J, 2006) (Tableau 6):

- Des neuropathies sensorielles périphériques
- Des diarrhées, des nausées, des vomissements
- Une asthénie
- Des douleurs musculaires et articulaires
- Des saignements, des retards de cicatrisation

- Une augmentation de la tension artérielle

Tableau 6 : Les principaux effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'Avastin<sup>®</sup>, d'après www.vidal.fr.

<i>Système organe-classe (SOC)</i>	<i>Effets (fréquence*)</i>
<i>Affections du système nerveux</i>	Encéphalopathie hypertensive (très rare) (voir également rubrique 4.4 et <i>Hypertension</i> rubrique 4.8) Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (rare) (voir rubrique 4.4)
<i>Affections vasculaires</i>	Microangiopathie thrombotique rénale, qui pourrait se manifester cliniquement par une protéinurie (non connue) avec ou sans l'utilisation concomitante du sunitinib. Pour plus d'informations sur la protéinurie voir rubrique 4.4 et <i>Protéinurie</i> rubrique 4.8
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Perforation de la cloison nasale (non connue) Hypertension pulmonaire (non connue) Dysphonie (fréquent)
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Perforation de la vésicule biliaire (non connue)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Ulcère gastro-intestinal (non connue)
<i>Affections du système immunitaire</i>	Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion (non connue), éventuellement associées aux manifestations suivantes : dyspnée/difficultés respiratoires, bouffées vasomotrices/érythème/éruption, hypotension ou hypertension, désaturation de l'oxygène, douleurs thoraciques, frissons et nausées/vomissements (voir également rubriques 4.4 et ci-dessus <i>Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion</i> ).
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités avec Avastin, présentant pour la plupart des facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier une exposition aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse et/ou un antécédent d'affection dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (voir également rubrique 4.4).
<i>Infections et Infestations</i>	Fasciite nécrosante, généralement secondaire à des complications de la cicatrisation des plaies, à une perforation gastro-intestinale ou à une formation de fistules (rare) (voir également rubrique 4.4).

\* la fréquence, si spécifiée, est issue des données des études cliniques

#### 4.1.1.2.4 Mécanisme d'action des anti VEGF

Les cellules tumorales libèrent différents signaux et différentes substances, parmi celles-ci : le VEGF, ligand et activateur des récepteurs VEGFR1 et VEGFR2 présents à la surface des cellules (Figure 16) (Feige J-J, 2010).

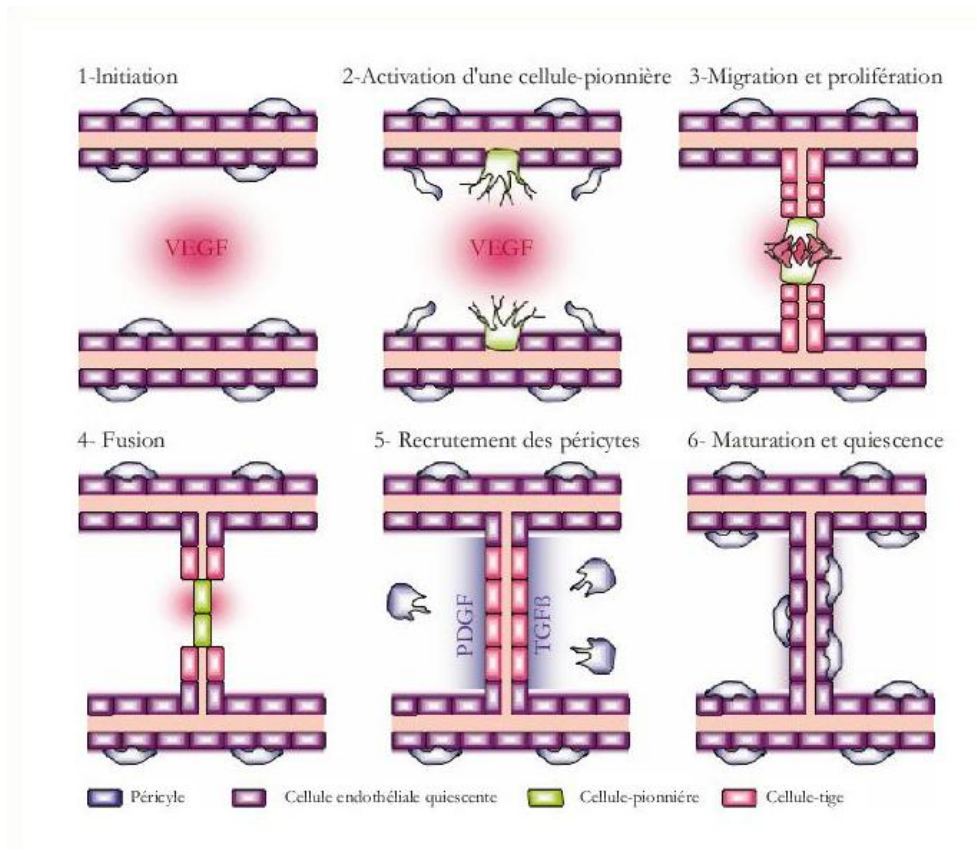


Figure 16 : Les étapes de l'angiogénèse, d'après Feige J-J, 2010.

Ce processus d'activation participe efficacement aux mécanismes de l'angiogénèse et de la lymphangiogénèse et contribue donc, par ce biais, au développement des tumeurs (Figures 17 et 18).

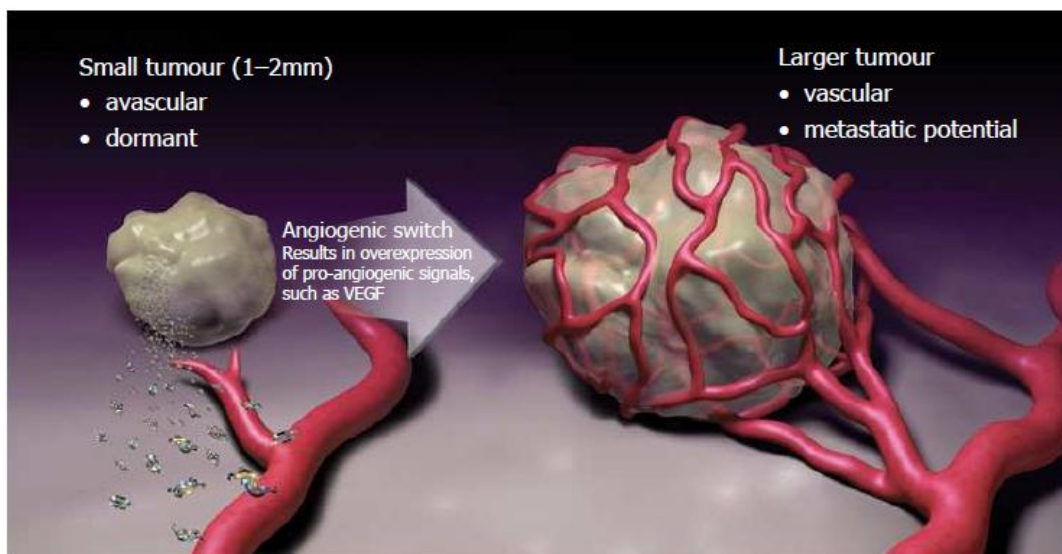


Figure 17 : Mécanisme de l'angiogénèse, d'après Bergers G, et al, 2002.

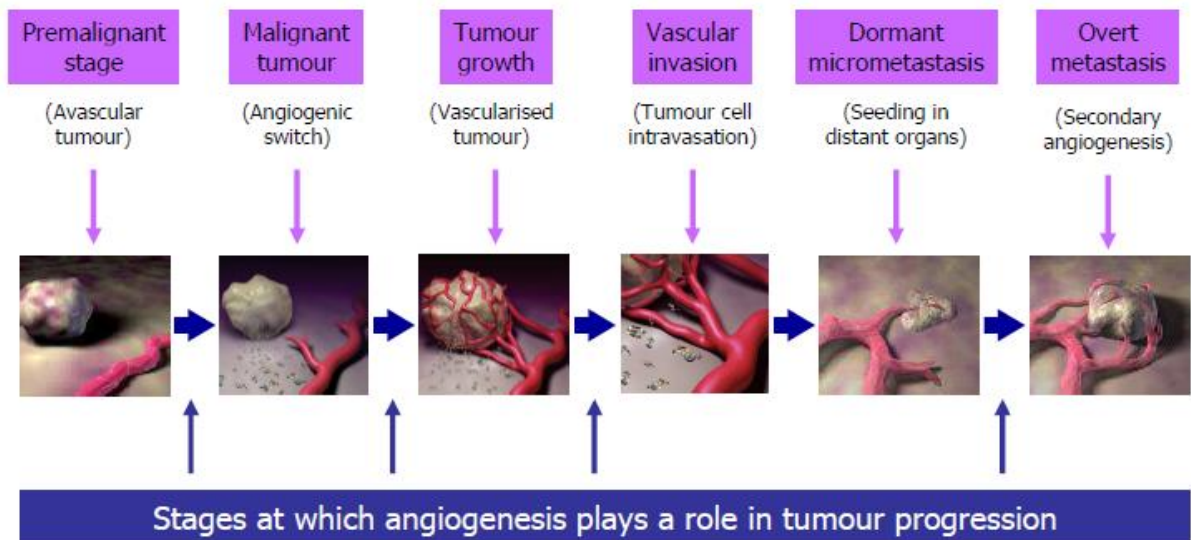


Figure 18 : L'implication de l'angiogénèse dans la prolifération tumorale, d'après Poon RT-P, et al, 2001.

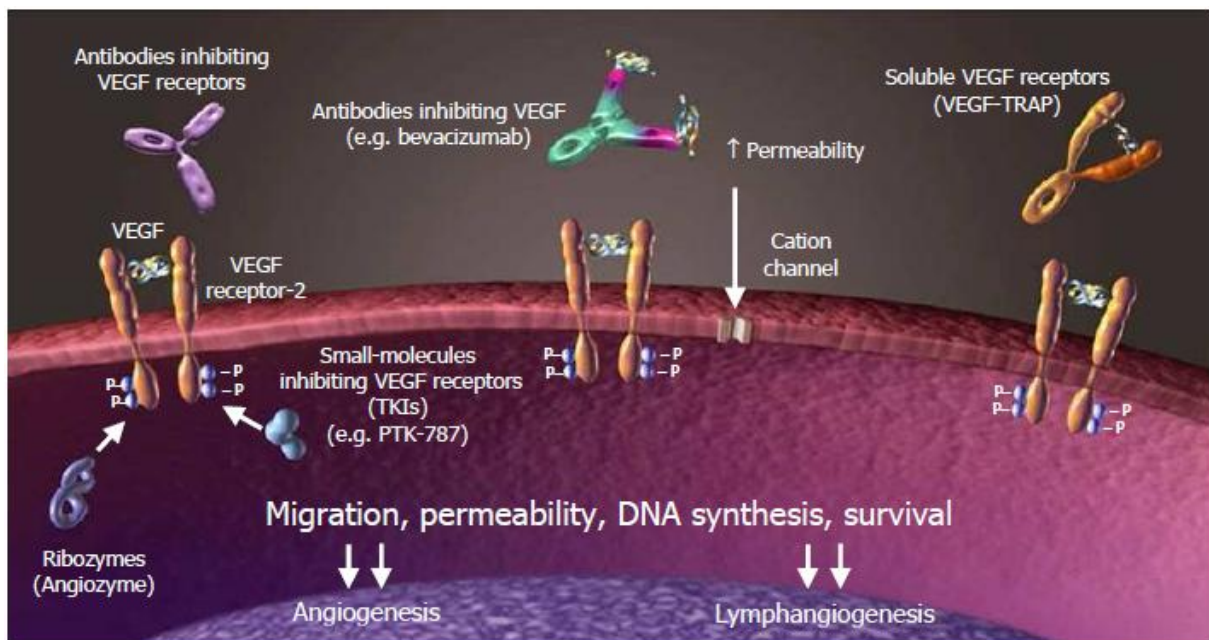


Figure 19 : Stratégie anti-angiogénique, d'après Poon RT-P, et al. 2001.



## **4.1.2 Les inhibiteurs de kinase -inib**

### **4.1.2.1 Définition**

Les inhibiteurs de kinases sont des molécules de faible masse moléculaire inhibant l'activité enzymatique tyrosine kinase en entrant en compétition avec les molécules d'ATP. Ils permettent le blocage intracellulaire de la phosphorylation de la tyrosine et donc la transduction du signal nécessaire à la prolifération cellulaire (Loriot Y, 2010).

Les inhibiteurs de kinase sont désignés par le suffixe -inib.

### **4.1.2.2 Les inhibiteurs de kinase anti-HER-1**

**Le géfitinib Iressa<sup>®</sup>** est une anilinoquinazoline inhibitrice spécifique de la TK du récepteur HER-1, elle agit comme inhibiteur compétitif de l'ATP et est administrée par voie orale. Il est prescrit lors du traitement du cancer du poumon non à petites cellules chez les patients atteints d'une tumeur porteuse d'une mutation ayant la propriété d'activation de l'EGFR (RCP Iressa<sup>®</sup>).

**L'erlotinib Tarceva<sup>®</sup>** est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur EGFR et empêche donc sa phosphorylation et la prolifération de la cellule porteuse de ce récepteur ainsi que sa mort. L'erlotinib est utilisé chez les patients atteints d'une tumeur présentant des mutations activatrices du récepteur EGFR impliqué dans l'activation des voies de prolifération des cellules cancéreuses (RCP Tarceva<sup>®</sup>).

Le traitement est administré pour la prise en charge des cancers du pancréas et du poumon non à petites cellules uniquement s'il la présence d'une mutation activatrice de l'EGFR est détectée (RCP Tarceva<sup>®</sup>).

### **4.1.2.3 Les inhibiteurs de kinase anti VEGFR**

Le récepteur VEGFR possède une activité TK au niveau de la partie intracellulaire, les molécules inhibitrices des TK des VEGFR empêchent donc la prolifération tumorale (Grenier J, 2009).

Parmi ces inhibiteurs de kinase anti VEGFR, citons l'exemple de sunitinib, Sutent<sup>®</sup>, utilisé

dans le traitement du cancer du rein à un stade avancé. Ou encore l'exemple du sorafénib, Nexavar<sup>®</sup>, indiqué dans la prise en charge des cancers du rein et du foie.

#### 4.1.2.4 Les inhibiteurs de kinase anti mTOR

La fixation de certains ligands sur les récepteurs cellulaires à activité tyrosine kinase, les conditions d'hypoxie et de stress stimulent l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR et la prolifération du signal favorisant la croissance cellulaire, la mitose et la mort cellulaire (Figure 20) (Dreyer C et al, 2008). Lorsque celle-ci est dérégulée suite à une anomalie, la multiplication des cellules tumorales est favorisée suite à l'activation de l'enzyme mTOR, la sécrétion de facteurs de croissance, comme le VEGF et d'hormones. En effet, le processus de survie, de prolifération cellulaire et d'angiogénèse est alors mis en place (Dreyer C et al, 2008).

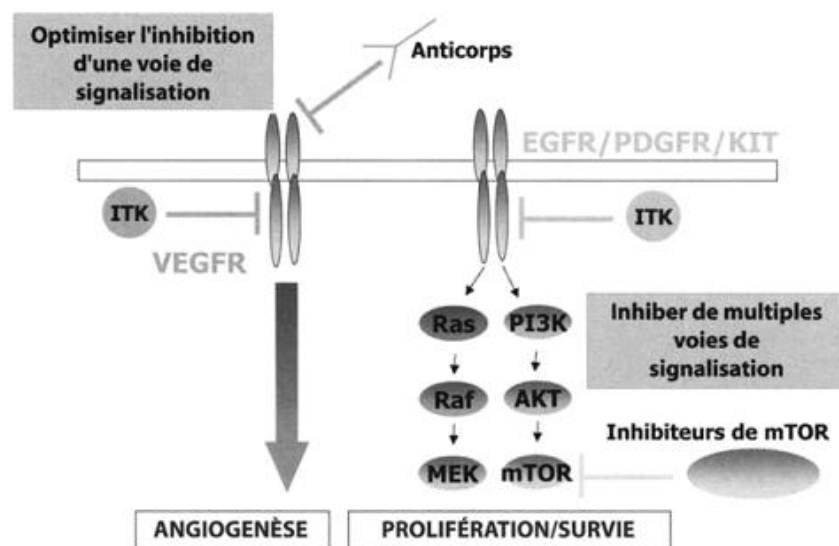


Figure 20 : Mécanisme d'action des ITK, d'après Pouessel D, 2008.

L'évérolimus, Afinitor<sup>®</sup> et le temsirolimus, Torisel<sup>®</sup> sont les deux principales molécules inhibitrices de mTOR.

#### 4.1.2.5 Intérêts des inhibiteurs de kinase

Les inhibiteurs de kinase agissent spécifiquement sur leur cible intracellulaire et sur d'autres TK et, du fait de leur **faible masse moléculaire**, sont administrés par voie orale (Raymond E, 2008).

#### **4.1.2.6 Inconvénients des inhibiteurs de kinase**

Les inhibiteurs de kinase peuvent être toxiques et présentent des **effets secondaires** tels que des rashes acnéiformes lors de l'utilisation du lapatinib Tyverb<sup>®</sup> dans le traitement du cancer du sein avec surexpression de HER-2. Le syndrome pieds mains lors de l'administration du sunitinib Sutent<sup>®</sup> pour le traitement du cancer du rein métastatique ou des tumeurs stromales gastro-intestinales GIST. Ces effets indésirables sont dus à la présence de récepteurs EGFR au niveau de la peau (Grenier J, 2009).

D'autre part, la diarrhée, les mucites et l'asthénie sont des effets indésirables fréquents lors du traitement par inhibiteurs de mTOR (Afinitor<sup>®</sup>) (Grenier J, 2009).

Ces molécules sont toujours en développement.

#### **4.2 Une classe thérapeutique en progression forte et une patientèle en croissance**

Depuis 2004, 22 molécules de thérapie ciblée ont obtenu des AMM pour traiter différents cancers (Tableau 7).

Les principales indications de celles-ci sont pour les cancers hématologiques, les cancers digestifs, les cancers du sein, les cancers de l'appareil respiratoire et du thorax, les cancers des voies urinaires, les cancers de la peau. En France, on note en 2011 plus de 55 000 patients bénéficiant ou ayant bénéficié d'une thérapie personnalisée (Rambaud A, 2013).

Tableau 7 : Molécules de thérapie ciblée disposant d'une AMM, d'après Lonchamp E et Nowac F, 2008.

Pathologie	Biomarqueur	Molécule prescrite
Leucémie myéloïde chronique (LMC) / Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	Translocation de <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• imatinib</li> <li>• dasatinib</li> <li>• nilotinib</li> <li>• bosutinib</li> <li>• ponatinib</li> </ul>
GIST	Mutation de KIT Mutation de PDGFRA	• imatinib
Cancer du sein	Amplification de HER2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trastuzumab</li> <li>• lapatinib</li> </ul>
Cancer gastrique	Amplification de HER2	• trastuzumab
Cancer colorectal métastatique	Mutations de KRAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• panitumumab</li> <li>• cetuximab</li> </ul>
Cancer du poumon	Mutations d'EGFR Translocation d'ALK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gefitinib</li> <li>• erlotinib</li> <li>• afatinib</li> <li>• crizotinib</li> </ul>
Mélanome	Mutations V600 de BRAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vemurafenib</li> <li>• dabrafenib</li> </ul>

« En 2011, 55 000 patients ont bénéficié d'un examen des caractéristiques moléculaires de leur tumeur afin qu'ils puissent bénéficier de thérapies ciblées. » [8], ainsi, en trois ans, le nombre de bénéficiaires a été multiplié par trois. L'accès à ces nouvelles thérapies est donc facilité par les différents organismes chargés de la prise en charge des patients. Les plateformes sont efficacement équipées pour détecter rapidement et précisément de nouvelles anomalies génétiques ainsi que pour recruter une majorité de patients pouvant participer aux essais cliniques.

A ce jour, en France, les molécules de thérapie ciblée sont de plus en plus utilisées dans le traitement des cancers du sein, du poumon, du rein, de l'estomac ou même du côlon. On en dénombre dix-sept, citons par exemple l'imatinib, le sorafénib, l'erlotinib, le sunitimib, A titre d'exemple, plus de 17 000 patients atteints d'un cancer colorectal ont été les bénéficiaires d'un test de dépistage de mutations du gène *KRAS* alors qu'ils n'étaient que 1 100 en 2007 (Tableaux 8 et 9) [8]. Ceux présentant effectivement une mutation ont pu avoir accès à un traitement par thérapie ciblée. Les molécules appartenant à cette nouvelle classe, utilisées dans le traitement du cancer et faisant suite aux tests moléculaires spécifiques, disposent chacune d'AMM affranchies par l'EMA.

Tableau 8 : Tests moléculaires réalisés dans les 28 plateformes en France et nombre de patients impliqués depuis 2008, d'après Lonchamp E et Nowac F, 2008.

Pathologie	Biomarqueurs	Nombre de patients				
		2007	2008	2009	2010	2011
Leucémie myéloïde chronique/Leucémie aiguë lymphoïde	Détection <i>BCR-ABL</i> (hors caryotype standard)	nd	6 171	6 235	6 569	6 497
	Quantification <i>BCR-ABL</i>	6700 (19717*)	7410 (20751*)	8196 (22128*)	11014 (23849*)	13757 (23849*)
	Mutations <i>ABL</i>	nd	856	888	950	861
Cancer du sein	Amplification <i>HER2</i>	nd	5 416	6 748	7 798	8 545
Cancer de l'estomac	Amplification <i>HER2</i>	/	/	65	330	443
Cancer colorectal	Mutations <i>KRAS</i>	1 100	10 012	17 246	16 581	17 003
Cancer du poumon	Mutations <i>EGFR</i>	nd	1 269	2 667	16 834	20 750
	Translocation <i>ALK**</i>	nd	nd	nd	nd	4 543
GIST	Mutations <i>KIT</i>	701	831	829	982	944
	Mutations <i>PDGFRA</i>	701	784	770	891	880
Mélanome	Mutation <i>BRAF V600***</i>	nd	nd	nd	nd	3 479
<b>TOTAL DES TESTS PRÉDICTIONNELS POUR L'ACCÈS À UNE THÉRAPIE CIBLÉE AVEC AMM</b>		nd	19 139	27 930	50 044	55 043

\* nombre de tests

\*\* pour l'accès au crizotinib, en ATU nominative, puis ATU de cohorte depuis mars 2012

\*\*\* pour l'accès au vemurafenib, en ATU nominative, puis ATU de cohorte depuis avril 2011

Tableau 9 : Estimation du nombre de patients devant bénéficier d'un test en 2012, d'après Lonchamp E et Nowac F, 2008.

Localisation tumorale	Incidence estimée	Biomarqueur	Critères d'éligibilité au test	Estimation du nombre de patients devant bénéficier d'un test en 2012
Cancer du sein	53 041	Amplification d' <i>HER2</i>	Toutes les nouvelles patientes diagnostiquées	8 000*
Cancer gastrique	6 438	Amplification d' <i>HER2</i>	Stade métastatique	670*
Cancer colorectal	40 520	Mutations de <i>KRAS</i>	Stade métastatique	17 500
Cancer bronchique non à petites cellules	39 613	Mutations d' <i>EGFR</i>	Stade avancé non résecable, stade métastatique, non épidermoïde	15 500
*Ces patientes ont présenté un résultat intermédiaire en immunohistochimie et doivent bénéficier d'une analyse complémentaire par FISH				

### 4.3 Les thérapies ciblées disponibles à l'officine

La disponibilité des thérapies ciblées en ville est encore limitée aujourd'hui. Seulement

quelques molécules sont actuellement dispensées à l'officine (Tableau 10), j'ai donc décidé de les étudier en priorité. Les spécialités abordées ci-après sont destinées à la prise en charge de tumeurs solides et c'est pourquoi certains médicaments de même classe thérapeutique mais destinés au traitement de la leucémie myéloïde chronique, ne seront pas traités ici.

Tableau 10 : Principales molécules de thérapie ciblée disponibles à l'officine.

Molécules	Spécialités	Action	Principale indication
<b>Sunitinib</b>	Sutent <sup>®</sup>	Anti VEGF	Cancer du rein
<b>Sorafénib</b>	Nexavar <sup>®</sup>	Anti VEGF	
<b>Pazopanib</b>	Votrient <sup>®</sup>	Anti VEGF	
<b>Axitinib</b>	Inlyta <sup>®</sup>	Anti VEGF	
<b>Everolimus</b>	Afinitor <sup>®</sup>	Anti mTOR	
<b>Temsirolimus</b>	Torisel <sup>®</sup>	Anti mTOR	
<b>Lapatinib</b>	Tyverb <sup>®</sup>	Anti HER2	Cancer du sein
<b>Afatinib</b>	Giotrif <sup>®</sup>	Anti HER2	Cancer du poumon
<b>Erlotinib</b>	Tarceva <sup>®</sup>	Anti HER1	
<b>Géfitinib</b>	Iressa <sup>®</sup>	Anti HER1	
<b>Crizotinib</b>	Xalkori <sup>®</sup>	Anti ALK	
<b>Vandetanib</b>	Caprelsa <sup>®</sup>	Anti VEGF	Cancer médullaire de la thyroïde
<b>Vémurafenib</b>	Zelboraf <sup>®</sup>	Anti BRAF	Mélanome

#### 4.3.1 **Thérapies ciblées anti HER**

Les principales molécules retrouvées à l'officine et inhibitrices de kinase des récepteurs HER sont le lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>) (anti HER2), l'erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>), le géfitinib (Iressa<sup>®</sup>) et l'afatinib (Giotrif<sup>®</sup>).

##### 4.3.1.1 **Le lapatinib, Tyverb<sup>®</sup>**

Tyverb<sup>®</sup> est un inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR et HER2. (RCP Tyverb<sup>®</sup>).

#### 4.3.1.1.1 Indications

Tyverb<sup>®</sup> possède une AMM dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique présentant une surexpression des récepteurs HER2. Il peut être associé à Xeloda<sup>®</sup> : la capécitabine en cas d'échec d'un traitement incluant un taxane, une anthracycline suite à un traitement par trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>). Ou encore, chez la femme ménopausée, il peut être utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase (RCP Tyverb<sup>®</sup>).

#### 4.3.1.1.2 Forme et présentation

Les comprimés de lapatinib, dosés à 250 mg sont de forme ovale et de couleur jaune, ils sont reconnaissables par une inscription « GSXJG » présente sur l'une des deux faces. Ils sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées et on retrouve des boîtes de 84 comprimés ou de 140 comprimés [15] (Figure 21).



Figure 21 : Comprimé de Tyverb<sup>®</sup>, [www.docvadis.fr](http://www.docvadis.fr).



Figure 22 : Conditionnement externe de Tyverb<sup>®</sup> 250mg, [www.docvadis.fr](http://www.docvadis.fr).

#### 4.3.1.1.3 Posologie

Le traitement par Tyverb<sup>®</sup> est continu, la posologie est de cinq comprimés de 250 mg par jour soit 1250 mg de lapatinib en une seule prise, chaque jour, à la même heure, à distance des repas, et toujours au même moment par rapport au repas, c'est-à-dire, toujours avant ou après celui-ci. En effet, les aliments ont la faculté d'accroître la biodisponibilité du principe actif. (RCP Tyverb<sup>®</sup>).

- En cas d'association avec la capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>), celle-ci est administrée en deux prises

séparées d'un intervalle de douze heures pendant 14 jours. La posologie est de 2000 mg/m<sup>2</sup>/jour (RCP Tyverb<sup>®</sup>).

- En cas d'association à un inhibiteur de l'aromatase : celui-ci est administré en une prise de six comprimés (soit 1500 mg) par jour de façon continue (RCP Tyverb<sup>®</sup>).

Cette posologie peut être réduite à 1000 mg en cas d'apparition d'effets secondaires, le traitement peut également être arrêté si ces troubles ne peuvent pas être maîtrisés.

