

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

N° 80

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Caroline MAZZOCCHI née le 03/02/1999 à VENDÔME

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 Octobre 2023

Chimiothérapies orales et thérapies ciblées, comment améliorer la prise en charge des patients à l'officine : mise en place de suivis personnalisés dans une pharmacie de Tours

JURY

Président : Pr ALLOUCHI Hassan, Professeur d'université – Faculté de Pharmacie, Tours

Membres invités :

Dr GLEVAREC Gaele, Maître de conférence – Faculté de Pharmacie, Tours

Dr DELDICQUE Yannick, Pharmacien d'officine – Pharmacie Mutualiste, Tours Nord

Dr BOURGUEIL Julie, Pharmacien hospitalier – CHRU, Tours

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

Mise à jour du 18/09/2023

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIONNEUSE
LAMOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat)	Soledad	ANGLAIS
-------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

Mise à jour du 18/09/2023



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Le 17/10/2023

L'étudiant

MAZZOCCHI Caroline

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

À Monsieur ALLOUCHI, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

À Madame GLEVAREC, je vous remercie pour le temps que vous m'accordez, merci d'avoir accepté le rôle de co-directrice et de juger ce travail.

À ma directrice de thèse, Julie BOURGUEIL, merci de m'avoir si bien accompagnée pendant la rédaction de ma thèse. Merci pour votre regard expérimenté, votre disponibilité, votre bienveillance et vos précieux conseils.

À Yannick, merci de m'avoir accordé votre confiance depuis de nombreuses années. Vous avez marqué mon parcours d'étudiante puis de pharmacienne, je suis ravie de vous compter dans mon jury en ce jour important pour moi.

À mes parents, merci pour votre présence et votre amour indéfectible. Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis de faire les études de mon choix et de m'avoir soutenue pendant toutes ces années, rien n'aurait été possible sans vous. Ma réussite je vous la dois.

À mon Wik, merci d'être à mes côtés depuis toujours, merci pour ton soutien certes lointain mais bien présent malgré la distance.

À toute ma famille, merci pour vos encouragements que ce soit au cours de mes études ou dans mes défis les plus fous.

À mes amis Vendômois qui sont entrés dans ma vie dès l'école primaire, le collège ou le lycée. Je sais que vous êtes et serez toujours présents, à Vendôme ou ailleurs. Merci d'être vous, c'est toujours une immense joie de vous retrouver.

À mes amis Tourangeaux qui m'ont permis de vivre des années d'études intenses, sans qui l'aventure n'aurait pas été la même. J'en garde des souvenirs pour toujours et des amitiés pour la vie, merci pour tous ces moments qualitatifs passés à vos côtés.

À toute l'équipe de la pharmacie mutualiste de Tours Nord, merci à chacun d'entre vous de m'avoir tant appris et de m'avoir fait grandir.

À Monsieur et Madame JAMET, merci pour votre confiance à mes débuts en 2^{ème} année. Vous m'avez fait découvrir le monde de l'officine, c'est grâce à vous que j'y ai pris goût.

Enfin, merci à toutes les personnes que j'ai pu croiser et qui m'ont aidé à me construire ainsi qu'à construire mon parcours professionnel.

Table des matières

Remerciements	5
Liste des abréviations	9
Liste des figures	11
Liste des tableaux	12
INTRODUCTION	13
I. ÉVOLUTION DES MODES DE TRAITEMENTS DES CANCERS	15
1. Épidémiologie des cancers	15
A. Données globales	16
a. Incidence	16
b. Mortalité	17
c. Évolution entre 1990 et 2018	18
B. Les cancers les plus fréquents	21
2. Pourquoi une chimiothérapie par voie orale ? Critères de choix	22
A. Avantages	24
a. Le patient devient acteur de sa maladie	24
b. Préférence des patients, amélioration de la qualité de vie	24
c. Efficacité comparable à la voie injectable	25
d. Voie d'administration moins onéreuse	26
B. Inconvénients	26
a. Inconvénients liés au patient	26
b. Manipulation, administration, surveillance	27
c. Formation insuffisante des professionnels de santé	27
d. Variation de la biodisponibilité	28
e. Interactions médicamenteuses	28
3. Recommandations et modalités de prise en charge	30
4. Les officinaux et les chimiothérapies par voie orale	32
5. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale	35
A. Comment accompagner un patient sous anticancéreux par voie orale ?	35
B. Les étapes de l'accompagnement	36
C. Règles générales de facturation et rémunération	37
II. CHIMIOTHÉRAPIES PAR VOIE ORALE	40
1. Chimiothérapies conventionnelles « cytotoxiques »	41
A. Les antimétabolites	42
B. Les agents alkylants	44
C. Les agents induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN	46
D. Les agents interférant avec la tubuline et les microtubules : les poisons du fuseau	47
2. Hormonothérapies	49
A. Chez la femme : cas du cancer du sein	50
a. Suppression de la fonction ovarienne	51
b. Blocage des récepteurs aux œstrogènes	52
c. Inhibition de la synthèse des œstrogènes	53
B. Chez l'homme : cas du cancer de la prostate	54
a. Les anti-androgènes non-stéroïdiens	56
b. Les anti-androgènes stéroïdiens	57
c. Les inhibiteurs de la synthèse des androgènes	58
d. Les œstrogènes	59
3. Thérapies ciblées	60
A. Émergence	60
B. Mécanismes d'actions et marché actuel en France	61

a.	Les récepteurs de la famille <i>HER</i>	64
b.	La transduction du signal	66
c.	L'angiogenèse	67
d.	Le cycle cellulaire	69
e.	La réparation de l'ADN	70
III.	MISE EN PLACE D'UN SUIVI PERSONNALISÉ PAR ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE POUR LES PATIENTS SOUS THÉRAPIES CIBLÉES À LA PHARMACIE MUTUALISTE DE TOURS NORD	72
1.	Choix des thérapies ciblées	72
2.	3 cas patients à la pharmacie mutualiste de Tours Nord	75
A.	Cas n°1	75
B.	Cas n°2	77
C.	Cas n°3	79
IV.	DISCUSSION	81
	CONCLUSION	83
	Annexes	85
	Bibliographie	108

Liste des abréviations

AA : Acétate d'Abiratérone
AC : AntiCorps
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ALD : Affection de Longue Durée
ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN : Acide RiboNucléique
AT : Accident du Travail
ATC : Anatomical Therapeutic Clinical
ATP : Adénosine TriPhosphate
B-RAF : B-Rearrangement Activated Fibrosarcoma
CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CDK : Cyclin-Dependent Kinase
CT : ChimioThérapie
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DHEA : DéHydroÉpiAndrostérone
DHFR : DiHydroFolate Réductase
DHT : DiHydroTestostérone
EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor
FBU : Fiche de Bon Usage
FDR : Facteurs De Risque
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GARFT : GlycinAmide Ribonucléotide FormylTransférase
HAS : Haute Autorité de Santé
HER : Human Epidermal Growth Factor Receptors
HT : HormonoThérapie
IM : Intra-Musculaire
INCA : Institut National du Cancer
IV : Intra-Veineux
INH : Inhibiteurs
LH-RH : Luteinizing Hormone – Releasing Hormone
LH : Luteinizing Hormone
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
MEK : Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase
MP : Maladie Professionnelle
MTE : Marge Thérapeutique Étroite
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
MTX : Méthotrexate

NFS : Numération de Formule Sanguine

OMÉDIT : Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations
Thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PARP : Poly-ADP-Ribose Polymérase

PI3K : Phosphatidylinositol 3-Kinase

RT : RadioThérapie

SMR : Service Médical Rendu

TC : Thérapies Ciblées

TS : Thymidylate Synthétase

SC : Sous-Cutané

SERD : Selectiv Estrogen Receptor Degradation

SERM : Selectiv Estrogen Receptor Modulator

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

5-FU : 5-FluoroUracile

Liste des figures

Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) – Tous cancers	17
Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) - Échelle logarithmique - Tous cancers	19
Figure 3 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Tous cancers.....	20
Figure 4 : Ordre d'incidence des cancers chez l'homme en 2018 parmi les 3 plus courants..	21
Figure 5 : Ordre d'incidence des cancers chez la femme en 2018 parmi les 3 plus courants.	21
Figure 6 : La chambre implantable	22
Figure 7 : Nombre de molécules de chimiothérapie par voie orale ayant une autorisation de mise sur le marché en France	23
Figure 8 : Codes actes pour la facturation des accompagnements	38
Figure 9 : Cibles des principales chimiothérapies cytotoxiques	41
Figure 10 : Cibles des antimétabolites antipyrimidiques et antifoliques.....	43
Figure 11 : Structure et mécanisme d'action des alkylants moutardes azotés.....	45
Figure 12 : Modes d'action des enzymes topoisomérases de type I (A) et de type II (B)	46
Figure 13 : Étapes de la mitose	48
Figure 14 : Stratégies visant à stopper la stimulation de la tumeur par les hormones	49
Figure 15 : Mécanisme de sécrétion et de rétrocontrôle des hormones ovariennes.....	51
Figure 16 : Interactions entre les anti-œstrogènes (SERD, SERM) et les récepteurs oestrogéniques (ER).....	52
Figure 17 : Métabolisme des œstrogènes	53
Figure 18 : Mécanisme de sécrétion et de rétrocontrôle des hormones testiculaires.....	55
Figure 19 : Mécanisme d'action des anti-androgènes non-stéroïdiens.....	57
Figure 20 : Schéma d'action de l'AA sur la synthèse des androgènes	58
Figure 21 : Nombre d'AMM initiales octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2000 et 2015, rapporté par tranches de 4 années.....	61
Figure 22 : Étapes de la signalisation cellulaire avec transduction du signal.....	62
Figure 23 : Exemple du mécanisme d'action du Lapatinib sur les récepteurs HER1 et HER2.	65
Figure 24 : Mécanisme d'action des anti-angiogéniques.....	68
Figure 25 : Les quatre phases du cycle cellulaire	69
Figure 26 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK 4/6	70

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les thérapies ciblées de la famille des récepteurs HER disponibles en France et leurs indications.....	65
Tableau 2 : Les thérapies ciblées agissant sur la transduction du signal disponibles en France et leurs indications.....	66
Tableau 3 : Les thérapies ciblées agissant sur l'angiogenèse disponibles en France et leurs indications.....	68
Tableau 4 : Les thérapies ciblées agissant sur la réparation de l'ADN disponibles en France et leurs indications.....	71

INTRODUCTION

Le mot « cancer » désigne des maladies très différentes les unes des autres. Le cancer se caractérise par la prolifération anarchique de cellules, liée à un échappement des mécanismes de régulation qui assurent le développement harmonieux de l'organisme.

Il existe quatre grandes catégories de cancers :

- Les cancers solides qui peuvent se développer dans n'importe quel tissu, ceux sont les plus fréquents,
- Les cancers liquides ou sanguins,
- Les cancers métastatiques ou disséminés qui témoignent d'une migration de cellules cancéreuses à travers le corps depuis leur point de départ,
- Les cancers secondaires au traitement d'un premier cancer.

Il s'agit d'un groupe de maladies omniprésent en France et dans le monde, dont l'incidence ne cesse d'augmenter notamment à cause de 3 grands phénomènes que sont l'accroissement et la vieillissement de la population, le développement des méthodes diagnostiques ainsi qu'une exposition plus importante aux facteurs de risques.

Longtemps, le cancer a été une maladie incurable, aujourd'hui grâce à l'évolution et à la recherche scientifique, on parle de maladie chronique : les patients vivent plus longtemps avec, les cancers sont de plus en plus nombreux à être contrôlés voire guéris.

Grâce au progrès de la médecine, la stratégie thérapeutique du cancer tend de plus en plus à quitter le milieu hospitalier pour venir s'immiscer directement au domicile du patient. C'est donc ce contexte qui a permis le développement massif des chimiothérapies orales au cours de ces dernières années.

Le marché français a vu apparaître 3 grands types de chimiothérapies administrées par voie orale : les chimiothérapies cytotoxiques pourvoyeuses de nombreux effets indésirables, les hormonothérapies dans la prise en charge des cancers du sein et de la prostate, les thérapies

ciblées qui correspondent à un traitement plus personnalisé et qui tendent à prendre une place importante dans les stratégies thérapeutiques.

La voie orale est une voie d'administration considérée comme révolutionnaire dans le domaine de la cancérologie. Elle présente de nombreux avantages mais des inconvénients en découlent également.

Ainsi, toute une éducation est à mettre en place auprès du patient afin d'optimiser l'efficacité du traitement anticancéreux oral. Avec le développement des accompagnements pharmaceutiques, le pharmacien d'officine a désormais une place à part entière dans la prise en charge coordonnée du patient traité par voie orale.

I. ÉVOLUTION DES MODES DE TRAITEMENTS DES CANCERS

1. Épidémiologie des cancers

L'épidémiologie du cancer correspond à l'étude de la fréquence des maladies dans les populations humaines et aux variations de cette fréquence en fonction de divers facteurs tels que l'environnement, le mode de vie, ou les caractères génétiques.

Pour étudier la fréquence des cancers, on dispose de deux indicateurs :

- L'incidence : nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année,
- La mortalité : nombre de décès annuel.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue plusieurs types de prévention des cancers :

- La prévention primaire : par intervention sur les causes de cancers,
- La prévention secondaire : par guérison des états précancéreux, ce qui implique l'existence de méthodes diagnostiques et thérapeutiques efficaces,
- La prévention tertiaire : grâce au dépistage qui, par un examen systématique d'une population, permet de découvrir des cancers à des stades encore asymptomatiques.

Pour faire de la prévention primaire dans la population générale, il faut, entre autre, connaître l'importance des différentes causes de cancers identifiées. Cela permet ainsi d'étudier les actions de prévention et de limiter les Facteurs De Risque (FDR).

Par ailleurs, à titre individuel, connaissant les FDR chacun peut veiller sur son mode de vie, afin de réduire les possibilités de développement de la maladie¹.

¹ Épidémiologie et prévention [en ligne]. Villejuif : Gustave Roussy ; [consulté le 12/03/2023]. Disponible : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/epidemiologie-et-prevention>

A. Données globales

a. Incidence

En 2018, pour une population de 67 millions d'habitants², le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine est estimé à 382 000 : 204 600 chez les hommes (54%), 177 400 chez les femmes (46%)³. On estime que 3,8 millions de personnes vivent en France aujourd'hui avec un diagnostic de cancer.

Quatre localisations représentent à elles seules plus de la moitié des nouveaux cas :

- Le cancer de la prostate : rare avant 50 ans, son incidence augmente progressivement avec l'âge, c'est un cancer de bon voire très bon pronostic,
- Le cancer du sein : dans la majorité des cas son développement prend plusieurs mois voire années, dépisté tôt c'est un cancer de bon pronostic dont le taux de survie reste stable,
- Le cancer colorectal : dans plus de 80% des cas, il provient d'une tumeur bénigne qui évolue lentement et finit par devenir cancéreuse,
- Le cancer du poumon : son incidence stagne chez l'homme mais progresse fortement chez la femme, le taux de survie nette à 5 ans augmente mais reste mauvais⁴.

² Papon S. et Beaumel C. Bilan démographique 2018 [en ligne]. Montrouge : Insee (Institut National De La Statistique Et Des Études Économiques ; 2019 [consulté le 07/02/2023]. Disponible : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3692693#consulter>

³ Estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, en Europe et dans le monde [en ligne]. Jouy-en-Josas : Réseau NACRe ; 2019 [consulté le 31/01/2023]. Disponible : <https://www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Estimations-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-Europe-Monde#2>

⁴ Les cancers les plus fréquents [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2022 [consulté le 12/03/2023]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents>

Les courbes transversales des taux d'incidence selon la classe d'âge en 2018 (cf. figure 1 ci-dessous) montrent que les cancers sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme avant l'âge de 55 ans. L'incidence augmente ensuite plus rapidement chez l'homme, pour atteindre un maximum entre 85 et 89 ans dans les deux sexes avec un rapport hommes/femmes égal à 1,8⁵.

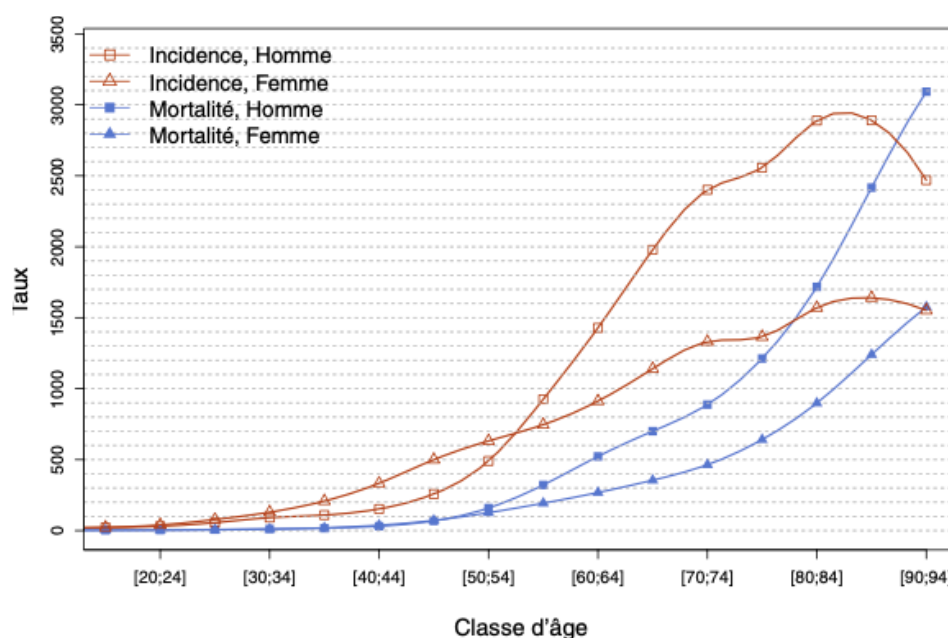


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge)
– Tous cancers

b. Mortalité

Depuis 2004 en France, les cancers sont devenus la cause de décès prématurés la plus fréquente, devant les maladies cardiovasculaires⁶. Ils représentent la première cause de mortalité chez l'homme (1 décès sur 3) et la deuxième chez la femme (1 décès sur 4)⁷.

⁵ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [en ligne]. Saint-Maurice : Santé Publique France ; 2019 [consulté le 14/04/2023]. 337 p. Disponible : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewjj6LLU-6j-AhUTU6QEHeS-CKQQFnoECBQQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.santepubliquefrance.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F190597%2F2335082&usg=AOvVaw1beocKyEPU7f4OXv1_ErO3

⁶ Le cancer en chiffres (France et monde) [en ligne]. Villejuif : Fondation ARC Pour La Recherche Sur Le Cancer ; 2022 [consulté le 29/10/2022]. Disponible : <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>

⁷ Estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, en Europe et dans le monde [en ligne]. Jouy-en-Josas : Réseau NACRe ; 2019 [consulté le 31/01/2023]. Disponible : <https://www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Estimations-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-Europe-Monde#2>

En 2018, le nombre de décès par cancer en France métropolitaine est estimé à 157 400 (89 600 chez les hommes, 67 800 chez les femmes). Le cancer le plus meurtrier reste le cancer du poumon (33 000 décès).

c. Évolution entre 1990 et 2018

Depuis une trentaine d'années, le nombre global de nouveaux cas de cancer en France augmente chaque année : augmentation de 65% chez l'homme, 93% chez la femme.

Cette augmentation d'incidence s'explique notamment par 3 phénomènes :

- L'accroissement et le vieillissement de la population (qui fait exploser notamment le nombre de cancers du sein ou de la prostate),
- L'amélioration du dépistage et des méthodes diagnostiques,
- L'augmentation de l'exposition à des facteurs de risques.

Le nombre de décès par cancer chez l'homme a augmenté de 6% entre 1990 et 2018 (84 400 et 89 600 respectivement). Cela s'explique par l'augmentation de la population et son vieillissement pour 12% et 48% respectivement, tandis que la part attribuable au risque de décéder d'un cancer est en recul de -54%. En effet, le taux de mortalité diminue en moyenne de -1,8% par an sur la période 1990-2018 et de -2,0% par an sur la période récente 2010-2018 (cf. figure 2 ci-dessous).