En cas d'oubli, attendre la prise suivante mais ne pas prendre de dose supplémentaire (RCP Tyverb<sup>®</sup>).

#### 4.3.1.1.4 Effets indésirables

Le traitement peut entraîner l'apparition de [15] :

- Diarrhées,
- Nausées, vomissements,
- Mucites,
- Syndrome mains-pieds,
- Troubles cutanés, tels que des rashes, des pustules inflammatoires,
- La fatigue et une insomnie.

#### 4.3.1.1.5 Surveillance particulière

Tyverb<sup>®</sup> peut entraîner une toxicité :

- **Cardiaque**, il est nécessaire de surveiller régulièrement la FEVG (Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche) avant et pendant le traitement (RCP Tyverb<sup>®</sup>).
- **Hépatique**, c'est pourquoi les transaminases ; la bilirubine et les phosphatases alcalines sont surveillées avant et au cours du traitement (RCP Tyverb<sup>®</sup>).
- **Pulmonaire** (RCP Tyverb<sup>®</sup>).

D'autre part, une contraception est indispensable pendant le traitement.

#### 4.3.1.1.6 Interactions médicamenteuses

Le métabolisme du lapatinib est réalisé par le cytochrome CYP3A4, doivent donc être évités :

- **Les inhibiteurs enzymatiques** tels que les antifongiques azolés et les inhibiteurs de protéase, les macrolides (sauf la spiramycine), le jus de pamplemousse...qui diminuent l'efficacité du traitement. [15]



- **Les inducteurs enzymatiques** comme la rifampicine, le millepertuis, la phénytoïne, ou encore la carbamazépine...qui augmentent la concentration plasmatique du lapatinib [15].
- **Les substances entraînant une augmentation du pH gastrique**, tels que les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons et antihistaminiques H<sub>2</sub> qui provoquent une diminution de la solubilité du principe actif et donc son absorption [30].

#### **4.3.1.2 L'erlotinib, Tarceva®**

Tarceva® est un agent antinéoplasique, inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur EGFR1 ou HER1 (RCP Tarceva®).

##### **4.3.1.2.1 Indications**

Le traitement par Tarceva® est indiqué, en monothérapie, dans la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules métastatique ou présentant à un stade avancé et faisant suite à un traitement préalable par des sels de platine réparti en quatre cycles et ayant permis de stabiliser le cancer (RCP Tarceva®).

Le traitement n'est efficace que s'il s'agit d'un cancer bronchique présentant des mutations activatrices du récepteur EGFR [16].

Il possède également une AMM dans le traitement du cancer pancréatique présentant des métastases, en association avec la gemcitabine. (RCP Tarceva®).

L'erlotinib est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Il est soumis à une prescription hospitalière réservée à un spécialiste en oncologie ou en hématologie (RCP Tarceva®).

##### **4.3.1.2.2 Forme et présentation**

Une boîte de Tarceva® contient 30 comprimés ronds et blancs dont les dosages peuvent être de [17] (Figure 23) :

- 25 mg, (le comprimé présente une inscription « TARCEVA 25 » et un logo jaune.)
- 100 mg, (le comprimé présente une inscription « TARCEVA 100 » et un logo gris.)
- 150 mg, (le comprimé présente une inscription « TARCEVA 150 » et un logo brun.)



Figure 23 : Comprimés de Tarceva® 100 mg, [www.tarceva.com](http://www.tarceva.com).

#### 4.3.1.2.3 Posologie

Dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, la posologie usuelle est de 150 mg par jour, en une seule prise, à distance des repas, à la même heure chaque jour.

Dans le traitement du cancer du pancréas, elle est de 100 mg par jour en association à la gemcitabine (RCP Tarceva®).

#### 4.3.1.2.4 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (RCP Tarceva®) sont les suivants :

- Des troubles cutanés : éruptions, sécheresse cutanée, prurit, acné,
- Des diarrhées,
- Des nausées, des vomissements, une anorexie,
- Une asthénie,
- Une toux, une dyspnée,

Dans ce cas, il est nécessaire pour le patient de consulter son médecin traitant dans le but de rechercher une pneumopathie interstitielle (si celle-ci est diagnostiquée, elle entraîne l'arrêt du traitement) (RCP Tarceva®).

- Des troubles oculaires comme une conjonctivite, une sécheresse oculaire,
- Une alopécie.

#### 4.3.1.2.5 Surveillance particulière

Le traitement nécessite une surveillance régulière

- Des **fonctions hépatiques**,
- Des **fonctions pulmonaires**,
- Des **fonctions rénales**,
- Du **bilan électrolytique** (kaliémie).

Une contraception est obligatoire pendant la durée du traitement.

De plus, le comprimé de Tarceva<sup>®</sup> est composé de lactose (excipient à effet notoire) et ne convient donc pas aux personnes intolérantes au lactose (RCP Tarceva<sup>®</sup>).

#### 4.3.1.2.6 Interactions médicamenteuses

Tarceva<sup>®</sup> ne doit pas être associé aux :

- **Inhibiteurs CYP3A4** tels que les antifongiques azolés (kétoconazole), l'érythromycine, la clarithromycine, le jus pamplemousse, car ils augmentent la concentration plasmatique du géfitinib (RCP Tarceva<sup>®</sup>).
- **Inducteurs CYP3A4** tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le millepertuis et l'alcool car ils diminuent l'efficacité du traitement (RCP Tarceva<sup>®</sup>).

**Les antiacides** doivent être pris à distance (plusieurs heures avant ou après la prise du comprimé de Tarceva<sup>®</sup>) car ils diminuent sa solubilité (RCP Tarceva<sup>®</sup>).

Un risque d'hémorragie est à envisager lors d'un traitement concomitant avec un **anticoagulant oral**, c'est pourquoi, la mesure régulière de l'INR est indiquée.

En cas d'administration de **ranitidine**, Tarceva<sup>®</sup> doit être pris au moins deux heures avant ou dix heures après celle-ci (RCP Tarceva<sup>®</sup>).

#### 4.3.1.3 Le géfitinib, Iressa<sup>®</sup>

Iressa<sup>®</sup> inhibe de façon spécifique la tyrosine kinase présente au niveau du facteur de croissance EGFR (RCP Iressa<sup>®</sup>).

##### 4.3.1.3.1 Indications

Le géfitinib possède une AMM dans la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou présentant des métastases ainsi que des mutations activatrices de la tyrosine kinase du facteur EGFR. (RCP Iressa<sup>®</sup>).

Sa prescription est hospitalière et est réservée aux médecins spécialistes en oncologie ou en hématologie. Il s'agit d'un médicament de liste I nécessitant une surveillance particulière

pendant le traitement. (RCP Iressa®).

#### 4.3.1.3.2 Forme et présentation

Les comprimés, dosés à 250 mg se présentent conditionnés en boîte trois plaquettes de dix comprimés. Ils sont bruns et ronds et se différencient grâce à l'inscription « IRESSA 250 » présente sur l'une des faces [18] (Figures 24 et 25).



Figure 24 : Comprimés d'Iressa®, [www.sante-limonsin.fr/iressa](http://www.sante-limonsin.fr/iressa).



Figure 25 : Exemple d'une boîte d'Iressa®, [www.sante-limonsin.fr/iressa](http://www.sante-limonsin.fr/iressa).

#### 4.3.1.3.3 Posologie

La posologie est de 250 mg par jour en une prise, chaque jour à la même heure. Le comprimé peut être dissout dans un verre d'eau et consommé immédiatement si le patient a des difficultés pour avaler le comprimé. (RCP Iressa®).

Si le patient oublie son comprimé :

- La prochaine prise est dans plus de douze heures: il peut prendre la dose normale,
- La prochaine prise est dans plus de douze heures: il ne peut pas prendre le comprimé oublié et ne doit surtout pas prendre une dose double par la suite.

#### 4.3.1.3.4 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés suite à un traitement par Iressa® sont :

- Des troubles cutanés : éruptions, sécheresse cutanée, prurit et acné,

- Des diarrhées,
- Des nausées, vomissements et une anorexie,
- Une toux, une dyspnée.

Ces effets indésirables doivent amener le patient à consulter son médecin traitant pour rechercher une pneumopathie interstitielle (celle-ci entraînera un arrêt immédiat du traitement). (RCP Iressa<sup>®</sup>).

- Des troubles oculaires (sécheresse oculaire, conjonctivite)
- Une alopecie

#### 4.3.1.3.5 Surveillance particulière

Le traitement par Iressa<sup>®</sup> nécessite :

- **Surveillance pulmonaire** car la molécule peut entraîner des pneumopathies interstitielles graves (c'est pourquoi l'apparition de dyspnée, de toux et de fièvre doivent faire l'objet d'une consultation médicale immédiate) (RCP Iressa<sup>®</sup>).
- **Surveillance hépatique** afin de détecter une éventuelle augmentation des transaminases et de diagnostiquer une hépatite. (RCP Iressa<sup>®</sup>).

D'autre part, le médicament est photosensibilisant, il est donc indispensable de rappeler au patient d'éviter l'exposition au soleil et de protéger sa peau. (RCP Iressa<sup>®</sup>).

Une contraception est obligatoire pendant la durée du traitement (RCP Iressa<sup>®</sup>).

On peut également noter que le comprimé d'Iressa<sup>®</sup> est composé de lactose (excipient à effet notoire) et ne convient donc pas aux personnes intolérantes au lactose (RCP Iressa<sup>®</sup>).

#### 4.3.1.3.6 Interactions médicamenteuses

Iressa<sup>®</sup> ne doit pas être associé aux :

- **Inhibiteurs CYP3A4** tels que les antifongiques azolés (kétoconazole), l'érythromycine, la clarithromycine, le jus pamplemousse, car ils augmentent la concentration plasmatique du géfitinib. (RCP Iressa<sup>®</sup>).
- **Inducteurs CYP3A4** tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le millepertuis et l'alcool car ils diminuent l'efficacité du traitement. (RCP Iressa<sup>®</sup>).

**Les antiacides** doivent être pris à distance (plusieurs heures avant ou après la prise d'Iressa<sup>®</sup>)

Un risque d'hémorragie est à envisager lors d'un traitement concomitant avec un **anticoagulant oral**, c'est pourquoi, la mesure régulière de l'INR est indiquée. (RCP Iressa<sup>®</sup>).

#### **4.3.1.4 Lafatinib, Giotrif<sup>®</sup>**

Giotrif<sup>®</sup> est un inhibiteur sélectif et irréversible des récepteurs de la famille ErbB (EGFR, HER2...) limitant les signaux issus de ces récepteurs et inhibant ainsi la division cellulaire et donc la propagation du cancer (RCP Giotrif<sup>®</sup>).

##### **4.3.1.4.1 Indications**

Giotrif<sup>®</sup> est un médicament de liste I dont la prescription est restreinte, hospitalière et réservée aux médecins spécialistes en oncologie et en hématologie.

Il est indiqué en monothérapie dans « le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR » (RCP Giotrif<sup>®</sup>).

##### **4.3.1.4.2 Forme et présentation**

Giotrif<sup>®</sup> se présente sous la forme de comprimé pelliculé, (boîte de 28) les dosages sont (RCP Giotrif<sup>®</sup>) :

- 20 mg (rond, biconvexe avec l'inscription « T20 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face ; blanc à jaunâtre),
- 30 mg (rond, biconvexe avec l'inscription « T30 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face ; bleu foncé),
- 40 mg (rond, biconvexe avec l'inscription « T40 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face ; bleu clair)
- 50 mg (ovale, biconvexe avec l'inscription « T50 » sur une face et le logo de l'entreprise Boehringer Ingelheim sur l'autre face ; bleu foncé).

#### 4.3.1.4.3 Posologie

La dose quotidienne recommandée est de 40 mg, en une seule fois en dehors des repas.

Une augmentation de la dose jusqu'à 50 mg/jour au maximum peut être envisagée chez les patients qui tolèrent une dose de 40 mg/jour pendant les 3 premières semaines de traitement (c'est-à-dire absence de diarrhée, d'éruption cutanée, de stomatite et d'autres effets indésirables) (RCP Giotrif®).

Les effets indésirables comme la diarrhée ou les effets indésirables cutanés) peuvent nécessiter une interruption du traitement et des réductions de dose (RCP Giotrif®).

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose le même jour dès qu'il s'en rend compte. Cependant, si la dose suivante est prévue dans les 8 prochaines heures, la dose oubliée ne doit pas être prise (RCP Giotrif®).

#### 4.3.1.4.4 Effets indésirables

Les effets indésirables fréquemment rencontrés suite à la prise de Giotrif® sont :  
(RCP Giotrif®)

- Une diminution de l'appétit,
- Des diarrhées,
- Une stomatite,
- Des troubles cutanés (prurit, rash acnéiforme, sécheresse cutanée).

#### 4.3.1.4.5 Interactions médicamenteuses

Giotrif® ne doit pas être administré en concomitance avec:

- **Les inhibiteurs CYP3A4** tels que les antifongiques azolés (kétoconazole), l'érythromycine, la clarithromycine, le diltiazem, le vérapamil le jus pamplemousse, car ils augmentent la concentration plasmatique du principe actif (RCP Giotrif®).
- **Les inducteurs CYP3A4** tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le millepertuis et l'alcool car ils diminuent le métabolisme de la prodrogue et donc l'efficacité du traitement (RCP Giotrif®).

### 4.3.2 Thérapies ciblées anti VEGF

Plusieurs spécialités anti VEGF mises sur le marché sont actuellement disponibles à l'officine, telles que le sunitinib (Sutent<sup>®</sup>), le sorafénib (Nexavar<sup>®</sup>), le pazopanib (Votrient<sup>®</sup>), l'axitinib (Inlyta<sup>®</sup>) et le vandétanib (Caprelsa<sup>®</sup>).

#### 4.3.2.1 Le sunitinib, Sutent<sup>®</sup>

Jusqu'en 2007, le traitement du cancer du rein métastatique était l'immunothérapie par les INF $\alpha$ . Cependant, d'après l'étude de Motzer et al, le taux de réponse au traitement est faible (de l'ordre de 7 à 23%), de plus, les effets indésirables dus à sa toxicité sont très importants (Van Spronsen D J et al, 2005).

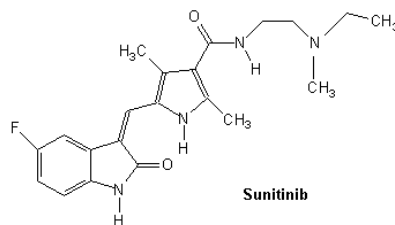


Figure 26 : Structure du Sunitinib<sup>®</sup>, [www.pharmacorama.com](http://www.pharmacorama.com).

Après l'obtention de son AMM en 2007 en traitement de première intention du cancer du rein métastatique, on retrouve aujourd'hui disponible à l'officine, le sunitinib, nouvelle molécule de thérapie ciblée se présentant sous forme de malate de sunitinib et commercialisée sous le nom de Sutent<sup>®</sup>. Celui-ci a démontré une efficacité supérieure à celle des INF $\alpha$ , augmentant la survie des patients de 6 mois (Motzer R.J, et al, 2007).

Un autre avantage du sunitinib est la réduction d'apparition d'effets indésirables (Motzer R.J, 2006).

Il s'agit d'un ITK qui agit par fixation et blocage spécifique des VEGFR. La liaison avec les molécules d'ATP est donc inhibée entraînant un blocage de l'angiogénèse et de la prolifération cellulaire ainsi que des mécanismes d'apoptose (Pouessel D et al, 2008) [20].

##### 4.3.2.1.1 Indications

Son indication concerne « le cancer du rein métastatique et le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques de l'adulte suite à



l'échec d'un traitement par l'imatinib. ». Par ailleurs, il a obtenu une AMM dans le traitement des « tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques. » au début de l'année 2011 [21].

La prescription de ce médicament appartenant à la liste I des substances vénéneuses, est restreinte et ne peut être faite que par des médecins spécialistes en oncologie ou en hématologie et il nécessite une surveillance particulière au cours du traitement.

#### 4.3.2.1.2 Forme et présentation



Figure 27 : Gélules de Sutent<sup>®</sup>, [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com).

A l'officine, il se présente sous forme de gélules, rouges pour un dosage de 12,5 mg, rouges et oranges pour un dosage de 25 mg ou oranges pour 50 mg de sunitinib (Figure 27).

#### 4.3.2.1.3 Posologie

Dans le cas du cancer du rein, le patient est traité lors de cures de six semaines : la posologie est d'une gélule de 50 mg prise au cours ou en dehors des repas durant quatre semaines suivie d'une pause thérapeutique d'une durée de deux semaines. La dose maximale est de cinquante milligrammes, celle-ci peut être diminuée face à une mauvaise tolérance du médicament par le patient sans être inférieure à vingt cinq milligrammes (RCP Sutent<sup>®</sup>).

#### 4.3.2.1.4 Effets indésirables

En effet, des effets secondaires ont été reportés (RCP Sutent<sup>®</sup>):

- Le syndrome mains-pieds caractérisé par une fragilisation de la peau entraînant des rougeurs, des inflammations, une importante sécheresse, des fourmillements et des douleurs dans les mains et les pieds.
- Une décoloration des cheveux et de la barbe peut être observée ainsi qu'une légère coloration jaune de la peau due à la pigmentation jaune du composé.

- Une hypothyroïdie peut survenir en cours de traitement, elle doit être systématiquement recherchée en cas d'asthénie.
- Les effets secondaires digestifs : les vomissements, les nausées et les diarrhées sont fréquents sous sunitinib.

La surveillance du patient traité par Sutent<sup>®</sup> passe par le contrôle de la fonction cardiaque et de la tension. En cas d'hypertension, un traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou sartans, ou encore par des inhibiteurs calciques (autres que le diltiazem et le vérapamil, tous deux contre-indiqués lors du traitement par Sutent<sup>®</sup>) (RCP Sutent<sup>®</sup>).

#### 4.3.2.1.5 Interactions médicamenteuses

Le métabolisme du sunitinib est réalisé par le cytochrome CYP3A4, ainsi les **inducteurs enzymatiques** tels que le millepertuis, la rifampicine ou encore la phénitoïne vont diminuer les concentrations du médicament. (RCP Sutent<sup>®</sup>) A l'inverse, les **inhibiteurs enzymatiques** tels que le jus de pamplemousse, les macrolides (sauf la spiramycine), le kétoconazole et le ritonavir vont entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du sunitinib.

D'autre part, une surveillance particulière est nécessaire pour les patients traités également par **warfarine ou acénocoumarol** face au risque hémorragique.

**Les médicaments torsadogènes** doivent être évités (la dompéridone, les bêta bloquants...) (RCP Sutent<sup>®</sup>).

#### 4.3.2.2 Le sorafénib, Nexavar<sup>®</sup>

Le sorafénib est un inhibiteur de protéine kinase bloquant l'angiogénèse et la prolifération de la tumeur : il agit spécifiquement sur certaines cibles présentes sur les cellules tumorales (BRAF, CRAF, c-KIT et FLT-3) et empêchent la vascularisation de la tumeur en agissant sur les VEGFR.

La prescription de Nexavar<sup>®</sup> est restreinte : elle doit être faite à l'hôpital, par un spécialiste en oncologie ou en hématologie et nécessite une surveillance particulière au cours du traitement [23].

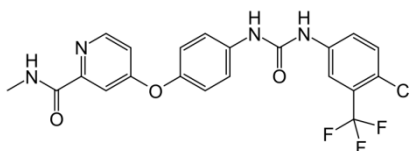


Figure 28 : Structure du sorafénib, [www.nexavar.com](http://www.nexavar.com).

#### 4.3.2.2.1 Indications

Le Nexavar<sup>®</sup> est indiqué dans :

- Le carcinome hépatocellulaire (RCP Nexavar<sup>®</sup>).
- Le cancer du rein à un stade avancé et/ou métastatique après échec d'un traitement par interleukine 2 ou par INF $\alpha$  (RCP Nexavar<sup>®</sup>).

#### 4.3.2.2.2 Forme et présentation

Le traitement est disponible à l'officine, sous forme de comprimés pelliculés orangés (Figure 29), le dosage est de 200 mg de sorafénib. Une boîte contient quatre plaquettes de vingt huit comprimés (RCP Nexavar<sup>®</sup>).



Figure 29 : Comprimés de Nexavar<sup>®</sup>, d'après [www.nexavar.com](http://www.nexavar.com).

#### 4.3.2.2.3 Posologie

La posologie est de deux comprimés deux fois par jour, toujours à la même heure ; à douze heures d'intervalle, soit huit cent milligrammes par jour. Il est nécessaire de prendre les comprimés à distance des repas, notamment si ceux-ci sont riches en graisses car elles diminuent la biodisponibilité du principe actif (RCP Nexavar<sup>®</sup>).

#### 4.3.2.2.4 Effets indésirables

Le traitement est relativement bien toléré, cependant, comme la plupart des thérapies ciblées anticancéreuses, on observe quelques effets secondaires (RCP Nexavar<sup>®</sup>) tels que :

- Le syndrome mains-pieds entraînant des rashes cutanés, des engourdissements, des douleurs et une sécheresse cutanée importante ainsi que des dysesthésies et des paresthésies.

Dans ce cas, conseiller au patient d'éviter l'exposition au soleil, les sources de chaleur, les vêtements trop serrés, les travaux risquant d'irriter les mains et d'utiliser un savon doux pour se laver les mains et une crème hydratante pour traiter la sécheresse cutanée (RCP Nexavar<sup>®</sup>).

- L'épistaxis.
- L'alopecie.
- La fatigue.
- Les aphtes et les mucites, conseiller alors les bains de bouche non alcoolisés.
- Les troubles digestifs tels que nausées, diarrhées et vomissements. Conseillez d'avoir une bonne hydratation et de limiter les plats trop riches et trop sucrés, le café et l'alcool.
- L'hypertension artérielle. Il est donc nécessaire de surveiller la tension artérielle régulièrement.
- L'augmentation des transaminases.

#### 4.3.2.2.5 Interactions médicamenteuses

Lors d'un traitement par sorafénib, la prise de médicaments **inducteurs enzymatiques** (rifampicine, millepertuis ou phénytoïne) peut entraîner une augmentation de l'activité du CYP3A4 et ainsi diminuer les concentrations plasmatiques du sorafénib et limiter son efficacité (RCP Nexavar<sup>®</sup>).

Dans le cas contraire, **un inhibiteur enzymatique** (kétoconazole, le jus de pamplemousse et les macrolides) va inhiber le CYP3A4, les concentrations plasmatiques en sorafénib seront alors augmentées.

Par ailleurs, les **antiacides : les inhibiteurs de la pompe à protons et les anti histaminiques H2**, participent à une augmentation du pH, or le sorafénib se solubilise plus difficilement lorsque le pH est supérieur à cinq. Il est donc indispensable d'administrer ces traitement à distance du Nexavar<sup>®</sup> afin d'éviter cette interaction.

Le sorafénib peut également favoriser le risque d'hémorragie, de ce fait, pour les patients traités par **anticoagulants**, il est nécessaire de renforcer la surveillance de l'INR [25].

### **4.3.2.3 Le pazopanib, Votrient®**

Le pazopanib inhibe de façon spécifique les tyrosine-kinases présentes notamment sur les récepteurs VEGFR (RCP Votrient®).

#### **4.3.2.3.1 Indications**

Votrient® est indiqué dans le traitement du cancer du rein étant à un stade avancé et/ou métastatique (RCP Votrient®).

#### **4.3.2.3.2 Forme et présentation**

Il existe deux dosages, 200 mg (de couleur rose avec l'inscription « GS JT », le flacon comporte trente comprimés) et 400 mg (de couleur blanche et avec l'inscription: « GS UHL », il existe des flacons de trente et de soixante comprimés), les comprimés sont de forme ovale [26] (Figure 30).



Figure 30 : Les comprimés de Votrient®, [www.sante-limousin.fr](http://www.sante-limousin.fr).

#### **4.3.2.3.3 Posologie**

La posologie est de 800 mg par jour et les comprimés doivent être pris chaque jour, à la même heure et à distance des repas. Une adaptation posologique est possible si les effets indésirables sont trop importants (RCP Votrient®).

#### **4.3.2.3.4 Effets indésirables**

Les troubles digestifs sont très fréquents, tels que les nausées, les vomissements et les pertes d'appétit (RCP Votrient®), afin de les limiter, conseiller un antiémétique, une bonne hydratation et un fractionnement des repas.

Les diarrhées sont également fréquentes, dans ce cas éviter l'alcool, les aliments riches, boire suffisamment et privilégier le riz, les pâtes, les bananes, les carottes et le poisson.

L'hypertension artérielle est un effet indésirable possible du traitement par le pazopanib, elle peut être détectée suite à la présence de maux de céphalées, de vertige et de palpitations, il est alors nécessaire d'initier un traitement par antihypertenseur (RCP Votrient®).

Le traitement peut également entraîner des troubles cutanés tels que des rashes cutanés et un syndrome mains-pieds, conseiller alors l'utilisation d'un savon doux, et d'une crème hydratante type Dexeryl®.

En cas d'asthénie, une recherche systématique d'anémie et d'hypothyroïdie doit être envisagée et le patient doit se reposer et avoir une bonne hygiène de vie.

Pour soulager les crampes musculaires, favoriser les apports en magnésium et en calcium. Il est nécessaire de surveiller régulièrement les fonctions hépatiques ainsi que la numération de la formule sanguine, c'est pourquoi des bilans biologiques sont à réaliser constamment [27].

#### 4.3.2.3.5 Interactions médicamenteuses

Lors d'un traitement par pazopanib, la prise de **médicaments inducteurs enzymatiques** (rifampicine, millepertuis ou phénytoïne) peut entraîner une augmentation de l'activité du CYP3A4 et ainsi diminuer les concentrations plasmatiques du pazopanib et limiter son efficacité (RCP Votrient®).

A l'inverse, **un inhibiteur enzymatique** (tel que le kétoconazole, le jus de pamplemousse et les macrolides) va inhiber le CYP3A4 ; les concentrations plasmatiques en sorafénib seront alors augmentées (RCP Votrient®).

**Les anticoagulants oraux** sont à utiliser avec prudence pour éviter le risque d'hémorragie.

#### 4.3.2.4 L'axitinib, Inlyta®

Inlyta® est un inhibiteur « des récepteurs à tyrosine-kinase du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3) impliqués dans la croissance

tumorale, la néoangiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. » (RCP Inlyta<sup>®</sup>).

#### 4.3.2.4.1 Indications

Inlyta<sup>®</sup> est un médicament de liste I dont la prescription est restreinte, hospitalière et réservée aux médecins spécialistes en oncologie.

Il est indiqué dans le traitement du « cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine » (RCP Inlyta<sup>®</sup>).

#### 4.3.2.4.2 Forme et présentation

Les comprimés pelliculés d'Inlyta<sup>®</sup> sont présentés dans des boîtes de 56 comprimés et sont dosés à (RCP Inlyta<sup>®</sup>) (Figure 31) :

- 1 mg : comprimé pelliculé rouge ovale, avec l'inscription « Pfizer et 1XNB »
- 5 mg : comprimé pelliculé rouge triangulaire, avec l'inscription « Pfizer et 5XNB »



Figure 31 : Comprimés 1 mg et 5 mg d'Inlyta<sup>®</sup> (RCP Inlyta<sup>®</sup>)

#### 4.3.2.4.3 Posologie

La dose recommandée est de 5 mg, 2 fois par jour, à 12 heures d'intervalle, au cours ou en dehors des repas (RCP Inlyta<sup>®</sup>).

Si le traitement est bien toléré, la dose peut-être augmentée à 7 mg puis 10 mg, deux fois par jour (RCP Inlyta<sup>®</sup>).

En cas de mauvaise tolérance, la dose est diminuée à 3 mg ou à 2 mg, deux fois par jour.

La dose maximale quotidienne est de 20 mg (RCP Inlyta<sup>®</sup>).

Ne pas doubler la dose en cas d'oubli (RCP Inlyta<sup>®</sup>).