Le nombre de décès par cancer chez la femme a augmenté de 26% sur la période étudiée (54 000 et 67 800 respectivement). Cela s'explique par l'augmentation de la population et son vieillissement pour 17% et 34% respectivement, tandis que la part attribuable au risque de décéder d'un cancer est en recul de -25%. Le taux de mortalité décroît de façon linéaire en moyenne de -0,8% par an sur la période 1990-2018, et de -0,7% par an sur la période récente 2010-2018 (cf. figure 2 ci-dessous)⁸.

⁸ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [en ligne]. Saint-Maurice : Santé Publique France ; 2019 [consulté le 14/04/2023]. 338 p. Disponible : <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewjj6LLU-6j-AhUTU6QEhes->

Chez l'homme comme chez la femme, on constate que le taux de mortalité par cancer est en constante diminution depuis presque 30 ans. Cela s'explique par l'amélioration des traitements et des méthodes diagnostiques qui permettent de détecter les cancers à un stade précoce. Ils sont donc plus faciles à prendre en charge, les traitements donnant aux patients de meilleures chances d'en guérir avec moins de séquelles. Cette diminution est plus marquée chez l'homme où elle est essentiellement liée à la diminution de consommation d'alcool et de tabac.

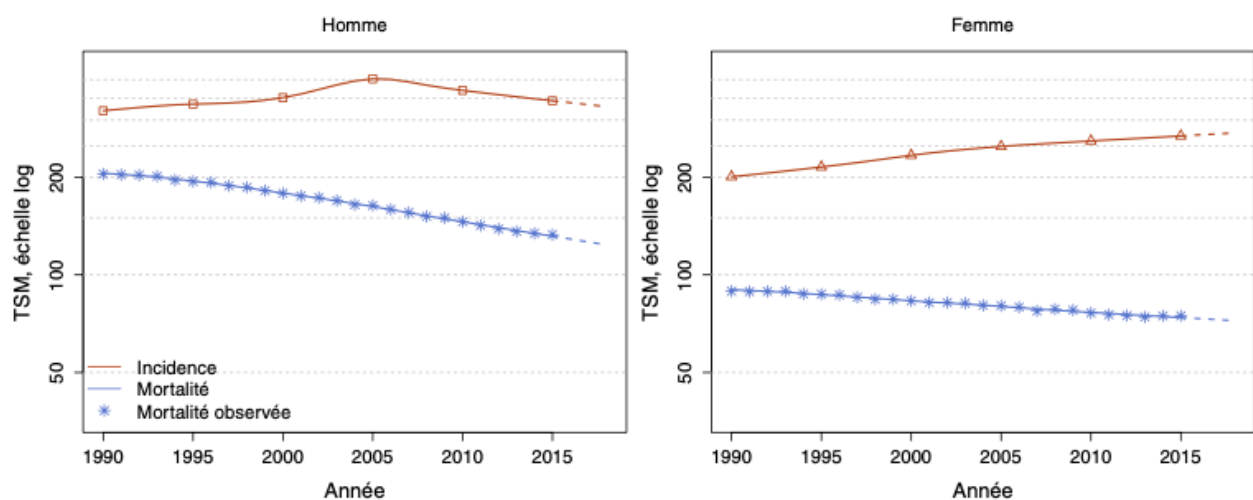


Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) - Échelle logarithmique - Tous cancers

Les tendances par âge montrent une diminution de la mortalité plus importante chez les hommes jeunes (-3,7% et -3,0% en moyenne chez les hommes de 40 ans et 50 ans respectivement) et chez les femmes jeunes (-1,7% par an en moyenne chez les femmes de 40 ans) (cf. figure 3 ci-dessous).

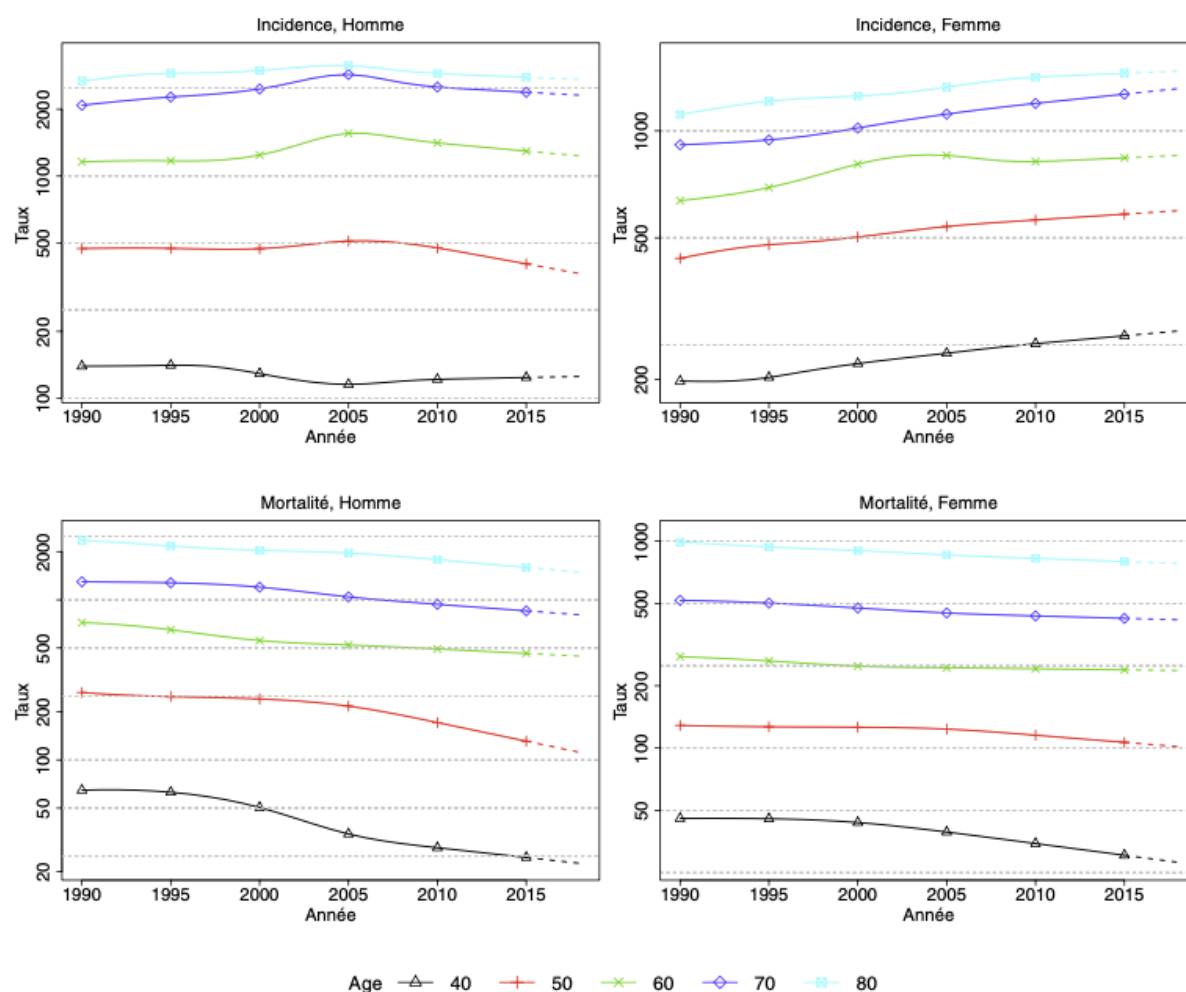


Figure 3 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Tous cancers

Le taux de guérison ainsi que la survie des personnes atteintes de cancers varient considérablement selon la localisation cancéreuse.

Les taux de survie à 5 ans les plus élevés concernent les cancers de la prostate (93%), les mélanomes cutanés (91%), les cancers du sein (88%) et le cancer colorectal (63%). Le taux de survie à 5 ans est un indicateur correspondant au pourcentage de personnes vivants au moins 5 ans après la découverte du cancer. En revanche, certains cancers sont dits de « mauvais pronostic » tels les cancers du pancréas (11%) ou les cancers du poumon (20%)⁹.

⁹ Le cancer en chiffres (France et monde) [en ligne]. Villejuif : Fondation ARC Pour La Recherche Sur Le Cancer ; 2022 [consulté le 29/10/2022]. Disponible : <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>

B. Les cancers les plus fréquents

Chez l'homme, l'ordre de fréquence de l'année 2018 est le suivant (cf. figure 4 ci-dessous) :

- Le cancer de la prostate : 50 400 nouveaux cas,
- Le cancer du poumon : 31 200 nouveaux cas,
- Le cancer colorectal : 23 000 nouveaux cas.

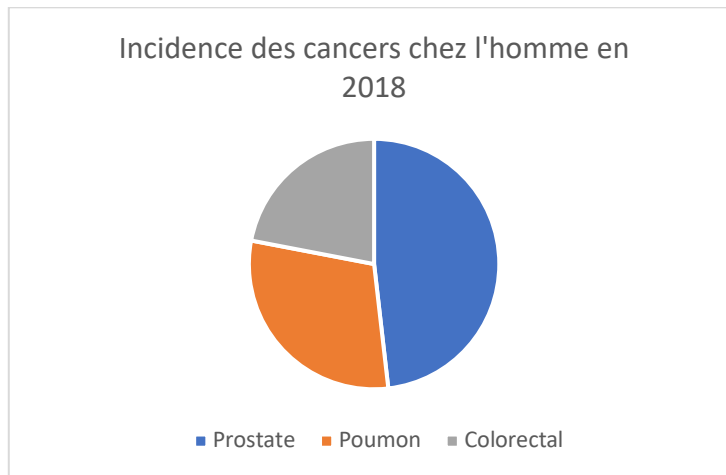


Figure 4 : Ordre d'incidence des cancers chez l'homme en 2018 parmi les 3 plus courants

Chez la femme, l'ordre de fréquence de l'année 2018 est le suivant (cf. figure 5 ci-dessous) :

- Le cancer du sein : 58 500 nouveaux cas,
- Le cancer colorectal : 20 100 nouveaux cas,
- Le cancer du poumon : 15 100 nouveaux cas.

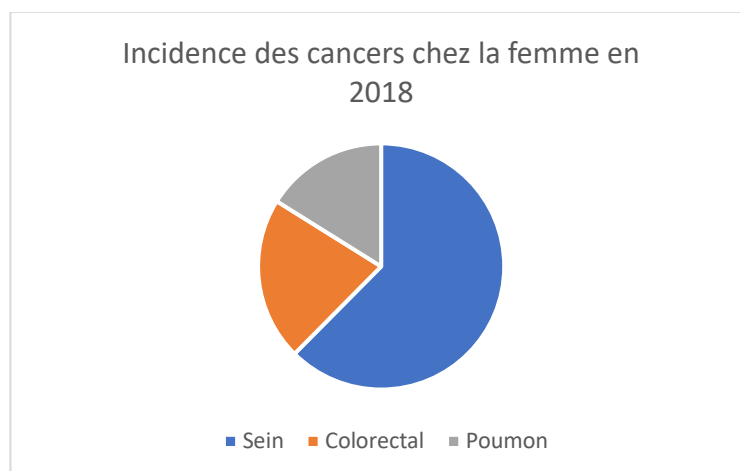


Figure 5 : Ordre d'incidence des cancers chez la femme en 2018 parmi les 3 plus courants

2. Pourquoi une chimiothérapie par voie orale ? Critères de choix

Le plus souvent, un traitement par ChimioThérapie (CT) est administré par voie Intra-Veineuse (IV) au cours d'une perfusion qui se déroule le plus souvent lors d'une hospitalisation de courte durée.

Les injections répétées ont tendance à irriter voire à abîmer les veines fines des bras, ainsi les perfusions sont généralement réalisées par le biais d'une chambre implantable (figure 6 ci-dessous) placée au niveau du thorax, reliée à un cathéter glissé dans une veine.

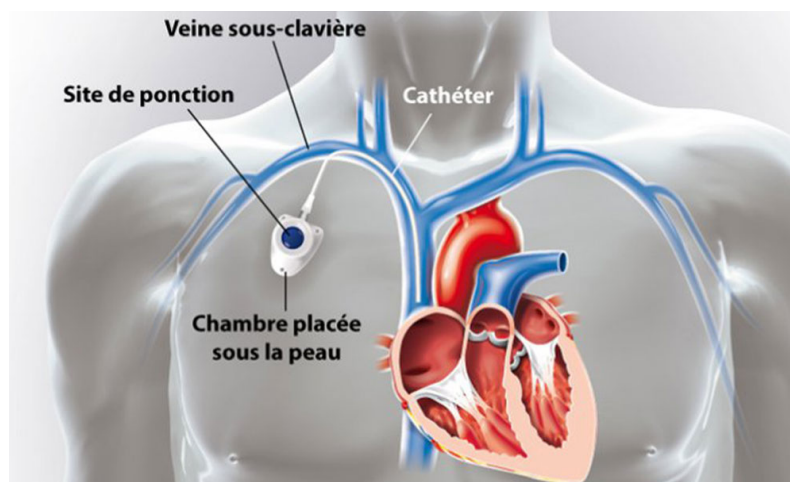


Figure 6 : La chambre implantable¹⁰

Ce dispositif peut rester en place plusieurs mois, le temps du traitement par CT¹¹. La chambre implantable nécessite des soins afin d'éviter tout risque d'infection.

La réalisation des perfusions s'accompagne d'un certain nombre de contraintes, dont la première est la nécessité de se rendre à l'hôpital.

¹⁰ Port-à-cath : tout savoir sur la chambre implantable ! [en ligne]. Rueil Malmaison : Balafres ; 2020 [consulté le 05/02/2023]. Disponible : <https://balafres.fr/port-a-cath-tout-savoir-chambre-implantable/>

¹¹ Chambre implantable [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer [consulté le 31/01/2023]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chambre-implantable>

Pour limiter ces contraintes liées aux injections et ainsi améliorer le confort de vie des patients, médecins, chercheurs et laboratoires pharmaceutiques tendent de plus en plus à mettre au point des médicaments de CT pouvant se prendre par voie orale (*per os*).

De ce fait, le nombre de patients ayant un cancer et recevant un traitement anticancéreux administré par voie orale a augmenté de façon considérable ces dernières années.

Ce phénomène s'explique par un élargissement de l'offre thérapeutique avec un nombre croissant de molécules *per os* disponibles (cf. figure 7 ci-dessous) et des traitements plus longs.

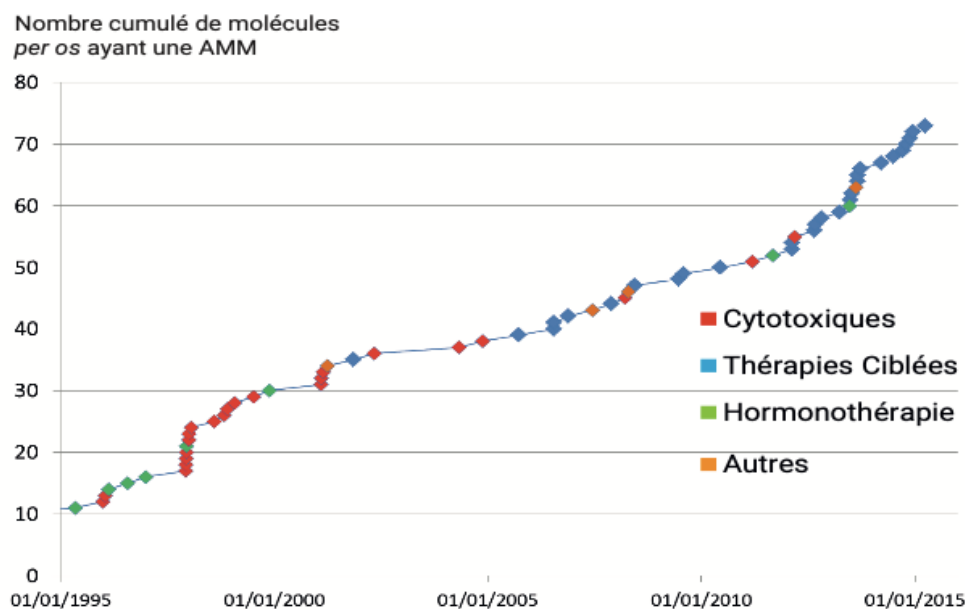


Figure 7 : Nombre de molécules de chimiothérapie par voie orale ayant une autorisation de mise sur le marché en France¹²

¹² La chimiothérapie orale du cancer en 2014 [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2015 [consulté le 14/04/2023]. 3 p. Disponible : https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F139220%2F1725139%2Ffile%2FLa_chimioth%25C3%25A9rapie_orale_du_cancer_en_2014.pdf&psig=AOvVaw32HhWTirT3v7KDrd-fX9xf&ust=1681559023508000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKEwiv87HTpan-AhXXmicCHal2AmkQr4kDegUIARCeAQ

On peut dire que l'objectif de la CT orale est double :

- Supprimer les contraintes et les risques liés aux perfusions,
- Proposer un traitement qui s'adapte plus facilement à la vie quotidienne du patient et qui préserve davantage son confort de vie.

En d'autres termes, la CT orale devient un traitement qui simplifie la vie des patients par rapport à la CT par voie IV, tout en ayant une efficacité maintenue¹³.

À l'heure actuelle, environ 5% de l'ensemble des médicaments de CT se prennent par voie orale¹⁴.

A. Avantages

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

a. Le patient devient acteur de sa maladie

Traité par CT orale, le patient doit gérer sa prise de médicament en toute autonomie. Par ailleurs, l'efficacité du traitement dépendra en grande partie de sa capacité à suivre correctement sa thérapie. Ce sont des nouvelles responsabilités qui rendent le patient acteur de sa maladie.

b. Préférence des patients, amélioration de la qualité de vie

La CT par voie orale est un mode de traitement préféré par les patients. Cette voie d'administration est plus simple et se veut moins invasive.

¹³ La chimiothérapie orale pour traiter le cancer [en ligne]. Paris : Roche ; 2022 [consulté le 29/10/2022]. Disponible : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitement-chimiotherapie/chimiotherapie-orale.html>

¹⁴ Arce C. Cancer : la chimiothérapie orale est-elle aussi efficace que celle par intraveineuse ? [en ligne]. Nanterre : PourquoiDocteur ; 2019 [consulté le 03/02/2023]. Disponible : <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/28138-Cancer-chimiotherapie-orale-est-elle-efficace-intraveineuse>

Elle apporte un certain confort puisque le traitement est réalisé à domicile, dans un cadre familial¹⁵. Cette méthode de traitement permet de réduire les trajets vers les centres de soins (coût, temps, fatigue) et est plus facilement compatible avec une vie active et sociale¹⁶.

De plus, la dispensation de ces médicaments en pharmacie de ville constitue un environnement moins stressant que l'hôpital, l'approvisionnement en médicaments est ainsi facilité.

c. Efficacité comparable à la voie injectable

Le passage d'une administration IV à une administration orale a pu s'avérer complexe dans les débuts. En effet, de nombreux patients avaient des préjugés : ils n'étaient pas prêts à échanger un gain de confort contre une efficacité moindre.

Prenons un exemple qui permet de confirmer l'efficacité de la voie orale. En 2006, la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu son avis sur l'efficacité du Topotécan oral par rapport à celle du Topotécan IV.

Parmi les sept études amenées au dossier, l'étude 065 montre une équivalence entre la forme orale et la forme IV. Il s'agit d'une étude de phase II ouverte, ayant comparé l'efficacité du Topotécan oral à celle du Topotécan IV chez 106 patients ayant un Cancer du Bronchique à Petites Cellules (CBPC) en rechute sensible à la première ligne de traitement. Un des critères principal était le taux de réponse globale (complète ou partielle) : 23,1% dans le groupe voie orale contre 14,8% dans le groupe voie IV.

Le Service Médical Rendu (SMR) pour la spécialité Hycamtin® a été désigné important selon la Commission de Transparence de la HAS¹⁷.

¹⁵ Deschepper L. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie [en ligne]. 17 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Rouen : 2014 [consulté le 08/03/2023]. Disponible : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062306/document>

¹⁶ Brech R. Le développement des anticancéreux oraux [en ligne]. Lyon : Maela ; 2020 [consulté le 31/01/2023]. Disponible : <https://www.maela.fr/2018/10/08/suivi-patient-chimiotherapie-orale/>

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Commission de Transparence – Avis 21 juin 2006. Paris : HAS ; 2006 [consulté le 25/04/2023]. Disponible : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032608.pdf>

d. Voie d'administration moins onéreuse

Les CT orales comportent des avantages économiques non négligeables qui ont en partie contribué au développement de cette voie d'administration. En effet, toute administration par voie injectable entraîne des dépenses importantes :

- Les coûts liés aux déplacements qui souvent, nécessitent l'intervention d'une ambulance,
- Les coûts liés à l'administration de la CT elle-même : frais d'hospitalisation, de matériel, de personnel médical et infirmier,
- Les coûts liés aux consultations de suivi post-CT,
- Les coûts indirects liés aux séances de perfusions réalisées à distance du domicile : garde d'enfants, perte de revenus par diminution de l'activité professionnelle.

B. Inconvénients

Bien qu'elles soient très avantageuses, les CT orales présentent également quelques inconvénients qui vont dépendre :

- Du patient lui-même à travers son niveau de compréhension et son observance,
- Des propriétés pharmacologiques du médicament.

a. Inconvénients liés au patient

➤ L'observance ou adhésion au traitement

Il faut s'assurer de l'observance du patient, il s'agit du degré de conformité aux instructions prescrites pour la prise des médicaments. C'est une notion clé dans l'efficacité du traitement anticancéreux pris par voie orale : un patient mal observant peut engendrer une moindre efficacité de son traitement en le rendant inefficace ou en provoquant des effets indésirables toxiques.

La non observance peut prendre différentes formes : oubli de prise, prise supplémentaire, non suivi des recommandations de prises, non suivi des horaires de prises.

➤ Banalisation de la maladie

La prise de médicaments de CT par voie orale est susceptible d'entraîner un risque de banalisation de la maladie. Cette facilité d'administration peut donner l'impression au patient qu'il est moins malade et ainsi l'amener à sous-estimer la toxicité du médicament¹⁸ alors que les CT orales restent des traitements considérés à haut risque.

Le rôle du pharmacien est de rappeler au patient les risques encourus avec les CT orales en l'absence de vigilance accrue du patient vis-à-vis de son traitement.

b. Manipulation, administration, surveillance

De par leur toxicité, les médicaments de CT orale nécessitent une manipulation particulière : il revient au médecin ainsi qu'au pharmacien d'indiquer au patient les règles à respecter. On peut par exemple, recommander le port de gants lors de leur manipulation.

La prise orale ne dispense pas d'une surveillance régulière assurée par l'oncologue lors des consultations de suivi. Le traitement par CT orale nécessite un suivi rigoureux comme une Numération de Formule Sanguine (NFS) ainsi que des bilans réguliers (fonction rénale, hépatique, cardiaque).

c. Formation insuffisante des professionnels de santé

Les CT orales sont des thérapies relativement récentes. Parmi les inconvénients, on peut citer une formation insuffisante des professionnels de santé sur :

- La toxicité de certaines molécules,
- Leur prise en charge spécifique,

¹⁸ Deschepper L. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie [en ligne]. 23 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Rouen : 2014 [consulté le 08/03/2023]. Disponible : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062306/document>

- Les interactions médicamenteuses particulières¹⁹ : le pharmacien et son équipe devront donc redoubler de vigilance lors de la délivrance de CT orales.

Ce déficit a des répercussions d'un point de vue clinique et économique, notamment du fait d'un allongement du traitement ou d'hospitalisations plus lourdes dues aux complications.

d. Variation de la biodisponibilité

Contrairement à l'administration IV, l'administration par voie orale est davantage sensible aux variations de biodisponibilité des médicaments. En effets, de nombreux facteurs agissent sur les étapes pharmacocinétiques : l'absorption, la distribution, la métabolisation, l'élimination. Ces interactions sont d'autant plus significatives qu'elles concernent des médicaments à Marges Thérapeutiques Étroites (MTE), ce qui est très souvent le cas pour les CT orales.

Parmi les facteurs modifiant la biodisponibilité des médicaments, on peut citer l'alimentation, les changements physiologiques liés au vieillissement chez les personnes âgées ainsi que la polymédication.

e. Interactions médicamenteuses

Fréquentes, elles ont lieu lorsque d'autres médicaments sont pris en même temps que le traitement anticancéreux oral y compris en automédication ; mais elles concernent également la phytothérapie, certains aliments et boissons. Ces interactions peuvent majorer les effets indésirables ou diminuer l'efficacité du traitement anticancéreux ou du médicament associé.

Elles sont d'ordre :

- Pharmacodynamique : addition voire potentialisation des effets indésirables par exemple un allongement de l'espace QT ou une néphrotoxicité,

¹⁹ OMÉDIT Centre - Val de Loire. Avantages et inconvénients de la chimiothérapie anticancéreuse orale [en ligne]. Tours : OMÉDIT Centre-Val de Loire ; 2015 [consulté le 31/01/2023]. Disponible : http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES_web_gen_web/co/4-Avantages_et_Inconvenients_de_la_chimiotherapie_orale.html

- Pharmacocinétique : modification de la biodisponibilité du médicament, de la métabolisation, de l'élimination.

Ces interactions ont donc un effet délétère sur la prise en charge et conduisent à son allongement²⁰.

²⁰ France. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 2 mai 2022 modifiant l'arrêté du 30 novembre 2020 relatif à l'expérimentation de suivi à domicile des patients sous anticancéreux oraux. JORF du 14 mai 2022, p.6. Disponible : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/therapies_orales_arrete_et_cdc_modifies_jo_140522.pdf

3. Recommandations et modalités de prise en charge

La différence majeure de la CT par voie orale par rapport à la CT par voie IV est que le patient n'a plus à se rendre dans un établissement de soin (hôpital ou clinique) pour recevoir son traitement.

En effet, une fois la prescription établie par le médecin, le patient récupère sa ou ses boîte(s) de médicaments en officine de ville (ou dans la pharmacie hospitalière en cas de médicament soumis à délivrance hospitalière).

Le traitement se prend donc à domicile, le patient doit respecter :

- Le nombre de comprimés ou de gélules à prendre à chaque prise,
- Le nombre et les horaires de prises.

Ces deux modalités étant définies au préalable par le médecin.

Le second changement important réside dans le fait que le patient va devoir gérer son traitement lui-même, c'est-à-dire qu'il devra bien penser à le prendre aux jours et heures définies. L'efficacité du traitement dépend ainsi de la capacité du patient à bien le suivre. Il est donc indispensable que le patient soit aidé et accompagné par son médecin, son pharmacien et toute l'équipe soignante qui l'entoure.

Les CT orales sont prescrites seules ou associées à d'autres traitements. Plusieurs médicaments de CT orale sont actuellement disponibles sur le marché français.

Ils concernent le traitement des formes de cancers suivantes :

- Sein,
- Colon,
- Rectum,
- Poumon,
- Cerveau,
- Ovaire,
- Testicule,
- Prostate,

- Rein,
- Peau,
- Certaines formes de myélomes, lymphomes et leucémies²¹.

Le suivi médical, quant à lui, n'est pas impacté par le changement d'une CT IV ou orale : le patient doit consulter régulièrement son médecin afin de contrôler l'évolution de la maladie et s'assurer que son organisme réagit de la meilleure façon possible à la prise du traitement.

²¹ La chimiothérapie orale pour traiter le cancer [en ligne]. Paris : Roche ; 2022 [consulté le 29/10/2022]. Disponible : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitement-chimiotherapie/chimiotherapie-orale.html>

4. Les officinaux et les chimiothérapies par voie orale

L'essor des CT par voie orale nécessite une adaptation des organisations notamment en matière de coordination des acteurs, des structures, d'informations des patients et de bon usage²².

Sécuriser la prise en charge des patients traités par CT orale est une priorité : il est primordial que le suivi du patient soit renforcé et coordonné entre le pharmacien d'officine qui délivre la molécule et le prescripteur.

La voie d'administration de ces thérapies rend leur efficacité sensible à l'adhésion du patient à son traitement avec les nombreux risques qui en découlent :

- L'inobservance,
- Les erreurs de dosage,
- Une modulation des horaires de prise,
- La non application des recommandations en cas d'oubli.

Ces nouveaux enjeux ont ainsi rendu nécessaire un nouvel accompagnement ciblé et une coordination renforcée entre les différents professionnels de santé intervenants dans la prise en charge de ces patients

Un outil de travail piloté par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), en lien avec l'Institut National du Cancer (INCA), les autorités concernées et les acteurs impliqués dans la prise en charge, a identifié cinq axes de travail.

²² Qualité de la prise en charge des patients traités par chimiothérapie orale [en ligne]. Paris : Ministère de la Santé et de la Prévention ; 2021 [consulté le 30/01/2023]. Disponible : https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/article/qualite-de-la-prise-en-charge-des-patients-traites-par-chimiotherapie-orale?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000fa7a0633c4be1022c70ff0d23153392d6608486303eacd85875fd43cfd786c1e0899829e0f1430005cc1d1494a95d87da1a0bd97fb87622bf0521a5894166204a218def2908a2a6a87701b53c352d4b214fafb8c0c350ff8

➤ Axe 1 : le bon usage des chimiothérapies orales

Cet axe de travail vise à :

- Développer et mutualiser les outils de bon usage à l'attention des professionnels de santé sur les modalités d'utilisation des CT orales, la prévention et la gestion des toxicités,
- Définir les bonnes pratiques d'utilisation des CT orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital,
- Renforcer les connaissances sur les pratiques et données médico-économiques en ville et à l'hôpital.

Un recensement des outils et initiatives mis en place par les régions ou les établissements a été réalisé en lien avec les Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMÉDIT) et les réseaux régionaux de cancérologie. Dans les outils, on retrouve les Fiches de Bon Usage (FBU) destinées aux patients, les FBU destinées aux professionnels, les outils de coordination ainsi que les outils de formation. Tout ceci étant organisé autour des recommandations.

➤ Axe 2 : la coordination ville-hôpital

Cette coordination vise à :

- Adapter les organisations à l'essor des CT orales,
- Faciliter le partage d'informations entre professionnels,
- Développer ou mobiliser plus largement les outils facilitant la coordination,
- Contractualiser sur des projets régionaux sur l'amélioration de la qualité de prise en charge des CT orales,
- Prendre appui sur les relais régionaux tels que les OMÉDIT et les réseaux régionaux de cancérologie.

➤ Axe 3 : la formation des professionnels

Cet axe de travail a pour but de :

- Mettre à disposition des professionnels des formations continues sur les CT orales,
- Soutenir la formation des professionnels en matière de promotion de l'éducation thérapeutique concernant la CT orale,
- Mobiliser les organismes de formation des professionnels libéraux sur cette thématique et en réaliser un état des lieux,
- Développer la mise en place de techniques pédagogiques favorisant l'interactivité sur la thématique.

➤ Axe 4 : l'information du patient / éducation thérapeutique

Cet axe de travail vise à :

- Définir et diffuser auprès du public des modalités d'utilisation des CT orales, la prévention et la gestion des toxicités,
- Mettre à disposition des assurés des informations de bon usage sur les CT orales,
- Développer l'éducation thérapeutique en cancérologie.

➤ Axe 5 : la communication

Cet axe de travail a pour but de faciliter le partage d'informations entre professionnels et de mettre en place des actions de communication en matière de bon usage des CT orales²³.

²³ Qualité de la prise en charge des patients traités par chimiothérapie orale [en ligne]. Paris : Ministère de la Santé et de la Prévention ; 2021 [consulté le 30/01/2023]. Disponible : https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/article/qualite-de-la-prise-en-charge-des-patients-traites-par-chimiotherapie-orale?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000fa7a0633c4be1022c70ff0d23153392d6608486303eacd85875fd43cfd786c1e0899829e0f1430005cc1d1494a95d87da1a0bd97fb87622bf0521a5894166204a218def2908a2a6a87701b53c352d4b214fafb8c0c350ff8

5. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale

A. Comment accompagner un patient sous anticancéreux par voie orale ?

Avec l'avenant 21 à la Convention Nationale Pharmaceutique (paru au Journal Officiel du 30 septembre 2020)²⁴, les parties signataires souhaitent poursuivre la mise en œuvre des évolutions conventionnelles engagées afin de valoriser les missions de santé publique des pharmaciens.

À cet effet, le présent avenant :

- Précise les nouvelles modalités de mise en œuvre de la rémunération des accompagnements pharmaceutiques,
- Met en place un nouvel accompagnement pharmaceutique pour les patients qui suivent un traitement anticancéreux oral,
- Permet de valoriser l'exercice coordonné pluriprofessionnel.

Autrement dit, depuis cet avenant, les pharmaciens d'officine peuvent accompagner les patients sous traitement anticancéreux par voie orale.

Les objectifs de l'accompagnement sont les suivants :

- Rendre le patient autonome et acteur de son traitement,
- Limiter la perte de repères de ces patients,
- Favoriser le suivi, le bon usage et l'observance des anticancéreux oraux,
- Informer le patient et obtenir l'adhésion à son traitement,
- L'aider dans la gestion des traitements,
- Prévenir les effets indésirables,
- Assurer une prise en charge coordonnée du patient.

²⁴ France. Ministère des solidarités et de la santé. Avis relatif à l'avenant n°21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officines et l'assurance maladie. JORF n°0238 du 30 septembre 2020. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=gq4mgKIDmIA76mvhXxbqoR9sxf29LAn_38Dzui9ZSI=

Les patients éligibles à cet accompagnement sont les patients de 18 ans et plus, traités par anticancéreux oraux. Les anticancéreux par voie orale concernés sont les molécules appartenant aux classes ATC L01 et L02 administrées par voie orale (comprimés ou capsules molles ou gélules)²⁵.

La classification *Anatomical Therapeutic Clinical (ATC)* permet de classer les substances actives en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et selon leur propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques²⁶.

Le groupe anatomique ATC « L » correspond au groupe des antinéoplasiques et immunomodulateurs, avec :

- L01 correspondant aux médicaments antinéoplasiques,
- L02 correspondant aux médicaments de thérapeutique endocrine.

B. Les étapes de l'accompagnement

Le dispositif s'adresse aussi bien aux patients en initiation de traitement qu'aux patients déjà sous traitement. Afin d'en bénéficier le patient doit, dans un premier temps transposer par écrit son accord via le formulaire d'adhésion (cf. annexe n°1) dont les 2 parties en garderont un exemplaire.

L'accompagnement du patient sous anticancéreux oral débute par :

- L'analyse des interactions des traitements pris par le patient : elle est réalisée avant de débiter les entretiens avec le patient . Au cours de cette étape il peut être nécessaire de contacter le prescripteur, le pharmacien hospitalier ou l'équipe hospitalière. Cela permet notamment au pharmacien de connaître les informations transmises au patient, d'obtenir des précisions sur le schéma thérapeutique,

²⁵ Anticancéreux oraux : accompagnement pharmaceutique [en ligne]. Paris : Oncorif ; 2021 [consulté le 30/01/2023]. Disponible : <https://www.oncorif.fr/professionnels/accompagnement-pharmaceutique/>

²⁶ Classification ATC [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer [consulté le 14/04/2023]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Aides/Classification-ATC-Anatomical-Therapeutic-Chemical>

d'échanger sur les risques d'interactions médicamenteuses liées aux traitements pris par le patient,

- Un entretien initial au cours duquel le pharmacien recueille les informations générales sur le patient, évalue le ressenti du patient par rapport à son traitement, présente (ou rappelle) au patient le schéma et les règles de prise de son traitement. Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à sa connaissance de la maladie, à son acceptation.

Il comprend ensuite deux entretiens thématiques :

- Un entretien « vie quotidienne et effets secondaires » au cours duquel le pharmacien évoque avec le patient les potentielles difficultés qu'il rencontre dans sa vie quotidienne en lien avec le traitement, ainsi que les éventuels effets indésirables auxquels il est confronté,
- Un entretien « observance » qui vise à évaluer l'adhésion et l'observance du traitement et à sensibiliser le patient à l'importance d'avoir une bonne observance au traitement anticancéreux par voie orale²⁷

C. Règles générales de facturation et rémunération

Le pharmacien facture via des codes actes la réalisation de ces accompagnements, il doit s'identifier à la fois comme exécutant et prescripteur.

La date de prescription doit être égale à la date de fin de la séquence annuelle d'entretiens (pour la première année) ou égale à la date de facturation du code acte de l'année précédente + 12 mois (pour les années suivantes).

²⁷ L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale [en ligne]. Paris : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie ; 2022 [consulté le 15/07/2023]. Disponible : https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale#text_189578

Il convient de facturer (cf. figure 8 ci-dessous) :

- Un code « adhésion » au démarrage de l'accompagnement,
- Un code « accompagnement première année » à la fin de la séquence annuelle d'accompagnement lorsque tous les entretiens ont été réalisés,
- Un code « accompagnement années suivantes » 12 mois après le code précédent si la séquence annuelle d'accompagnement a été réalisée.

Thème d'accompagnement	Adhésion	1re année d'accompagnement	Années suivantes
AOD, AVK, asthme	TAC / 0,01 €	ASI / 50 € métropole et 52,50 € Drom	ASS / 30 € métropole et 31,50 € Drom
Bilan partagé de médication		BMI / 60 € métropole et 63 € Drom	● BMS (sans un changement de traitement) / 20 € métropole et 21,50 € Drom ● BMT (avec changement de traitement) / 30 € métropole et 31,50 € Drom
« Anticancéreux oraux au long cours » (1)		AC1 / 60 € métropole et 63 € Drom	AC3 / 20 € métropole et 21,50 € Drom
« Autres anticancéreux »		AC2 / 80 € métropole et 84 € Drom	AC4 / 30 € métropole et 31,50 € Drom

Figure 8 : Codes actes pour la facturation des accompagnements

Pour être valides, ces codes actes doivent être facturés seuls, c'est-à-dire indépendamment de toute autre facturation. La prestation est facturée en tiers-payant et prise en charge à 100% pour l'accompagnement des patients sous anticancéreux par voie orale.

Quel que soit le thème de l'accompagnement (AVK, AOD, asthme, bilan partagé de médication ou anticancéreux par voie orale), la situation du patient doit être prise en compte lors de la facturation :

- AT / MP si les traitements sont en lien avec un Accident du Travail ou une Maladie Professionnelle,
- Affection de Longue Durée (ALD) si les traitements sont en lien avec l'Affection de Longue Durée du patient,
- Maternité en cas de grossesse.

Si au moins un entretien de la séquence annuelle s'est tenu à distance, il convient de facturer le code acte spécifique « TPH ». Et ce, en plus du code acte « accompagnement première année » ou « accompagnement années suivantes »²⁸.

²⁸ Synthèse des consignes et aide à la facturation [en ligne]. Paris : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie ; 2022 [consulté le 15/07/2023]. Disponible : <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/consignes-aide-facturation#:~:text=La%20prestation%20est%20facturée%20en,70%20%25%20pour%20les%20autres%20thèmes.>

II. CHIMIOTHÉRAPIES PAR VOIE ORALE

Le terme de chimiothérapie désigne toutes les méthodes de traitement basées sur la chimie, que ce soit dans le traitement d'un cancer ou de toute autre maladie.

La plupart des molécules ont été découvertes dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle. Il s'agit de substances présentes naturellement chez certaines espèces (bactéries, végétaux, ou même éponges marines). Certaines molécules ont servi d'inspiration et ont été modifiées, notamment leurs structures, pour les rendre plus efficaces ou pour limiter les effets secondaires²⁹.

Les médicaments classiques sont les chimiothérapies conventionnelles, dites « cytotoxiques ». Elles entraînent une mort cellulaire plus ou moins différée, soit par création d'une anomalie au niveau de l'ADN, soit par blocage de la synthèse normale des protéines.

L'HormonoThérapie (HT) est utilisée dans le cadre de cancers hormono-dépendants.

Une nouvelle classe de médicaments est aujourd'hui en plein essor : les Thérapies Ciblées (TC). Les premières TC ont été autorisées dans les années 2000 et sont venues compléter un arsenal thérapeutique jusqu'alors limité, représenté en grande partie par la classe des CT conventionnelles pour lesquelles les activités de recherche et de développement venaient à s'essouffler³⁰. Les TC sont des traitements dirigés contre des cibles moléculaires spécifiques impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires³¹.

²⁹ Historique de la chimiothérapie [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 08/03/2023]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/>

³⁰ Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 – État des lieux et enjeux [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2016 [consulté le 24/04/2023]. Disponible : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiB5b2N18T-AhW1caQEHW-NDlwQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F161178%2F2059222%2Ffile%2FLes-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf&usg=AOvVaw1HSBhRmPlT4OvyEC8bG8B1

³¹ Deschepper L. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie [en ligne]. 20 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Rouen : 2014 [consulté le 08/03/2023]. Disponible : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062306/document>

1. Chimiothérapies conventionnelles « cytotoxiques »

Les différents agents de cette classe se distinguent par leur mécanisme d'action. Certains vont agir directement sur l'ADN en perturbant sa réplication et / ou la synthèse protéique ; d'autres vont agir directement sur les acides nucléiques en perturbant leur métabolisme ; d'autres encore vont agir au cours de la division cellulaire sur le fuseau formé (cf. figure 9 ci-dessous).