En cas de toxicité de grade  $\geq 3$  ou d'allongement de l'intervalle QT, une adaptation posologique par palier de 100 mg est envisagée (RCP Inlyta<sup>®</sup>).

#### 4.3.2.4.4 Effets indésirables

Les effets indésirables fréquemment rencontrés suite à la prise d'Inlyta<sup>®</sup> sont :  
(RCP Inlyta<sup>®</sup>)

- Une hypertension artérielle,
- Des diarrhées, des nausées et vomissements,
- Une asthénie,
- Des aphtes et mucites,
- Des troubles du goût et une perte d'appétit,
- Une modification de la voix,
- Des troubles cutanés (prurit, rash acnéiforme, sécheresse cutanée),
- Des troubles visuels
- Une toux, une dyspnée,
- Des vertiges et des céphalées.

#### 4.3.2.4.5 Surveillance particulière

Il est nécessaire de surveiller régulièrement la tension artérielle, la protéinurie, la fonction thyroïdienne, le bilan hématologique : NFS, plaquettes (anémie fréquente, épistaxis) et les fonctions hépatiques et pancréatiques (RCP Inlyta®).

A noter qu'Inlyta® contient du lactose.

#### 4.3.2.4.6 Interactions médicamenteuses

Inlyta® ne doit pas être administré en concomitance avec:

- **Les inhibiteurs CYP3A4** tels que les antifongiques azolés (kétoconazole), l'érythromycine, la clarithromycine, le diltiazem, le vérapamil le jus pamplemousse, car ils augmentent la concentration plasmatique du principe actif (RCP Inlyta®).
- **Les inducteurs CYP3A4** tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le millepertuis et l'alcool car ils diminuent le métabolisme de la prodrogue et donc l'efficacité du traitement (RCP Inlyta®).

La consommation de tabac risque d'induire une diminution de la concentration du principe actif (RCP Inlyta®).

Il est conseillé d'attendre 3 mois après la fin de la chimiothérapie pour réaliser des vaccinations avec des vaccins inactivés (RCP Inlyta®).

La surveillance de l'INR doit être plus fréquente en cas de traitement par AVK (RCP Inlyta®).



#### **4.3.2.5 Le vandétanib, Caprelsa®**

Caprelsa® est un inhibiteur des récepteurs VEGFR2 (vascular endothelial growth factor), EGFR (epidermal growth factor), de tyrosine kinase RET et induit l'arrêt de la prolifération et/ou l'apoptose des cellules tumorales et/ou la néoangiogénèse (RCP Caprelsa®).

##### **4.3.2.5.1 Indications**

Caprelsa® est un médicament de liste I dont la prescription est restreinte, hospitalière et réservée aux médecins spécialistes en oncologie et en hématologie.

Il est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique (RCP Caprelsa®).

##### **4.3.2.5.2 Forme et présentation**

Les comprimés pelliculés de Caprelsa® sont présentés dans des boîtes de 30 comprimés et sont dosés à (RCP Caprelsa®) (Figure 32) :

- 100 mg : ils sont blancs, ronds, avec l'inscription « Z100 » sur une face.
- 300 mg : ils sont blancs, ovales, avec l'inscription « Z300 » sur une face



Figure 32 : Comprimés 100 mg et 300 mg de Caprelsa® (RCP Caprelsa®)

##### **4.3.2.5.3 Posologie**

La dose recommandée est de 300 mg en une prise par jour, à prendre avec un verre d'eau ou à disperser dans un verre d'eau non gazeuse.

Ne pas doubler la dose en cas d'oubli.

En cas de toxicité de grade  $\geq 3$  ou d'allongement de l'intervalle QT, une adaptation posologique par palier de 100 mg est envisagée (RCP Caprelsa®).

##### **4.3.2.5.4 Effets indésirables**

Les effets indésirables fréquemment rencontrés suite à la prise de Caprelsa® sont :

(RCP Caprelsa<sup>®</sup>)

- Des affections cardiovasculaires, une hypertension artérielle,
- Des diarrhées, des nausées et vomissements,
- Une stomatite,
- Des troubles cutanés (prurit, rash acnéiforme, sécheresse cutanée),
- Des troubles visuels
- Une toux, une dyspnée,
- Des vertiges et des céphalées.

#### 4.3.2.5.5 Surveillance particulière

Il est nécessaire de surveiller régulièrement :

- la fonction cardiaque ECG chez les sujets atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, présentant des torsades de pointe et un allongement du QT
- la kaliémie, la calcémie, la magnésémie et du taux thyroïdienne (TSH) initialement puis 1, 3, 6 et 12 semaines après le début du traitement et tous les 3 mois pendant au moins 1 an par la suite,
- les fonctions hépatique et rénale,
- le bilan hématologique : NFS, plaquettes.

A noter qu'une contraception est obligatoire pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant la dernière dose.

#### 4.3.2.5.6 Interactions médicamenteuses

Caprelsa<sup>®</sup> ne doit pas être administré en concomitance avec:

- **Les inhibiteurs CYP3A4** tels que les antifongiques azolés (kétoconazole), l'érythromycine, la clarithromycine, le diltiazem, le vérapamil le jus pamplemousse, car ils augmentent la concentration plasmatique du principe actif (RCP Caprelsa<sup>®</sup>).
- **Les inducteurs CYP3A4** tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le millepertuis et l'alcool car ils diminuent le métabolisme de la prodrogue et donc l'efficacité du traitement (RCP Caprelsa<sup>®</sup>).

Caprelsa<sup>®</sup> est également un inhibiteur de l'OCT-2 est peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de l'OCT-2 comme la metformine par exemple.

Il induit aussi une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine et du dabigatran en inhibant la P-gp (RCP Caprelsa<sup>®</sup>).

### 4.3.3 Thérapies ciblées anti mTOR

Parmi les molécules ciblant spécifiquement la protéine mTOR, nous retenons l'évérolimus et le temsirolimus.

#### 4.3.3.1 L'évérolimus, Afinitor<sup>®</sup>

Afinitor<sup>®</sup> est un inhibiteur de sérine-thréonine-kinases, sélectif de mTOR, et empêche l'activation des protéines de la cancérogénèse. De plus, il limite l'activation de l'endothélium vasculaire et donc le développement de la tumeur. (RCP Afinitor<sup>®</sup>).

Il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, sa prescription est restreinte, hospitalière et est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie. Une surveillance particulière est nécessaire au cours du traitement [28].

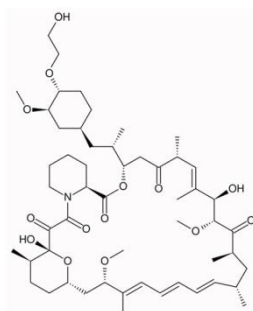


Figure 33 : Structure de l'évérolimus, [www.kidneycancerinstitute.com/Everolimus](http://www.kidneycancerinstitute.com/Everolimus).

#### 4.3.3.1.1 Indications

L'Afinitor<sup>®</sup> possède une AMM dans le cadre du traitement du « carcinome rénal avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEFG. » [30].

A noter qu'il est également indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé (avec répéteurs hormonaux positifs) en association avec l'exémestane Aromasine<sup>®</sup> et dans le cas de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (RCP Afinitor<sup>®</sup>).

#### 4.3.3.1.2 Forme et présentation

A l'officine, on retrouve Afinitor® sous forme de comprimés blancs de forme ovale. Deux dosages sont disponibles : cinq ou dix milligrammes.

Pour information, les lettres « NVR » sont inscrites sur une des faces des comprimés, ceux à 5 mg comportent l'inscription « 5 » sur l'autre face et ceux à 10 mg sont reconnaissables grâce à l'inscription « UHE » (Figure 34) [31]. Une boîte contient trente comprimés.



Figure 34 : Comprimés d'Afinitor®, [www.afinitor.com](http://www.afinitor.com).



Figure 35 : Boîte Afinitor® 10 mg, [www.afinitor.com](http://www.afinitor.com).

En cas d'oubli, le patient ne doit pas reprendre la dose oubliée, mais doit attendre la prochaine prise à l'heure habituelle.

#### 4.3.3.1.3 Posologie

La posologie recommandée est de 10 mg par jour, le comprimé doit être pris chaque jour à la même heure. Cependant, la survenue d'une toxicité ou la présence d'une insuffisance hépatique peut conduire à une diminution de la posologie à 5 mg par jour [30].

#### 4.3.3.1.4 Effets indésirables

Lors d'un traitement par évérolimus, des nombreux cas de pneumopathies non infectieuses ont été rapportés avec apparition de toux, d'hypoxie, d'essoufflement et de dyspnée. (RCP

Afinitor<sup>®</sup>) [30]. Mais on signale également des infections, de la fatigue, une déshydratation, des douleurs abdominales et des diarrhées [30].

De même, on note l'apparition d'ulcérations buccales nécessitant l'utilisation de bain de bouche, et d'œdèmes au niveau du visage et de la gorge (RCP Afinitor<sup>®</sup>).

De part ses propriétés immunosuppressives, l'Afinitor<sup>®</sup> sensibilisent les patients aux infections.

Il est nécessaire de noter que ce médicament contient un excipient à effet notoire : le lactose.

La numération de la formule sanguine est fréquemment perturbée, ainsi une surveillance régulière de la NFS et des plaquettes est indispensable en cours en traitement (RCP Afinitor<sup>®</sup>).

#### 4.3.3.1.5 Surveillance particulière

Le traitement par Afinitor<sup>®</sup> nécessite une surveillance de :

- La glycémie, des triglycérides, et du cholestérol, ainsi le patient doit réaliser un **bilan biologique** (RCP Afinitor<sup>®</sup>).
- **La formule sanguine** : numération des plaquettes et globules rouges : Afinitor<sup>®</sup> peut induire une anémie et donc de la fatigue, ainsi qu'une diminution du taux de plaquettes, c'est pourquoi il faut être attentif lors d'apparition d'épistaxis, de pâleur ou de pétéchies (RCP Afinitor<sup>®</sup>)

#### 4.3.3.1.6 Interactions médicamenteuses

Il ne faut pas associer l'Afinitor<sup>®</sup> aux **inhibiteurs** (kétocoazole, jus de pamplemousse, diltiazem) ou aux **inducteurs** (rifampicine, phénytoïne, ritonavir et le millepertuis) enzymatiques sous peine de modifier ses concentrations plasmatiques (RCP Afinitor<sup>®</sup>).

Concernant **les pansements digestifs**, ceux-ci sont susceptibles de diminuer l'absorption du principe actif, c'est pourquoi il est préférable de prendre ces deux médicaments à distance d'au moins deux heures (RCP Afinitor<sup>®</sup>).

Les **vaccins vivants atténués** doivent être évités au cours du traitement par évérolimus car ce principe actif est connu comme étant immunosuppresseur (RCP Afinitor<sup>®</sup>).

La prise **d'aspirine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens** est à éviter (RCP Afinitor<sup>®</sup>).

#### **4.3.4 Thérapies ciblées anti BRAF**

##### **4.3.4.1 Le vémurafenib, Zelboraf<sup>®</sup>**

Zelboraf<sup>®</sup> est un inhibiteur puissant et sélectif de la forme mutée (mutation V600) de la sérine thréonine kinase BRAF entraînant un blocage de la prolifération cellulaire. (RCP Zelboraf<sup>®</sup>).

###### **4.3.4.1.1 Indications**

Zelboraf<sup>®</sup> est un médicament de liste I dont la prescription est restreinte, hospitalière et réservée aux médecins spécialistes en oncologie.

Il est indiqué dans le traitement du mélanome non résécable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600 (RCP Zelboraf<sup>®</sup>).

###### **4.3.4.1.2 Forme et présentation**

Le comprimé est pelliculé, ovale, rosâtre, comportant l'inscription VEM sur une face.

Une boîte contient 7 plaquettes thermoformées de 8 comprimés soit 56 comprimés dosés à 240 mg (RCP Zelboraf<sup>®</sup>) (Figure 36).



Figure 36 : Comprimés Zelboraf<sup>®</sup>, [www.lemoniteurdespharmacies.fr](http://www.lemoniteurdespharmacies.fr)

###### **4.3.4.1.3 Posologie**

La dose recommandée est 960 mg deux fois par jour, quatre comprimés le matin et quatre comprimés le soir (à 12 heures d'intervalles) soit 1920 mg par jour. Toujours en dehors ou au cours des repas (RCP Zelboraf<sup>®</sup>).

En cas d'oubli, la dose peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante (RCP Zelboraf®).

#### 4.3.4.1.4 Effets indésirables

Les effets indésirables fréquemment rencontrés suite à la prise de Zelboraf® sont : (RCP Zelboraf®)

- Une myalgie, une arthralgie,
- Des diarrhées, des nausées et vomissements,
- Des affections cardiovasculaires,
- Des aphtes et mucites,
- Une asthénie,
- Des troubles de l'appétit,
- Des troubles cutanés (prurit, rash acnéiforme, sécheresse cutanée),
- Des troubles oculaires,
- Des modifications biologiques (ASAT, ALAT, bilirubine...).

#### 4.3.4.1.5 Surveillance particulière

Une confirmation de la présence de la mutation BRAF V600 doit être faite avant le début du traitement. Il est également nécessaire de réaliser un bilan hématologique (NFS), un ECG, un examen dermatologique complet avec dépistage de carcinome épidermoïde, un test clinique de dépistage des carcinomes épidermoïdes non cutanés, un scanner thoracique à la recherche de carcinomes épidermoïdes non cutanés, ainsi qu'un test sérique de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement. (RCP Zelboraf®).

Zelboraf® est photosensibilisant, il est donc indispensable que les patients se protègent du soleil.

#### 4.3.4.1.6 Interactions médicamenteuses

Zelboraf® est un inhibiteur du CYP1A2 : les associations avec ses substrats sont donc à prendre en compte (antidépresseurs imipraminiques, théophylline, caféine, flutamide, lidocaine, propranolol, terbinafine, warfarine...) (RCP Zelboraf®).

Il est également un inducteur du CYP3A4 les associations avec ses substrats sont donc à prendre en compte (amiodarone, inhibiteurs calciques, losartan, statines, rivaroxaban, répaglinide, opioïdes, ciclosporine, tacrolimus, carbamazépine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, certains neuroleptiques...) (RCP Zelboraf®).

On note également un risque de diminution de l'efficacité des pilules contraceptives métabolisées par le CYP3A4 (RCP Zelboraf®).

De plus, une surveillance renforcée de l'INR en cas d'association à la warfarine est nécessaire (RCP Zelboraf®).

### **4.3.5 Thérapies ciblées anti ALK**

Le crizotinib est le premier inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).

#### **4.3.5.1 Le crizotinib, Xalkori®**

##### **4.3.5.1.1 Indications**

Le crizotinib (Xalkori®) est un agent antinéoplasique inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK dans le cancer du poumon (RCP Xalkori®).

Il est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique exprimant le gène *ALK* (RCP Xalkori®).

La recherche de la translocation ALK doit être effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers, validée par l'INCa, avant l'initiation du traitement.

Ce médicament de liste I est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (RCP Xalkori®).

##### **4.3.5.1.2 Forme et présentation**

Les présentations disponibles sont :

- La boîte de 60 gélules blanches et roses, dosées à 200 mg (Figures 37 et 39).





Figure 37 : Gélule de Xalkori<sup>®</sup> 200mg, [www.sante-limousin.fr/Xalkori](http://www.sante-limousin.fr/Xalkori).

- La boîte de 60 gélules roses, dosées à 250 mg (Figures 38 et 39).



Figure 38 : Gélule de Xalkori<sup>®</sup> 250 mg, [www.sante-limousin.fr/Xalkori](http://www.sante-limousin.fr/Xalkori).

Les gélules sont imprimées « Pfizer » sur la coiffe et « CRZ 200 » ou « CRZ 250 » sur le corps (RCP Xalkori<sup>®</sup>).



Figure 39 : Boîte de Xalkori<sup>®</sup>, [www.xalkori.com](http://www.xalkori.com).

#### 4.3.5.1.3 Posologie

La posologie initiale est de 250 mg deux fois/jour en continu.

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle : soit 200 mg par voie orale, deux fois par jour soit 250 mg en prise unique par jour (RCP Xalkori<sup>®</sup>).

#### 4.3.5.1.4 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés suite à un traitement par Xalkori<sup>®</sup> (RCP Xalkori<sup>®</sup>) sont :

- Des nausées, vomissements,
- Des diarrhées,
- Une constipation,
- Des troubles oculaires (diplopie, vision floue...) et les troubles de la vision,
- Une asthénie,

- Des troubles hépatobiliaires (élévation ASAT/ALAT),
- Des œdèmes périphériques,
- Une toux, la dyspnée, la douleur thoracique et l'épistaxis,
- Des troubles hématologiques (neutropénie, leucopénie, thrombopénie),
- Une affection cardiovasculaire (allongement de l'intervalle QT).

#### 4.3.5.1.5 Surveillance particulière

Avant le début du traitement et/ou au cours du traitement, les examens suivants doivent être réalisés (RCP Xalkori<sup>®</sup>):

- Un bilan biologique sanguin tous les mois comprenant : NFS, plaquettes, ionogramme,
- Un électrocardiogramme,
- Un examen ophtalmologique de référence et si troubles de la vision,
- Un bilan hépatique incluant transaminases et bilirubine sérique totale à J1, J15 puis tous les mois pendant toute la durée du traitement ou plus fréquemment si nécessaire.
- La surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs de pneumopathie interstitielle (toux, dyspnée, hypoxie, épanchement pleural...).
- Un test sérologique de grossesse avant le début du traitement.

Une contraception est obligatoire pendant le traitement et pendant 90 jours au minimum après la fin de celui-ci.

#### 4.3.5.1.6 Interactions médicamenteuses

Le crizotinib est un substrat du CYP3A4 ainsi qu'un inhibiteur modéré des CYP3A. Il faut prendre en compte l'association à des inducteurs et des inhibiteurs du CYP3A4 (RCP Xalkori<sup>®</sup>) :

- **Inhibiteurs CYP3A4** tels que les antifongiques azolés (kétoconazole), l'érythromycine, la clarithromycine, le jus pamplemousse, car ils augmentent la concentration plasmatique du géfitinib. (RCP Xalkori<sup>®</sup>).
- **Inducteurs CYP3A4** tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le millepertuis et l'alcool car ils diminuent l'efficacité du traitement. (RCP Xalkori<sup>®</sup>).

Le crizotinib risque de modifier les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés

par CYP3A4 comme la ciclosporine, le fentanyl, la quinidine et le tacrolimus.

Xalkori® est également un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et peut donc potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de la P-gp, administrés en concomitance.

Le rôle du pharmacien lors de la délivrance de ces nouvelles molécules de thérapie ciblée per os et d'apprendre au patient à gérer son traitement, le rendre responsable, l'informer et l'aider à gérer les effets indésirables afin de le rendre observant et d'améliorer sa qualité de vie.

Le pharmacien d'officine est plus accessible, professionnel et se trouve être une personne de confiance pour les patients qui échangent facilement et se confient à lui. De plus, il permet de faire le lien après l'hospitalisation du patient entre les oncologues, les médecins, les infirmiers, mes professionnels paramédicaux, les prestataires de services et les associations de malades.

#### **4.4 A l'officine, des connaissances insuffisantes**

Les médicaments de thérapie ciblée sortent très rapidement de la réserve hospitalière et sont alors dispensés en ville. Cela permet de faciliter l'accès de ces thérapies aux patients atteints de cancer, de les rendre autonomes et de leur éviter les allers-retours à l'hôpital.

La prise des médicaments per os est également un avantage pour les patients malades.

Afin que ce confort soit total, l'accompagnement des patients par les pharmaciens se doit d'être le plus juste et complet possible. Afin d'obtenir la meilleure efficacité des traitements par thérapies ciblées, les patients doivent être observants et cela nécessite une bonne compréhension de leurs traitements, de leur administration et une bonne maîtrise des fréquents effets secondaires.

Cependant, du fait de la récente introduction de ces nouvelles molécules dans les officines, les connaissances des pharmaciens sont encore limitées. Les mécanismes d'action, les caractéristiques et les effets secondaires de ces traitements sont encore peu connus.

Pour ma part, j'ai effectué mon stage de 6ème année dans une officine dispensatrice de thérapies ciblées. J'y ai découvert Afinitor<sup>®</sup>, Sutent<sup>®</sup>, Iressa<sup>®</sup> et Tarceva<sup>®</sup>. Toute l'équipe était en demande d'informations, de formations dans le but d'affiner leurs connaissances et d'accompagner au mieux les patients traités par ces nouveaux médicaments.

## **Partie 2 : Essais cliniques en cancérologie**

D'après le Plan-Cancer 2014-2019, le progrès médical passe inévitablement par la recherche clinique. Il met en avant le développement des essais cliniques passant par l'inclusion croissante de patients en leur facilitant l'accès aux innovations thérapeutiques.

### **1 Généralités**

#### **1.1 Les acteurs des essais cliniques**

Les essais cliniques permettent l'étude de nouveaux traitements, de nouvelles techniques ou de nouvelles voies d'administration afin d'améliorer la prise en charge du patient. Ils sont nécessaires afin de s'assurer de l'efficacité du traitement et de sa tolérance.

D'après l'ANSM, « Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. » [35].

Le but principal est de faire avancer la recherche contre le cancer et de mettre au point de nouveaux traitements moins toxiques et plus efficaces que les traitements de référence déjà sur le marché.

**Un promoteur**, tels qu'une firme pharmaceutique, un médecin, un établissement de soins, une université, est à l'initiative de l'essai thérapeutique. Il prend en charge la conception des protocoles, la gestion des produits, des assurances et du budget, il est chargé du financement de la recherche. Il dépose également la demande d'autorisation d'essai clinique auprès du CPP et de l'ANSM. Après obtention de celle-ci, l'essai doit débuter dans l'année qui suit l'autorisation [36].

« Pour débiter, l'essai doit avoir obtenu un avis favorable du Comité de protection des personnes (C.P.P.) et une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). » [35].

**Le CPP**, composé de quatorze membres et suppléants, participe à la protection des personnes participant à la recherche, évalue la pertinence du projet, informe les patients et recueille leur consentement écrit. Après avoir examiné le projet, le CPP donne un avis favorable ou défavorable sur la recherche et peut également demander des renseignements complémentaires [35].

**Un médecin appelé investigateur** et formé à la réalisation des essais cliniques, dirige et surveille la réalisation de la recherche. Il prend alors en charge l'essai clinique, propose et informe les patients possédant les « critères d'inclusion » spécifiques de cet essai, susceptibles d'y participer. Celui-ci est chargé de recueillir le consentement écrit de chaque patient [35].

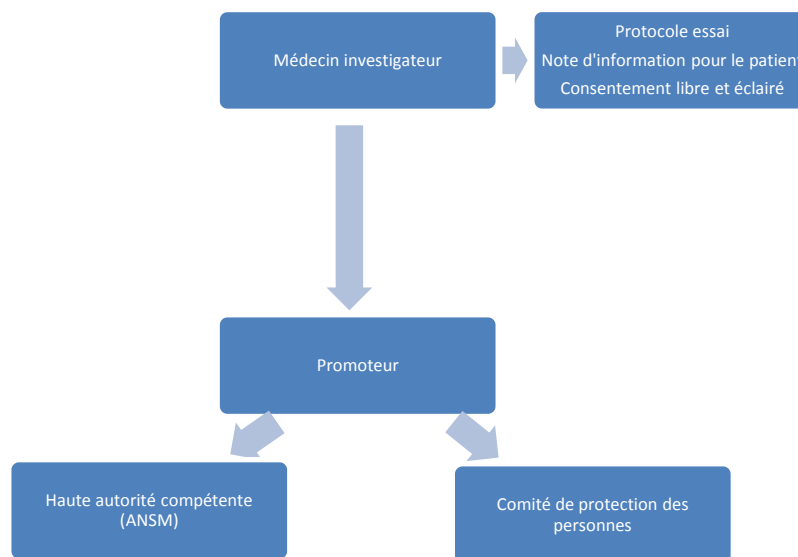


Figure 40 : Les acteurs des essais cliniques.

## **1.2 La réglementation des essais cliniques**

Ces essais cliniques sont encadrés par la loi Huriet-Sérusclat (n°88-1138 du 20 décembre 1988) relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, qui impose la notion de transparence et exige que le patient soit informé par écrit et que celui-ci exprime son consentement libre et éclairé, daté et signé par écrit également [35]. La qualité de la recherche est ainsi garantie, le projet scientifique est solide et le rapport bénéfice risque est jugé satisfaisant. De plus, il est important de préciser que le patient peut à tout moment se retirer de l'essai sans que cela n'ait de conséquences nocives sur la qualité de la prise en charge de sa pathologie. De même, le médecin peut être à l'initiation de ce retrait de l'essai s'il considère qu'un traitement différent de celui utilisé dans l'essai peut se révéler être plus efficace [34].

Bien entendu, le respect de l'anonymat du patient doit être impérativement respecté [35].

D'autre part, un protocole est rédigé en amont, définissant chaque étape de l'essai, chaque action réalisée, chaque méthode ou chaque technique utilisée, chaque produit et molécule administré, chaque personne responsable et intervenante dans l'essai doit être mentionnée. Les objectifs et les intérêts de la recherche y sont détaillés et expliqués [35].

A noter également que la loi de santé publique du 6 août 2004 prévoit une indemnisation financière pour les patients en cas de contraintes endurées. Celle-ci est préalablement définie dans le protocole de l'essai clinique et est évaluée et décidée par le CPP [35].

## **1.3 Les différentes phases de l'essai clinique**

Lors de la phase préclinique, le médicament est dans un premier temps testé en laboratoire sur des animaux afin de s'assurer de l'efficacité thérapeutique du traitement et de l'absence de toxicité afin de garantir la sécurité d'emploi du produit puis, en cas de résultats favorables, le nouveau traitement en étude est proposé à certains patients atteints de cancer et présentant les caractéristiques nécessaires à l'essai.

On dénombre plusieurs étapes lors de la réalisation d'un essai clinique :

- **Les essais de phase I** concernent entre 10 et 40 patients atteints de cancer volontaires, ils permettent de déterminer la dose maximale tolérée après administrations successives, c'est-

à-dire la dose à partir de laquelle on observe l'apparition d'effets indésirables, ainsi que la dose efficace recommandée. Ils ne sont proposés qu'à un nombre restreint de malades souffrant d'un cancer à un stade avancé ou d'une forme de cancer ne répondant pas aux traitements de référence. Cette phase permet la comparaison avec le modèle animal et étudie l'absorption, les actions pharmacologiques de la molécule, son métabolisme, son délai et sa durée d'action, sa biodisponibilité et son élimination (Bardie Y, 2013).

- **Les essais de phase II** concernent quarante à quatre vingt patients atteints de cancer volontaires et sont nécessaires pour déterminer l'efficacité du médicament. Lors de cette phase est déterminée la dose optimale ainsi que le schéma posologique. (Bardie Y, 2013).
- **Les essais de phase III** consistent à séparer un grand nombre de patients participant à l'étude en deux groupes par tirage au sort (randomisation), et à utiliser la pratique du « double aveugle » : un groupe, dit « groupe contrôle », est traité par un traitement de référence déjà mis sur le marché et ayant déjà prouvé son efficacité, l'autre groupe reçoit le nouveau traitement. Ni le médecin ni le malade ne sait quel traitement il a reçu et cela permet d'éviter les préjugés et d'influer les résultats de l'étude en cours. (Bardie Y, 2013).

Les médecins-chercheurs réalisant l'étude passent à l'étape suivante seulement si la phase précédente a été validée : la réalisation de la phase II est conditionnée par la validation de la phase I et la poursuite de la phase III est conditionnée par la validation de la phase II [36].

Un plan spécifique doit être respecté concernant les critères d'inclusion des patients, les durées de traitement...

Les résultats de ces essais sont alors analysés et pris en compte par les autorités compétentes (ANSM, EMA) qui décide d'une éventuelle autorisation de mise sur le marché (AMM) (Bardie Y, 2013).

S'en suit alors l'étape de commercialisation et le nouveau traitement peut alors, suivant les cas, être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres techniques telles que la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore la chirurgie. (Bardie Y, 2013).

De plus, depuis le 4 mars 2002, la loi Kouchner du 4 mars 2002 autorise tout malade ayant participé à un essai clinique d'être informé des résultats obtenus de l'essai ainsi que des



progrès qui en découlent. Il est important que le malade reste en contact avec son médecin suite aux études effectuées (Bardie Y, 2013).

#### **1.4 Les essais randomisés**

Le principe de ces essais est de séparer au hasard les patients participant à l'essai dans deux groupes, l'un est traité par la molécule à l'essai et l'autre reçoit un placebo. Chaque groupe comporte, de façon homogène, des patients « comparables » afin de permettre la mise en place d'analyses statistiques fiables et d'éviter les biais. (Bardie Y, 2013).

#### **1.5 Les bénéfices pour le patients**

Les bénéfices pouvant être tirés par le patient sont [36] :

- Une expertise pluridisciplinaire et parfois internationale.
- Une prise en charge spécifique et un suivi rigoureux par toute l'équipe soignante chargée de l'essai, l'efficacité et la tolérance du nouveau médicament sont scrupuleusement observées.
- L'accès aux traitements et aux techniques de prise en charge les plus innovants.
- La prise en charge totale des coûts de la recherche, des traitements, des examens, de l'hébergement (et de celui de leurs proches).
- La participation à la recherche clinique, aux avancées et aux progrès de la médecine.
- Aider d'autres malades.

#### **1.6 Les risques des essais cliniques**

Les risques encourus par le patient au cours d'un essai clinique sont peu connus tout comme les effets indésirables. Ceux-ci sont différents suivant le malade, comme pour chaque traitement, et sont en général proches de ceux observés lors de l'administration du traitement de référence. Les effets indésirables cutanés (le rash acnéiforme), digestifs (les nausées, les vomissements et les diarrhées) ou encore la chute de cheveux sont très fréquents lors de la prise de chimiothérapies. Les médecins chargés du suivi des patients cancéreux sont très attentifs face à ces lourdes conséquences et cherchent à les diminuer et à les éliminer. Ainsi, des traitements anti émétiques, des crèmes émollientes et hydratantes, des anti-douleurs sont alors prescrits en complément des traitements anti cancéreux [37].

## **1.7 L'éthique dans la recherche clinique en oncologie**

La recherche clinique est indispensable pour faire avancer la science, pour découvrir de nouveaux traitements et pour soigner les malades. Cette recherche, pour être efficace passe par l'expérimentation humaine et l'utilisation de nouvelles molécules chez l'homme afin d'évaluer son efficacité et ses bénéfices [37]. Cependant, ces méthodes peuvent poser des problèmes d'éthique : l'intérêt de la science est-il supérieur à l'intérêt de la personne humaine ?

En réponse à cette question, ont été mises en œuvre les mesures d'obtention du consentement libre et éclairé de chaque patient. Celui-ci affirme donc librement sa volonté et son accord de se livrer aux expérimentations. (Bardie Y, 2013). De plus, les patients inclus dans ces recherches sont résistants aux thérapeutiques classiquement utilisées, ces nouvelles mesures apparaissent donc comme un nouvel espoir pour eux et une ultime solution pour les guérir.

Vous trouverez en annexe, une fiche explicative à destination des équipes officinales (Annexe 3) leur permettant de se familiariser avec le terme d'essai clinique et de trouver des réponses à leurs questions.

## **2 Particularités par rapport aux autres pathologies**

La recherche contre le cancer avance grâce à ces essais cliniques et a pour but de permettre aux patients d'avoir recours à des thérapeutiques innovantes et de personnaliser leurs traitements.

### **2.1 Les Groupes de Recherches Cliniques (GRC)**

En cancérologie, des Groupes d'Etudes Cliniques ou Groupes de Recherche Clinique (GEC ou GRC) ont été mis en place par l'Institut National du Cancer (9 groupes créés en 2008). Ils interviennent afin de participer au développement de la recherche dans les traitements et la gestion des patients atteints de cancer. Chaque groupe est constitué de plusieurs experts et d'un coordinateur et par ses actions, encourage et favorise le diagnostic et la prise en charge précoce des cancers, l'accès à de nouveaux traitements et à de nouvelles pratiques [38].

## **2.2 Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC)**

Le programme hospitalier de recherche clinique fut créé en 1992 à l'initiative de l'INSERM et du CNRS, il encourage le progrès médical et participe ardemment à la recherche clinique à l'hôpital [39]. Renforcer la qualité des soins et de la prise en charge des patients est l'un de ses objectifs principaux, tout comme le développement de nouvelles techniques et méthodes thérapeutiques.

Actuellement les PHRC en cancérologie sont contrôlés par l'Insee.

D'autre part, depuis 1993, la direction générale de l'offre de soins encourage le dépôt de dossiers de recherche clinique en mettant à disposition une enveloppe annuelle pour financer les projets proposés [39].

## **2.3 Le Centre de Traitement des Données (CTD)**

Le centre de traitement des données (CTD) intervient sur un territoire déterminé au niveau des pôles de cancérologie, il travaille en collaboration avec les promoteurs, recueillent et vérifient les données, réalisent des statistiques, et analysent les résultats des études entreprises [40].

## **2.4 Les Equipes Mobiles de Recherche Clinique (EMRC)**

Les équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) sont des structures mises en place au niveau régional, prioritairement dans les établissements de soin ayant des moyens peu importants en recherche clinique [41]. Elles sont financées par l'INCa et leurs missions sont de repérer les patients pouvant être inclus dans les essais, de faciliter l'accès aux essais cliniques à un plus grand nombre d'établissement et donc de malades, de suivre les différentes activités effectuées par les investigateurs (l'inclusion, le tirage au sort, les informations délivrées aux patients, sa prise en charge...) [41].

En Lorraine, le réseau ONCOLOR participe au projet de recherche clinique et a mis en place dès 2007 des équipes mobiles de recherche clinique afin d'inclure les patients cancéreux dans les programmes d'essais cliniques. Les médecins des centres hospitaliers (de l'ICL, du CHU de Nancy, ou encore de la polyclinique de Gentilly...) sont aidés par les techniciens de recherche clinique à instaurer, dans ces structure un programme d'essai clinique et d'y

engager plus facilement leurs patients [42].

A noter, qu'aucun volontaire sain n'est inclus dans la recherche.

## 2.5 Le Registre des Essais Cliniques en Cancérologie (RECC)

Suite à la mesure 39 du plan cancer, l'INCa met à disposition sur son site internet un registre des essais cliniques en cancérologie (RECC), « un répertoire qui a pour but d'informer les patients et les professionnels de santé sur les essais cliniques menés en France dans le domaine de la cancérologie (Tableau 11). Il contient des protocoles d'essais cliniques sous la forme de résumés destinés aux patients puis des informations scientifiques plus détaillées pour les professionnels de santé. » [43].

**Tableau 11 : Statut, nombre et répartition des essais cliniques en cancérologie, <http://www.oncolor.org/espace-patients/recherche-et-cancer/recherche-clinique/>.**

	Nombre d'essais			
	à venir	ouverts	clos	tous
<b>Familles anatomiques</b>				
Sein	1	78	190	269
Prostate	-	34	71	105
Appareil respiratoire	-	51	143	194
Côlon et rectum	2	54	99	155
Voies aérodigestives supérieures (VADS) et ORL	1	27	62	90
Foie et voies biliaires	1	26	51	78
Appareil urinaire	-	15	50	65
Appareil génital féminin	2	39	62	103
Appareil digestif (autre que côlon et rectum)	-	29	72	101
Peau - Mélanomes	-	16	51	67
Sang - Hématologie	1	103	266	370
Système nerveux	-	33	61	94
Sarcomes	1	23	32	56
Appareil génital masculin	-	1	6	7
Système endocrinien	-	9	18	27
Métastases	1	21	51	73
Autres	1	57	121	179

### **3 Une nouvelle génération d'essais basés sur le diagnostic moléculaire et un nouveau concept de prise en charge du cancer.**

Suite aux différentes actions mises en place par le Plan Cancer 2009-2013, plus de 70 % des patients ont été inclus dans les essais cliniques grâce à une structuration des lieux de recherche clinique (Touraine M, Fioraso G, Plan Cancer 2014-2019). Cette nouvelle stratégie de prise en charge du cancer est une volonté exclusivement française. Elle permet de proposer à tous malades un accès égal aux tests de dépistages moléculaires et aux nouveaux traitements.

#### **3.1 AcSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes)**

##### **3.1.1 But, objectif et principe**

Dans le cadre de ce programme, le but principal est d'introduire et de faciliter l'accès aux nouvelles thérapies ciblées, hors AMM, aux patients atteints de cancers résistants aux thérapeutiques de référence. En effet, certaines molécules de thérapie ciblée sont utilisées pour une indication particulière, ont une AMM et sont prescrites pour traiter un cancer spécifique ayant une localisation précise. Par exemple, le cetuximab ou Erbitux<sup>®</sup> est un anticorps monoclonal chimérique anti HER-1 utilisé pour le traitement du cancer colorectal métastatique ou dans le traitement du cancer ORL en association avec la radiothérapie (RCP Erbitux<sup>®</sup>). Le trastuzumab ou Herceptin<sup>®</sup> est un anticorps monoclonal humanisé anti HER-2, ce traitement est utilisé dans le cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER-2 (RCP Herceptin<sup>®</sup>). Lors des essais cliniques AcSé, ce type de thérapeutique est administré aux malades atteints d'un cancer dont la localisation est différente que celle pour laquelle la molécule possède l'AMM.

Le but est donc de trouver, pour ces molécules de thérapie ciblée, d'autres indications que celles déjà connues [41]. De ce fait, le suivi des patients pris en charge dans le cadre de cet essai doit être renforcé et des mesures importantes de sécurité doivent être mises en place.

Après avoir reçu ces garanties de sécurité et de qualité des prises en charge des patients, l'ANSM délivre l'autorisation de la mise en place de l'essai clinique par le promoteur qui le conduit [43].

Il s'agit ainsi d'une potentielle solution pour ces malades adultes ou enfants, en situation

d'échec thérapeutique, souffrant d'un cancer évolutif et porteurs d'anomalies génétiques établies lors du diagnostic moléculaire [44].

Chaque essai du programme AcSé étudie un seul médicament sur un groupe de patients sélectionnés dont le profil moléculaire de la tumeur possède une spécificité génétique pouvant être ciblée spécifiquement par le médicament testé [44] (Figure 41).

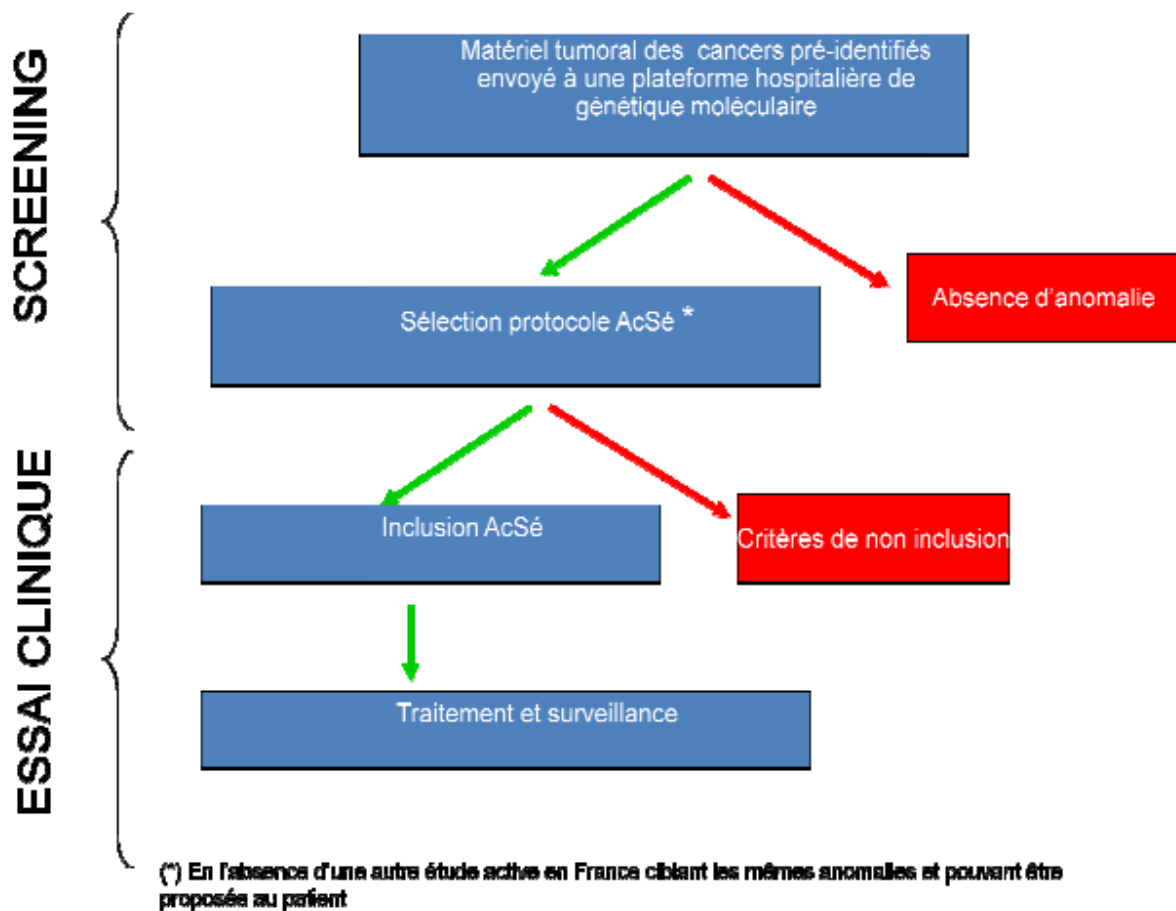


Figure 41 : Etapes du protocole AcSé, [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).

### 3.1.2 Essai clinique du Crizotinib

L'ANSM et l'INCa ont mis en place un premier essai dans le cadre du programme AcSé, il a été « conçu pour permettre l'accès au crizotinib à des patients adultes, adolescents ou enfants, atteints de cancers et en situation d'échec thérapeutique, qui présentent une altération génétique d'au moins une des cibles du crizotinib (Xalkori®) (*ALK, MET, RON, ROS1* ou *AXL*). » [44].

Le crizotinib, commercialisé depuis 2012 par le laboratoire Pfizer, est utilisé chez les patients atteints de cancer du poumon présentant une anomalie génétique spécifique, une translocation du gène *ALK* (RCP Xalkori). Cependant, d'après de récentes études, ce principe actif peut également être utilisé pour cibler des anomalies moléculaires (la translocation, les mutations ou l'amplification du gène *ALK*, l'amplification ou les mutations du gène *MET*, ou encore la translocation du gène *ROSI*) retrouvées dans les cancers colorectal, de l'estomac, de l'ovaire, du sein, de la thyroïde, du poumon non à petites cellules, dans l'hépatocarcinome, le neuroblastome, le cholangiocarcinome, le lymphome anaplasique à grandes cellules, le rhabdomyosarcome ou encore dans la tumeur myofibroblastique inflammatoire [44].

Dans le cadre de l'essai, le promoteur est le groupe UNICANCER, rassemblant vingt centres privés de lutte contre le cancer (CLCC), le laboratoire fournit le médicament à titre gratuit et l'INCa et la Fondation ARC financent le projet [45].

Ainsi, depuis juillet 2013, environ 500 patients, dont les anomalies génétiques ont été prouvées au sein d'une des 28 plateformes hospitalières, suite à un prélèvement et à une analyse de leur tumeur, participent à cet essai de phase II [45] (Annexe 1).

### **3.1.2.1 Critères d'inclusion**

Les patients inclus dans le programme AcSé Crizotinib doivent impérativement répondre à certains critères d'inclusion définis préalablement. L'essai concerne les enfants de plus de un an ou les adultes atteints d'un cancer, quelque soit sa localisation, résistant à toute thérapeutique. La carte d'identité génétique de chaque patient doit présenter une altération sur les gènes *ALK*, *MET*, *RON* ou *ROSI* [44]. De plus, aucune toxicité résiduelle des traitements précédemment utilisée ne doit être retrouvée.

### **3.1.2.2 Critères d'exclusion**

Les patients participant à un autre essai clinique ciblant spécifiquement ces anomalies ne peuvent être incluses dans ce programme [44].

## **3.2 Essai Protocole SAFIR**

### **3.2.1 But, objectif et principe**

Le protocole SAFIR inclus 423 patients atteints d'un cancer du sein métastatique. L'étude, réalisé dans toute la France, a débuté en mai 2011 et s'est terminée en août 2012 [45].

Tout comme pour l'étude précédente concernant le crizotinib, les gènes tumoraux de chaque malades cancéreux ont été étudiées et analysées rigoureusement grâce au séquençage moléculaire ou encore à la technique du CGH array suite à la biopsie de la tumeur [45]. Les anomalies génétiques à l'origine du cancer sont alors mises en évidence et chaque patient est alors pris en charge par un établissement spécialisé et, suivant la nature de la mutation retrouvée après analyse, celui-ci reçoit un médicament de thérapie ciblée, agissant de façon spécifique sur cette anomalie génétique [45].

### **3.2.2 Critères d'inclusion**

Afin de participer à cet essai, le patient doit répondre impérativement à plusieurs critères. Ainsi, il doit être âgé de moins de 70 ans et être touché par un cancer du sein métastatique ou de grade IV (Andre F et al, 2014). De plus, afin de pouvoir étudier efficacement les gènes tumoraux, les métastases doivent pouvoir être biopsiées [45]. Il doit avoir été traité par deux lignes de chimiothérapie au maximum, mais le nombre de traitements d'hormonothérapie n'est pas limité. Le statut de performance est inférieur ou égale à un [46].

### **3.2.3 Critères d'exclusion**

Les patients âgés de moins de 18 ans, les patients ayant des métastases cérébrales symptomatiques et en évolution ou les patients souffrant de tumeurs en progression lors de la biopsie sont systématiquement exclus de l'essai [46]. De plus, il est spécifié qu'aucune fonction organique ou hématopoïétique ne doit être dégradée et que la fraction d'éjection ventriculaire gauche ne doit pas être inférieure à 50% [46]. De même, les troubles de la coagulation contre indiquent la réalisation de biopsie, et donc ne permettent pas de réaliser l'étude et l'analyse des gènes tumoraux [46].



### **3.3 SHIVA**

#### **3.3.1 But, objectif et principe**

L'étude SHIVA est un essai clinique randomisé de phase II initié le 4 octobre 2012 par l'Institut Curie (Centre de lutte contre le cancer de Paris). Il prévoit d'inclure mille patients atteints de cancer ne répondant pas aux traitements de référence validés. Au 1<sup>er</sup> juin 2013, selon l'INCa, le nombre effectif de patients inclus était de deux cents vingt et la date de clôture de l'essai est prévue le 4 octobre 2015 [47]. La recherche SHIVA a pour but de comparer une nouvelle thérapeutique avec celle recommandée pour le traitement du cancer dont souffre le patient [47].

Dans un premier temps, conformément à la réglementation, les patients susceptibles d'être impliqués dans l'étude sont informés sur son principe, ses buts, son déroulement, ses intérêts, ses risques et les modalités de prise en charge. Puis ils signent un formulaire de consentement libre et éclairé, autorisant leur inclusion au sein de la recherche.

Une biopsie tumorale et une prise de sang sont alors effectuées sur chaque patient afin de déterminer le profil moléculaire de la tumeur. Le coût de ces analyses est d'environ mille euros par patient et un délai de quatre semaines est nécessaire pour obtenir les résultats et le profil moléculaire [47].

Comme vu précédemment, la découverte d'anomalies génétiques au sein de cette tumeur va alors permettre l'administration de molécules thérapeutiques ciblant ces mutations. Cependant, s'agissant d'un essai randomisé, les patients y participant sont divisés au hasard, après tirage au sort, en deux groupes. L'un se voit administrer la nouvelle thérapeutique testée ciblant spécifiquement l'anomalie étant à l'origine de la tumeur et l'autre groupe est traité par la molécule de référence choisie par l'investigateur en fonction de la localisation de la tumeur et de son étendue [48]. Il est important de noter que, dans le cas d'une rechute ou d'une aggravation de l'état de santé du patient après plusieurs semaines de traitement, celui-ci serait en mesure de changer de groupe expérimental [48].

Les thérapies ciblées administrées dans cet essai clinique sont au nombre de onze. Ainsi, suivant le profil génétique de leur tumeur, les patients peuvent être traités par différentes molécules ciblant spécifiquement la mutation dont ils sont porteurs [48].

On retrouve :

- **l'imatinib**, ITK utilisé notamment pour le traitement des dermatofibrosarcomes protuberans, des leucémies, des tumeurs stromales gastro-intestinales (RCP Glivec<sup>®</sup>).
- **l'évérolimus**, inhibiteur sélectif de la protéine mTOR utilisé en cas de cancer du rein, de cancer du sein ou de tumeur neuroendocrine du pancréas. (RCP Afinitor<sup>®</sup>).
- **le vémurafenib**, inhibiteur de la sérine-thréonine kinase BRAF mutée (cas de 40 à 60% des mélanomes) et administré pour traiter les mélanomes malins métastasés. (RCP Zelboraf<sup>®</sup>).
- **le sorafenib**, inhibiteur de protéines kinases utilisé dans le traitement du cancer du sein et du cancer du rein. (RCP Nexavar<sup>®</sup>).
- **l'erlotinib**, ITK anti HER1 utilisé dans la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules et dans la prise en charge du cancer du pancréas. (RCP Tarceva<sup>®</sup>).
- **le lapatinib**, ITK des récepteurs EGFR et HER2 utilisé pour traiter le cancer du sein. (RCP Tyverb<sup>®</sup>).
- **l'association lapatinib et trastuzumab**, utilisée dans la prise en charge du cancer du sein. (RCP Tyverb<sup>®</sup>).
- **le dasatinib**, inhibiteur de kinase utilisé dans le traitement des leucémies. (RCP Sprycel<sup>®</sup>).
- **le tamoxifène**, anti estrogène utilisé dans la prise en charge du cancer du sein. (RCP Tamoxifène)
- **l'abiratéron**, inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, utilisé dans le traitement du cancer de la prostate. (RCP Zytiga<sup>®</sup>).
- **le trastuzumab**, ACm humanisé recombinant de classe IgG1 anti HER2, utilisé dans le traitement des cancers gastriques métastatiques et des cancers du sein HER2 positifs. (RCP Herceptin<sup>®</sup>).

Dans ce cas également, la stratégie thérapeutique est accès sur le profil moléculaire et non plus sur la localisation de la tumeur du patient. De ce fait, deux patients souffrant de cancer avec une localisation différente, par exemple un cancer du sein et un cancer du rein, et présentant une anomalie génétique similaire pourront être traités par la même molécule.

Aujourd'hui, sept établissements en France participent à l'étude Shiva [48] :

- L'institut Curie à Paris
- Le centre Léon Bérard à Lyon
- L'institut de cancérologie de l'Ouest René Gauducheau à Saint-Herblain
- L'institut Paoli-Calmettes à Marseille
- Le centre Georges-François Leclerc à Dijon
- L'institut Claudius Regaud à Toulouse
- L'institut de Cancérologie de Lorraine à Nancy

### **3.3.2 Critères d'inclusion**

Les patients participant à cet essai cliniques sont majeurs et souffrent d'une tumeur solide métastatique ou récurrente résistant au traitement conventionnel. Celle-ci doit pouvoir être biopsiée afin d'obtenir facilement les paramètres génétiques de chaque patient.

Selon l'OMS, l'indice de performance doit être inférieur à deux [48].

Les femmes présentes doivent exclure toute grossesse avant le commencement de la recherche en présentant un test de grossesse négatif datant de moins de soixante douze heures. De plus, une contraception est indispensable pendant toute la durée de l'essai [48].

Des contrôles hématologiques sont également effectués avant la prise en charge de ces patients, le nombre de polynucléaires neutrophiles doit être supérieur ou égal à 109 par litre, le nombre de plaquettes doit être supérieur à cent fois 109 par litre, et le taux d'hémoglobine doit être supérieur à 10 g/dl [48].

De même, la fonction rénale est contrôlée : la mesure de la créatinine doit être strictement inférieure à une fois et demi la limite normale supérieure. Ainsi que la fonction hépatique : le taux de transaminases doit être strictement inférieur à trois fois la limite normale supérieure et le taux de bilirubine doit être strictement inférieur à une fois et demi la limite normale supérieure [48].

### **3.3.3 Critères d'exclusion**

Les patients présentant des métastases cérébrales ou osseuses ne peuvent pas participer à l'essai Shiva [48].

De même que les malades déjà traités par une thérapie ciblée efficace, les malades sous anti coagulant, les patients participant à un autre essai clinique, les patients souffrant de diabète non contrôlé, de pathologies cardiaques, hépatiques respiratoires ou rénales, d'hypertension non contrôlée, d'ulcère, les malades atteints par le VIH, le VHB ou le VHC [48].

D'autre part, les personnes emprisonnées ou mises sous tutelle sont exclues de la recherche [48].

## **Partie 3 : Patients et pharmacien**

D'après les articles R. 4235-2 et 5125-1-1 du code de la santé publique, le pharmacien "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale" et "peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients". Ses principaux rôles sont :

- La sensibilisation des patients au dépistage et à la prévention,
- L'information des patients sur leur pathologie et leurs traitements,
- L'incitation à une utilisation correcte des médicaments (la préparation d'un plan de prise, la démonstration des techniques d'administration),
- L'aide à la gestion des effets indésirables des traitements,
- Le soutien et l'accompagnement des patients.

Le pharmacien est, tout comme l'ensemble des professionnels de santé se trouvant en contact avec les patients cancéreux, impliqué dans la prise en charge de ceux-ci. Il se doit d'être disponible et à l'écoute.

### **1 Les effets de l'annonce du cancer pour les patients**

Le cancer peut être une pathologie de crise qui provoque la rupture d'un équilibre, en effet, les patients peuvent voir leurs habitudes familiales, professionnelles et sociales s'effondrer suite à l'apparition de sa maladie. Celle-ci peut provoquer une déchirure, une remise en cause et conduit le malade à rechercher les causes intérieures de cette maladie, « pourquoi moi ? ». Les patients perdent alors certains repères et l'image d'eux mêmes peut être altérée, certains patients ne se reconnaissent plus (Bacqué M-F, 2009).

Le cancer peut également être un traumatisme pour les malades, l'annonce par le médecin est une source d'angoisse, un sentiment d'effraction. La maladie « menace l'intégrité du patient et vient désorganiser l'équilibre psychique aménagé jusque là. » (Ruszniewski M, 1995).

De plus, le cancer peut être une pathologie de l'incertitude, le temps est suspendu, les patients se retrouvent enfermés dans le présent et souffrent face à l'attente, à l'incertitude du

diagnostic, à l'angoisse, la dépression et la peur de mourir. Une nouvelle vie commence avec la maladie, une vie rythmée par les examens et les traitements.

L'institut national du cancer (INCa) et la Ligue ont établi un cahier des charges décrivant un dispositif d'annonce organisé, qui doit être mis en place dans tous les établissements traitant des patients atteints de cancer afin de garantir une annonce et une prise en charge respectueuse des patients.

### **1.1 Les mécanismes de défenses des patients**

Les mécanismes de défense traduisent l'angoisse massive des patients et sont inconscients. Ils permettent de « se protéger d'une réalité vécue comme intolérable parce trop douloureuse » (Rusznewski M, 1995) et de s'adapter à cette réalité insoutenable. Ces mécanismes permettent aux patients d'atténuer l'angoisse de la mort latente, ils assurent un équilibre chez les patients et doivent donc être respectés par les soignants.

Ils varient en fonction des patients et de l'évolution de leur maladie, ils sont souvent instables et fluctuants.