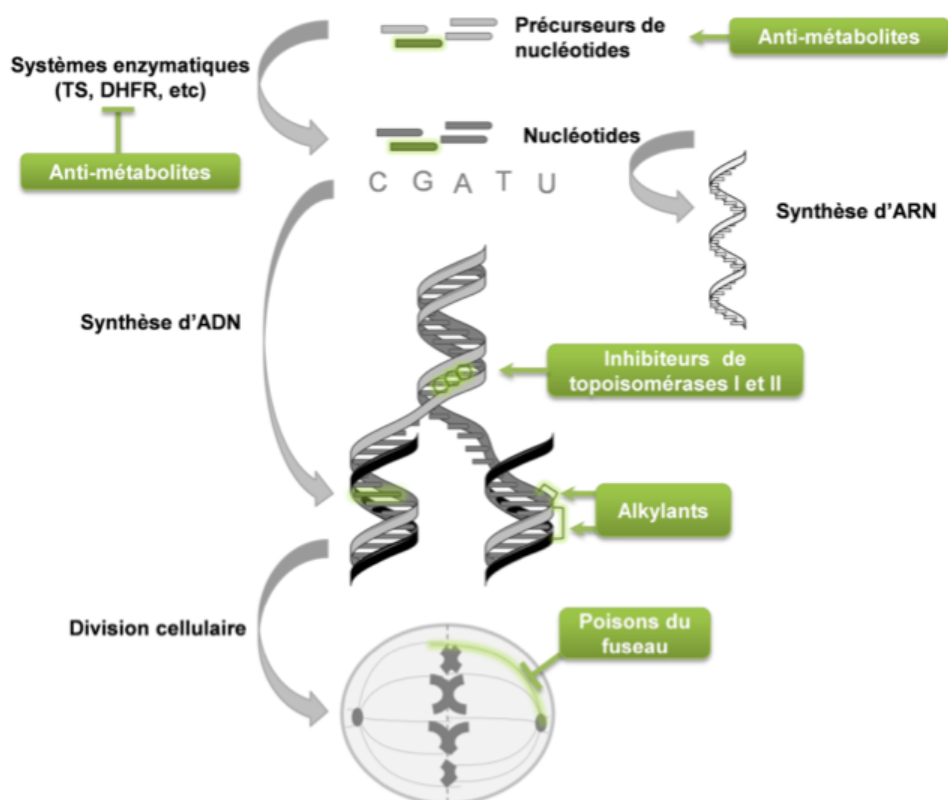


Figure 9 : Cibles des principales chimiothérapies cytotoxiques³²

Parmi ces CT cytotoxiques, on distingue les antimétabolites, les agents alkylants, les agents induisant ou stabilisant des coupures d'ADN, les agents interférant avec la tubuline et les microtubules.

³² Faure S. Anti-cancéreux cytotoxiques [en ligne]. Angers ; 2017 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/670651/mod_resource/content/1/cytotoxiques_papier.pdf

A. Les antimétabolites

Les antimétabolites inhibent la biosynthèse des acides nucléiques de l'ADN (et parfois de l'ARN), première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire. Ils présentent une analogie de structure avec les bases puriques et pyrimidiques et vont donc être incorporés en lieu et place des vrais substrats : ils jouent le rôle de substrat piège. Les antimétabolites peuvent également être des inhibiteurs compétitifs des substances indispensables à la synthèse des bases nucléiques.

Il existe 4 grandes classes d'antimétabolites : les antipyrimidiques, les antifoliques, les antipuriques et les inhibiteurs de la ribonucléotide réductase.

➤ Les antipyrimidiques

La Capécitabine (Xeloda®) appartient à cette classe. C'est une prodrogue du 5-FluoroUracile (5-FU) qui est donc le produit actif, lui-même analogue de l'uracile (base pyrimidique qui entre dans la constitution des acides nucléiques).

Le 5-FU exerce une inhibition directe de la Thymidylate Synthétase (TS), enzyme qui assure la transformation de l'uracile en thymine, entraînant une carence en thymine donc un arrêt de croissance de l'ADN et ainsi une mort cellulaire (cf. figure 10 ci-dessous).

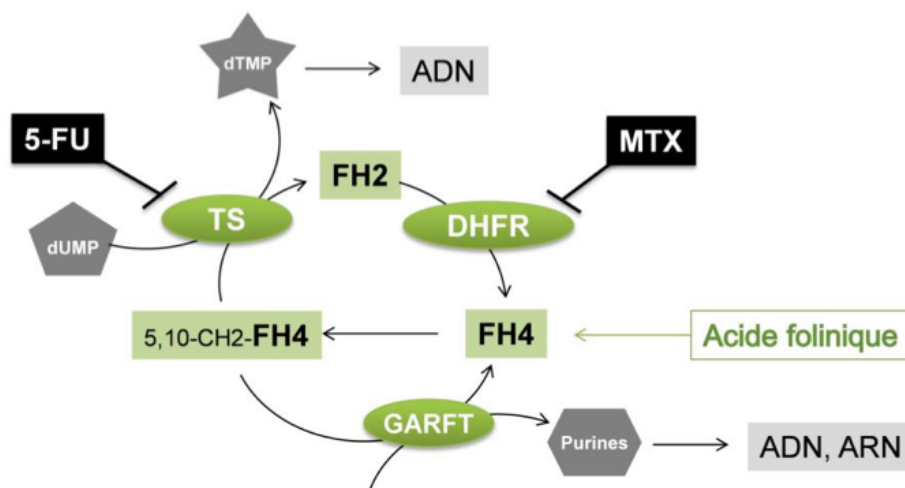


Figure 10 : Cibles des antimétabolites antiprimidiques et antifoliques³³

Le 5-FU va également être incorporé en lieu et place de l'uracile dans l'Acide RiboNucléique (ARN) ribosomal et l'ARN messager, provoquant ainsi des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse des enzymes et des protéines.

➤ Les antifoliques

Cette classe comprend le Méthotrexate (MTX) (Novatrex®). Par sa structure proche de l'acide folique, le MTX va exercer une inhibition de la DiHydroFolate Réductase (DHFR) cellulaire. Cette dernière est une enzyme intervenant dans le cycle des folates. En bloquant ce cycle, le MTX inhibe de manière indirecte la TS, enzyme indispensable à la synthèse des bases pyrimidiques telle que la thymine (dTMP) qui entre dans la composition de l'ADN (cf. figure 10 ci-dessus).

La GlycinAmide Ribonucléotide FormylTransférase (GARFT) est une enzyme dont l'activité est inhibée par le Pémétrexed (Alimta®), un antimétabolite antifolique injectable.

³³ Faure S. Anti-cancéreux cytotoxiques [en ligne]. Angers ; 2017 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/670651/mod_resource/content/1/cytotoxiques_papier.pdf

➤ Les antipuriques

Cette classe regroupe les analogues de l'adénine et de la guanine. La Mercaptopurine (Purinéthol®), la Thioguanine (Lanvis®) et la Fludarabine (Fludara®) pénètrent à la place des bases puriques dans les cellules. Ces analogues de purines, transformés en métabolites actifs, vont entraver la synthèse des nucléotides puriques par inhibition de l'adénosine désaminase conduisant ainsi à la mort cellulaire.

➤ Les inhibiteurs de la ribonucléotide réductase

La ribonucléotide réductase catalyse la synthèse des désoxyribonucléotides à partir des ribonucléotides. L'Hydroxycarbamide ou Hydroxyurée (Hydrea®) inhibe cette enzyme par l'intermédiaire d'un radical tyrosyl et bloque ainsi la synthèse de l'ADN.

B. Les agents alkylants

Les alkylants sont des entités électrophiles possédant un ou plusieurs groupements alkyle ou alcoyle très réactifs, pouvant établir des liaisons covalentes avec des sites nucléophiles de l'ADN, de l'ARN ou de protéines : on parle de réaction de substitution nucléophile.

Après activation, ces agents se fixent de manière covalente sur des atomes spécifiques des bases de l'ADN : préférentiellement des atomes d'oxygène (O) et d'azote (N). L'alkylation empêche la réplication et la transcription entraînant la mort cellulaire.

Ces molécules sont capables de réaliser des pontages intra-brins, inter-brins, inter-hélices (entre 2 brins d'ADN différents) ou encore des pontages entre ADN et protéine.

➤ Les moutardes à l'azote

Cette classe regroupe le Chlorambucil (Chloraminophène®), le Melphalan (Alkeran®) et l'Estramustine (Estracyt®). Leur mécanisme d'action est basé sur la formation d'un ion aziridinium qui va alkyler les bases de l'ADN, inhibant ainsi sa réplication. Ces agents sont mono-fonctionnels ou bi-fonctionnels (contiennent un ou deux groupements réactifs), et forment des pontages intra-brins (cf. figure 11 ci-dessous).

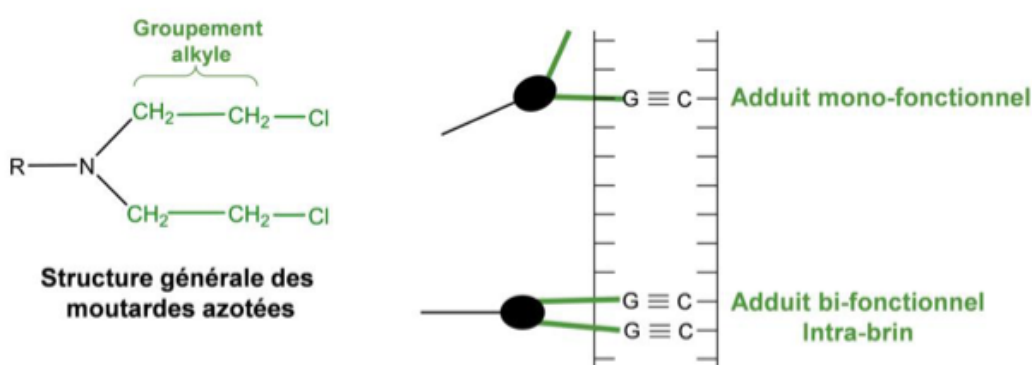


Figure 11 : Structure et mécanisme d'action des alkylants moutardes azotés³⁴

➤ Les oxazaphosphorines

Le Cyclophosphamide (Endoxan®) représente cette classe, c'est un des alkylants les plus utilisés. Il s'agit d'une prodrogue rendue active après métabolisme hépatique par un cytochrome P450. Cet intermédiaire réactif est converti en deux composés : le phosphoramide qui est une moutarde azotée, et l'acroléine responsable d'une des toxicités spécifiques du Cyclophosphamide, la cystite hémorragique³⁵.

Il s'agit donc d'un agent bifonctionnel avec des pontages inter-brins ce qui bloque la réplication et la transcription, provoquant ainsi la cytotoxicité.

³⁴ Faure S. Anti-cancéreux cytotoxiques [en ligne]. Angers ; 2017 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/670651/mod_resource/content/1/cytotoxiques_papier.pdf

³⁵ Faure S. Anti-cancéreux cytotoxiques [en ligne]. Angers ; 2017 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/670651/mod_resource/content/1/cytotoxiques_papier.pdf

➤ Les nitroso-urées

La Lomustine (Bélustine®) représente cette classe. Par son caractère lipophile, cette molécule peut franchir la barrière hémato-encéphalique. Elle présente un double mécanisme d'action :

- L'alkylation de l'ADN et de l'ARN,
- La carbamoylation des protéines qui inactive les enzymes de réparation de l'ADN.

➤ Les triazènes

Cette classe est constituée du Témzolomide (Témodal®) et de la Procarbazine (Natulan®). Ils affectent la synthèse de l'ADN par alkylation après conversion en radicaux méthylés. Les lésions cytotoxiques développées entraînent une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

C. Les agents induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN

➤ Les inhibiteurs de topoisomérases I et II

Les enzymes topoisomérases sont ubiquitaires, elles interviennent pour résoudre les contraintes topologiques de l'ADN au cours de son métabolisme (réplication, transcription, réparation, recombinaison) et lors de la séparation des chromatides sœurs. Elles induisent des coupures transitoires de l'ADN à l'état physiologique soit sur un brin (topoisomérases de type I), soit sur deux brins (topoisomérases de type II) (cf. figure 12 ci-dessous).

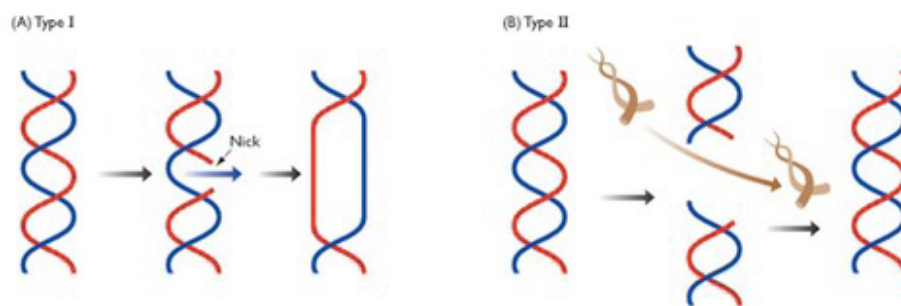


Figure 12 : Modes d'action des enzymes topoisomérases de type I (A) et de type II (B)

Les inhibiteurs de topoisomérases interviennent en stabilisant le complexe covalent formé entre l'ADN et l'enzyme, entraînant des lésions irréversibles de l'ADN.

Les molécules utilisées en thérapeutique sont le Topotécan (Hycamtin®), inhibiteur de la topoisomérase I, et l'Étoposide (Celltop®), inhibiteur de la topoisomérase II.

➤ Les agents intercalants

Du fait de leur structure plane, les anthracyclines s'intercalent entre les brins de l'ADN et participent au blocage de la synthèse de l'ADN et de l'ARN par déformation stérique. Ces molécules peuvent aussi se lier à la topoisomérase II et entraîner l'apoptose de la cellule.

Les anthracyclines génèrent des radicaux libres capables d'endommager les membranes cellulaires. L'anthracycline utilisée par voie orale est l'Idarubicine (Zavedos®).

D. Les agents interférant avec la tubuline et les microtubules : les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau ont en commun de se lier à la tubuline qui entre dans la composition du fuseau mitotique et qui joue un rôle important dans le maintien du cytosquelette. Ils vont ainsi désorganiser la ségrégation des chromosomes au moment de la mitose et entraîner la mort de la cellule.

On distingue plusieurs types de poisons du fuseau en fonction de leur structure, de leur origine et de leur site de liaison sur la tubuline ayant des conséquences diverses sur les microtubules.

➤ Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline

Il s'agit des alcaloïdes de la pervenche tropicale et des composés apparentés. Le principal représentant oral est la Vinorelbine (Navelbine®).

Ce vinca-alcaloïde inhibe le processus de polymérisation de la tubuline en microtubules, perturbant ainsi la mitose puisqu'elle est bloquée en métaphase (cf. figure 13 ci-dessous) : les chromosomes ne peuvent plus migrer vers les pôles cellulaires.

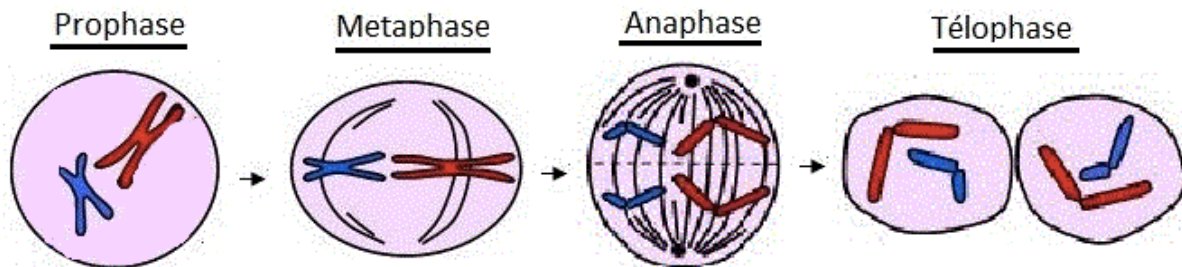


Figure 13 : Étapes de la mitose³⁶

➤ Les inhibiteurs de la dépolymérisation

Les taxanes, alcaloïdes de l'if commun (*Taxus baccata*) sont, à l'inverse, des stabilisateurs du fuseau car ils empêchent sa dépolymérisation ce qui bloque la mitose en anaphase (cf. figure 13 ci-dessus). Ils ne disposent pas de molécules administrables par voie orale.

³⁶ Verschaere A. Différence entre mitose et méiose [en ligne]. Je Retiens ; 2021 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : <https://jeretiens.net/difference-entre-mitose-et-meiose/?cn-reloaded=1>

2. Hormonothérapies

Certains cancers sont dits hormonodépendants : la croissance de leurs cellules est activée par une hormone qui circule naturellement dans le corps. Ceci s'explique par la présence de récepteurs à la surface de certains types de cellules cancéreuses : les hormones s'y fixent puis favorisent le développement et la multiplication des cellules cancéreuses³⁷.

Ainsi, l'HormonoThérapie (HT) se définit comme un traitement du cancer qui vise à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une hormone susceptible de stimuler la croissance d'une tumeur cancéreuse³⁸ (cf. figure 14 ci-dessous).

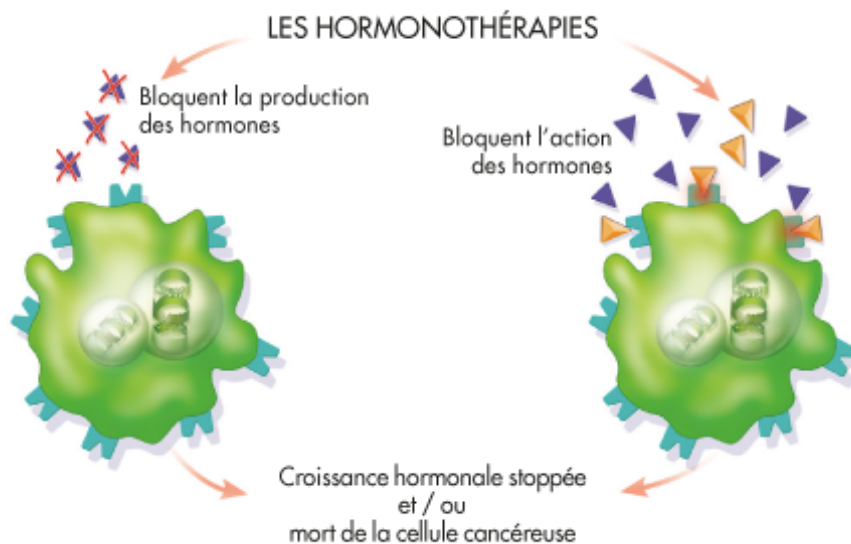


Figure 14 : Stratégies visant à stopper la stimulation de la tumeur par les hormones³⁹

L'HT peut être utilisée seule ou en complément d'autres traitements contre le cancer.

³⁷ L'hormonothérapie [en ligne]. Bruxelles : Fondation Contre Le Cancer [consulté le 15/08/2022]. Disponible : <https://www.cancer.be/les-cancers/jeunes-et-cancer/les-traitements/lhormonotherapie>

³⁸ Hormonothérapie [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer [consulté le 15/08/2022]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/H/hormonotherapie>

³⁹ Qu'est-ce-que l'hormonothérapie ? [en ligne]. Villejuif : Fondation ARC Pour La Recherche Sur Le Cancer ; 2018 [consulté le 06/03/2023]. Disponible : <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-que-hormonotherapie>

Il existe trois grands mécanismes d'action hormonothérapeutiques :

- L'administration de « fausses hormones » qui se substituent aux hormones stimulant la tumeur en allant se fixer sur les récepteurs des cellules cancéreuses, ainsi les hormones ne sont plus en mesure de « nourrir » les cellules cancéreuses,
- Le blocage de la production des hormones stimulant la tumeur,
- La chirurgie à travers laquelle les glandes qui produisent les hormones stimulant la tumeur sont enlevées, dès lors, elle ne peut plus se nourrir.