Parmi eux nous retrouvons :

- **L'annulation**, au cours de laquelle les patients « gommant » toutes les informations données par les professionnels de santé et parlent d'autre chose, car la réalité est trop pénible pour eux. Les termes médicaux, les mots étant insupportables et trop douloureux pour le patient sont immédiatement « effacés de la conscience. » (Rusznewski M, 1995). Ils occultent les propos angoissants et ne retiennent que les éléments positifs rapportés par les soignants.  
« Ce mécanisme peut occasionner des conflits dans l'équipe. Le patient semble ne pas avoir été informé et certains membres de l'équipe reprochent au médecin ce manque d'informations. » (Rusznewski M, 1995).
- **La dénéiation** : mécanisme au cours duquel les patients entendent la réalité douloureuse exposée par les soignants mais la nient. Pour eux, « ce n'est pas possible, il y a une erreur ». (Rusznewski M, 1995).  
« Je sais qu'ils m'ont dit que j'étais malade mais regardez... Vous ne me trouvez pas en

pleine forme ? Hier je suis allé courir une heure. Et aujourd'hui, à l'hôpital... C'est l'hôpital qui rend malade. Si je n'étais pas là, je ne me sentirais pas malade » (Rusznewski M, 1995).

- **La maîtrise, la rationalisation** : les patients s'intéressent et recherchent des informations sur leur cancer, sur internet ou dans les livres et posent un grand nombre de questions. Ils se soumettent également à des rituels obsessionnels, notent tous les effets indésirables des traitements, les heures de prises de ses médicaments, les douleurs ressenties... Ainsi, ils cherchent en permanence à comprendre tout ce qui se passe, pourquoi leur maladie évolue de telle ou telle façon.

Cela leur permet « d'avoir une illusion de contrôle. Maîtriser sa maladie, c'est être maître de son corps ». (Rusznewski M, 1995).

Ils s'approprient même le vocabulaire médical et maîtrisent chaque terme scientifique.

- **La régression** : les patients se laissent totalement prendre en charge par l'équipe médicale et par leur entourage, ils restent passifs.

Les patients sont « pris en charge comme de tout petits enfants » (Rusznewski M, 1995). Il est alors important de les accompagner quotidiennement afin qu'ils poursuivent leurs efforts.

- **L'isolation** : les patients évoquent leur maladie en détail mais ne se considèrent pas comme malade, leurs phrases et les formules qu'ils emploient donnent l'impression qu'ils parlent d'une autre personne. Ils ne laissent passer aucune émotion dans leur discours. « Le blocage de des affectes permet au patient de prendre de la distance par rapport à ce qui lui arrive. » (Rusznewski M, 1995).

- **Le déplacement** : les patients évitent les discussions et les font dériver sur d'autres sujets moins effrayants pour eux. Leur angoisse est transférée sur quelqu'un d'autre, par exemple un parent qui vient de perdre son travail, ou sur un autre sujet, moins grave, par exemple, l'apparition de boutons sur le visage, la perte de cheveux... (Rusznewski M, 1995).

- **La projection agressive** et le refus de soins est une réaction difficile à gérer pour les soignants car les patients semblent vouloir attaquer toutes les personnes qui les entourent.

« Face à une maladie qui progresse et qui laisse le patient dans la plus grande impuissance face à ce qui lui arrive, la seule arme qu'il possède est de rendre l'autre, à son tour impuissant. » (Rusznewski M, 1995). L'agressivité est une façon pour lui d'exprimer sa profonde souffrance.

- **La combativité ou sublimation** : certains patients font de leur cancer un combat et luttent contre leur maladie, par exemple en décidant de s'investir au sein t d'associations de malades. Il déborde d'énergie et se « dépasse » chaque jour. (Rusznewski M, 1995).

## **1.2 Les mécanismes de défenses des soignants**

Les malades ont le droit et doivent d'être informés sur leur état de santé, sur leur maladie et sur son évolution. Il est évident que certaines nouvelles ne sont pas toujours faciles à dire et à entendre, en particulier dans les cas où :

- Le pronostic de guérison n'est pas bon,
- Les traitements mis en place ne donnent pas les résultats attendus et espérés,
- Les effets secondaires des traitements sont susceptibles d'altérer le quotidien des patients,
- Après plusieurs expériences malheureuses, les soignants sont inquiets sur l'évolution du cancer.

La relation patient / professionnel de santé peut être altérée suite à l'annonce de la maladie. Les médecins, les pharmaciens, les infirmières et les autres soignants qui sont en contact avec les malades peuvent se sentir mal à l'aise et démunis par leur impuissance et mettent à leur tour en place des mécanismes de défense traduisant leur propre détresse. Il est donc important des les identifier, de les reconnaître et de les accepter pour les analyser et réajuster son comportement dans l'intérêt des patients (Rusznewski M, 1995).

- **Le mensonge** permet de minimiser la gravité de la maladie en donnant de fausses informations. Mais celui-ci est néfaste et peut avoir des conséquences encore plus douloureuses pour les patients lorsque ceux-ci apprendront la vérité par leurs proches ou leur médecin. « L'angoisse de devoir révéler la gravité d'une maladie est telle, que le mensonge est choisi délibérément par le soignant. Cancer et mort sont si intimement liés, qu'annoncer le diagnostic serait précipiter l'échéance [...] le soignant est déchargé



momentanément» (Rusznewski M, 1995).

Il est cependant possible d'informer progressivement les patients sur la gravité de leur maladie pour leur permettre « d'intégrer progressivement les informations et de mobiliser les défenses nécessaires pour faire face à la maladie » (Rusznewski M, 1995).

- **La banalisation** du cancer : le soignant prend seulement en compte l'aspect physique de la douleur des patients, et en oublie l'aspect psychique. « Le soignant va s'enfermer dans un registre essentiellement concret. [...] Le soignant ne va répondre qu'à une partie seulement de la plainte du patient. » (Rusznewski M, 1995). Il est important de ne pas oublier que l'on traite un malade et pas seulement une maladie.
- **L'esquive** : ce mécanisme est présent lorsque le soignant se sent impuissant face à la souffrance psychique des patients. Lui-même souffre de la situation.  
Lorsque les patients posent des questions sur leur cancer, sur leurs traitements, le soignant parle d'autre chose ou évite les patients du regard, il contourne le problème (Rusznewski M, 1995).
- **L'évitement** est un mécanisme de défense au cours duquel le soignant met des barrières avec les patients et ne se consacre qu'à sa tâche principale : traiter la maladie. Il évite les regards avec les malades et s'occupe uniquement du cancer et pas des individus présents en face de lui. (Rusznewski M, 1995).
- **La rationalisation** est un mécanisme de défense au cours duquel le médecin, le pharmacien ou un soignant utilise exclusivement un discours médical qui, de ce fait, est mal compris, voire entièrement incompris par les malades et leur famille. « C'est une façon de dire et ne pas dire puisque ce qui est dit est incompréhensible pour le patient. » (Rusznewski M, 1995).
- **La dérision**, l'humour déplacé permet au soignant de fuir face aux patients en faisant des plaisanteries malvenues. (Rusznewski M, 1995).
- **La fuite en avant** au cours de laquelle, toutes les informations sont données aux patients, en un minimum de temps, sans y mettre les formes afin de se « libérer ». Il s'agit de « dire

tout et tout de suite pour se décharger d'un fardeau trop lourd à porter. [...] L'angoisse est tellement forte que face aux patients, le soignant n'arrive plus à contenir sa souffrance». Le risque est alors de mettre les patients dans un état de choc et de détresse brutale (Rusznewski M, 1995).

- **L'identification projective** : les membres de l'équipe médicale attribuent aux patients certains traits de leur personnalité et ont tendance à vouloir l'influencer en lui donnant des conseils pour qu'ils fassent ce qu'ils feraient s'ils étaient dans la même situation. « Le soignant se substitue aux malades et transfère sur eux certains aspects de sa personnalité. » (Rusznewski M, 1995).

Prendre conscience de ses failles, des ses faiblesses est important, il faut accepter de se protéger et admettre d'accompagner les patients cancéreux avec ses forces et ses limites (Bouche O. et al, 2011). En décelant ses propres mécanismes de défenses, chaque soignant peut ainsi mieux comprendre les angoisses ressenties par les malades, mieux les accepter, mieux les soutenir et mieux les écouter pour les aider à vivre.

## **2 Les étapes du dialogue pour une meilleure prise en charge du patient**

La relation patients / professionnel de santé, et donc patients / pharmacien, est la base de l'éducation des patients, ainsi le contact, l'écoute et l'empathie sont des éléments indispensables pour installer le dialogue avec eux (Bouche O., Ulrich B., 2011).

L'essentiel pour les patients est d'être informés et par la suite, il est primordial qu'ils se sentent soutenus par l'équipe qui les prend en charge, ils ne doivent en aucun cas être comme des patients X ou comme de simples dossiers insignifiants, mais comme des personnes à part entière. Le fait de suivre et de donner un réel appui à leur patient lui permet de mieux vivre ce moment difficile (George B, 2001) (Bacqué M-F., 2009).

« Dialogue et médiation permettent une quête spirituelle de sens dans l'histoire de chacun. » (Bacqué M-F, 2009).

### **2.1 Prendre contact**

La prise de contact avec les patients et la mise en place d'une relation de confiance sont

importantes, il est nécessaire de manifester de l'intérêt pour leur personne, leur maladie et ses conséquences, leur traitement... (Dolbeault S, 2007).

Le pharmacien doit se rendre disponible, accessible, écouter sans interrompre les patients, faciliter le dialogue par des questions ouvertes et pratiquer l'écoute active (répéter les propos du patient, afin qu'il explique et s'ouvre d'avantage) (George B, 2001). Cela amène un climat de confiance.

## **2.2 Engager le dialogue**

Après avoir, dans un premier temps, pris contact avec les patients au comptoir, le pharmacien peut ensuite ouvrir le dialogue dans un espace de confidentialité adapté. Il peut amener les patients à se confier d'avantage sur leur vie, leurs habitudes, leurs ressources, leur entourage, leur mode de vie, leurs activités et sur leur peine et leur douleur (Dolbeault S, 2007). Il s'agit du temps d'écoute objective et empathique, au cours duquel, le pharmacien laisse les patients s'exprimer et analyse leur langage, qu'il soit verbal ou non (leurs gestes, leurs mimiques, leur regard et leurs expressions) (George B, 2001). Il leur porte de l'intérêt et les incite à exprimer leurs doutes et leurs inquiétudes.

## **2.3 Reconnaître et nommer la souffrance psychique**

Il faut signifier aux patients que nous reconnaissons leur souffrance et qu'ils sont entourés pour réussir à y faire face. Ils se sentiront alors compris, écoutés, soutenus et aidés. L'objectif du dialogue est de déceler les causes de la souffrance des patients et d'analyser leur situation économique et personnelle. Il est important de prendre en considération cette angoisse, en complément de la prise en charge de la souffrance physique (Dolbeault S, 2007) (Chicaud M-B, 1998).

## **2.4 Le soutien psychologique**

Si les patients en ressentent le besoin et acceptent, il est également possible, pour le pharmacien, de leur signifier qu'une aide est possible et qu'ils peuvent à tout moment engager des démarches vers un psychologue ou une association de malades. Une personne neutre, sans liens affectifs peut contribuer à la diminution de certains symptômes tels que l'anxiété ou le sommeil difficile. Ce suivi est utile pour mieux vivre les perturbations liées au cancer (l'angoisse, l'insomnie, la perte du plaisir...), pour faciliter la communication avec l'entourage. Il permet aux patients de se sentir comme des personnes à part entière (George B,

2001) (Dolbeault S, 2007).

#### **2.4.1 Le pharmacien : un soignant accessible facilement**

Le cancer peut être relié à l'image de la mort et peut souvent rester un sujet tabou et difficile à aborder. Le patient atteint d'un cancer peut se retrouver alors dans une situation d'isolement et se pose une multitude de questions sur sa place dans la société. Cela entraîne une grande souffrance autre que la souffrance physique engendrée par la pathologie (Ancelin Schützenberger A., 2009). La peur de ne pas guérir, l'incertitude sur l'évolution de la maladie, sur ses chances de s'en sortir et le risque de rechute sont des pensées quotidiennes, impossibles à effacer de sa mémoire (Dolbeault S, 2007).

Le pharmacien est accessible, disponible et les rencontres avec les patients sont fréquentes, il tient donc un rôle de premier plan dans le soutien psychologique. Il est présent, au quotidien, pour effacer ces pensées néfastes car il ne juge pas le patient, il l'écoute, il l'encourage, il valorise ses efforts et peut l'orienter vers des associations de malades.

#### **2.4.2 L'intervention du psychologue**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, une fois la communication et la confiance installées entre les patients et les soignants qui les entourent, ceux-ci peuvent être orientés vers un spécialiste : un psychologue ou un psychiatre. En effet, ils sont présents au sein des structures de prise en charge des patients cancéreux, dans les hôpitaux et en ville.

Notons la présence de plusieurs psychologues au sein de l'ICL de Nancy. Ils travaillent en collaboration avec les médecins et les autres membres de l'équipe soignante.

L'intérêt de ces consultations est, grâce à une tierce personne spécialisée, d'aider au mieux les malades à comprendre leur corps, à comprendre ce qui leur arrive mais également à communiquer plus facilement avec leur entourage proche ou moins proche (Dolbeault S, 2007).

L'orientation du patient vers un spécialiste n'est pas facile et est parfois mal perçue du fait du manque de connaissances des compétences des psychologues et des psychiatres par les malades et leur famille. « La souffrance psychologique n'est pas synonyme de maladie psychiatrique. » (Dolbeault S, 2007).

De plus, la souffrance est minimisée par certains patients affirmant pouvoir gérer leur mal être seul. Il faut admettre ce refus et savoir qu'il n'est pas toujours définitif.

L'annonce de la maladie, la mise en place de traitements lourds entraînant une multitude d'effets indésirables, la souffrance et la peur sont à prendre en charge au même titre que les causes et les symptômes du cancer. (Chicaud M-B, 1998). L'intervention d'un psychologue est donc complémentaire aux actions des médecins, des infirmières et des pharmaciens pour faire face à la peur, à la tristesse et à la souffrance ressenties quotidiennement (Dolbeault S, 2007).

### **3 L'accompagnement du patient : l'aider à gérer son traitement**

Le patient atteint de cancer doit acquérir des connaissances et des compétences précises afin de prendre en charge au mieux sa pathologie. L'éducation thérapeutique a pour objectif de faire participer activement le patient à son traitement et à être acteur de sa santé.

Le caractère psychosocial de la prise en charge apparaît.

L'éducation thérapeutique fait intervenir l'ensemble des professionnels de santé en contact avec le malade (médecins, pharmaciens, infirmiers...).

#### **3.1 L'éducation thérapeutique du patient**

##### **3.1.1 La perception de son état de santé par le patient**

La question est de savoir comment le patient se représente sa maladie, est-il prêt à la prendre en charge et à changer ses habitudes de vie ? Afin de traiter efficacement sa maladie, le patient doit être conscient que les médicaments qui lui sont prescrits sont indispensables malgré les contraintes qu'ils peuvent représenter (Simon D. et al, 2013).

##### **3.1.2 Le vocabulaire utilisé par le pharmacien**

Le langage utilisé par le pharmacien doit être simple et facilement compréhensible par le patient, il doit donc s'adapter à la personne présente en face de lui. Aussi, il doit s'assurer que le patient a compris les informations qui lui ont été données en les lui faisant répéter (Simon D. et al, 2013).

##### **3.1.3 L'empathie**

L'empathie est le fait de se mettre à la place de l'autre, de pouvoir comprendre son ressenti, ses émotions. Il s'agit, pour le soignant, de se projeter dans la situation des patients qu'il

prend en charge, sans jugement (Bouche O. Ulrich B., 2011).

Comme vu précédemment, l'écoute et la manifestation par le pharmacien de son soutien au patient font partie intégrante de la prise en charge du malade (Simon D. et al, 2013).

### **3.1.4 L'objectif de l'éducation thérapeutique : l'acquisition d'un savoir**

L'éducation thérapeutique a un but pédagogique ; le patient doit être acteur de sa santé. A l'officine, lorsque le patient vient chercher son traitement de chimiothérapie orale, le rôle du pharmacien (Simon D. et al, 2013) est de :

- **L'informer sur les médicaments** qui lui ont été prescrits et sur les modalités de prise mais aussi d'insister sur l'importance d'une prise régulière des traitements pour se soigner efficacement.
- **L'informer sur l'apparition d'éventuels effets indésirables et lui apprendre à les gérer au quotidien.**  
Par exemple, si le patient constate l'apparition d'un rash acnéiforme suite à la prise du traitement, le pharmacien lui conseillera l'utilisation d'une crème hydratante et le nettoyage de sa peau matin et soir.
- **L'aider à reconnaître les signes d'alerte** (mauvaise prise en charge de la maladie, effet indésirable nécessitant une consultation médicale...)

Par ces indications, le patient acquiert un savoir qu'il pourra par la suite mettre en œuvre au quotidien afin d'améliorer sa qualité de vie.

Ces acquisitions sont le fruit d'un travail réalisé par l'ensemble des acteurs en relation avec le patient : le médecin, le pharmacien, l'infirmière, le psychologue et les autres intervenants.

## **3.2 La prise en charge des effets indésirables des traitements**

Les médicaments anti cancéreux sont connus pour avoir des effets indésirables très sérieux et difficiles à supporter pour le patient. La découverte de ces nouvelles thérapies ciblées a permis de diminuer ces effets mais, comme pour tout traitement, certains persistent de façon plus ou moins importante suivant les malades. Le patient traité par une chimiothérapie orale, n'est plus hospitalisé, il bénéficie d'un confort supplémentaire cependant, la gestion des effets secondaires n'est pas toujours évidente et peuvent rapidement entraîner une mauvaise observance. Les chances de guérison pour le patient sont alors diminuées.

Le pharmacien a un rôle à jouer pour aider le patient à gérer ces événements non désirés. Etant le dispensateur des traitements, il est l'interlocuteur final et peut questionner le malade sur son ressenti par rapport à ses médicaments, et est en mesure de détecter les éventuels effets indésirables et les interactions médicamenteuses.

### **3.2.1 La prise en charge de la douleur induite par la maladie.**

Le pharmacien a un rôle fondamental : de par ses informations, son soutien, son implication dans le traitement et son suivi, il entretient une relation de confiance et contribue à une bonne prise en charge du malade et de sa maladie.

Lors de la mise en place du traitement il est aussi important d'évaluer les effets indésirables et de les mesurer à long terme : le suivi est une étape clé, notamment pour détecter des récurrences, un deuxième cancer ou d'autres complications éventuelles, de découvrir l'inefficacité d'un traitement ou une intolérance à celui-ci et donc d'en initier un nouveau. Evidemment, ce suivi sera propre à chaque patient, est adapté à sa situation, à son cancer, à son état d'esprit, à son profil intellectuel, familial et socioéconomique (Chicaud M-B., 1998).

La collaboration et la communication entre les différents acteurs comme les oncologues, les infirmières, les médecins et les pharmaciens permettent d'organiser au mieux la surveillance et l'accompagnement du patient cancéreux (Figure 42).

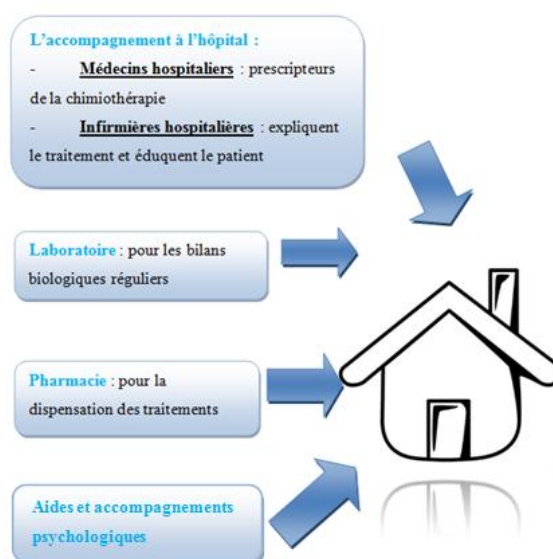


Figure 42 : la coordination des professionnels de santé dans la prise en charge du patient atteint de cancer.

Le cancer est souvent synonyme de douleurs, la prise en charge de celle-ci permet au malade

de mieux vivre sa maladie et passe par son évaluation chiffrée [49].

### **3.2.1.1 Les traitements de la douleur**

La prise en charge de la douleur doit être globale, c'est à dire qu'à un traitement médicamenteux peut être associé, si nécessaire à une prise en charge psychologique pour soulager les malade ainsi que sa famille. Le traitement de la douleur doit impérativement être envisagé notamment pour améliorer la qualité de vie, la qualité du sommeil du patient mais aussi pour diminuer au mieux les répercussions sociales, familiales, professionnelles et économiques. De plus, l'évolution de la douleur et son intensité croissante peuvent facilement être une source de stress supplémentaire car, elles peuvent être assimilées à une aggravation de la maladie (Saravane D et al, 2013).

Guide sor patient, la fédération nationale des centres de la lutte contre le cancer a mis au point un guide à l'intention des patients cancéreux douloureux afin de leur fournir des informations et des conseils pour gérer et traiter au mieux les douleurs. Il explique au patient comment évaluer sa douleur, comment la décrire et comment la traiter [49].



Figure 43 : Guide Sor Patient. Douleur et cancer, [www.institut-upsa-douleur.org](http://www.institut-upsa-douleur.org).

#### **3.2.1.1.1 Les médicaments antalgiques**

Pour la prise en charge des douleurs nociceptives, l'utilisation d'antalgiques est envisagée. La prescription suit les règles fixées par l'OMS, le prescripteur doit impérativement suivre les paliers croissants des antalgiques (niveaux I à III) et ne prescrire un médicament appartenant à un palier supérieur seulement si le traitement précédent s'est révélé inefficace, l'administration se fait par la voie la plus simple, en principe par voie orale, à heure fixe et à posologie efficace adaptée pour chaque patient. Les médicaments de même palier ne doivent pas être associés



(Saravane D, 2013).

Les trois paliers de l'OMS sont :

- **le palier I** : les analgésiques non morphiniques tels que le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et autres AINS et le néfopam (Tableau 12).

Tableau 12 : Les antalgiques de palier I, d'après Saravane D, 2013.

Nom de la molécule	Exemple de spécialité	Posologie	Remarques
<b>Paracétamol</b>	Doliprane <sup>®</sup>	60 mg/kg/jr en 4 à 6 prises par jour	Surveillance hépatique
<b>Acide acétylsalicylique</b>	Kardégic <sup>®</sup>	25 à 50 mg/kg/jr en 4 à 6 prises par jour,	Surveillance gastrique Risques allergiques et hémorragiques
<b>Néfopam</b>	Acupan <sup>®</sup>	20 mg 4 à 6 fois par jour en IV ou IM	Effets secondaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées vomissements</li> <li>• Tachycardie</li> <li>• Sécheresse buccale</li> <li>• Sueurs</li> <li>• Vertiges</li> </ul>

- **Le palier II** : les morphiniques faibles, agonistes des récepteurs de la morphine tels que la codéine le dextropropoxyphène et le tramadol (Tableau 13) (Saravane D, 2013).

Tableau 13 : Les antalgiques de palier II, d'après Saravane D, 2013.

Nom de la molécule	Exemple spécialité	Posologie	Remarques
<b>Association Codéine/Paracétamol</b>	Dafalgan codéiné <sup>®</sup> 500mg/30mg	Un à deux comprimés toutes les 4 à 6 heures	Surveillance hépatique Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> <li>• constipation</li> <li>• nausées vomissements</li> </ul>
<b>Codéine à libération immédiate</b>		2 à 5 mg/kg/jour en 4 à 6 prises par jour, 300mg par jour maximum	Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> <li>• constipation</li> <li>• nausées vomissements</li> </ul>

<b>Codéine à libération prolongée</b>	Dicodin <sup>®</sup>	Un comprimé de 60 mg toutes les douze heures	Délai d'action de 3 heures donc utilisée en prévention
<b>Association Opium 10mg /Paracétamol 300mg /Caféine 30mg</b>	Lamaline <sup>®</sup>	3 à 5 gélules par jour, respecter un délai de 4 heures minimum entre 2 prises	Effets indésirables : • constipation • réactions allergiques • insomnie
<b>Tramadol</b>	Topalgic <sup>®</sup>	1 à 2 comprimés de 50 mg toutes les 4 à 6 heures, 400mg par jour maximum	Effets indésirables : • vomissements • vertiges • malaises Association avec le paracétamol possible Ixprim <sup>®</sup>
<b>Tramadol à libération prolongée</b>	Topalgic LP <sup>®</sup>	1 comprimé toutes les douze heures à heure fixe	

- le palier III : les morphiniques forts, tels que la morphine, le fentanyl, la buprénorphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, la nalbuphine (Tableau 14) (Saravane D, 2013).

Tableau 14 : Les antalgiques de palier III, d'après Saravane D, 2013.

Nom de la molécule	Exemple de spécialité	Posologie	Remarques
<b>Morphine à libération immédiate</b>	Actiskenan <sup>®</sup>	Début du traitement à 1 mg/kg/jour puis adaptation en fonction de la douleur.	Action rapide : 30 minutes Effets indésirables : • constipation • dépression respiratoire • somnolence • nausées, vomissements
<b>Morphine à libération prolongée</b>	Skenan <sup>®</sup>	2 comprimés toutes les douze heures	Effets indésirables : • constipation • dépression respiratoire • somnolence • nausées, vomissements

<b>Fentanyl</b>	Durogésic <sup>®</sup>	Patch à appliquer sur une peau sèche et saine et changé tous les trois jours (30 mg de morphine par voie orale correspond à un patch de 25µg/h tous les trois jours)	Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées, vomissements,</li> <li>• Somnolence,</li> <li>• Constipation.</li> </ul>
<b>Buprénorphine</b>	Temgésic <sup>®</sup>	0,8 à 4 mg par jour, jusqu'à 16 mg maximum	Peu utilisée car effet plafond
<b>Hydromorphone</b>	Sophidone <sup>®</sup>	2 mg à 4 mg pris toutes les 4 à 6 heures Ou 2 mg en IM toutes les 4 à 6 heures	Jusqu'à 10 fois plus puissante que la morphine. 30 mg de morphine par voie orale = 4 mg d'hydroxymorphone. Si morphine inefficace.
<b>Oxycodone</b>	Oxynorm <sup>®</sup>	5 mg toutes les 4 à 6 heures	Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées, vomissements,</li> <li>• Constipation,</li> <li>• Somnolence</li> </ul>

### 3.2.1.1.2 Rappels sur les règles de prescription des morphiniques forts

D'après l'article R.5132-29 du Code de la Santé Publique, les stupéfiants sont soumis aux règles de prescription relatives aux stupéfiants :

- La prescription est faite sur une ordonnance sécurisée.
- La dose à administrer, le nombre de prise par jour et le nombre d'unités thérapeutiques par prise sont inscrits en toutes lettres. A noter également que la prescription du fentanyl est limitée à 14 jours, sauf mention du prescripteur qui spécifie que la délivrance doit se faire en une fois.

D'autres part, la liste des effets indésirables engendrés par les morphiniques n'est pas à négliger, et ceux-ci doivent également être pris en charge. La constipation est traitée par une hydratation suffisante, une alimentation adaptée (préférer les fibres, les fruits et les légumes), des accélérateurs de transit, des laxatifs osmotique Forlax<sup>®</sup> Transipeg<sup>®</sup> et des lavements. Les vomissements peuvent être traités par le métoclopramide (Primpéran<sup>®</sup>).

### 3.2.1.1.3 Les coantalgiques

Pour augmenter l'efficacité du traitement de la douleur, d'autres molécules peuvent être associées.

- **Les corticoïdes** ont des propriétés carcinostatique, anti-inflammatoire et anti-œdémateuse, anti-nauséuse, hypo-calcémiant et euphorisante. Ils sont intéressants en cas de douleurs par compression, ou par décompression grâce à leur effet anti-inflammatoire créant un effet antalgique (Rhen T, 2005).
- **Les antidépresseurs tricycliques** possédant une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques sont les antidépresseurs tricycliques tels que l'amitryptiline (Laroxyl<sup>®</sup>), la clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>), l'imipramine (Tofranil<sup>®</sup>) (Chauffour C et al, 2008).
- **Les anticonvulsivants** tels que la carbamazépine Tégrétol<sup>®</sup>, la gabapentine Neurontin<sup>®</sup>, la prégabaline Lyrica<sup>®</sup>, et la phénytoïne Di-Hydan<sup>®</sup> et quelques **neuroleptiques** comme la chlorpromazine Largactil<sup>®</sup> et le tiapride Tiapridal<sup>®</sup> sont utilisés pour traiter les douleurs en coup de poignard, à composante fulgurante et paroxystique (Chauffour C et al, 2008).
- **Les antispasmodiques, les myorelaxants, les antispastiques** comme le baclofène (Liorésal<sup>®</sup>) et le phloroglucinol (Spasfon<sup>®</sup>) (Chauffour C et al, 2008).

### 3.2.1.1.4 Moyens non pharmacologiques

Les traitements médicamenteux sont parfois associés à d'autres moyens non pharmacologiques comme (Chauffour C et al, 2008) :

- La neurostimulation transcutanée qui provoque une stimulation des grosses fibres à conduction rapide.
- L'acupuncture.
- La mésothérapie.
- Les massages.
- L'azote liquide en application pendant une à deux secondes.
- Les pansements compressifs avec de la glace (contention compressive).

- Le coussin thermique froid (cryothérapie) dans les entorses ou chaud (thermothérapie).
- Les techniques de relaxation.

### **3.2.2 La prise en charge de la fatigue**

L'asthénie est un effet très fréquent ressenti par les patients cancéreux traités par une thérapie ciblée, notamment par le sunitinib, le sorafénib, le pazopanib ou par les inhibiteurs de mTOR comme l'évérolimus. Elle est caractérisée par une faiblesse musculaire et une fatigabilité importante.

Elle est définie comme "un symptôme subjectif et désagréable intégrant l'ensemble des sensations corporelles allant de la lassitude à l'épuisement qui créent un état général tenace altérant les capacités de fonctionnement de l'individu (Ream et al. In Anna Simon, 2003). Son évaluation peut être faite à l'aide de questionnaires permettant de la qualifier (fatigue physique, fatigue mentale...) et de la quantifier.

Elle est due à la pathologie et au traitement mais il est nécessaire de rechercher la présence d'une anémie, d'une hypothyroïdie ou d'une déshydratation. La cause démontrée de l'asthénie doit être prise en charge (Joly F et al, 2011).

Les conseils à apporter sont :

- Des repas équilibrés et en quantité suffisante
- Fixer des priorités chaque jour et se concentrer sur celles-ci.
- Adapter ses activités en fonction de son état de fatigue.
- Savoir déléguer.
- Favoriser les activités plaisantes.
- Prévoir des moments de repos dans la journée.
- Avoir recours à un aide psychologique, ménager...
- En parallèle, une supplémentation en vitamine D3 (2500 UI par jour), la kinésithérapie, la relaxation et les massages peuvent diminuer la fatigue (Harle A, Merlin J.L. et al, 2013).

### **3.2.3 La prise en charge des effets indésirables dermatologiques**

#### **3.2.3.1 Les rashes cutanés**

Le prurit l'eczéma et les rashes acnéiformes avec papules et pustules sont fréquemment

observés lors d'un traitement par erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>), géfitinib (Iressa<sup>®</sup>) et lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>) (Joly F et al, 2012).

Ainsi il est possible de conseiller au patient de :

- Se nettoyer la peau matin et soir à l'aide d'un savon doux sans alcool ou un gel nettoyant surgras, type savon de Marseille.
- D'hydrater sa peau à l'aide d'une crème hydratante et adoucissante,
- Se protéger du soleil avec des vêtements couvrants et un écran solaire à fort indice de protection 50;
- Eviter les parfums contenant de l'alcool.

Concernant le maquillage, il doit être non comédogène et hypoallergénique.

En prévention, une antibiothérapie orale et/ou locale par une cycline sera mise en place : minocycline 100 à 200 mg par jour. Et associer une crème hydratante type Dexeryl<sup>®</sup> en application deux fois par jour sur l'ensemble du corps, Atoderm<sup>®</sup> du laboratoire Bioderma ; ColdCream<sup>®</sup> du laboratoire Avène ; Lipikar Baume AP<sup>®</sup>, du laboratoire La Roche-Posay.

En cas de réactions inflammatoires et de prurit, on utilise un dermocorticoïde (Chapelle D, 2011).

### **3.2.3.2 Les ongles fragilisés**

Les traitements de thérapie ciblée tels que Tyverb<sup>®</sup>, lapatinib ont une toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne.

Les ongles des patients se fragilisent, sont cassants et dédoublés, ils doivent donc être coupés courts. Pour les protéger, l'utilisation de vernis à ongles au silicium et à l'urée est préconisée.

Aussi, le port de gants de protection est conseillé pour toute activité de jardinage ou ménagère (Fusi C et al, 2010).

### **3.2.3.3 L'alopécie**

L'alopécie est beaucoup plus rare chez les patients traités par des thérapies ciblées que chez les patients traités par une chimiothérapie anti cancéreuse classique.

Elle débute généralement une dizaine ou une vingtaine de jours après le début du traitement par thérapie ciblée et son effet est maximal après deux mois de traitement (Fusi C et al, 2010).

Il est important de rassurer le patient, en l'informant que cet effet est réversible dès l'arrêt du traitement, la perte de cheveux n'est pas définitive. La molécule anticancéreuse bloque temporairement l'activité des cellules souches du cheveu mais ne la supprime pas, le cheveu peut donc repousser suite au traitement. Cependant, une modification de la texture et de la couleur des cheveux sont systématiques (Fusi C et al, 2010).

En prévention, conseiller au patient d'éviter de se brosser les cheveux trop fréquemment, d'éviter les teintures ou les décolorations. De plus, il existe des casques réfrigérants provoquant une vasoconstriction et empêchant la diffusion du principe actif dans le cheveu. Les patients ont également souvent recours à une prothèse capillaire (remboursée à hauteur de 125 euros par la Sécurité Sociale) (Fusi C et al, 2010).

#### ***3.2.3.4 Le syndrome main-pied***

Le syndrome main-pied est une érythrodermie invalidante caractérisée par des réactions inflammatoires, des œdèmes, des desquamations, des rougeurs et même des ulcérations au niveau des mains et des pieds, la peau est très sèche. Ces modifications cutanées entraînent une gêne fonctionnelle (Joly F et al, 2011)

Les médicaments concernés sont entre autres le sunitinib (Sutent<sup>®</sup>), le lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>) et le sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>) [50].

Conseiller (Joly F. et al, 2011) (Fusi C et al, 2010) :

- De se laver avec un gel douche surgras sans savon, sans parfum.
- D'éviter les bains et les douches trop chaudes.
- De se tremper les mains dans l'eau froide, voire glacée, lorsque les fourmillements apparaissent ou d'utiliser des gants réfrigérants.
- D'éviter l'utilisation de parfums et de déodorants.
- D'éviter toute exposition solaire.
- D'éviter les produits ménagers irritants.

En prévention, il est préférable de choisir des chaussures adaptées, pas trop serrées et de préférence sans talon.

De plus, le patient doit veiller à se couper régulièrement les ongles.

Afin d'éviter ou de traiter la sécheresse de la peau, l'utilisation d'un émollient (Dexeryl®) est appropriée.

Lors de la phase inflammatoire, le patient peut utiliser un dermocorticoïde comme le bétaméthasone (Diprosone®) pommade.

Les zones hyperkératosiques sont traitées par des émollients kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique tels que Xerial® du laboratoire SVR; Iso-Urea® du laboratoire La Roche-Posay, ou encore par de la vaseline.

Aussi, la prise en charge comprend 50 à 150 mg par jour de vitamine B6 et 200 mg par jour de célécoxib (Celebrex®) (Joly F et al, 2011).

### **3.2.4 La prise en charge des effets indésirables digestifs et les difficultés alimentaires**

#### **3.2.4.1 Les nausées et vomissements**

Les anti VEGFR tels que le sorafénib, le sunitinib ou le pazopanib ainsi que les anti EGFR comme le bévacicumab sont connus pour provoquer des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales handicapants dans la vie quotidienne. A cela s'ajoute un risque accru de déshydratation (Joly F. et al, 2011).

Ces effets indésirables ne doivent en aucun cas être banalisés.

Conseiller alors au patient de (Fusi C et al, 2010) :

- Boire régulièrement tout au long de la journée,
- Se rincer la bouche avec de l'eau froide et de manger une heure après,
- Fractionner les repas,
- D'éviter les repas riches en graisses et épicés
- Limiter les aliments odorants comme le chou ou l'oignon, les aliments lourds et difficiles à digérer
- Manger lentement,
- Manger des aliments froids,



- D'éviter le tabac et l'alcool.

Aussi, si le patient vomit après avoir pris un comprimé, il ne doit pas reprendre un autre comprimé mais doit attendre la prise suivante, le lendemain.

#### 3.2.4.1.1 Les niveaux de nausées et vomissements

On distingue, des nausées et vomissements (Vignot S et al, 2010) :

- **Aigus**, débutant dans les 24 heures suivant la chimiothérapie
- **Retardés**, débutant au moins 24 heures après la chimiothérapie, et pouvant persister plusieurs jours.
- **Anticipés**, avant d'avoir reçu les traitements, il s'agit d'une composante anxiogène.

#### 3.2.4.1.2 Les classes pharmaco thérapeutiques des traitements anti émétiques

##### 3.2.4.1.2.1 Les sétrons

Les sétrons sont des antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub>, parmi eux : l'ondansétron (Zophren<sup>®</sup>), le granisétron (Kytril<sup>®</sup>), le tropisétron (Navoban<sup>®</sup>). Ils sont administrés par IV ou par voie orale (Vignot S et al, 2010).

##### 3.2.4.1.2.2 Les antagoniste des récepteurs à la neurokinine 1 (substance P)

L'aprépitant (Emend<sup>®</sup>) (gélules de 80mg et de 125 mg) est utilisé en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés, en association avec un corticoïde ou un sétron (Vignot S et al, 2010).

##### 3.2.4.1.2.3 Les neuroleptiques (antagonistes de la dopamine)

Les neuroleptiques sont des antagonistes de la dopamine, parmi eux (Vignot S et al, 2010):

- **Les phénothiazines**
  - la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup> administré per os en IM ou IV)
  - la métopimazine (Vogalène<sup>®</sup> administré per os ou par voie sublingual, rectale, IM ou IV)

- **Les benzamides :**

- la métoclopramide (Primpéran<sup>®</sup> administré per os, par voie rectale, IM ou IV)
- l'alizapride (Plitican<sup>®</sup> administré per os, par voie IM ou IV).

- **Les antidopaminergiques :**

- La dompéridone (Motilium<sup>®</sup>, Biperidys<sup>®</sup>), administrée per os.

#### 3.2.4.1.2.4 Les corticoïdes

- Dexaméthasone (Soludecadron<sup>®</sup>)
- (méthyl)prednisolone (Solumedrol<sup>®</sup>)

#### 3.2.4.1.2.5 Les autres médicaments

Parfois, on utilise les benzodiazépines anxiolytiques comme le lorazépam (Temesta<sup>®</sup>), le clorazépate (Tranxène<sup>®</sup>) ou encore l'alprazolam (Xanax<sup>®</sup>) pour traiter les nausées et vomissements anticipés pouvant accompagner les états anxieux. Ou encore des antihistaminiques, le dimémhydrinate (Dramamine<sup>®</sup>) ou le diphenhydramine (Nautamine<sup>®</sup>) (Vignot S et al, 2010).

#### 3.2.4.1.2.6 Stratégie thérapeutique

En prévention (Vignot S et al, 2010), afin de prendre en charge le plus efficacement possible les nausées et les vomissements et parvenir à les contrôler, le médecin va déterminer :

- Le potentiel émétisant de la chimiothérapie (Fort, moyen ou faible)
- Le délai d'apparition et durée des symptômes
- Le risque intrinsèque lié au patient : un score lui est attribué en fonction de :
  - Ses antécédents de chimiothérapie
  - Son âge (le risque est augmenté chez sujets jeunes)
  - Son sexe (le risque est augmenté chez la femme)
  - Ses antécédents de vomissements (pendant la grossesse, pendant les transports...)

#### 3.2.4.1.3 Les diarrhées

La diarrhée est prise en charge par des mesures hygiéno-diététiques, il est nécessaire de

surveiller l'alimentation et éviter (Joly F. et al, 2011) :

- Les repas riches en graisses,
- Les repas riches en fibres (légumes verts, fruits crus et céréales),
- L'alcool,
- Le lait,
- Le café,
- Les boissons gazeuses et fraîches,
- Les laitages.

Il est indispensable de boire au moins deux litres d'eau par jour pour éviter la déshydratation (conseiller l'eau minérale, le thé, les infusions, les sirops) mais éviter les jus de fruits (Fusi C et al, 2010).

Le riz, les pâtes, les pommes de terre, les carottes les viandes grillées, les pâtes et compotes de coing, les fruits secs et les bananes (riches en potassium) sont à favoriser (Joly F. et al, 2011).

Des anti-diarrhéiques comme le loperamide (Imodium<sup>®</sup>) ou le Smecta<sup>®</sup> peuvent être utilisés.

A noter que les pansements intestinaux sont à prendre à distance du traitement anti cancéreux (généralement à au moins deux heures d'intervalle) pour ne pas diminuer son efficacité.

Si la diarrhée persiste, contacter le médecin traitant pour prendre en charge la déshydratation (Fusi C et al, 2010).

#### 3.2.4.1.4 L'anorexie

Il est fréquent de voir des patients traités par exemple par Sutent<sup>®</sup>, sunitib, perdre leur appétit et appréhender les repas. Cela peut être du aux nausées, aux vomissements, aux mucites et aux dysgueusies induits par le traitement (Fusi C et al, 2010).

Pour éviter le risque de dénutrition, il est nécessaire de traiter efficacement les nausées et vomissements, les mucites et les aphtoses ainsi que la sécheresse buccale et la dysgueusie

#### 3.2.4.1.5 Les mucites et aphtoses

Les anti VEGFR comme le sorafénib, les anti EGFR comme le panitumumab et les inhibiteurs de mTOR comme l'évérolimus et le temsirolimus entraînent parfois l'apparition d'aphtes et de mucites caractérisées par la présence d'ulcérations et de lésions buccales. Il

s'agit d'une inflammation des muqueuses buccales, souvent temporaires mais très douloureuses et peuvent s'infecter (Harlé A., Merlin J-L, 2013).

Ces effets ont des conséquences délétères et entraînent fréquemment des reports de traitement, une diminution de la posologie, une mauvaise alimentation ou encore un risque infectieux [51]. Ces troubles affectent la qualité de vie des malades et entraînent des douleurs.

Dans ce cas, les patients peuvent utiliser des brosses à dent de type chirurgical ultra souples et des bains de bouche après chaque repas, trois fois par jour, contenant de la chlorhexidine ou des bicarbonates associés éventuellement à un antifongique (éviter les topiques alcooliques car ils dessèchent la muqueuse et emmènent des impressions de brûlure) (Harlé A., Merlin J-L, 2013).

Un traitement pour limiter la douleur (type paracétamol) peut être envisagé.

En prévention, avant le début du traitement, le patient doit consulter un dentiste afin d'évaluer l'état de sa dentition et d'extraire les dents présentant un haut risque infectieux. Par la suite, au cours du traitement, il est recommandé d'avoir un suivi bucco-dentaire régulier (Joly F. et al, 2011).

Certains aliments épicés, acides ou astringents favorisent l'apparition d'aphtes ou de mucites, ceux-ci sont donc à éviter : les noix, le gruyère, l'ananas et le jus de citron, ainsi que l'alcool et le tabac [51].

Il est conseillé de s'hydrater régulièrement en buvant tout au long de la journée (eau, thé, tisanes...), de sucer des glaçons ou des sorbets afin de limiter les sensations de brûlures. Ainsi que de s'hydrater les lèvres à l'aide d'un lubrifiant type vaseline ou beurre de cacao (Joly F. et al, 2011) (Fusi C et al, 2010).

#### 3.2.4.1.6 La dysgueusie et la sécheresse buccale

Afin d'éviter la sécheresse au niveau de la bouche et des lèvres, conseiller :

- De boire régulièrement de l'eau,
- L'utilisation d'un stick pour les lèvres,
- L'utilisation d'un brumisateur.

Pour limiter la dysgueusie, les pastilles ou bonbons à la menthe sont utilisés afin de stimuler la production de salive et de dissimuler le goût de « métal » ressenti (Joly F. et al, 2011).

### **3.2.5 La prise en charge de l'hypertension artérielle**

Avant de débiter le traitement par une thérapie ciblée, une surveillance tensionnelle est réalisée. En cas d'hypertension artérielle inconnue avant le traitement et induite par celui-ci, le patient sera traité par un IEC (périndopril) ou un sartan (valsartan). Si l'hypertension était connue auparavant, le patient sera traité par un antagoniste de l'angiotensine 2 (candesartan) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (périndopril) associé à un inhibiteur calcique (lercanidipine) ou par un bêta bloquant (nébivolol) associé à un inhibiteur calcique et éventuellement un diurétique thiazidique (furosémide) (Caron P et al, 2011).

A cela s'ajoute des règles hygiéno-diététiques telles qu'un régime hyposodé, pauvre en graisses et une activité physique régulière.

Rappeler également au patient qu'il est important de surveiller régulièrement sa tension artérielle.

### **3.2.6 La prise en charge de l'épistaxis**

Des saignements peuvent être fréquents en cas de traitement par inhibiteurs de tyrosines-kinases (Nexavar<sup>®</sup> sorafénib); ceux-ci inhibent l'angiogénèse et perturbent ainsi la cicatrisation. L'attitude à adopter en cas d'épistaxis est la suivante (Fusi C et al, 2010) :

- Pencher la tête en avant (et non en arrière),
- Exercer une pression sur le nez afin de limiter le saignement,
- Utiliser un tampon hémostatique (Coalgan<sup>®</sup>, Bloxang<sup>®</sup>).

Par ailleurs, le patient traité peut voir apparaître des saignements au niveau des gencives, il faut donc lui conseiller d'utiliser une brosse à dents souple. Il est également préférable qu'il utilise un rasoir électrique

### 3.2.7 La prise en charge des dyslipidémies

Les patients traités par des inhibiteurs de mTOR peuvent, suite à un bilan sanguin, découvrir une hypercholestérolémie (soit un taux sanguin de cholestérol total supérieur à 2g/L, un taux de LDL cholestérol supérieur à 1,6 g/L) et/ou une hypertriglycéridémie (soit un taux sanguin de triglycérides supérieur à 2g/L) (Caron P et al, 2011).

De ce fait, il est recommandé de réaliser un bilan sanguin lipidique avant l'instauration d'un traitement par inhibiteurs de mTOR. Et si une anomalie est détectée au cours de ce bilan elle doit être prise en charge avant l'initiation du traitement (Tableau 15).

Une dyslipidémie n'est pas initialement détectée cliniquement et augmente le risque cardiovasculaire. C'est pourquoi, des mesures hygiéno diététiques sont introduites :

- Limiter les graisses, les viandes rouges, le tabac et l'alcool
- Favoriser les fruits et les légumes, l'activité physique

Et une prise en charge par une statine (Pravastatine Elisor<sup>®</sup> 10 mg à 80 mg par jour) peut alors être envisagée. Dans, le cas d'une hypertriglycéridémie supérieure à quatre grammes par litre de triglycérides, le malade sera traité par des fibrates (Caron P et al, 2011).

Tableau 15 : Prise en charge des dyslipidémies induites par les inhibiteurs de mTOR, d'après Caron P et al, 2011.

Lipides (mTOR)	
Recommandations pour la pratique clinique	Grade
<b>Hyperlipidémie</b>	
<i>Tests diagnostiques</i> Avant traitement : bilan lipidique (cholestérol HDL et LDL et TG) Pendant traitement : cholestérol et TG tous les 2 mois	AP
<i>Traitement</i> Règles hygiéno-diététiques Avis cardiologique Si facteurs de risques cardiovasculaires : statines = 10-80 mg une fois par jour Attention aux interactions avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	AP

### 3.2.8 La prise en charge des troubles du métabolisme glucidique

Les inhibiteurs de kinase, les inhibiteurs de mTOR comme Afinitor<sup>®</sup> provoquent généralement une hyperglycémie qui se manifeste par une soif intense et une augmentation de la fréquence des mictions. Selon la définition du diabète sucré des recommandations de

l'OMS, elle devra être prise en charge si deux valeurs de glycémie à jeun sont égales ou supérieures à 1,26 g/l (Tableau 16).

Des mesures hygiéno-diététiques sont alors mises en place puis un endocrinologue juge de l'intérêt d'une prise en charge médicamenteuse par antidiabétiques oraux dont la metformine en première intention (Caron P et al, 2011).

Aussi, le sunitinib (Sutent®) et le pazopanib (Votrient®) sont susceptibles de provoquer une hypoglycémie chez les patients traités par des antidiabétiques oraux (Caron P et al, 2011).

Au cours du traitement par thérapie ciblée, en cas de diabète déjà connu chez le patient, la surveillance de la glycémie est donc renforcée : le patient la surveille lui-même en effectuant des glycémies capillaires et l'hémoglobine glycosylée HbA1c est également contrôlée une fois par trimestre, et doit être inférieure à 7% (Caron P et al, 2011).

S'il s'agit d'un diabète non présent avant l'instauration du traitement, la glycémie à jeun est mesurée une fois par mois (Caron P et al, 2011).

**Tableau 16: Prise en charge des troubles de la glycémie induits par les inhibiteurs de mTOR, d'après Caron P et al, 2011.**

<b>Recommandations pour la pratique clinique</b>	<b>Grade</b>
<b>Hyperglycémie</b>	
Tests diagnostiques Avant traitement : glycémie à jeun et Hb A1c Pendant traitement : glycémie 1 fois tous les 15 jours pendant le 1 <sup>er</sup> mois puis à chaque cycle Patients diabétiques ID : autocontrôle journalier	AP
Traitement Règles hygiénodiététiques Avis endocrinologique avant instauration d'un traitement par antidiabétique oral (ADO) : metformine 500 mg 2 fois par jour en dose d'initiation ou insuline Pas d'interruption du traitement anti-angiogénique Attention aux interactions avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA reductase	AP
<b>Hypoglycémie</b>	
Tests diagnostiques Glycémie à jeun et Hb AC1 et contrôle hebdomadaire	AP
Traitement Avis endocrinologique avant arrêt éventuel des ADO pendant la phase de repos (sunitinib) Éviter les médicaments hypoglycémifiants	AP

### **3.2.9 La prise en charge de la dysthyroïdie**

Les médicaments concernés par la dysthyroïdie sont le sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) avec une fréquence d'apparition de 85% (Caron P et al), le sorafénib (Nexavar<sup>®</sup>) avec une fréquence d'apparition de 21% (Caron P et al), et le pazopanib (Votrient<sup>®</sup>). En effet, ils induisent fréquemment une hypothyroïdie mise en évidence par des signes cliniques : une asthénie, une constipation, une frilosité, une prise de poids, un myxœdème et des douleurs musculaires.

Un bilan avant l'instauration du traitement avec dosage de la TSH et de la T4 libre sont indiqués.

Si l'hypothyroïdie est sévère (TSH supérieure à 10 mU/L), le patient sera pris en charge par un traitement de substitution par lévothyroxine afin de réguler le taux de TSH (qui devra être compris entre 0,5 et 0,25 mU/L) (Caron P et al, 2011).

### **3.2.10 Les interactions médicamenteuses**

Les traitements oraux de thérapie ciblée interfèrent avec d'autres médicaments (Tableaux 17 et 18), c'est pourquoi il est important que les patients signalent rapidement à leur médecin la prise récente d'un autre médicament qu'il soit prescrit sur ordonnance ou non.

Il est déconseillé de prendre (Caron P et al, 2011) :

- **Des médicaments inhibiteurs enzymatiques** diminuent l'efficacité du traitement, tels que :
  - les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou fluconazole),
  - les inhibiteurs de protéase (efavirenz, ritonavir),
  - les macrolides (sauf la spiramycine),
  - le jus de pamplemousse
  
- **Des médicaments inducteurs enzymatiques** augmentent la concentration plasmatique des molécules actives :
  - la rifampicine,



- le millepertuis,
- la phénytoïne,
- la carbamazépine.

Tableau 17 : Principales interactions médicamenteuses, d'après Joly F et al, 2012.

	Sunitinib Sorafénib Pazopanib	Gefitinib Erlotinib	Lapatinib	Temsirolimus Evérolimus
Inhibiteurs CYP3A4 et glycoprotéine P : Antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse, ciclosporine	<b>Augmentation de la concentration plasmatique de la molécule de thérapie ciblée.</b>			
Inducteurs CYP 3A4 et glycoprotéine P : Rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, millepertuis	<b>Diminution de la concentration plasmatique de la molécule de thérapie ciblée.</b>			
Médicaments substrats de la glycoprotéine P Digoxine, ciclosporine, colchicine.		<b>Augmentation de la concentration plasmatique de la molécule substrat de la glycoprotéine P.</b>		
Médicaments torsadogènes : Amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, dompéridone.	<b>Majoration du risque de torsade de pointe.</b>		<b>Majoration du risque de torsade de pointe.</b>	
AVK	<b>Surveillance régulière de l'INR</b>			
IPP et anti H2		<b>Diminution de la l'absorption de la molécule de thérapie ciblée : nécessité de prendre la thérapie ciblée 2 heures avant ou 10 heures après l'IPP ou l'anti H2.</b>		

Tableau 18 : Thérapies ciblées concernées par les interactions médicamenteuses, d'après Joly F et al, 2012.

DCI	Spécialité	Mécanisme d'action	Administration	Indications dans le cancer du :
<b>Traitements antiangiogéniques</b>				
Bévacizumab	Avastin®	ACm anti VEGF	IV	Rein, sein, côlon, poumon, glioblastome
Sunitinib	Sutent®	ITK du VEGFR	PO	Rein, thyroïde
Sorafénib	Nexavar®	ITK du VEGFR	PO	Rein, foie
Pazopanib	Votrient®	ITK du VEGFR	PO	Rein
<b>Traitements anti HER-1 et anti HER-2</b>				
Lapatinib	Tyverb®	ITK des récepteur HER-2 et EGF	PO	Sein
Trastuzumab	Herceptin®	Acm anti récepteur HER-2	IV	Sein, estomac
Erlotinib	Tarceva®	ITK de l'EGFR	PO	Poumon, Pancréas
Gefitinib	Iressa®	ITK de l'EGFR	PO	Poumon
Panituzumab	Vectibix®	Acm anti EGFR	IV	Côlon
<b>Traitements dirigés contre la protéine mTOR</b>				
Temsirolimus	Torisel®	Inhibiteur de la protéine mTOR	IV	Rein, lymphome du manteau
Everolimus	Afinitor®	Inhibiteur de la protéine mTOR	PO	Rein
<b>Autres</b>				
Imatinib	Glivec®	ITK du récepteur c-KIT	PO	TSGI, LMC

#### **4 Rencontre, échanges et entretien avec une patiente traitée par Afinitor®**

Au cours de l'élaboration de cette thèse, j'effectue mon stage de pratique professionnelle de 6<sup>ème</sup> année à la pharmacie d'officine de Richardménil. Une patiente a attirée mon attention, celle-ci est traitée par Afinitor® et vient chaque mois chercher son traitement à la pharmacie. J'ai donc décidé de la rencontrer et de lui proposer un entretien afin d'évoquer avec elle sa maladie, son traitement, les difficultés rencontrées au quotidien, ses attentes lors de sa prise en charge et son ressenti. Mme G. a accepté sans hésitation et je lui en suis reconnaissante.