Les cancers hormonodépendants les plus courants sont :

- Chez la femme : le cancer du sein, les tumeurs gynécologiques, le cancer de la thyroïde,
- Chez l'homme : le cancer de la prostate, le cancer de la thyroïde.

A. Chez la femme : cas du cancer du sein

Environ 80% des cancers du sein sont hormonosensibles⁴⁰ ou hormonodépendants. Dans ce type de cancers, il est nécessaire d'administrer une HT qui permettra de lever l'action des œstrogènes stimulant les récepteurs présents sur les cellules cancéreuses et ainsi d'inhiber leur multiplication.

L'objectif de l'HT est de diminuer le risque de rechute et d'augmenter la survie à long terme en inhibant la stimulation des œstrogènes sur la multiplication des cellules cancéreuses. Cette stratégie repose sur 3 mécanismes d'action : la suppression de la fonction ovarienne, le blocage des récepteurs aux œstrogènes, l'inhibition de la synthèse des œstrogènes⁴¹.

⁴⁰ Comprendre les différents types de cancer du sein [en ligne]. Paris : Roche ; 2021 [consulté le 25/09/2022]. Disponible : <https://www. Roche.fr/fr/pharma/cancer/cancer-sein/types-de-cancer-du-sein.html>

⁴¹ Tschofen E. Hormonothérapie dans le cancer du sein : création d'un outil d'information permettant d'optimiser la délivrance à l'officine [en ligne]. 40 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Dijon : 2018 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj6lKG507D-AhWGVqQEHOQk4BmcQFnoECAwQAQ&url=https%3A%2F%2Fnuxeo.u-bourgogne.fr%2Fnxexo%2Fsite%2Fesupversions%2Ff1a1ea5d-83fb-4e90-b74f-1b62363d23f5&usg=AOvVaw0AKi NI5wRfdEovYroylp1>

a. Suppression de la fonction ovarienne

Elle consiste en un blocage de production d'œstrogènes d'origine gonadique par des techniques médicamenteuses ou non. Cette suppression de fonction concerne les femmes non ménopausées.

La technique non médicamenteuse, par ovariectomie ou radiothérapie des ovaires, permet d'inhiber l'activité ovarienne et ainsi de stopper la production d'œstrogènes (cf. figure 15 ci-dessous). Ceci induit une ménopause précoce et définitive.

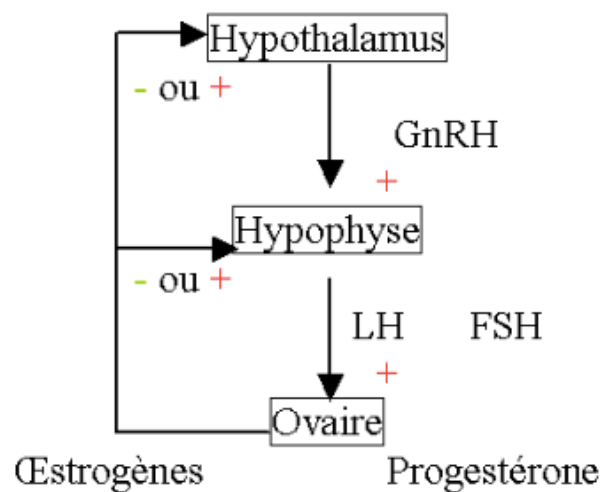


Figure 15 : Mécanisme de sécrétion et de rétrocontrôle des hormones ovariennes

La technique médicamenteuse consiste en l'administration d'analogues de la *Luteinizing Hormone – Releasing Hormone (LH-RH)* qui agissent au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire en stimulant de façon importante l'hypophyse, la rendant ainsi désensibilisée. Ne répondant plus aux signaux, l'hypophyse ne produit plus d'hormone lutéinisante (*Luteinizing Hormone = LH*) ni d'hormone de stimulation folliculaire (*Follicle Stimulating Hormone = FSH*). Il n'y a donc pas de stimulation ovarienne : la production d'œstrogènes est stoppée (cf. figure 15 ci-dessus). Ceci induit une ménopause précoce, réversible 2 ou 3 ans après l'arrêt du traitement.

Les analogues de la *LH-RH* commercialisés en France sont la Goséreléline (Zoladex®) et la Leuproréline (Enantone®). Ces derniers ne sont pas des thérapies administrées par voie orale : ils se présentent sous forme d'implant sous-cutané et d'injection sous-cutanée ou intramusculaire.

b. Blocage des récepteurs aux œstrogènes

Le blocage des récepteurs aux œstrogènes est provoqué par une compétition entre des molécules anti-œstrogènes et les œstrogènes naturellement produits par l'organisme.

Les anti-œstrogènes sont distingués en 2 groupes : *SERD* (*Selectiv Estrogen Receptor Degradation*) et *SERM* (*Selectiv Estrogen Receptor Modulator*).

Les *SERD* se fixent au niveau des récepteurs hormonaux avec une affinité semblable à celle de l'hormone naturelle (œstradiol) ce qui permet une altération définitive du récepteur empêchant ainsi l'action des œstrogènes (cf. figure 16 ci-dessous). Ils ont une action d'antagoniste compétitif. La molécule commercialisée en France est le Fulvestrant (Faslodex®) et est administré sous forme liquide par injection Intra-Musculaire (IM).

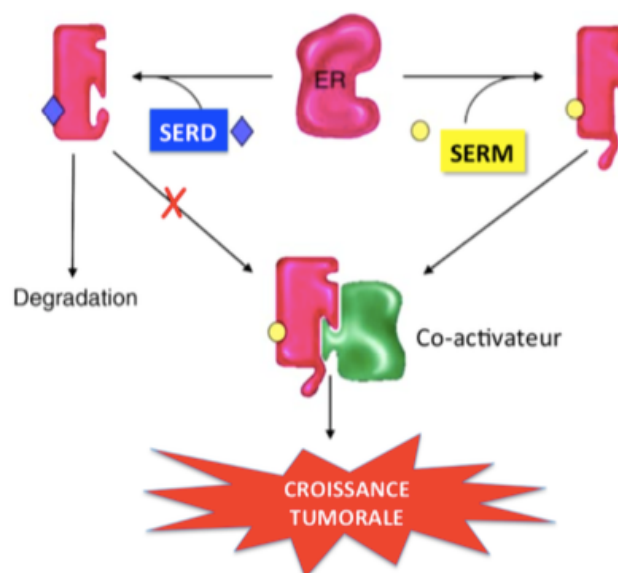


Figure 16 : Interactions entre les anti-œstrogènes (*SERD*, *SERM*) et les récepteurs œstrogéniques (*ER*)

Les *SERM*, quant à eux, entrent en compétition avec les œstrogènes en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux, les empêchant ainsi d'exercer leurs effets sur les cellules cancéreuses⁴² (cf. figure 16 ci-dessus). Selon le type de tissu, la molécule agira différemment sur le récepteur :

- En tant qu'antagoniste compétitif, ce qui entraîne une action anti-œstrogénique (au niveau du tissu mammaire, du système nerveux et du tissu vaginal),
- En tant qu'agoniste, ce qui empêche la liaison de l'œstradiol à son récepteur grâce à une action trophique (au niveau de l'endomètre et des os).

Les *SERM* utilisés dans le cancer du sein sont sous forme de comprimés, il s'agit du Tamoxifène (Nolvadex®) et du Torémifène (Fareston®).

c. Inhibition de la synthèse des œstrogènes

Lors de la ménopause, la fonction ovarienne s'arrêtant, la synthèse des œstrogènes se fait exclusivement et en plus petites quantités à partir de précurseurs directs provenant de la glande surrénale : l'androstènedione et la testostérone, respectivement convertis en estrone et estradiol (cf. figure 17 ci-dessous). On parle d'aromatisation des androgènes surrénaliens, cette transformation est permise par une enzyme spécifique : l'aromatase.

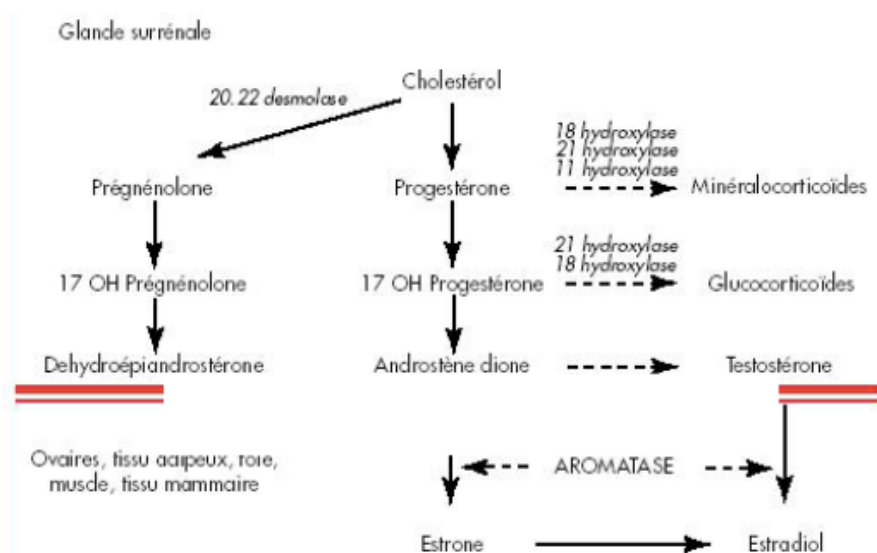


Figure 17 : Métabolisme des œstrogènes

⁴² Anti-œstrogènes [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National du Cancer [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-cestrogenes>

Ainsi, pour empêcher la croissance tumorale par les œstrogènes, des traitements ciblent l'aromatase des androgènes et plus précisément l'enzyme en cause. Ces traitements sont les anti-aromatases, se présentent sous forme de comprimés, sont indiqués chez la femme ménopausée et permettent l'inhibition de la biosynthèse des œstrogènes.

Il existe deux classes d'anti-aromatases en fonction de leur structure chimique et de leur mécanisme d'action : les anti-aromatases stéroïdiens et les anti-aromatases non stéroïdiens.

Les anti-aromatases stéroïdiens sont représentés par l'Exémestane (Aromasine®). Il agit en tant qu'analogue structural du substrat naturel de l'aromatase : l'androstènedione. Il exerce une inhibition compétitive en se fixant au niveau du site catalytique de l'enzyme et ainsi empêchant l'aromatase du substrat naturel. On parle d'inhibiteur suicide car sa liaison covalente est spécifique et irréversible.

Les anti-aromatases non stéroïdiens, quant à eux, sont représentés par l'Anastrozole (Arimidex®) et le Létrozole (Femara®). Ces inhibiteurs, aussi compétitifs, sont des dérivés azolés qui agissent sur l'aromatase en se fixant à un atome d'azote (N) de son radical hème. La liaison est permise par des liaisons hydrogènes ou de Van der Waals, elle est donc réversible⁴³.

B. Chez l'homme : cas du cancer de la prostate

Les cellules tumorales prostatiques répondent à des stimulations androgéniques : notamment la testostérone et la DihydroTestostérone (DHT). En cas de non stimulation par les androgènes, les cellules vont subir le phénomène d'apoptose : la mort cellulaire programmée.

⁴³ Tschofen E. Hormonothérapie dans le cancer du sein : création d'un outil d'information permettant d'optimiser la délivrance à l'officine [en ligne]. 40 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Dijon : 2018 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj6lKG507D-AhWGVqQEhQk4BmcQFnoECAwQAQ&url=https%3A%2F%2Fnuxeo.u-bourgogne.fr%2Fnxexo%2Fsite%2Fesupversions%2Ff1a1ea5d-83fb-4e90-b74f-1b62363d23f5&usg=AOvVaw0AKiNI5wRfdEovYroylp1>

Dans le traitement du cancer de la prostate, il paraît nécessaire d'avoir recours à des molécules permettant de supprimer la stimulation androgénique⁴⁴.

La privation androgénique peut être obtenue par deux approches :

- La castration chirurgicale par orchidectomie bilatérale,
- La castration chimique par utilisation d'analogues (agonistes ou antagonistes) de la *LH-RH*⁴⁵.

La *GnRH* ou *LH-RH* est une hormone sécrétée par l'hypothalamus qui régule les concentrations de *LH* et *FSH* (cf. figure 18 ci-dessous).

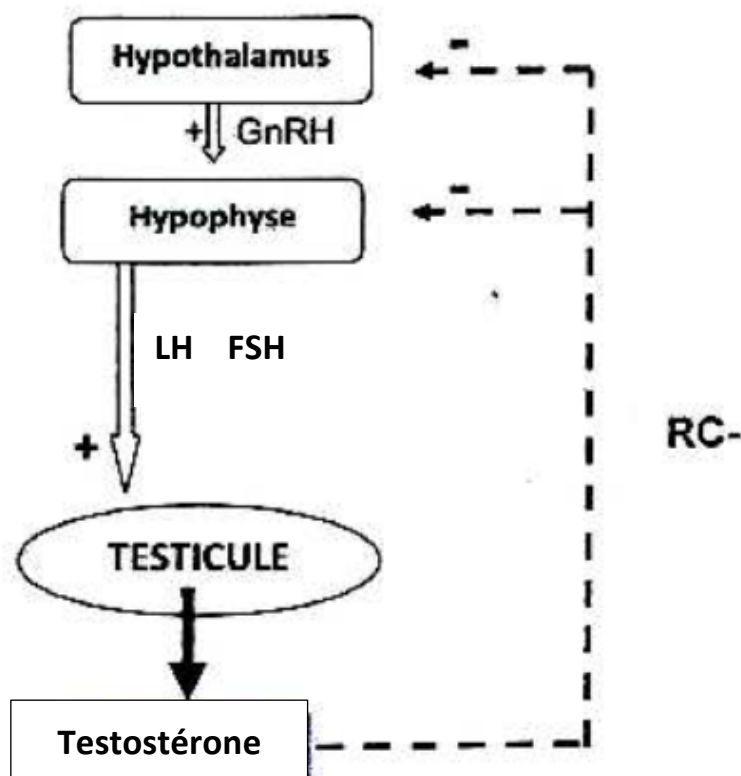


Figure 18 : Mécanisme de sécrétion et de rétrocontrôle des hormones testiculaires

⁴⁴ Lainé P. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration [en ligne]. 28 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Nancy : 2015 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732750/document>

⁴⁵ Rakotondrahaso V. Identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans le cancer de la prostate [en ligne]. 25 f. Thèse d'exercice : Biologie-Santé : Montpellier : 2019 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://theses.hal.science/tel-02464850/document>

La sécrétion de *GnRH* est freinée par la testostérone, l'œstradiol et la progestérone. Elle possède deux effets physiologiques opposés en fonction de la quantité produite :

- Lorsqu'elle est sécrétée de façon pulsée, elle permet la libération de *LH* et *FSH* par stimulation de l'hypophyse,
- Lors d'une administration continue, ses concentrations élevées vont entraîner une désensibilisation des récepteurs à la *LH* et à la *FSH* et donc une absence de production de ces hormones, ce qui va entraîner une chute du taux d'œstradiol et de testostérone.

Les effets physiologiques des analogues de la *LH-RH* reposent sur l'arrêt de l'effet pulsatile de la sécrétion de *LH-RH* entraînant un arrêt de synthèse de testostérone.

Les analogues de la *LH-RH* (aussi bien les agonistes que les antagonistes) ne disposent d'aucune molécule administrable par voie orale, je ne les détaillerai donc pas dans ce travail.

La privation androgénique évoquée ci-dessus peut être associée à des anti-androgènes afin de s'assurer d'un blocage androgénique complet. Ces derniers inhibent l'activation du récepteur des androgènes en se liant de manière compétitive au niveau du site de liaison à son ligand : la DHT. On distingue deux classes : les anti-androgènes stéroïdiens et les anti-androgènes non-stéroïdiens.

a. Les anti-androgènes non-stéroïdiens

Le mode d'action des anti-androgènes non-stéroïdiens est périphérique : ils agissent au niveau des récepteurs aux androgènes intra-cytoplasmiques en entrant en compétition avec la DHT. Ils inhibent alors la translocation de ce récepteur vers le noyau ce qui inhibe son activité biologique (cf. figure 19 ci-dessous).

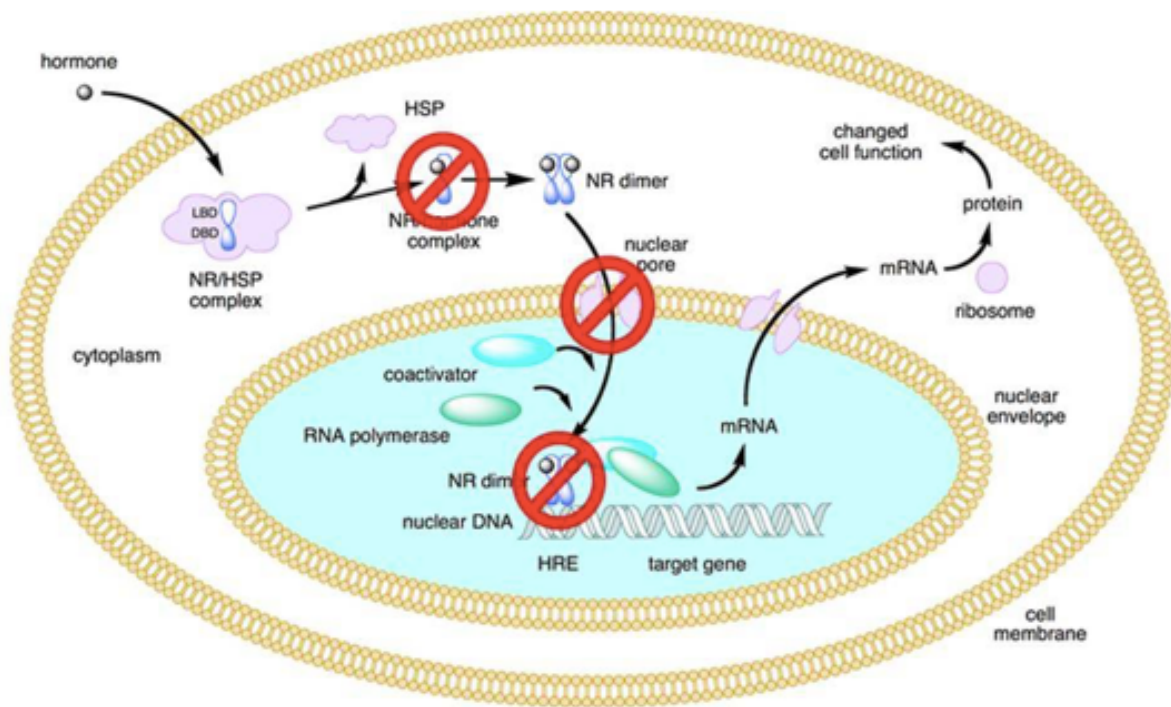


Figure 19 : Mécanisme d'action des anti-androgènes non-stéroïdiens⁴⁶

Cinq anti-androgènes non-stéroïdiens sont commercialisés en France : Apalutamide (Erleada®), Bicalutamide (Casodex®), Darolutamide (Nubeqa®), Enzalutamide (Xtandi®), Nilutamide (Anandron®). Tous se présentent sous forme de comprimés.

b. Les anti-androgènes stéroïdiens

Une seule molécule est commercialisée en France, il s'agit de l'Acétate de Cyprotérone (Androcur®), à prendre par voie orale. Cette molécule est un progestatif de synthèse possédant deux actions :

- Une action anti-gonadotrope centrale en diminuant la synthèse de testostérone via un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse,
- Une action périphérique en antagonisant la DHT au niveau des récepteurs cytoplasmiques.

⁴⁶ Les anti-androgènes [en ligne]. Bordeaux : Collège National de Pharmacologie Médicale ; 2022 [consulté le 18/04/2023]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/les-anti-androgenes>

c. Les inhibiteurs de la synthèse des androgènes

L'Acétate d'Abiratérone (AA) (Zytiga®) est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes commercialisé sous forme de comprimés. Cette molécule inhibe de manière sélective deux enzymes :

- La 17- α -hydroxylase responsable de la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs des glucocorticoïdes (17-OH-prégnénolone et 17-OH-progestérone) (cf. figure 20 ci-dessous),
- La C-17,20-lyase responsable de la production de DéHydroÉpiAndrostérone (DHEA) et d'androstènedione à partir de précurseurs de glucocorticoïdes⁴⁷ (cf. figure 20 ci-dessous).