J'ai ainsi élaboré un questionnaire destiné à Mme G. (Annexe 4) et tente d'analyser ses réactions et ses réponses malgré ma courte expérience professionnelle en m'aidant de références bibliographiques.

#### **4.1 Ses connaissances sur sa maladie et sur son traitement**

Concernant sa maladie, Mme G. ne peut pas entrer dans les détails, elle m'informe qu'elle est malade depuis 2 ans, qu'elle a été opérée suite au diagnostic car la taille de la tumeur présente au niveau de son rein était importante (4 cm). Par la suite, la patiente évoque la présence de métastases au foie et au niveau « du ventre », selon ses propres mots. Elle n'entre pas plus dans les détails sur sa maladie, « c'est ce que le médecin m'a dit » et m'avoue ne pas vouloir en savoir plus, elle fait confiance à son médecin spécialiste qui, chaque mois, « l'informe sur l'évolution de la maladie et qui fait ce qu'il faut pour lui apporter la prise en charge possible. ».

Elle se laisse entièrement prendre en charge et suit à la lettre les instructions de son oncologue, elle est très coopérante et observante. La patiente réalise l'ensemble des examens nécessaires à son suivi, elle respecte scrupuleusement les modalités de prise de son traitement (Afinitor<sup>®</sup> 5 mg) et est fière de m'annoncer qu'elle n'oublie jamais de prendre son médicament chaque jour, elle évoque même une odeur agréable des comprimés, pour insister sur la facilité de prise.

Cependant Mme G. ne peut pas me répondre quand je la questionne sur le mécanisme d'action d'Afinitor<sup>®</sup>. De même, elle ignore le terme de thérapie ciblée et la différence existant entre ces nouvelles thérapies et les chimiothérapies de références. Les essais cliniques lui sont également inconnus mais ce terme lui rappelle vaguement une proposition faite à l'hôpital par un des médecins suite à son opération. Cette option a rapidement été rejetée car la patiente se considère trop sensible aux médicaments et qui ne voulait pas « passer son temps à l'hôpital ». De plus, le médecin a évoqué la possibilité d'être traitée par un médicament placebo, et « il n'était pas question d'être traitée par un placebo ». Les contacts avec l'oncologue la rassure et elle ne reste pas longtemps dans les lieux : se mettre à distance de l'univers médical la laisse à distance de sa maladie.

#### **4.2 L'annonce de sa maladie et son ressenti**

Mme G. semble ne pas se souvenir précisément du moment et des circonstances de l'annonce de son cancer, elle estime que le médecin a su trouver les mots pour lui annoncer sa maladie. Elle ne s'étend pas sur l'annonce et évoque immédiatement son opération, comme si ma question l'avait gênée. L'annonce semble être un moment pénible pour Mme G., elle paraît

avoir effacé de sa mémoire cet instant sans doute trop douloureux. Nous retrouvons ici un des mécanismes de défense expliqué précédemment : l'annulation, Mme G. occulte les propos angoissants et ne retient que les éléments positifs rapportés par les soignants.

Suite à cette intervention qui s'est très bien déroulée, elle se « sentait en pleine forme, et s'est très bien remise ».

Suite à l'annonce, Mme G. s'est aussitôt fiée au médecin, elle s'est sentie « comme tout le monde », selon elle beaucoup de gens sont victimes de cancers, elle en fait maintenant partie. Elle prend cela « comme une autre maladie » et « verra bien ce que ça donne avec le traitement. On se laisse faire, on fait, on voit, on subit. ».

Ce discours et l'emploi du « on » semblent traduire le mécanisme de défense de l'isolation décrit précédemment. La patiente évoque sa maladie en détail mais ses phrases et les formules employées donnent le sentiment qu'elle parle d'une autre personne. Elle ne laisse passer aucune émotion, cela lui permet certainement de prendre de la distance avec sa maladie.

La patiente « fait confiance aux médecins et au chirurgien » et sait qu'« ils ne sont pas des faiseurs de miracles ». Par ces propos, Mme G. semble être fataliste face à cette situation, elle paraît suivre une marche inéluctable où le cours des événements échappe totalement à sa volonté, elle laisse le destin suivre son cours, sans pouvoir intervenir.

D'autre part, j'ai été surprise par le fait qu'à aucun moment elle n'évoque son entourage et sa famille. A la question : « vous sentez-vous suffisamment entourée ? » elle répond que les médecins sont présents autour d'elle et sont disponibles. Après reformulation de ma part, la réponse en revient toujours aux médecins et non à ses proches.

#### **4.3 Les effets indésirables dus au traitement et leur gestion**

Mme G. a, dans un premier temps, été traitée par Sutent<sup>®</sup>, les résultats ont été très satisfaisants sur la tumeur et notamment sur la métastase au niveau du foie qui a diminué de plus de 80%.

Cependant, la dose a été régulièrement diminuée suite à l'apparition et à la persistance d'une hypertension artérielle (effet indésirable fréquent du sunitinib) difficilement contrôlable, d'une asthénie, de douleurs et de céphalées à répétition. Puis est apparu un syndrome de main pied : la patiente ressentait des picotements, des fourmillements, des engourdissements et des

douleurs aux extrémités.

Afinitor® 10 mg a ensuite été introduit après 15 jours d'arrêt de traitement, puis, suite à l'apparition d'effets indésirables trop handicapants, la dose à été réduite de moitié.

Mme G souffrait d'aphtes, de mucites, de troubles cutanés, de démangeaisons sur tout le corps, de reflux gastro œsophagiens, de diarrhées, d'une hypertension, d'une hypothyroïdie et de saignements de nez.

Une pneumopathie infectieuse a, par la suite été mise en évidence impliquant un arrêt immédiat du traitement pendant plusieurs semaine puis la réintroduction d'Afinitor® 5 mg.

Pour la prise en charge des effets indésirables, Mme G., là encore, suit précautionneusement les conseils de son médecin, qu'elle contacte à tout moment en cas d'urgence.

Au cours de cette étape, l'intervention du pharmacien paraît importante : il peut facilement écouter, comprendre les plaintes des patients et les aider pour leur prise en charge. Cependant, dans la pratique, j'ai constaté que, la méconnaissance des thérapies ciblées, encore nouvelles en ville, et de leurs effets indésirables freinent le bon accompagnement des patients.

## **Conclusion**

L'arrivée des thérapies ciblées pour le traitement du cancer est une révolution aujourd'hui. Ces traitements semblent être une alternative efficace aux chimiothérapies classiques et génèrent moins d'effets indésirables. Nous avons démontré, dans un premier temps, la place prépondérante de la médecine personnalisée dans le domaine de la cancérologie. En effet, l'étude du génome tumoral et la découverte de nouveaux biomarqueurs permettent de personnaliser la prise en charge de chaque patient.

De plus, nous avons établi le fait que ces traitements récemment mis sur le circuit au sein des officines de ville sont encore mal connus par le personnel de l'officine (pharmaciens et préparateurs) et nécessitent donc des compléments d'information pour un bon accompagnement des patients cancéreux.

Dans un deuxième temps nous avons souligné l'importance la recherche clinique, qui devient aujourd'hui un des axes prioritaires pour le Ministère de la Santé. Elle garantit l'essor du progrès médical.

Dans ce sens et dans le but d'acquérir d'avantage de connaissances sur ces thérapeutiques nouvelles, ont été mis en place de nombreux d'essais cliniques permettant à chaque malade d'accéder de façon égale à ces techniques innovantes.

Ces essais sont rigoureusement encadrés afin d'assurer une prise en charge sécurisée et de qualité. Aujourd'hui, l'objectif du Ministère de la Santé, décrit dans le Plan-Cancer 2014-2019 est « d'inclure 50 000 patients par an dans des essais thérapeutiques en 2019 ».

Dans une troisième partie, nous avons mis en évidence le rôle important du pharmacien parmi l'ensemble des acteurs de santé impliqués dans l'accompagnement du patient atteint de cancer dans le but d'une bonne observance de son traitement.

L'objectif 3 et l'action 3.3 du Plan-Cancer 2014-2019 intitulé « Impliquer le patient en développant l'éducation thérapeutique en cancérologie. » met l'accent sur la promotion des programmes d'éducation thérapeutiques des patients traités par chimiothérapies et insiste sur l'importance d'informer les patients et de les guider en les aidant à prendre en charge les effets indésirables engendrés par leur traitement. Cet accompagnement est indispensable pour favoriser l'observance et la guérison de ces malades. Il nécessite une coordination des professionnels de santé présents à l'hôpital et en ville.

L'objectif principal est d'améliorer la vie des patients, pour cela nous avons rappelé les principaux effets indésirables survenant lors des traitements par les nouvelles thérapies ciblées et nous avons apporté des éléments permettant, au comptoir et dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient, une prise en charge adaptée de ces contraintes.

Les échanges avec une patiente traitée par Afinitor<sup>®</sup>, rencontrée à l'officine dans laquelle j'ai effectué mon stage de pratique professionnelle de 6<sup>ème</sup> année, m'ont permis de réaliser que, du fait de la récente introduction de ces nouvelles molécules dans les officines, les connaissances y sont encore limitées.

La loi HPST définit et précise les nouvelles missions de la Profession, elle met en avant les grandes perspectives de l'exercice officinal. Le rôle des pharmaciens est de se sentir impliqués envers les patients cancéreux et d'affirmer leur volonté d'être acteurs de soins pour les aider à surmonter une épreuve angoissante, dont les enjeux sont indéniablement majeurs. Pour cela, formation, traçabilité et écoute du patient sont les outils de l'avenir.

## Annexe 1

### PRESCRIPTION DE RECHERCHE D'ANOMALIES MOLECULAIRES POUR LE PROGRAMME AcSé

#### TUMEURS SOLIDES

***A compléter par le médecin prescripteur et à transmettre au pathologiste***

Identification MEDECIN PRESCRIPTEUR <i>(ou tampon)</i>	Identification PATIENT <i>(ou étiquette)</i>
Nom et coordonnées :  Tél : Fax : <b>Signature :</b>	Nom : Nom de Jeune fille : Prénom :  Date de naissance : Age : <input type="checkbox"/> > 18 ans <input type="checkbox"/> < 18 ans Sexe : <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Homme

#### **Localisation tumorale :**

- Cancer colorectal
- Cancer de l'estomac**
- Cholangiocarcinome
- Cancer du foie
- Mélanome acrolentigineux
  
- Tumeur spitzoïde
- Neuroblastome
- Cancer de l'ovaire**
- Cancer du poumon non à petites cellules
- Cancer du rein
- Cancer du sein
- Cancer de la thyroïde
- Tumeur myofibroblastique  
    Inflammatoire
- Rhabdomyosarcome



**Date de la prescription :**

---

*À compléter par le pathologiste et à transmettre à la plateforme de génétique moléculaire*

Identification du Laboratoire d'anatomie pathologie <i>(Nom et coordonnées)</i>

**Date du prélèvement :**

**Type histologique :**

**Matériel envoyé :**

- Tumeur primitive  
 Métastase (préciser) :

**Type de prélèvement :**

- Pièce opératoire     Biopsie  
 Autre (préciser) :

**Type de fixateur utilisé :**

- Formol     Autre, préciser :

**Référence du bloc envoyé :**

**Date d'envoi à la plateforme :**

**Joindre le double du CR anapath, le bloc et la lame HES**

## Annexe 2

### Liste des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers.

#### **Alsace**

CHU - CLCC de Strasbourg - CH de Mulhouse -  
CH de Colmar  
Coordonnateurs : Marie-Pierre Gaub et Jean-  
Pierre Ghnassia

#### **Aquitaine**

CHU - CLCC de Bordeaux  
Coordonnateur : Jean-Philippe Merlio

#### **Auvergne**

CHU - CLCC de Clermont-Ferrand  
Coordonnateur : Andreï Tchirkov

#### **Basse Normandie**

CHU - CLCC de Caen  
Coordonnateur : Marie-Laure Kottler

#### **Bourgogne**

CHU - CLCC de Dijon  
Coordonnateur : Laurent Martin

#### **Bretagne**

CHU de Brest  
Coordonnateur : Valérie Ugo

#### **CHU - CLCC de Rennes**

Coordonnateurs : Thierry Fest et Nathalie  
Rioux-Leclercq

#### **Centre**

CHRU de Tours – CH d'Orléans  
Coordonnateur : Jean-Christophe Pagès

#### **Champagne Ardenne**

CHU - CLCC de Reims  
Coordonnateur : Christine Clavel

#### **Franche-Comté**

CHU de Besançon  
Coordonnateur : Christiane Mougín

#### **Haute-Normandie**

CHU - CLCC de Rouen  
Coordonnateur : Jean-Christophe Sabourin

#### **Île-de-France**

Institut Gustave Roussy  
Coordonnateur : Jean-Michel Bidart

Institut Curie – Centre René Huguénin – CH de  
Versailles

Coordonnateurs : Olivier Delattre et Ivan Bièche

#### **Île-de-France**

##### **AP-HP**

Coordonnateurs : Michel Marty, Pierre Laurent-  
Puig, Thierry Molina, Nathalie Rheims

#### **Languedoc Roussillon**

CHU - CLCC de Montpellier - CHU de Nîmes  
Coordonnateur : Thierry Maudelonde

#### **Limousin**

CHU de Limoges  
Coordonnateurs : François Labrousse et Jean  
Feuillard

#### **Lorraine**

CHU - CLCC de Nancy  
Coordonnateur : Philippe Jonveaux

#### **Midi-Pyrénées**

CHU - CLCC de Toulouse  
Coordonnateur : Eric Delabesse

#### **Nord-Pas-de-Calais**

CHU - CLCC de Lille  
Coordonnateur : Nicole Porchet

#### **Pays de la Loire**

CHU - CLCC de Nantes  
Coordonnateur : Marc Denis

#### **CHU - CLCC d'Angers**

Coordonnateur : Alain Morel

#### **Poitou-Charentes**

CHU de Poitiers  
Coordonnateurs : Lucie Karayan-Tapon

#### **Provence- Alpes- Côte d'Azur**

CHU - CLCC de Nice -  
Coordonnateur : Florence Pedeutour

#### **CHU - CLCC de Marseille**

Coordonnateur : Jean Gabert

#### **Rhône-Alpes**

CHU - CLCC de Lyon  
Coordonnateur : Jean-Yves Scoazec

#### **CHU de Grenoble**

Coordonnateur : Dominique Leroux

#### **CHU de Saint-Etienne**

Coordonnateur : Lydia Campos

## **Annexe 3 :**

### **Les essais cliniques expliqués à l'officine**

#### **Qu'est ce qu'un essai clinique ?**

Les essais cliniques en cancérologie ont pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance des nouveaux traitements de thérapie ciblée. Ils permettent d'apprécier :

- **Les nouveaux médicaments innovants.**
- **Les nouveaux modes d'administration.**

#### **Quelles sont les principales étapes de préparation de l'essai clinique :**

- Définition de l'objectif de l'essai clinique et rédaction du protocole de recherche clinique.
- Evaluation du projet, validation et autorisation par l'autorité compétente et le CPP (Comité de Protection des Personnes).
- Recrutement et inclusion des patients par les médecins dans le cadre de l'essai clinique.
- Recueil des informations relatives à l'essai, vérification de la cohérence des données et incorporation dans la base de données.
- Analyse des résultats et publication du rapport d'étude.

#### **Quelles sont les phases de l'essai clinique ?**

- La phase préclinique au laboratoire : Le médicament est mis au point puis testé.
- En cas de examens favorables, le médicament est testé chez des malades volontaires, ayant donné leur accord : c'est l'essai clinique.
- La phase I : Evaluation de la **tolérance** du traitement par l'administration de doses progressives aux patients volontaires.
- La phase II : Evaluation de l'**efficacité** thérapeutique du traitement et estimation des effets indésirables sur un groupe de patients.
- La phase III : **Comparaison de l'efficacité** du nouveau traitement étudié par rapport

à celle d'un traitement dit de référence. Deux groupes de patients sont alors constitués au hasard (l'essai est dit randomisé) :

- un groupe est traité par la molécule de référence.
- un groupe est traité par la nouvelle molécule à l'étude.

#### **Obtention des résultats de l'essai :**

S'ils sont favorables à la molécule testée, un dossier d'enregistrement est élaboré puis soumis aux autorités de santé compétentes en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) permettant la commercialisation du nouveau traitement.

- La phase IV est **la phase de pharmacovigilance** : le nouveau médicament mis sur le marché est étroitement surveillé par l'ANSM.

#### **Qui sont les acteurs de l'essai clinique ?**

- Le promoteur propose l'essai.
- L'investigateur : médecin qui met en place l'essai et qui propose aux patients d'y participer en fournissant l'ensemble des explications nécessaires.
- L'équipe médicale : les médecins, les infirmiers, le psychologue, le médecin traitant et le pharmacien prennent soin du malade au cours de l'essai, ils sont à son écoute, le soutiennent, l'informent.
- Le CPP (Comité de Protection des Personnes) est composé de médecins, de spécialistes en recherches biomédicales, de pharmaciens, d'infirmiers, de psychologue, de travailleurs sociaux, de représentants d'associations de malades, de personnes spécialisées dans les domaines juridiques et éthiques.  
Il étudie attentivement le dossier, le valide ou exige des modifications. Un avis favorable du CPP est indispensable pour la mise en place de l'essai clinique.
- L'ANSM évalue l'efficacité et la qualité des produits de santé et délivre l'autorisation de recherche clinique du nouveau médicament.

#### **Comment sont encadrés les essais cliniques ?**

Les recherches cliniques sont encadrées par **la loi Huriot-Sérusclat** depuis le 20 décembre 1988 qui protège les patients.

**Les Comité de Protection des Personnes (CPP)** étudie et évalue les protocoles de recherche. Il est agréé par le Ministère de la Santé pour 6 ans.

**L'ANSM**, est l'autorité compétente qui autorise la réalisation de l'essai clinique dans les 60 jours suivant la demande.

- Un essai, pour être réalisé, doit obtenir un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM.

**Les Bonnes Pratiques Cliniques** assurent la qualité de la recherche et sont contrôlées par les Assistants de Recherche Clinique.

### **Comment participer à un essai clinique ?**

Les patients participant à un essai clinique sont volontaires et doivent répondre à certains **critères d'inclusion** relatifs à cet essai (par exemple le type de tumeur ou la présence d'une mutation génétique).

Le médecin qui dirige l'essai est chargé d'informer les patients pouvant en bénéficier et recueille **leur consentement libre et éclairé** sous forme écrite et signé.

Le patient bénéficie de **l'anonymat**.

### **La protection des patients :**

Le document de consentement éclairé remis au patient contient les informations suivantes :

- Le but et la durée de la recherche,
- Les bénéfices attendus de la recherche,
- Les risques encourus, les possibles effets indésirables du traitement,
- La prise en charge médicale en fin de recherche si nécessaire ou en cas d'arrêt prématuré ou d'exclusion de la recherche,
- L'avis du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente,
- La possibilité, à tout moment, de se retirer de l'essai sans que cela n'ait de conséquences nocives sur la qualité de la prise en charge de sa pathologie,
- Tout malade est informé sur son état de santé et sur l'évolution de sa pathologie.
- Tout malade participant à un essai clinique est informé des résultats obtenus lors de l'essai ainsi que des progrès qui en découlent.

## **Quels sont les bénéfices pour les patients ?**

### Sur le plan collectif :

La mise à disposition dans l'avenir des médicaments innovants participant à l'amélioration de la qualité de vie et du bien-être d'autres malades et de leur entourage proche.

Sa participation à la recherche clinique contribue aux avancées et aux progrès de la médecine.

### Sur plan individuel, le patient dispose de :

- L'accès aux traitements et aux techniques de prise en charge les plus innovants après l'échec des traitements de référence.
- L'expertise pluridisciplinaire, d'une prise en charge spécifique et d'un suivi rigoureux réalisés par toute l'équipe soignante chargée de l'essai.
- Réelles conditions de sécurité : l'efficacité et la tolérance du nouveau médicament sont scrupuleusement étudiées.
- D'exams complémentaires réguliers.
- La gratuité des soins ; du financement et de la prise en charge intégrale des médicaments et des examens médicaux par le promoteur de l'essai.

## **Annexe 4 : Entretien avec une patiente traitée par AFINITOR®**

### **La maladie et son traitement**

#### **1. Pourquoi êtes vous traitée par AFINITOR® ?**

Mme G. est traitée par AFINITOR® depuis 6 mois dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du rein métastatique diagnostiqué en mai 2012.

#### **2. Quelles sont vos connaissances sur votre maladie ?**

Un cancer du rein a été diagnostiqué en mai 2012. Mme G. a été rapidement opérée suite au diagnostic. La néphrectomie élargie était recommandée car la taille de la tumeur était de plus de 4 cm.

Par la suite, ont été découvert des métastases au niveau du foie et « du ventre ».

#### **3. AFINITOR® est-il, dans votre cas, le traitement de première intention ? Avez-vous déjà eu recours à d'autres médicaments pour traiter votre maladie ?**

#### **4. Si oui, quelles sont les raisons d'un recours à ce nouveau traitement ?**

Mme G. a, dans un premier temps été traitée par SUTENT® 50 mg puis SUTENT® 37,5 mg puis SUTENT® 25 mg. Le sunitinib a eu des résultats très satisfaisants sur la tumeur et notamment sur la métastase au niveau du foie qui a diminué de plus de 80%

Cependant, la dose a été régulièrement diminuée suite à l'apparition et à la persistance d'une hypertension artérielle (effet indésirable fréquent du sunitinib) difficilement contrôlable, d'une asthénie, de douleurs et de céphalées à répétition.

La tension artérielle était stabilisée avec la dose de 25 mg mais est apparu un syndrome main-pied : la patiente ressentait des picotements, des fourmillements, des engourdissements et des douleurs aux extrémités. AFINITOR® 10 mg a ensuite été introduit après 15 jours d'arrêt de traitement.

Par la suite, une pneumopathie infectieuse a été diagnostiquée : le traitement a donc dû être interrompu.

La dose a été réduite de moitié et Mme G est maintenant traitée par AFINITOR® 5 mg.

#### **5. Qui sont vos principaux informateurs ? (médecins, pharmaciens,...)**

Mme G. est suivie par le docteur G. tous les mois, ou par un interne de l'ICL. Ils l'informent sur la maladie, son évolution, sur son traitement et la conseillent par la gestion des effets indésirables ressentis.

Mme G. va chercher son traitement tous les mois à la pharmacie.

#### **6. Vous sentez-vous suffisamment entourée et informée sur votre maladie et sur votre traitement ?**

Oui, l'équipe médicale est à l'écoute et l'informe. Les médecins sont toujours présents en cas d'urgence, elle peut les appeler en cas de problèmes ou de questions.

## **Les thérapies innovantes**

### **7. D'après vous, qu'est ce qu'une thérapie ciblée ? Quelles sont les principales différences entre les chimiothérapies « traditionnelles » et les thérapies ciblées ?**

Mme G. ne connaît pas le terme de thérapie ciblée et ne connaît pas la différence avec les chimiothérapies traditionnelles.

*Je lui explique que ces thérapies innovantes vont agir spécifiquement sur une cible particulière de la cellule cancéreuse. Contrairement aux chimiothérapies anti cancéreuses qui vont détruire les cellules tumorales.*

### **8. D'après vous, qu'est ce qu'un essai clinique en cancérologie ?**

Mme G. ne sait pas.

*Je l'informe donc sur le déroulement des essais cliniques en cancérologie et lui explique les principaux objectifs à l'aide de d'une iconographie explicative consultable sur le site <http://www.le-medicament-parlons-en.com/essais-cliniques/#1>.*

### **9. Avez-vous été sollicitée pour participer à un programme d'essai de recherche clinique ?**

Ce terme lui rappelle vaguement une proposition faite à l'hôpital par un de ses premiers médecins dans les jours suivant l'ablation du rein gauche. Mais cette option a rapidement été rejetée car la patiente se considère trop sensible aux médicaments. Elle ne voulait pas « passer son temps à l'hôpital ».

De plus, le médecin a évoqué la possibilité d'être traitée par un médicament placebo, et « il n'était pas question d'être traitée par un placebo ».

### **10. Après avoir été informée (annexe 3 et iconographie), que pensez-vous des essais cliniques ? Seriez-vous prête à y participer si vous en aviez l'opportunité ?**

Non, car Mme G. se caractérise comme trop sensible et elle ne veut pas rester à l'hôpital.

## **AFINITOR® au quotidien**

### **11. Comment agit AFINITOR® ?**

Mme G. ne sait pas.

*Je lui donne donc des explications complémentaires : il bloque l'action d'une enzyme appelée mTOR présente dans la cellule cancéreuse et empêche la création des vaisseaux participant à la prolifération de la tumeur. Il bloque ainsi la multiplication des cellules cancéreuses.*

### **12. Comment et quand prenez-vous votre traitement ?**

Une fois par jour, vers 10h30 à distance du petit déjeuner et du déjeuner, avec un verre d'eau.

*En effet, la prise d'AFINITOR® se fait par voie orale chaque jour à la même heure avec un grand verre d'eau.*



*J'ajoute que le comprimé ne doit pas être mâché ni écrasé.*

*Toujours laisser les comprimés dans leur emballage d'origine jusqu'au moment de la prise (ne pas les déconditionner pour les insérer dans un pilulier), cela permet de les protéger de l'humidité et de la lumière.*

### **13. Ces modalités de prise vous conviennent-elles ?**

Oui très bien, une seule prise par jour : facile et peu contraignant. Les comprimés ont, selon elle, une odeur de biscuit agréable.

### **14. Quel est le dosage de votre médicament ? En existe-t-il d'autres ?**

Mme G. est aujourd'hui traitée par AFINITOR<sup>®</sup> 5 mg. La dose a été diminuée et est passée de 10 mg à 5 mg suite à l'apparition de démangeaisons et de boutons sur tout le corps. Cela était « très handicapant. »

*Je l'informe qu'il existe les dosages 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, la posologie recommandée d'AFINITOR<sup>®</sup> est de 10 mg par jour. Mais elle peut être diminuée à 5 mg en cas de mauvaise tolérance.*

*Attention, ne jamais couper un comprimé de 10 mg pour en faire deux de 5 mg.*

### **15. Que faites vous si vous oubliez votre médicament ?**

Mme G. n'a jamais oublié son traitement et sait qu'il ne faut jamais doubler la dose, et toujours attendre la dose suivante avant de reprendre un comprimé.

## **Votre suivi au cours du traitement**

### **16. Quels sont les effets indésirables possibles, accompagnant le traitement ? Quels effets indésirables avez-vous ressenti ?**

Lors du traitement par SUTENT<sup>®</sup>, sont apparus :

- Une hypertension artérielle
- Des céphalées
- Une asthénie
- Des douleurs
- De la fièvre
- Des troubles de l'appétit
- Des troubles cutanés

Lors du traitement par AFINITOR 10 mg<sup>®</sup> sont apparus :

- Des aphtes, des mucites
- Des troubles cutanés : rash acnéiforme, démangeaisons sur tout le corps
- Des troubles digestifs : reflux gastro œsophagien
- Des diarrhées
- Une hypertension
- Une hypothyroïdie

- Des saignements de nez
- Des anomalies biologiques : une baisse des globules blancs et des globules rouges, une augmentation du cholestérol et des triglycérides.
- Une pneumopathie infectieuse

Le traitement a donc été arrêté pendant trois semaines.

Lors de la réintroduction d'AFINITOR<sup>®</sup> 5 mg, certains effets secondaires été toujours présents :

- Quelques aphtes
- Une hypertension
- Une hypothyroïdie
- Des reflux gastro œsophagiens
- Des anomalies biologiques : une baisse des globules blancs et des globules rouges, une augmentation du cholestérol et des triglycérides.

**17. Comment ces effets indésirables sont-ils pris en charge ? Agissez-vous par vous-même ? Demandez-vous conseil aux professionnels de santé (pharmacien, médecin) ?**

Mme G. suit toujours les conseils de son médecin spécialiste pour traiter ses effets indésirables.