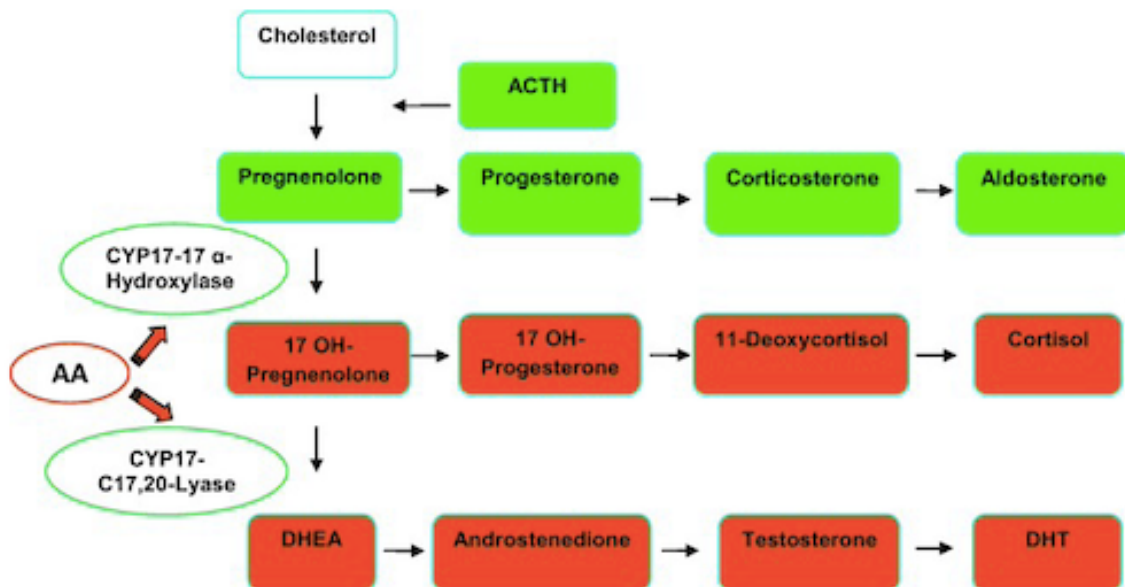


Figure 20 : Schéma d'action de l'AA sur la synthèse des androgènes⁴⁸

Ces deux enzymes interviennent dans la conversion des androgènes au niveau testiculaire, surrénalien ainsi qu'au niveau des tissus tumoraux prostatiques.

⁴⁷ Rakotondrahaso V. Identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans le cancer de la prostate [en ligne]. 29 f. Thèse d'exercice : Biologie-Santé : Montpellier : 2019 [consulté le 24/04/2023]. Disponible : <https://theses.hal.science/tel-02464850/document>

⁴⁸ Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J et al. The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer : a critical analysis of the literature. European Urology [en ligne]. 2011 août [consulté le 24/04/2023] ; 60(2) : 270-278. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283811004131>
<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0302283811004131-gr1.jpg>

Cette HT a pour but de diminuer les taux sériques de testostérone et d'autres androgènes, à des taux inférieurs que ceux constatés après orchidectomie ou administration d'agonistes de la *LH-RH*⁴⁹.

d. Les œstrogènes

Les œstrogènes possèdent un intérêt dans le cancer de la prostate en vue de leurs mécanismes d'action :

- Ils régulent négativement la synthèse de *LH-RH* : le *feed-back* négatif,
- Ils permettent une suppression de l'activité des cellules de Leydig, cellules qui produisent et sécrètent environ 85% de la testostérone chez l'homme,
- Ils entraînent une toxicité directe sur l'épithélium prostatique.

L'Estramustine (Estracyt®) est un antinéoplasique permettant un traitement mixte associant une chimiothérapie et une hormonothérapie. Il s'agit d'un agent alkylant résultant de la combinaison d'une moutarde à l'azote avec un œstrogène permettant la fixation du produit sur les récepteurs oestrogéniques⁵⁰.

⁴⁹ Lainé P. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration [en ligne]. 55 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Nancy : 2015 [consulté le 24/04/2023]. Disponible : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732750/document>

⁵⁰ Fiche aide professionnel de santé – Estramustine Estracyt® [en ligne]. Isle : SILPC ; 2016 [consulté le 23/04/2023]. Disponible : https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/fiches-medicaments/lim/files/estramustine_estracyt_ps.pdf

3. Thérapies ciblées

A. Émergence

La première TC a été autorisée en 2000 ; il s'agissait du Trastuzumab (un anticorps ciblant le domaine extracellulaire du récepteur HER2) dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en monothérapie chez des patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de CT pour leur maladie métastatique.

En 2001 naissait l'Imatinib (une petite molécule ciblant la partie intracellulaire du récepteur BCR-ABL), première TC par voie orale. Cette molécule a été autorisée chez des patients adultes et enfants atteints de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) Ph⁺ (translocation BCR-ABL) en phase chronique après échec du traitement par l'interféron α ou en phase accélérée ou en crise blastique.

Depuis, le Trastuzumab et l'Imatinib sont proposés à des stades précoces et sont devenus des traitements de référence des maladies cancéreuses dans lesquelles ils sont utilisés.

Le nombre d'AMM octroyées à une TC a largement augmenté sur ces dernières années. Alors que deux TC ont été autorisées sur la période 2000-2003, 9 sur la période 2004-2007 et 4 sur la période 2008-2011, 26 TC ont obtenu une AMM sur la période 2012-2015 : 60% des AMM initiales octroyées à des médicaments anticancéreux sur cette période l'ont été à des TC.

Cette accélération est le reflet probable d'une augmentation des connaissances sur la biologie du cancer et de la capacité des industriels à proposer des traitements actifs sur les mécanismes oncogéniques identifiés. Il faut noter que ce sont principalement des TC par voie orale (inhibiteurs de protéines kinases) qui ont été autorisées sur ces dernières années (cf figure 21 ci-dessous)⁵¹.

⁵¹ Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / États des lieux et enjeux [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2016 [consulté le 27/06/2023]. Disponible : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiQg9OkucDAhU UqQE HbZhAR0QFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F161178%2F2059222%2Ffile%2FLes-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf&usg=AOvVaw1HSBhRmPlT4OvyEC8bG8B1

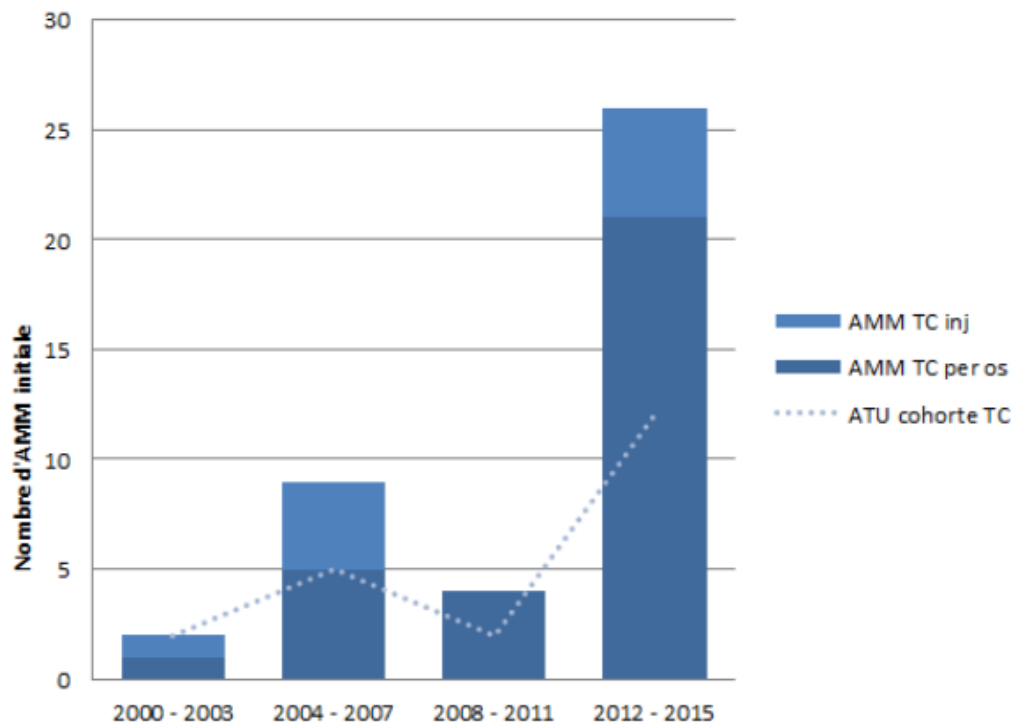


Figure 21 : Nombre d'AMM initiales octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2000 et 2015, rapporté par tranches de 4 années

B. Mécanismes d'actions et marché actuel en France

Les cellules humaines (tumorales ou non) possèdent de nombreux récepteurs capables de fixer des molécules libérées dans l'environnement de la cellule, comme par exemple des hormones ou des facteurs de croissance. Ces molécules, en se fixant à leur récepteur vont entraîner une cascade de réactions faisant intervenir de nombreuses protéines, allant parfois jusqu'au noyau cellulaire voire au niveau de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) cellulaire. Ces réactions vont permettre notamment d'activer ou d'inactiver certains gènes. Cette chaîne de réaction s'appelle la transduction du signal (cf. figure 22 ci-dessous).

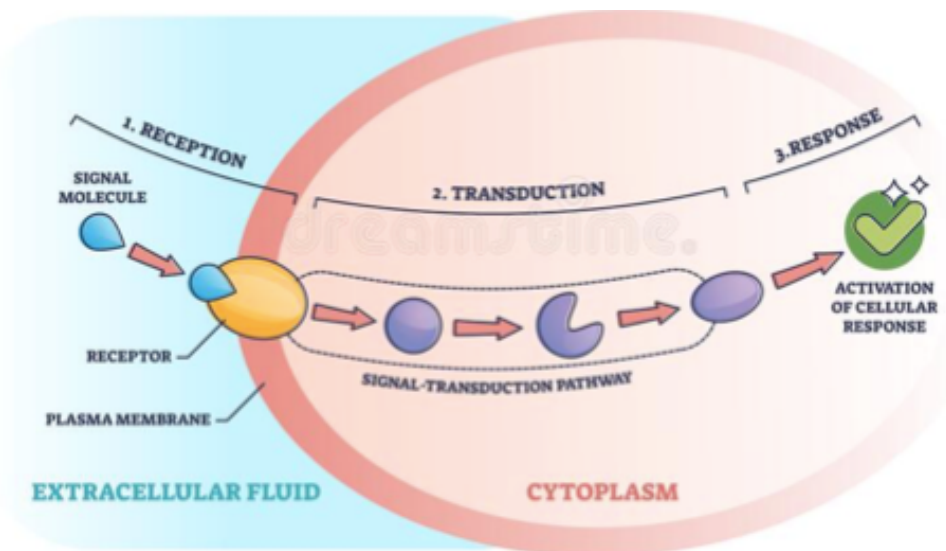


Figure 22 : Étapes de la signalisation cellulaire avec transduction du signal

Dans le cas d'une cellule tumorale, ces signaux vont entretenir la prolifération, la survie ou les mécanismes de migration des cellules tumorales. Les TC ont été développées pour interrompre ces signaux :

- Soit au niveau du récepteur situé sur la membrane de la cellule tumorale,
- Soit au niveau des molécules intracellulaires⁵².

Ces traitements permettent de stopper le début du signal prolifératif et ont des actions tout au long de la chaîne signalétique conduisant au développement des cellules cancéreuses, ils bloquent un mécanisme de croissance propre aux cellules cancéreuses.

Ainsi, contrairement à la CT conventionnelle, les TC agissent presque spécifiquement sur les cellules cancéreuses, et permettent de limiter les dommages induits aux cellules saines, donc ont théoriquement moins d'effets indésirables.

⁵² Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 31/10/2022]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>

Les TC exercent une action spécifique dirigée contre des cibles moléculaires pouvant être :

- Des récepteurs,
- Des gènes,
- Des protéines,
- Des enzymes⁵³.

Selon leur nature et leur mode d'action, ces molécules vont s'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale où elles feront partie de schémas utilisant conjointement la CT et/ou l'HT et/ou la RadioThérapie (RT). De ce fait, le nombre de schémas thérapeutiques possibles devient élevé et le profil biologique de chaque tumeur oriente la décision thérapeutique vers un traitement de plus en plus personnalisé⁵⁴.

Les TC sont donc basées sur le profil moléculaire de la tumeur et non plus sur son emplacement : une même thérapie peut fonctionner pour des cancers sur des organes différents, à la seule condition qu'ils portent une même particularité moléculaire.

Aujourd'hui, une trentaine de TC sont disponibles sur le marché français, on peut les distinguer selon deux modes de classification :

- D'une part : le type de molécule. On peut distinguer les AntiCorps (AC) monoclonaux et les inhibiteurs (INH).

Les AC monoclonaux sont de grosses molécules qui reconnaissent avec une très forte spécificité leur cible thérapeutique, ce qui permet d'obtenir un traitement peu toxique : la toxicité est limitée à l'effet sur la cible thérapeutique. Les AC ne peuvent atteindre que des cibles membranaires ou extracellulaires.

⁵³ Tschofen E. Hormonothérapie dans le cancer du sein : création d'un outil d'information permettant d'optimiser la délivrance à l'officine [en ligne]. 36 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Dijon : 2018 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewj6lKG507D-AhWGVqQEhQk4BmcQFnoECAwQAQ&url=https%3A%2F%2Fnuxeo.u-bourgogne.fr%2Fnuxeo%2Fsite%2Fesupversions%2Ff1a1ea5d-83fb-4e90-b74f-1b62363d23f5&usq=AOvVaw0AKi_NI5wRfdEovYroylp1

⁵⁴ Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 31/10/2022]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>

Ces traitements sont administrés soit par perfusion IV soit par voie Sous-Cutanée (SC), nous ne les traiterons pas puisqu'on ne s'intéresse ici qu'à la voie orale.

Les INH sont des molécules permettant d'atteindre des cibles intracellulaires pour bloquer une étape de la reproduction, ce qui a l'avantage d'augmenter considérablement le champ d'action des TC. Cette particularité leur permet aussi de passer la barrière digestive, ce qui donne la possibilité de proposer des traitements par voie orale (comprimés) et donc de s'affranchir de la voie IV. Les INH sont cependant moins spécifiques que les AC monoclonaux et sont souvent pourvoyeurs d'un nombre de toxicités plus important nécessitant parfois une surveillance rapprochée.

- D'autre part : la voie de signalisation.

Les TC d'oncologie sont regroupées en plusieurs familles selon le mécanisme moléculaire ciblé :

- Les récepteurs *Human Epidermal growth factor Receptor (HER)*,
- La transduction du signal,
- L'angiogenèse,
- Le cycle cellulaire,
- La réparation de l'ADN.

a. Les récepteurs de la famille *HER*

Les récepteurs de la famille *HER (Human Epidermal growth factor Receptors)* sont impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Leur surexpression dans les tissus tumoraux est corrélée à un mauvais pronostic dans de nombreuses formes de cancers. L'activité thérapeutique passe donc par le blocage des signaux de transduction.

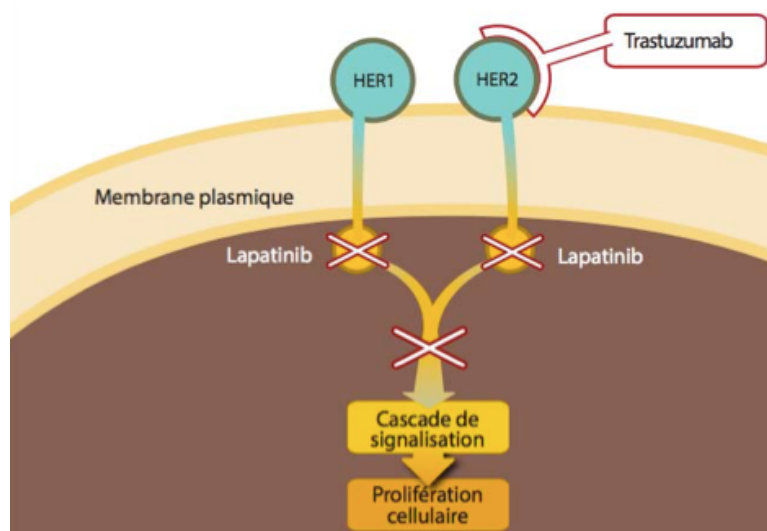


Figure 23 : Exemple du mécanisme d'action du Lapatinib sur les récepteurs HER1 et HER2⁵⁵

Le tableau 1 ci-dessous liste l'ensemble des molécules de cette classe disponibles sur le marché français et administrables par voie orale, ainsi que les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Molécules	Indications
Inhibiteurs de tyrosine-kinase	
Lapatinib (Tyverb®)	Cancer du sein avancé ou métastatique <i>HER2</i> +
Gefitinib (Iressa®)	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique <i>EGFR</i> muté
Erlotinib (Tarceva®)	CBNPC localement avancé ou métastatique <i>EGFR</i> muté Cancer du pancréas métastatique
Afatinib (Giotrif®)	CBNPC localement avancé ou métastatique <i>EGFR</i> muté
Osimertinib (Tagrisso®)	CBNPC localement avancé ou métastatique <i>EGFR</i> muté

Tableau 1 : Les thérapies ciblées de la famille des récepteurs HER disponibles en France et leurs indications

⁵⁵ Roy M-J. Nouvelles molécules utilisées en traitement métastatique du cancer du sein [en ligne]. Québec : CHU de Québec ; 2014 [consulté le 10/06/2023]. Disponible : https://www.agora-inscription.ca/documents/5/files/Marie-Julie_Roy_nouvellesmoléculesencancerdusein.pdf

b. La transduction du signal

Par définition, les INH de la transduction du signal ciblent un messager intracellulaire. Toutes ces molécules sont administrées par voie orale, avec un spectre de toxicité souvent large et dépendant de la cible thérapeutique mais aussi spécifique à chacune des molécules au sein des familles d'INH de la transduction du signal⁵⁶.

Le tableau 2 ci-dessous liste l'ensemble des molécules de cette classe disponibles sur le marché français ainsi que les indications de l'AMM.

Molécules	Indications
Inhibiteur de <i>B-RAF</i>	
Vémurafénib (Zelboraf®)	Mélanome <i>B-RAF</i> muté
Inhibiteur de <i>MET/MEK</i>	
Tramétinib (Mekinist®)	CBNPC avancé <i>B-RAF</i> muté Mélanome malin <i>B-RAF</i> muté
Inhibiteurs de la voie PI3K/PTEN/AKT/mTOR	
Évérolimus (Afinitor®)	Cancer du rein métastatique Cancer du sein métastatique
Alpélisib (Piqray®)	Cancer du sein métastatique PI3K muté
Inhibiteurs ALK/Ros	
Crizotinib (Xalkori®), Alectinib (Alecensa®), Brigatinib (Alunbrig®), Ceritinib (Zykadia®), Lorlatinib (Lorviqua®)	CBNPC métastatique
cKIT / protéine BCR-ABL : Imatinib (Glivec®)	Leucémie myéloïde chronique

Tableau 2 : Les thérapies ciblées agissant sur la transduction du signal disponibles en France et leurs indications

⁵⁶ Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 31/10/2022]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>

c. L'angiogenèse

L'angiogenèse correspond à la formation de vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Ainsi, elle soutient la croissance tumorale et facilite le processus métastatique : c'est une cible intéressante dans la stratégie de lutte contre le cancer.

Elle est régulée par un équilibre complexe entre divers facteurs naturels parmi lesquels, le facteur de croissance vasculaire endothélial *VEGF* (*Vascular Endothelial Growth Factor*), apparaît comme un élément clé de l'angiogenèse.

Dans la plupart des cas, les agents anti-angiogéniques n'agissent pas directement sur les cellules tumorales, mais sur une population cellulaire normale : les cellules endothéliales constitutives des vaisseaux sanguins.

De ce fait, ils n'éradiquent pas la tumeur, mais en contrôlent sa croissance. Ces agents sont bien souvent utilisés en association avec une CT classique ou en relais pour stabiliser une maladie résiduelle minimale, voire en traitement de maintenance.

Les INH de tyrosine kinase agissent plus spécifiquement sur les cellules tumorales en ciblant leurs récepteurs intracellulaires ainsi que ceux des cellules endothéliales vasculaires. Ils se fixent de manière compétitive sur les sites de liaison à l'Adénosine TriPhosphate (ATP) bloquant ainsi le transfert d'un groupement phosphate issu de l'ATP vers une protéine effectrice impliquée dans la transduction du signal (cf. figure 24 ci-dessous).

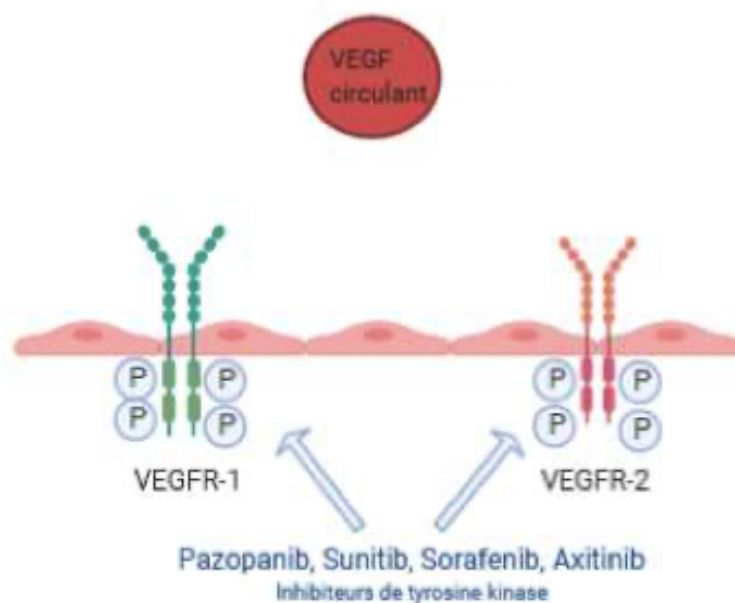


Figure 24 : Mécanisme d'action des anti-angiogéniques⁵⁷

Le tableau 3 ci-dessous liste l'ensemble des molécules de cette classe disponibles sur le marché français ainsi que les indications de l'AMM.

Molécules	Indications
Axitinib (Inlyta®)	Cancer du rein métastatique
Pazopanib (Votrient®)	Cancer du rein métastatique Sarcomes des tissus mous
Sunitinib (Sutent®), Cabozantinib (Cabometyx®)	Cancer du rein avancé ou métastatique
Lenvatinib (Lenvima®), Vandétanib (Caprelsa®)	Cancer de la thyroïde localement avancé ou métastatique
Sorafénib (Nexavar®)	Cancer du foie

Tableau 3 : Les thérapies ciblées agissant sur l'angiogenèse disponibles en France et leurs indications

⁵⁷ Clou E, Luque Y. Angiogenèse et néphrotoxicité des anti-angiogéniques. Néphrologie & Thérapeutique [en ligne]. 2022 février [consulté le 10/06/2023] ; 18(1) : 1-6. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725521005307>

d. Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est constitué de plusieurs phases de croissance au cours desquelles la cellule grossit et duplique son matériel génétique (phases G1, S et G2 sur la figure 25 ci-dessous) et d'une phase où celle-ci se divise pour donner naissance à deux cellules filles (phase M sur la figure 25 ci-dessous).

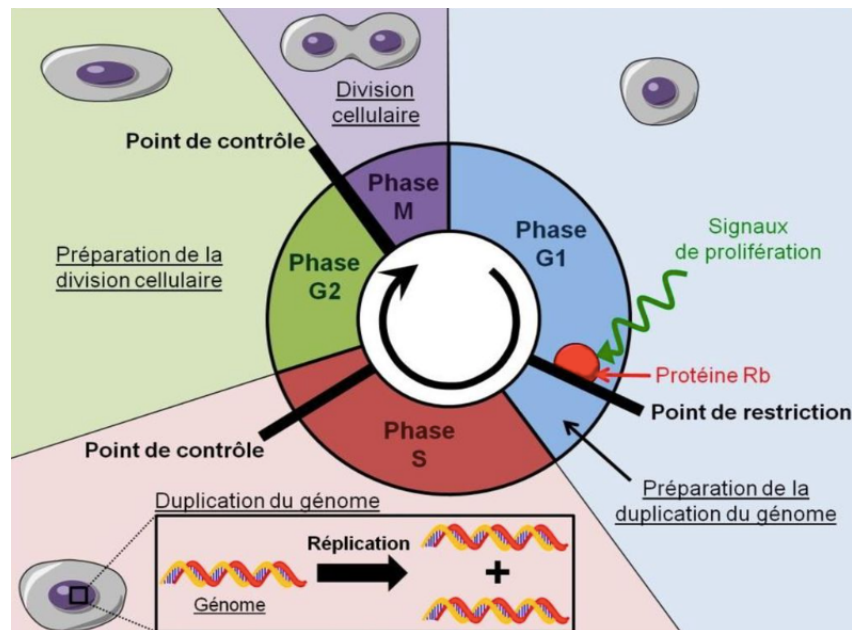


Figure 25 : Les quatre phases du cycle cellulaire⁵⁸

Les molécules ciblant le cycle cellulaire sont les « ciclib » : Palbociclib (Ibrance®), Abemaciclib (Verzenios®), Ribociclib (Kisqali®). Tous trois ont leur AMM dans le cancer du sein présentant des récepteurs hormonaux positifs en phase avancée, en association à de l'HT. Via l'inhibition des *Cyclin-Dependent Kinase* (CDK) 4/6, molécules clés du cycle cellulaire, elles empêchent la duplication du matériel génétique et donc la multiplication des cellules tumorales.

⁵⁸ Tahri A. Intégrations des inhibiteurs de cycline dépendantes kinases CDK 4/6 dans le traitement de mBC ER+/HER- [en ligne]. Marrakech ; 2019 [consulté le 10/06/2023]. Disponible : <https://slideplayer.fr/slide/15749084/>

Pour un peu plus de compréhension : RB est un régulateur négatif majeur du cycle cellulaire qui prévient la division cellulaire en se liant au facteur de transcription E2F inhibant ainsi le passage en G1. La fonctionnalité de RB est régulée par phosphorylation qui désactive RB et libère E2F permettant ainsi la transcription de gènes indispensables à l'entrée en phase S et à la progression du cycle cellulaire⁵⁹ (cf. figure 26 ci-dessous). C'est donc cette étape de phosphorylation qui est impactée par les inhibiteurs du cycle cellulaire.

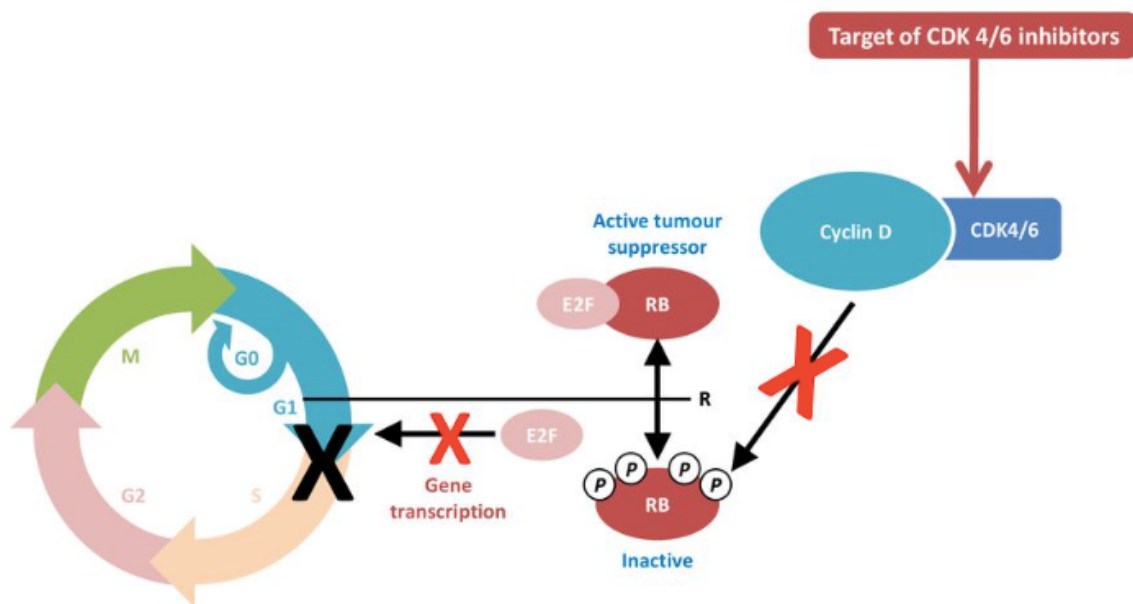


Figure 26 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK 4/6⁶⁰

e. La réparation de l'ADN

Les inhibiteurs de Poly-ADP-Ribose Polymérase (PARP) correspondent à une classe moléculaire de développement récent dont la fonction est d'inhiber un des mécanismes de réparation de l'ADN.

⁵⁹ Coussy F et al. Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé. Bulletin du cancer [en ligne]. 2021 septembre [consulté le 10/06/2023] ; 108(9) : 842-854. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455121002034>

⁶⁰ Tahri A. Intégrations des inhibiteurs de cycline dépendantes kinases CDK 4/6 dans le traitement de mBC ER+/HER- [en ligne]. Marrakech ; 2019 [consulté le 10/06/2023]. Disponible : <https://slideplayer.fr/slide/15749084/>

Certaines tumeurs présentent initialement des défauts de réparation de leur ADN. Ainsi, l'introduction d'une seconde défaillance du système de réparation de l'ADN (du fait de l'exposition à un inhibiteur de PARP) va entraîner une mort cellulaire.

Le tableau 4 ci-dessous liste l'ensemble des molécules de cette classe disponibles sur le marché français ainsi que les indications de l'AMM.

Molécules	Indications
Olaparib (Lynparza®)	Cancer de l'ovaire avec BRCA muté ou phénotype HRD Cancer du sein avec BRCA muté
Niraparib (Zejula®), Rucaparib (Rubraca®)	Cancer de l'ovaire
Talazoparib (Talzenna®)	Cancer du sein avec BRCA muté

Tableau 4 : Les thérapies ciblées agissant sur la réparation de l'ADN disponibles en France et leurs indications⁶¹

⁶¹ Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 31/10/2022]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>

III. MISE EN PLACE D'UN SUIVI PERSONNALISÉ PAR ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE POUR LES PATIENTS SOUS THÉRAPIES CIBLÉES À LA PHARMACIE MUTUALISTE DE TOURS NORD

1. Choix des thérapies ciblées

Les traitements anticancéreux par voie orale (cytotoxiques ou TC) représentent une évolution de la prise en charge des patients en cancérologie. Il existe le besoin de mieux définir le parcours de soin d'un patient traité par CT orale, notamment les étapes clés telles que la primo-prescription, la dispensation du traitement, son suivi, le suivi des complications et le suivi après traitement.

Du fait d'un recul d'utilisation limité pour la plupart des TC en raison de populations cibles réduites et d'une mise à disposition récente, la nature et la prise en charge optimale de leurs effets indésirables pourraient être moins bien maîtrisées que pour les CT conventionnelles. En outre, quelques toxicités particulières (oculaire, cardiovasculaire, cutanée) justifient l'implication de spécialistes d'organes dans le suivi des patients, en lien avec le médecin cancérologue référent.

La majorité des TC est administrée par voie orale, les patients prenant leur traitement quotidiennement à domicile. Si les équipes hospitalières restent fortement sollicitées, les professionnels de santé de premier recours, notamment les pharmaciens d'officine sont tout autant concernés par le suivi et la prise en charge de ces patients, pour faire face aux toxicités des TC par voie orale qui apparaissent le plus souvent en ville.

D'une façon générale, mais peut-être de manière exacerbée avec les TC par voie orale, il y a un besoin d'assurer une coordination efficace entre les différents professionnels de santé autour du suivi des patients. La formation des professionnels de santé et la mise à disposition d'une information appropriée sont également nécessaires⁶².

⁶² Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / États des lieux et enjeux [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2016 [consulté le 27/06/2023]. Disponible :

Dans un premier temps, j'ai pris la décision d'axer mon travail de thèse sur les CT administrées par voie orale. Afin de ne pas réaliser un travail purement bibliographique, j'ai décidé d'avoir une partie pratique et mise en situation à l'officine avec la mise en place d'un accompagnement des patients à travers des entretiens thérapeutiques.

Comme cité précédemment, l'accompagnement pharmaceutique des patients traités par anticancéreux oraux est réalisable par les pharmaciens d'officine depuis près de trois ans. Il s'agit d'une mission qui n'avait, jusqu'à présent, pas encore été mise en place à la pharmacie mutualiste de Tours Nord, c'est la raison pour laquelle j'ai voulu développer ce secteur.

J'ai donc procédé à un recueil de données. En effet, j'ai listé tous les patients traités par CT orales à la pharmacie mutualiste de Tours Nord, toutes CT orales confondues : conventionnelles cytotoxiques, hormonothérapie, thérapies ciblées (cf. annexe n°2). Au total, 53 patients traités par CT orale constituent la patientèle de la pharmacie mutualiste de Tours Nord.

Parmi les trois catégories de CT orales, j'ai porté mon attention sur les TC et plus précisément sur la classe des inhibiteurs de kinases.

Les six patients suivants sont traités par un inhibiteur de kinase :

- Patient n°1 : Abémaciclib (Verzenios®)
- Patient n°2 : Acalabrutinib (Calquence®)
- Patient n°3 : Dasatinib (Sprycel®)
- Patient n°4 : Imatinib (Glivec®)
- Patient n°5 : Lorlatinib (Lorviqua®)
- Patient n°6 : Osimertinib (Tagrisso®)

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiQg9OkucD_AhU_UqQE_HbZhAR0QFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F161178%2F2059222%2Ffile%2FLes-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf&usg=AOvVaw1HSBhRmplT4OvyEC8bG8B1

Entre le recueil de données et la mise en place des entretiens quelques mois se sont écoulés, ce qui m'a obligé à faire face à la réalité de la maladie et des traitements pour 2 de ces 6 patients. En effet, le patient n°3 traité par Dasatinib (Sprycel®) est décédé et le patient n°5 traité par Lorlatinib (Lorviqua®) a été contraint d'arrêter la thérapie par voie orale par manque d'efficacité pour repasser sous CT injectable. Quant au patient n°4 traité par Imatinib (Glivec®), lors du premier contact pour lui expliquer le but de l'accompagnement pharmaceutique destiné aux patients sous anticancéreux oraux, je me suis retrouvée face à une personne fermée qui a refusé la mise en place de ce procédé pour lui.

2. 3 cas patients à la pharmacie mutualiste de Tours Nord

A. Cas n°1

➤ Anamnèse

Il s'agit du patient n°1 cité précédemment, traité par Abémaciclib (Verzenios®). C'est une molécule indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER 2) négatifs. Verzenios® est utilisé en association avec une HT : Anastrozole (Arimidex®) dans le cas de ce patient.

Le patient n°1 est une femme de 68 ans, ayant comme antécédents médicaux : une fibrillation atriale, de l'hypertension artérielle, de l'hypercholestérolémie et une hypothyroïdie.

Son cancer du sein a été découvert en mars 2022 à la suite d'une perte d'acuité visuelle de l'œil gauche qui a mené à la réalisation d'un scanner cérébral. Ce dernier a retrouvé une compression du nerf optique due à une masse qui s'est par la suite révélée être une métastase. Le diagnostic de cancer du sein métastatique a donc été posé. L'association de Verzenios® et Anastrozole® correspond à la première ligne de traitement mise en place pour cette patiente.

➤ Entretien initial

Pour mener à bien cet entretien, je me suis aidée du support spécifique au Verzenios® disponible sur le site de l'Assurance Maladie (cf. annexe n°3).

En amont de l'entretien, lors de sa préparation j'ai listé tous les médicaments pris par la patiente afin d'analyser les potentielles interactions. Aucune interaction médicamenteuse n'a été décelée.

Lors de l'entretien initial, la patiente était accompagnée de son mari qui l'aide à la gestion de ses médicaments et rendez-vous depuis le début de la maladie. Tous deux m'ont expliqué le déroulé de la découverte de son cancer. Par la suite, je lui ai demandé de me citer tous les médicaments qu'elle prend afin de m'assurer d'avoir une liste exhaustive.

La patiente ne prend aucun autre médicament en automédication, ne consomme pas d'alcool ni de tabac et ne pratique pas d'activité physique du fait d'un état de faiblesse extrême.

Concernant l'offre de soin, la patiente m'explique qu'elle se sent accompagnée et écoutée par le service d'oncologie par lequel elle est suivie. Comme exemple, elle me cite la possibilité d'avoir eu près d'elle une psychologue au moment de la réalisation d'une ponction lombaire qui l'angoissait. La patiente me fait part de son soulagement d'avoir une chimiothérapie orale. Cependant, face à l'augmentation des marqueurs cancéreux, elle craint un changement de traitement et craint notamment un passage à la voie injectable.

La patiente et son mari sont parfaitement bien informés, ils connaissent :

- L'importance de l'observance,
- L'importance de la surveillance des traitements (bilans sanguins réguliers),
- Le schéma de prise du traitement anticancéreux par voie orale : Verzenios® 100mg le matin et 150mg le soir, Arimidex® 1mg le midi,
- La conduite à tenir en cas d'oubli.

J'ai pu noter cependant l'utilisation d'un pilulier pour la gestion des médicaments, tous médicaments confondus. Or, en raison de leur toxicité élevée, les anticancéreux par voie orale ne doivent pas être mis en pilulier, il est préférable de les conserver dans leur emballage d'origine jusqu'à consommation.

À l'issue de l'entretien, j'ai remis à la patiente une Fiche de Bon Usage (FBU) pour le Verzenios® réalisée par l'OMÉDIT Pays De La Loire (cf. annexe n°4) après avoir donné les explications nécessaires.

B. Cas n°2

➤ Anamnèse

Il s'agit du patient n°2 cité précédemment, traité par Acalabrutinib (Calquence®). C'est une molécule indiquée dans le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) non précédemment traités.

Le patient n°2 est un homme de 84 ans, ayant comme antécédents médicaux : de l'hypertension artérielle, de l'hypercholestérolémie et de l'hyperuricémie.

La LLC de ce patient a été découverte en 2017. Compte tenu de son évolution lente, aucun traitement n'avait été instauré. Ce patient était simplement surveillé, jusqu'à une trop forte augmentation de lymphocytes ce qui a valu une mise en place du Calquence® en mai 2023.

Compte tenu de la récente mise en place du traitement, c'est un patient qui ne figurait initialement pas sur le tableau de recueil des patients traités par anticancéreux oraux à la pharmacie mutualiste de Tours Nord (cf. annexe n°2). C'est au cours de la seconde délivrance de Calquence® en juin 2023 que j'ai pu lui soumettre la proposition d'un accompagnement pharmaceutique.

➤ Entretien initial

Pour mener à bien cet entretien, je n'ai pas pu m'aider d'un support similaire à celui utilisé dans l'entretien précédent. En effet, du fait de sa récente mise à disposition en ville, Calquence® ne bénéficie pas encore d'un support de ce type réalisé par l'Assurance Maladie. Je me suis donc aidée de la FBU Calquence® destinée aux professionnels de santé de l'OMÉDIT Pays de La Loire (cf. annexe n°5), tout en utilisant les mêmes questions retrouvées dans les supports de l'Assurance Maladie.

Lors de la préparation précédant l'entretien, je n'ai décelé aucune interaction médicamenteuse parmi les médicaments pris par le patient n°2.

Je lui ai demandé de me citer tous les médicaments qu'il prend afin de m'assurer d'avoir la totalité des informations nécessaires au bon accompagnement de ce patient.

Le patient ne prend aucun autre médicament en automédication, ne consomme pas de tabac, consomme de l'alcool très occasionnellement. Il vit seul, pratique la marche quotidiennement et s'occupe de son jardin.

Le patient a une bonne perception de son traitement, selon lui il sert à « éliminer les mauvais lymphocytes ». La voie orale ne le gêne pas, il la considère même plus agréable que s'il avait dû être confronté à de la chimiothérapie injectable.

Très vite lors de l'entretien, le patient n°2 m'a présenté la FBU de l'OMÉDIT Pays De La Loire du Calquence® (cf. annexe n°6) qui lui a été donnée par le service d'hématologie-oncologie qui le suit, ceci témoigne d'un bon accompagnement et d'une bonne information transmise par le personnel médical hospitalier.

Le patient est donc bien informé, il connaît :

- L'importance de l'observance,
- L'importance de la surveillance du traitement (bilans sanguins réguliers),
- Le schéma de prise du traitement anticancéreux par voie orale : Calquence® 100mg matin et soir,
- La conduite à tenir en cas d'oubli.