Elle vient chercher ses traitements à la pharmacie, où elle obtient les conseils supplémentaires pour l'utilisation des médicaments destinés à la gestion des effets indésirables (bains de bouche, anti hypertenseurs, mesures hygiéno diététiques...).

Sous SUTENT<sup>®</sup>, les effets indésirables étaient difficilement contrôlables :

Mme G. faisait des bains de bouche plusieurs fois par jour pour traiter les aphtes et les mucites.

Le reflux gastro œsophagien était traité par un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole), 2 comprimés par jour, un le matin et un le midi.

Afin de corriger les augmentations des taux de cholestérol et des triglycérides, la patiente fait toujours attention à suivre un régime équilibré et elle évite les grignotages.

**La tension** n'était pas stabilisée malgré les traitements anti hypertenseurs : l'aténolol (béta bloquant), le valsartan et l'hydrochlorothiazide (Esidrex<sup>®</sup>).

**Les diarrhées** sont traitées par loperamide.

**L'hypothyroïdie** est contrôlée par Lévothyrox 75 µg.

**La pneumopathie interstitielle** a été traitée en urgence, Mme G. a immédiatement appelé son oncologue suite à l'apparition d'une toux et d'essoufflements anormaux. Mme G. a été traitée par antibiotique (Amoxicilline/Acide Clavulanique) et par de la cortisone.

Le traitement a donc dû être arrêté immédiatement et, trois semaines plus tard, un second traitement par

AFINITOR<sup>®</sup> a été mis en place.

Ces effets indésirables ont néanmoins perdurés, mais leur intensité est moindre :

**Les aphtes** sont traitées par des bains de bouche (bicarbonate de sodium, une fois par jour).

**Le reflux gastro-œsophagien** était traité par un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole), 2 comprimés par jour, un le matin et un le midi.

**La tension** est contrôlée par les traitements anti hypertenseurs : le valsartan et l'hydrochlorothiazide (Esidrex<sup>®</sup>). Mme G. contrôle sa tension 3 fois par jour à l'aide d'un appareil d'automesure tensionnelle.

**Les diarrhées** sont traitées par l'opéramide, Mme G. alors prend un comprimé lors de l'apparition d'une diarrhée (tous les quatre jours environ).

**L'hypothyroïdie** est contrôlée par Lévothyrox<sup>®</sup> 50 µg, un comprimé par jour, le matin à jeun.

**L'augmentation des taux de cholestérol et des triglycérides** est prise en charge par des mesures hygiéno diététiques (régime équilibré, avec diminution du cholestérol et des graisses animales).

Mme G. a conservé une activité physique régulière et fait beaucoup de marche.

**18. Les prises en charge et les informations données vous semblent-elles suffisantes pour gérer convenablement ces effets indésirables ?**

Oui, Mme G. peut appeler, à tout moment le médecin ou un interne en cas de problème. Elle est très satisfaite de la prise en charge des effets indésirables.

**19. Quels examens sont nécessaires au suivi de votre traitement ? A quelle fréquence êtes-vous amenée à les effectuer ?**

Mme G. contrôle sa tension tous les jours, trois fois par jour.

Elle consulte son médecin oncologue tous les mois.

Des prises de sang sont réalisées toutes les deux semaines pour surveiller les fonctions rénales et hépatiques, le nombre de plaquettes, de globules rouges, de globules blancs, le taux de sucre, le taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang.

Un scanner est fait tous les 3 mois pour suivre l'évolution du cancer.

Mme G. consulte un cardiologue tous les six mois.

*Des prises de sang sont nécessaires avant et pendant le traitement pour surveiller les fonctions rénales et hépatiques, le nombre de plaquettes, de globules rouges, de globules blancs, le taux de sucre, le taux de cholestérol et de triglycérides*

*dans le sang.*

*La fonction pulmonaire doit également être surveillée en raison du risque de survenue d'une pneumopathie non infectieuse ou d'une embolie pulmonaire.*

## **20. Quels sont les signes d'alerte qui peuvent vous amener à contacter votre médecin spécialiste ?**

- Les signes respiratoires : Mme G. a ressenti un essoufflement anormal et toussait beaucoup.
- Les aphtes à répétitions.
- Les fourmillements et les douleurs aux extrémités.
- L'asthénie
- L'hypertension artérielle
- Les signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit.

Ces signes ont conduit Mme G. à contacter rapidement son oncologue.

De plus, le traitement par SUTENT® a conduit Mme G. aux urgences : elle n'arrivait plus parler.

Elle était accompagnée de sa fille et a attendu plus de 16 heures.

Les internes lui ont dit qu'ils ne « trouvaient pas de service qu'il la voulait », la patiente se « sentait sale » et pas correctement prise en charge.

Par la suite, le diagnostic d'AIT a été posé.

*Les signes respiratoires : toux, douleur thoracique, essoufflement et crachats de sang.*

*Les signes en faveur d'une infection : une fièvre supérieure à 38,5°C ou une température inférieure à 36,5°C, des frissons, des sueurs, une diarrhée persistante, des brûlures urinaires.*

*Les signes d'altération de la fonction rénale : rareté des mictions.*

*Les signes allergiques : gonflement au niveau de la gorge avec difficulté à respirer.*

*Des ulcérations buccales, des rougeurs et gonflements au niveau des membres.*

*Les signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit.*

## **21. Quels autres médicaments utilisez-vous au quotidien ?**

Mme G. est traitée par valsartan, Esidrex®, oméprazole, météoxane (lorsqu'elle ressent des ballonnements inconfortables), Lévothyrox® et lopéramide. Elle ne prend pas d'autres médicaments sans avis médical.

*Je l'informe que certains médicaments sont contre indiqués lors d'un traitement par AFINITOR® :*

- *Les médicaments azolés : kétoconazole, itraconazole, fluconazole.*
- *Les médicaments antiviraux : ritonavir, efavirenz.*
- *Les macrolides (antibiotiques) : érythromycine, clarithromycine, télithromycine.*
- *La rifampicine*
- *Les corticostéroïdes*
- *Les antiépileptiques : carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne.*
- *Les inhibiteurs calciques : le vérapamil, le diltiazem.*
- *Le pamplemousse.*

- *Le millepertuis.*

## **Votre ressenti**

### **22. Comment avez-vous appris que vous étiez malade ? Qu'avez-vous ressenti lors de l'annonce ?**

Mme G. s'est sentie très fatiguée et n'avait plus envie de rien. Elle a rapidement mis ces signes sur le compte de l'hiver du froid et du mauvais temps.

Après plusieurs jours sont apparus une toux importante et un manque d'appétit. Elle a donc consulté son médecin généraliste qui lui a prescrit une prise en sang mettant en évidence une augmentation de la PCR. Elle a, par la suite, consulté un pneumologue et a fait un scanner qui n'a rien montré d'anormal.

En mai, la patiente a consulté au service des maladies infectieuses et a passé un scanner mettant en évidence son cancer.

Mme G. a alors été prise en charge dans le service d'urologie puis de cardiologie pour subir son opération.

Suite à cette intervention, elle se « sentait en pleine forme, et s'est très bien remise ».

Suite à l'annonce, Mme G. a tout de suite fait confiance au médecin, elle s'est senti « comme tout le monde », selon elle beaucoup de gens ont des cancers, elle en fait maintenant partie. Elle prend cela « comme une autre maladie » et « verra bien ce que ça donne avec le traitement. On se laisse faire, on fait, on voit, on subit. ».

Elle dit être « fataliste » car elle sait que l'opération est très grave.

Elle fait confiance aux médecins, au chirurgien et sait qu'« ils ne sont pas des faiseurs de miracles ».

### **23. Comment avez-vous été prise en charge par l'équipe médicale ?**

« La prise en charge été impeccable, les gens étaient très gentils, humains et très à l'écoute. »

### **24. Vous êtes-vous sentie suffisamment entourée ?**

Oui, tout le monde était à l'écoute (mis à part l'expérience au service des urgences).

### **25. Avez-vous rencontré un psychologue ? Pourquoi ?**

Non, Mme G. n'en ressentait pas le besoin.

### **26. Aujourd'hui, comment vivez-vous votre maladie ? Votre traitement ? Quels ont été les changements dans votre quotidien ?**

Mme G. est à la retraite. Elle affirme bien vivre avec sa maladie, elle « fait avec ».

Le traitement anti cancéreux provoque des effets indésirables qui doivent être pris en charge car ils sont désagréables (maux de tête, fatigue, aphtes, diarrhées).

La patiente continue ses activités physiques (la marche), en fonction de sa fatigue, elle marche 15 minutes certains jours ou une heure d'autres jours.

Elle pratique des activités manuelles : de la peinture, des poupées en chiffon.

Mme G. attend son prochain scanner pour voir l'évolution de son cancer suite à la diminution de la dose d'AFINITOR®.

**27. Quelles sont vos principales attentes, concernant le traitement ?**

« Qu'il fasse l'effet qu'il doit faire, qu'il permette d'éviter la propagation de la tumeur et des métastases »

**28. Quelles sont vos principales attentes, concernant votre prise en charge à l'officine ?**

Elle consulte généralement le médecin pour les urgences.

A l'officine, elle a les explications sur son traitement et cela lui convient.

## **BIBLIOGRAPHIE**

### **-A-**

Ancelin-Schützenberger A. Vouloir guérir, l'aide au malade atteint d'un cancer. Raffner Y. Editions La Méridienne. Desclée de Brouwer. Paris. 2009. 229 pages.

André F, Bachelot T, Commo F et al. Comparative genomic hybridization array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncology*. 2014. 15. 267-274.

### **-B-**

Bacqué M-F., Baillet F. Force du lien face au cancer. Odile Jacob. Editions Sciences Humaines. Paris. 2009. 400 pages.

Bardie Y, Huriel C. La méthodologie des essais cliniques in *Essais cliniques : du patient à l'objet de science*. Malvaut M. Sauramps Medical. Montpellier. 2013. 67-77.

Bardie Y, Huriel C. Fondement de l'éthique in *Essais cliniques : du patient à l'objet de science*. Malvaut M. Sauramps Medical. Montpellier. 2013. 252-258.

Barruel-Sinimale F., Dauchy S, Fasri F. et al. Comment orienter vers un accompagnement psychologique ? *Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support*. 2013. 5-21.

Bergers G. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature Rev Cancer*. 2003. 3. 401-410.

Beuzeboc P., Schollet S., Gligorov J. Anticorps anti-HER2 in *Les thérapies ciblées*. Guetz G, Blay J-Y. Springer-Verlag France. Paris. 2008. 12-14.

Bouche O., Ulrich B. Les annonces en cancérologie. Springer A. Springer-Verlag France. Paris. 2011. 357 pages.

## -C-

Caron P., Gravis G., Oudard S. et al. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques. *Bull cancer*. 2011. 98. 47-59.

Chapelle D, Inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans les tumeurs solides : proposition de fiches d'utilisation pratique destinées à l'équipe officinale. 2011. Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Université de Lorraine. 138 pages.

Chauffour C., Daydé M-C. Les traitements de la douleur hors palier 3 *in Comprendre et soulager la douleur*. Lamarre E. Wolters Kluwer France. Rueil-Malmaison. 2008. 84-104.

Chicaud M-B. La crise de la maladie grave. Dunod. Paris 1998. 148 pages.

## -D-

Del Volgo MJ. L'instant de dire. Le mythe individuel du malade dans la médecine moderne. Gori R. Editions Érès. Ramonville Saint-Agne. 1997. 249 pages.

Dolbeault S. Dauchy S. Brédart A. et al. La psycho-oncologie. Dolbeault S. Editions John Libbey Eurotext. Paris. 2007. 257 pages.

Dreyer C, Faivre S, Serova M, et al. Métabolisme cellulaire : la signalisation de mTOR comme cible liée au métabolisme et à la synthèse des protéines *in Le concept de cible en cancérologie*. Raymond E. John Libbey Eurotext. Montrouge. 2008. 116-132.

Dubray C, Montastruc JL, Eschalier A. Antalgiques morphiniques. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Module 6. *MedLine*. Paris. 2001. 347-354.

## -F-

Farese S. Ochsenbein A. Les anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer. *Medizinische Onkologie*. Inselspital. Bern. 2008.8.160-165.



Feige J-J, L'angiogenèse tumorale : progrès récents et défis persistants. *Bull Cancer*. 2010. 97. 1305-1310.

Fusi C, Bontemps F, Grandjean M. Chimiothérapie orale en ville. *Le Moniteur formation*. 2010. 98. 2-14.

### -G-

Gligorov J, Des effets secondaires à bien connaître. *VEGF Actu*. 2006. 4. 1-2.

George B., Buscail D. Suivi du patient cancéreux douloureux in *Le suivi du patient cancéreux*. Espié M. Editions John Libbey Eurotext. Paris. 2001. 28-43.

George B. L'aide psychologique aux patients adultes cancéreux douloureux in *Le suivi du patient cancéreux*. Espié M. Editions John Libbey Eurotext. Paris. 2001. 46-52.

Grenier J, Delbaldo C, Pouessel D. et al. L'angiogenèse in *Ciblage pharmacologique des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire*. Robert J. Editions John Libbey Eurotext. Paris. 2009. 112-128.

Guilhot F. Jeanteur P. Carton G. et al. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. Kahn A., Gisselbrech S. Editions John Libbey Eurotext. Paris. 2007. 135 pages.

### -H-

Harlé A, Merlin J-L. Chapelle D. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs solides traités par un inhibiteur de kinase. *J Pharm Clin*. 2013. 32. 74-76.

### -J-

Joly F. Bouhier K. Coquan E. et al. Les livres de médecine pratique. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Groupe de travail du bas Normand. Editions Potentiel d'action. Fernay-Voltaire. 2011. 72 pages.

-L-

Lonchamp E, Nowac F, Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en 2012. Collection Bilans d'activité et d'évaluation, ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne-Billancourt. 2012. 4-45.

Loriot Y. Hématologie, Oncologie *in Guide de thérapeutique, 6ème édition*. Perlemuter L. Editions Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux. 2010. 832-835.

Luporsi E. Conception de protocoles nouveaux : aspects méthodologiques. *Bull cancer*. 2008. 95. 979-983.

-M-

Saravane D, Gaumont I. Prise en charge et perspectives thérapeutiques *in Santé mentale et douleur*. Marchand S. Editions Springer-Verlag France. Paris. 2013. 234-237.

Moley-Massol I. Le malade, la maladie, et les proches. Moley I. Editions L'Archipel. 2009. Paris. 350 pages.

Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med*. 2007. 356. 115-124.

Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006. 24. 16-24.

-P-

Poon P. Clinical Implications of Circulating Angiogenic Factors in Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2001. 19. 1207-1225.

Pouessel D., Culine S., Patard J-J. Efficacité des antiangiogéniques dans le cancer du rein *in Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie*. Faivre S, Raymond E. Editions Springer-Verlag France. Paris. 2008. 108-10.

Pritchard KI et al, HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *New Eng J Med*. 2006.2103-2111.

**-R-**

Rambaud A.L'Annuel 2013 : Les progrès de la cancérologie. *Le Moniteur des pharmacies*. 2013. 50-54.

Raymond E. Qu'est ce qu'une cible ? in *Le concept de cible en cancérologie*. Thouvenin M. Editions John Libbey Eurotext. Paris. 2008. 2-5.

Rhen T, Cidlowski J-A: Anti inflammatory action of glucocorticoids. New mechanisms for old drugs. *New Engl J Med* 2005. 1711-1723.

Rowinsky E-K. Targeting signal transduction, the erbB receptor family as a target for therapeutic development. *Horizons in Cancer Therapeutics*. 2001. 3-35.

Ruszniewski M. Face à la maladie grave, patients, famille, soignants. Zittoun R. Editions Privat 1995. Paris.206 pages.

**-S-**

Simon D. Traynard PY. Bourdillon F. et al. Principes de l'éducation thérapeutique in *Education thérapeutique. Prévention et maladies chroniques*. Collin J-F. Editions Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux, 2013. 4-5.

Simon D. Gagnayre R. Grimaldi A. et al. Annonce du diagnostic et travail de deuil face à la maladie in *Education thérapeutique. Prévention et maladies chroniques*. Collin J-F. Editions Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux. 2013. 37-91.

Simon D. Bourdillon F. Observance, changer les comportements in *Education thérapeutique. Prévention et maladies chroniques*. Collin J-F. Editions Elsevier Masson. Issy-les-Moulineau. 2013. 97-120.

Spano JP. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? Le point de vue du clinicien. *Bull cancer*. 2008. 94. 111-114.

**-I-**

Trédaniel J. Les médicaments des cancers, une approche pratique des médicaments à notre disposition. Marty M. Editions Eska. 2013. 315 pages.

**-V-**

Van Spronsen D.J, Mulders P.F, De Mulder P.H. Novel treatments for metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev in Oncol / Hematol*. 2005. 55. 177-191.

Vignot S, Soria J-C. Cibler la voie PI3K/AKT/mTOR : inhibiteur de mTOR *in Thérapies moléculaires ciblées. De la biologie aux applications cliniques*. Vignot S . Editions John Libbey Eurotext. Paris. 2008. 115-120.

Vignot S, Soria J.C, Massard O. et al. Les antiémétiques et leur mode d'emploi *in Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. 2<sup>e</sup> édition*. Vignot S. Editions John Libbey Eurotext. Paris. 2010. 241-248.

## **SITES INTERNET**

1. <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/moleculardiagnosics/page2>  
(Consulté le : 24 août 2013)
2. [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MIB/Ressources\\_locales/cancero/MIB\\_cancero\\_138\\_oncogenese.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/cancero/MIB_cancero_138_oncogenese.pdf)  
(Consulté le : 24 août 2013)
3. <http://www.diagnocure.com/fr/produits-projets/diagnostics-moleculaires.php>  
(Consulté le : 24 août 2013)
4. <http://espacecancer.sante-ra.fr/>  
(Consulté le : 26 août 2013)
5. <http://www.chu-poitiers.fr/803dfb9f-7485-4442-8eb3-cd3500bb8ab3.aspx>  
(Consulté le : 28 août 2013)
6. <http://www.icl-lorraine.fr/index.php/soigner/etude-des-tumeurs>  
(Consulté le : 29 août 2013)
7. <http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/lacces-aux-therapies-ciblees/les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers>  
(Consulté le : 29 août 2013)
8. <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/la-medecine-personnalisee-du-cancer-a-portee-de-mains#>  
(Consulté le : 14 septembre 2013)
9. <http://www.icgc.org/>  
(Consulté le : 14 septembre 2013)

10. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_847976/en/erbitux](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_847976/en/erbitux)  
(Consulté le : 18 février 2014)
11. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1332065/fr/vectibix](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1332065/fr/vectibix)  
(Consulté le : 18 février 2014)
12. <http://www.vidal.fr/substances/18886/trastuzumab/>  
(Consulté le : 18 février 2014)
13. <http://www.e-sante.fr/cancer-colorectal-effets-secondaires-traitements/2/guide/824>  
(Consulté le : 22 février 2014)
14. <http://www.vidal.fr/Medicament/avastin-67861-indications.html>  
(Consulté le : 22 février 2014)
15. [http://www.docvadis.fr/centre-de-coordination-en-cancerologie-de-la-correze/document/centre-de-coordination-en-cancerologie-de-la-correze/fiche\\_d\\_information\\_sur\\_tyverb/fr/metadata/files/0/file/TYVERB%20PATIENT%203C.pdf](http://www.docvadis.fr/centre-de-coordination-en-cancerologie-de-la-correze/document/centre-de-coordination-en-cancerologie-de-la-correze/fiche_d_information_sur_tyverb/fr/metadata/files/0/file/TYVERB%20PATIENT%203C.pdf)  
(Consulté le : 29 mars 2014)
16. <http://www.tarceva.com/patient/lung-cancer/egfr-mutation-testing>  
(Consulté le : 29 mars 2014)
17. [http://www.roche.com/media/media\\_releases/med-cor-2009-02-03.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2009-02-03.htm)  
(Consulté le : 30 mars 2014)
18. <http://www.sante-limousin.fr/travail/reseaux-de-sante/rohlim/espace-professionnels-de-sante/fiches-conseils-formes-orales-de-chimiotherapie/patient/therapie-ciblee/iressa/iressa%20patient.pdf>  
(Consulté le:30 mars 2014)
19. [www.pharmacorama.com](http://www.pharmacorama.com)  
(Consulté le : 28 février 2014)

20. <http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/aspects-pratiques-de-la-prescription-du-sunitinib.html>  
(Consulté le : 24 mars 2014)
21. <http://www.has-sante.fr> HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2011): Avis de la commission de transparence, [en ligne]  
(Consulté le : 24 mars 2014)
22. [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)  
(Consulté le : 25 mars 2014)
23. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2905\\_nexavar.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2905_nexavar.pdf)  
(Consulté le : 28 mars 2014)
24. [www.nexavar.com](http://www.nexavar.com)  
(Consulté le : 28 mars 2014)
25. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf) P6  
(Consulté le : 28 mars 2014)
26. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/votrient\\_-\\_ct-\\_8713.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/votrient_-_ct-_8713.pdf)  
(Consulté le : 29 mars 2014)
27. <http://www.sante-limousin.fr/travail/reseaux-de-sante/rohlm/espace-professionnels-de-sante/fiches-conseils-formes-orales-de-chimiotherapie/pharmacien/therapie-ciblee/votrient/Votrient-PS.pdf>  
(Consulté le : 29 mars 2014)
28. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPARProduct\\_Information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPARProduct_Information/human/001038/WC500022814.pdf) P13-14.  
(Consulté le : 28 mars 2014)

29. <http://www.kidneycancerinstitute.com/Everolimus.html>  
(Consulté le : 28 mars 2014)
30. <http://www.e-sante.fr/afinitor-5-mg-comprime-boite-30-1/medicament/383>  
(Consulté le : 28 mars 2014)
31. [www.afinitor.com](http://www.afinitor.com)  
(Consulté le : 28 mars 2014)
- <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/zelboraf-une-nouvelle-molecule-dans-certains-melanomes.html>  
(Consulté le : 27 mai 2014)
32. <http://www.sante-limousin.fr/travail/reseaux-de-sante/rohlim/espace-professionnels-de-sante/fiches-conseils-formes-orales-de-chimiotherapie/pharmacien/therapie-ciblee/xalkori-aide-a-la-dispensation/Xalkori-PS.pdf>  
(Consulté le 20 mai 2014)
33. [www.xalkori.com](http://www.xalkori.com)  
(Consulté le 20 mai 2014)
34. <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/les-reponses-a-vos-questions#quiconcerne>  
(Consulté le: 8 janvier 2014)
35. [http://www.eortc.org/sites/default/files/eortc\\_f.pdf](http://www.eortc.org/sites/default/files/eortc_f.pdf)  
(Consulté le: 8 janvier2014)
36. <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/soutien-a-la-recherche-clinique/les-grc>  
(Consulté le: 8 janvier 2014)



37. <http://www.sante.gouv.fr/le-programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc-qu-est-ce-que-c-est.html>  
(Consulté le: 10 janvier 2014)
38. [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0)  
(Consulté le: 4 janvier 2014)
39. <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/soutien-a-la-recherche-clinique/les-emrc>  
(Consulté le: 8 janvier 2014)
40. <http://www.oncolor.org/espace-patients/recherche-et-cancer/recherche-clinique/>  
(Consulté le: 9 janvier 2014)
41. <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/>  
(Consulté le: 12 février 2014)
42. <http://www.e-cancer.fr/recherche/acces-aux-molecules-innovantes/le-programme-acse>  
(Consulté le: 14 novembre 2013)
43. <http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/programme-acse>  
(Consulté le: 14 novembre 2013)
44. [http://www.gustaveroussy.fr/service.php?p\\_m=download&p\\_file=institut/pdf/cp/cp-2014/cp-safir01\\_lancet-07022014.pdf](http://www.gustaveroussy.fr/service.php?p_m=download&p_file=institut/pdf/cp/cp-2014/cp-safir01_lancet-07022014.pdf)  
(Consulté le: 18 novembre 2013)
45. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01414933>  
(Consulté le: 18 mars 2014)
46. <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=1848>

(Consulté le: 15 janvier 2014)

47. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01771458>

(Consulté le 15 janvier 2014)

48. <http://www.institut-upsa-douleur.org/>

(Consulté le: 12 avril 2014)

49. <http://www.oncovia.com/content/21-syndrome-mains-pieds>

(Consulté le: 9 avril 2014)

50. <http://www.chimio-pratique.com/chimiotherapie-et-aphtes/>

(Consulté le : 9 avril 2014)

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : jeudi 3 juillet 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIEprésenté par : **Marion DHYEVRE**

Sujet : « Education thérapeutique des patients atteints de cancer : les thérapies ciblées, le diagnostic moléculaire et les essais cliniques d'individualisation thérapeutique expliqués à l'officine »

Jury :

Président : Mr Jean Louis MERLIN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Directeur : Mr Jean Louis MERLIN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

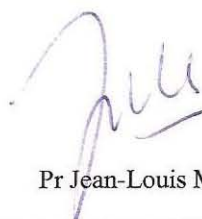
Juges : Mme Myriam DUBUC, Psychologue  
Mme Monique DURAND, Pharmacien  
M Lionnel GEOFFROIS, Oncologue  
Mme Catherine VALLANCE, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 22 mai 2014

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



Pr Jean-Louis MERLIN.



Pr Jean-Louis MERLIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 03.06.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 12 JUIN 2014

Le Président de l'Université de Lorraine

Pour le Président et par délégation  
Le Vice-Président

Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6567 -

N° d'identification : 6567

**TITRE**

**EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER : LES THERAPIES CIBLEES, LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE ET LES ESSAIS CLINIQUES D'INDIVIDUALISATION THERAPEUTIQUE EXPLIQUES A L'OFFICINE.**

**Thèse soutenue le 3 juillet 2014**

**Par Marion DHYEVRE**

**RESUME :**

Les progrès médicaux et l'étude des mécanismes moléculaires présents au cours de la cancérogénèse ont permis la mise au point de nouvelles thérapeutiques : les thérapies ciblées. Celles-ci agissent spécifiquement sur une cible privilégiée de la cellule cancéreuse, elles sont plus sélectives que les chimiothérapies anti cancéreuses classiques et sont moins toxiques.

Actuellement, ces traitements innovants font l'objet d'essais cliniques permettant leur étude approfondie. Ils ont pour but d'établir ou de vérifier les données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques. La recherche clinique prône le développement de la médecine personnalisée : le patient cancéreux est soumis à un diagnostic moléculaire ainsi la découverte d'une anomalie génétique spécifique permet de lui faire bénéficier d'un traitement personnalisé ciblant cette altération. Il n'est plus question de soigner une localisation du cancer, mais une anomalie spécifique, pouvant être retrouvée chez des patients atteints de cancer ayant des localisations différentes.

Les thérapies ciblées sont, depuis quelques années, disponibles en ville. Face à ces nouvelles thérapeutiques complexes, les connaissances à l'officine sont encore limitées et l'accompagnement du patient atteint d'un cancer est délicat. Il doit acquérir des connaissances et des compétences précises afin de prendre en charge au mieux sa pathologie et d'améliorer sa qualité de vie.

L'éducation thérapeutique est un travail de coopération entre l'ensemble des soignants au sein desquels le pharmacien d'officine occupe une place importante et est un interlocuteur privilégié pour les patients.

**MOTS CLES :** Cancer, thérapie ciblée, diagnostic moléculaire, essais cliniques, éducation thérapeutique, officine, accompagnement, psychologie.

<b>Directeur de thèse</b>	<b>Intitulé du laboratoire</b>	<b>Nature</b>
<u>Jean-Louis Merlin</u> , PU PH Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine	Unité de biologie des tumeurs, Institut de Cancérologie de Lorraine	<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales**

**③ – Médicament**

**5 – Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement**

**4 – Alimentation – Nutrition**

**⑥ – Pratique professionnelle**