Calquence® est une spécialité qui peut être dispensée en pharmacie de ville seulement depuis le mois d'avril 2023, d'où la divergence avec ce qui figure sur la FBU réalisée par l'OMÉDIT Pays De La Loire (« Disponible en pharmacie hospitalière ») car la version de cette fiche date de septembre 2021.

C. Cas n°3

➤ Anamnèse

Il s'agit du patient n°6 cité précédemment, traité par Osimertinib (Tagrisso®). C'est une molécule indiquée dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices EGFR.

Le patient n°6 est une femme de 90 ans, ayant comme antécédents médicaux : une insuffisance cardiaque, de la fibrillation atriale, un syndrome du canal d'Alcock, de l'anxiété ainsi que des allergies saisonnières.

En septembre 2020, le patient n°6 a contracté le COVID-19 qui a duré 6 mois. À la suite de ce COVID-19 qualifié de « long », une radiographie des poumons a été réalisée et a révélé une tumeur au poumon droit. Depuis ce diagnostic, un traitement par Tagrisso® a été mis en place.

➤ Entretien initial

Pour mener à bien cet entretien, je me suis aidée du support spécifique au Tagrisso® disponible sur le site de l'Assurance Maladie (cf. annexe n°7).

Tout comme pour les 2 patients précédents, je n'ai décelé aucune interaction médicamenteuse au cours de l'analyse des médicaments pris par le patient n°6. Les médicaments que la patiente m'a cités correspondaient bien à ce que j'avais relevé dans son dossier.

En parallèle de ses traitements, la patiente consomme parfois des tisanes à base de citron, de camomille ou de fenouil. Celles-ci n'ont pas d'impact sur la prise de ses médicaments.

La patiente ne s'automédique pas, ne consomme pas d'alcool ni de tabac, ne pratique pas d'activité physique à l'exception de 30 minutes de marche « quand ça va bien ». Elle vit seule mais est aidée par sa fille au quotidien pour les courses et le ménage.

La patiente voit que le traitement est efficace et en est rassurée, toutefois, elle est angoissée à l'idée de passer à une chimiothérapie injectable si un jour la voie orale ne présente plus l'effet escompté.

La patiente est bien informée, elle connaît :

- L'importance de l'observance,
- L'importance de la surveillance du traitement (bilans sanguins réguliers),
- Le schéma de prise du traitement anticancéreux par voie orale : Tagrisso® 80mg le midi,
- La conduite à tenir en cas d'oubli.

Une fois de plus, la patiente me fait part de l'utilisation d'un pilulier pour l'ensemble de ses médicaments, tous médicaments confondus, ce qui est à proscrire du fait de la toxicité des anticancéreux oraux.

À l'issue de l'entretien, j'ai remis à la patiente une Fiche de Bon Usage (FBU) pour le Tagrisso® réalisée par l'OMÉDIT Pays De La Loire (cf. annexe n°8) après avoir donné les explications nécessaires.

IV. DISCUSSION

Ma volonté d'approfondir sur les TC exclusivement dans un premier temps m'a permis d'obtenir un lot de six patients. Comme j'ai pu l'expliquer précédemment, seulement trois d'entre-eux ont intégré le dispositif d'accompagnement. C'est un procédé qui n'a pas été évident à mettre en place, car il dépend essentiellement de la réceptivité et de la sensibilité du patient face à cette proposition.

Pour cette mise en place d'accompagnements pharmaceutiques sur le thème des anticancéreux oraux à la pharmacie mutualiste de Tours Nord, je n'ai pu réaliser pour le moment, seulement les entretiens initiaux. Je n'ai donc facturé que le code « adhésion » au démarrage de chaque dispositif.

Pour 2 des 3 patients, je compte poursuivre l'accompagnement avec l'entretien thématique « vie quotidienne et effets secondaire » qui sera planifié au décours de l'automne. Cependant, pour le cas n°1, la patiente traitée par Verzenios®, cette poursuite ne sera pas réalisable du fait de son décès.

Au cours des entretiens menés j'ai pu évaluer la compréhension des informations délivrées aux patients. Elle se fait en trois niveaux, on la considère :

- Acquis dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient et que ce dernier est capable de la restituer avec ses propres termes et de la mettre en pratique,
- Partiellement acquise dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises,
- Non acquise dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet.

Globalement, j'ai pu constater que les patients avaient préalablement acquis bon nombre d'informations quant à leurs traitements. Ces informations avaient été transmises par l'équipe de soins hospitalière. Ceci témoigne d'une coordination interprofessionnelle : le pharmacien est en phase avec l'oncologue.

La mise en place d'accompagnements pharmaceutiques à la pharmacie mutualiste de Tours Nord m'a permis de découvrir une nouvelle facette du métier de pharmacien d'officine.

À mon sens, ce dispositif d'accompagnements pharmaceutiques est une avancée majeure dans la prise en charge des patients à l'officine : il valorise la participation des pharmaciens à la prise en charge coordonnée des patients. Au-delà de la dispensation des produits de santé, l'activité du pharmacien d'officine évolue vers un accompagnement clinique du patient.

J'ai pour objectif de renforcer la mise en place des accompagnements pharmaceutiques anticancéreux à la pharmacie mutualiste de Tours Nord et de les étendre à toutes les catégories d'anticancéreux incluses dans ce dispositif proposé par l'Assurance Maladie.

Il s'agit d'un exercice qui nécessite l'investissement du pharmacien d'officine mais que je pense réalisable en routine notamment grâce à la documentation diversifiée et complète proposée par l'Assurance Maladie et autres instances.

CONCLUSION

Le cancer désigne un groupe de maladies très différentes, cataloguées selon l'origine des cellules cancéreuses. Entre 1990 et 2018, les deux indicateurs les plus importants en termes de fréquence de cancers, à savoir, l'incidence et la mortalité, ont drastiquement évolué tout comme la stratégie thérapeutique propre à chaque cancer. Stratégie thérapeutique, qui, par ailleurs, devient progressivement propre à chaque patient.

Les anticancéreux oraux disponibles en pharmacies de ville ont permis une amélioration non négligeable de la qualité de vie du patient. Celui-ci n'a plus à se rendre à l'hôpital pour des séances de chimiothérapies injectables, son traitement se résume en la prise d'un ou plusieurs comprimés à domicile. Il s'affranchit donc d'une contrainte tout en préservant l'efficacité thérapeutique.

Toutefois, même si ces molécules se révèlent moins contraignantes que les traditionnelles chimiothérapies administrées par voie parentérale, elles ne sont pas pour autant dénuées d'effets indésirables et sont souvent d'utilisation complexe et délicate. De ce fait, ces nouveaux traitements nécessitent une extrême vigilance et des compétences approfondies.

J'ai voulu axer la fin de ce travail de thèse sur la catégorie d'anticancéreux oraux dont les molécules ciblent des mécanismes de fonctionnement précis des cellules cancéreuses : les thérapies ciblées. En effet, elles constituent un arsenal thérapeutique plutôt novateur et encore peu connu du grand public. À mon sens, du fait d'un recul d'utilisation moindre, les thérapies ciblées ont besoin d'une attention tout particulière.

La combinaison constituée des accompagnements pharmaceutiques et des thérapies ciblées permet à la stratégie thérapeutique anticancéreuse orale de s'inscrire dans une médecine et une pharmacie personnalisée pour le patient. Comme j'ai pu le constater au travers des entretiens menés à la pharmacie mutualiste de Tours Nord, il s'agit d'un procédé à double sens pour lequel à la fois le pharmacien et le patient doivent s'investir.

Même si la mise en place des entretiens pharmaceutiques pose quelques difficultés aux pharmaciens, ils constituent un véritable tournant dans la profession : c'est un grand pas vers la coordination des soins avec les autres professionnels de santé. De plus, ces accompagnements permettent de maîtriser les fondamentaux de la communication et d'installer une relation de confiance avec le patient qui poussera plus facilement la porte de l'officine en premier recours.

Aujourd'hui, il paraît très intéressant bien que chronophage, que tous les pharmaciens officinaux s'engagent dans une démarche d'accompagnement pro-active en s'appropriant les outils mis à disposition par l'Assurance Maladie ou autres instances.

En développant davantage ce dispositif, le rôle des pharmaciens est notamment de favoriser la bonne compréhension et le bon usage des traitements anticancéreux oraux, de sécuriser la prise médicamenteuse et favoriser l'adhésion au traitement, ainsi que d'approfondir les conseils associés à leur délivrance.

En ce sens et accompagnant les patients de la sorte, le pharmacien d'officine s'implique encore plus au côté du patient dans son combat contre la maladie et l'aide dans la bonne observance nécessaire à assurer l'efficacité des traitements.

Annexes

Annexe n°1 : Bulletin d'adhésion au dispositif d'accompagnement pharmaceutique – Assurance Maladie



Traitement par anticancéreux par voie orale DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale. Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

☐ **OUI**, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

☐ **NON**, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale

Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom :
- Date de naissance :
- N° d'immatriculation :
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) :
- Adresse :
.....

Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- Nom de la pharmacie :
- Adresse :
.....
- N° d'identification Assurance Maladie :
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement¹ :

¹ En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

☐ OUI

☐ NON

Nom du médecin traitant :

Nom du médecin prescripteur si différent :

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.

L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien ☐ (si oui, cocher la case)

Fait le

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire

Signature et cachet de la pharmacie

La mise en oeuvre de cet accompagnement peut nécessiter le traitement de données à caractère personnel vous concernant. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ces droits s'exercent auprès du médecin chef de l'échelon local du service du contrôle médical de l'Assurance Maladie et du pharmacien que vous avez désigné. Vous êtes informé(e) que le refus de participer au dispositif d'accompagnement que peut vous proposer votre pharmacien n'a aucune conséquence sur vos remboursements.

57-13

Annexe n°2 : Recueil des patients traités par anticancéreux oraux à la pharmacie mutualiste
de Tours Nord

MÉDICAMENT (SPÉCIALITÉ)	MOLÉCULE (DCI)	CLASSE	
VERZENIOS® 150mg	Abémaciclib	Inhibiteur de kinase	
ZYTIGA® 500mg	Abiratérone (acétate)	Hormonothérapie	x 4
CALQUENCE® 100mg	Acalabrutinib	Inhibiteur de kinase	
ARIMIDEX® 1mg	Anastrozole	Hormonothérapie	x 8
TARGRETIN® 75mg	Bexarotène	Autre agent néoplasique	
CASODEX® 50mg	Bicalutamide	Hormonothérapie	x 3
XELODA® 150mg	Capécitabine	Cytotoxique antimétabolite	
ANDROCUR® 50mg	Cyprotérone	Hormonothérapie	
SPRYCEL® 20mg	Dasatinib	Inhibiteur de kinase	
AROMASINE® 25mg	Exemestane	Hormonothérapie	x 3
FASLODEX® 250mg	Fulvestrant	Hormonothérapie	
HYDREA®	Hydroxycarbamide	Cytotoxique antimétabolite	x 2
GLIVEC® 100mg	Imatinib	Inhibiteur de kinase	
FEMARA® 2,5mg	Létrozole	Hormonothérapie	x 12
LORVIQUA® 100mg	Lorlatinib	Inhibiteur de kinase	
MEGACE®	Megestrol	Hormonothérapie	
NOVATREX®	Méthotrexate	Cytotoxique antimétabolite	x 2
TAGRISSO® 40mg	Osimertinib	Inhibiteur de kinase	
NOLVADEX® 10mg	Tamoxifène	Hormonothérapie	x 2
NOLVADEX® 20mg	Tamoxifène	Hormonothérapie	x 6

Annexe n°3 : Support spécifique Verzenios® pour entretien initial – Assurance Maladie



**ABEMACICLIB**

Verzenios®



Consultez les fiches INCa
Cliquez ici pour visualiser.



PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE ENTRETIEN INITIAL



Objectifs de l'entretien :

- Recueillir les informations générales sur le patient.
- Connaître son ressenti par rapport à son traitement.
- Lui présenter le schéma et les règles de prise.

DATE DE L'ENTRETIEN

NOM/PRÉNOM DU PHARMACIEN

Il est important d'évoquer avec le patient dès l'entretien initial le schéma thérapeutique, les règles de prise de ces traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli, notamment en cas d'initiation de traitement.

Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à sa connaissance de sa maladie, son acceptation...

NOM

PRÉNOM

ÂGE

POIDS/TAILLE (IMC)

N° DE SÉCURITÉ SOCIALE

RÉGIME D'AFFILIATION

ADRESSE

NOM DU OU DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX ORAUX PRESCRITS

AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX AU LONG COURS





AUTRES MÉDICAMENTS/PRODUITS CONSOMMÉS PAR LE PATIENT

HABITUDES DE VIE (ALIMENTATION, ALCOOL, TABAC, ACTIVITÉ PHYSIQUE, SPORT DE CONTACT, ACTIVITÉ MANUELLE, DÉPLACEMENT, VOYAGE...)

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES

IDENTIFICATION DES SITUATIONS NÉCESSITANT ASSISTANCE (DIFFICULTÉS MOTRICES, COGNITIVES, SENSORIELLES, SOCIALES)

COORDONNÉES DU MÉDECIN TRAITANT ET DU SERVICE D'ONCOLOGIE

INFORMATION REÇUE CONCERNANT L'OFFRE DE SOIN : SUPPORTS ÉVENTUELS, DISPOSITIF D'ANNONCE DE LA MALADIE, ÉCHANGES AVEC UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ, RÉSEAU RÉGIONAL OU TERRITORIAL DE CANCÉROLOGIE, ÉTABLISSEMENT RÉALISANT LES SOINS...





APPROPRIATION DU TRAITEMENT PAR ANTICANCÉREUX ORAL ET OBSERVANCE

COMMENT PERCEVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?
(CONNAISSANCE DU TRAITEMENT, COMPRÉHENSION...) ?

.....

.....

.....

QUEL EST VOTRE RESENTI PAR RAPPORT À SA VOIE D'ADMINISTRATION (CERTAINS PATIENTS SE SENTENT ISOLÉS VOIRE MÊME ABANDONNÉS CAR L'ENCADREMENT N'EST PAS LE MÊME QUE DANS LE CADRE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE INTRAVEINEUSE) ?

.....

.....

.....

VOTRE MÉDECIN TRAITANT EST-IL INFORMÉ QUE VOUS ÊTES SOUS
ANTICANCÉREUX ORAL ?

OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE (L'EFFICACITÉ
DU TRAITEMENT DÉPEND EN GRANDE PARTIE DE LA CAPACITÉ DU
PATIENT À BIEN LE SUIVRE) ?

OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE DE CES
TRAITEMENTS ?

OUI ☐ NON ☐

Le pharmacien doit rappeler au patient que **l'automédication n'est pas recommandée** du fait des interactions médicamenteuses potentielles, et que **l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire** avant tout nouveau traitement, qu'il soit soumis à prescription ou non.

Le pharmacien informe également le patient sur les contre-indications, qu'elles soient alimentaires, vaccinales ou médicamenteuses. La connaissance des habitudes alimentaires du patient et de ses comportements de santé (caractéristiques de son régime alimentaire, utilisation de compléments alimentaires, aromathérapie, prise de médicaments dispensés sans ordonnance, etc.) aidera également le pharmacien à prodiguer un conseil adapté.



BON À SAVOIR

Consultez la fiche INCa correspondant
à l'anticancéreux oral, quand elle existe
[Cliquez ici pour en savoir plus](#)



MODALITÉS D'ADMINISTRATION

► Le schéma thérapeutique

Il est dépendant de chaque traitement et de chaque patient. **Le pharmacien remettra au patient un plan de posologie** avec si nécessaire l'indication des différents cycles, les moments de prise, les arrêts de traitements.

Il contactera le service d'oncologie (prescripteur) pour obtenir des précisions sur le/les traitements et les schémas thérapeutiques.

La dose recommandée d'abémaciclib est de 150 mg deux fois par jour lorsqu'il est administré en association avec une hormonothérapie. Verzenios® doit être pris de manière continue tant qu'un bénéfice clinique est observé chez la patiente ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption du traitement et/ou une réduction posologique.

► Les règles de prise et de conservation

Rappeler qu'il est important de **ne pas ouvrir les gélules**, de **ne pas écraser, mâcher, sucer ou couper les comprimés et de toujours se laver les mains** après avoir touché ces médicaments.

Il faut **conserver ces traitements dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants**.

De plus, il est **préférable de ne pas les mettre dans un pilulier** notamment avec d'autres médicaments mais de **les garder dans leur emballage d'origine**.

Rappeler qu'il est important de **ne pas ouvrir les gélules**, de **ne pas écraser, mâcher, sucer ou couper les comprimés et de toujours se laver les mains** après avoir touché ces médicaments.

Il faut **conserver ces traitements dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants**.

Le comprimé doit être avalé en entier (les patientes ne doivent pas le mâcher, l'écraser ni le couper avant de l'avaler).

De plus, il est **préférable de ne pas les mettre dans un pilulier** notamment avec d'autres médicaments mais de **les garder dans leur emballage d'origine**.

La conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage des médicaments

La conduite à tenir en cas d'oubli est **dépendante de chaque molécule**.

En cas de surdosage, il faut contacter son médecin ou son pharmacien. Ne pas prendre de dose supplémentaire à l'heure prévue ; une dose supplémentaire ne doit pas être prise.

Avant de conclure cet entretien, il est important de rappeler au patient que les traitements anticancéreux oraux

sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et qu'il est important de contacter son pharmacien ou son

médecin dès leur survenue. L'oubli est **dépendante de chaque molécule**.

Par ailleurs, la survenue précoce d'effets indésirables doit conduire le pharmacien à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien. Le pharmacien sensibilise le patient à l'autosurveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.

Si vous oubliez de prendre Xagrid® : Prenez vos gélules dès la constatation de votre oubli. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Avant de conclure cet entretien, il est important de rappeler au patient que les traitements anticancéreux oraux sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et qu'il est important de contacter son pharmacien ou son médecin dès leur survenue.

Par ailleurs, la survenue précoce d'effets indésirables doit conduire le pharmacien à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien. Le pharmacien sensibilise le patient à l'autosurveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.



MODALITÉS D'ADMINISTRATION

CONNAISSEZ-VOUS LE SCHÉMA DE PRISE DE VOTRE TRAITEMENT ?

OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS LES RÈGLES DE PRISE DE VOTRE MÉDICAMENT ?

OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS LA CONDUITE À TENIR EN CAS D'OUBLI ?

OUI ☐ NON ☐

LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ?

OUI ☐ NON ☐

SI OUI, LESQUELLES ?

.....
.....
.....



ENREGISTRER

Pensez à enregistrer le formulaire
dans le dossier de votre patient,
sur votre ordinateur

Abémaciclib VERZENIOS®

Fiche Patient
V2, juin 2022



QU'EST-CE QUE VERZENIOS® ABÉMACICLIB ?

- Une thérapie ciblée utilisée dans le traitement de certains cancers du sein
- Prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en oncologie
- Disponible en pharmacies de ville sur présentation de votre ordonnance



- Trois présentations sont disponibles :
 - Comprimé ovale beige dosé à **50 mg** (inscriptions « Lilly » sur une face et « 50 » sur l'autre face)
 - Comprimé ovale blanc dosé à **100 mg** (inscriptions « Lilly » sur une face et « 100 » sur l'autre face)
 - Comprimé ovale jaune dosé à **150 mg** (inscriptions « Lilly » sur une face et « 150 » sur l'autre face)



- Conservez à température ne dépassant pas 30°C, hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne sortez pas les comprimés du blister pour les mettre dans un pilulier.
- Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Ne jetez pas les conditionnements entamés, merci de les rapporter à votre pharmacien.

COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Quand ?	h..... eth.....	= 2 prises par jour à heure fixe pendant ou en dehors des repas
Comment ?		Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau, chaque jour au même moment de la journée. Ne pas mâcher, ni couper, ni écraser, ni dissoudre.

Vous pouvez vous aider du **carnet de suivi*** et d'un **calendrier** pour repérer les prises.
N'arrêtez jamais ou ne modifiez jamais le rythme de prise de votre traitement sans l'avis de votre médecin.
Cette fiche n'est pas une ordonnance, référez-vous à votre ordonnance la plus récente.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?



- **En cas d'oubli**, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.
- **En cas de vomissement**, ne prenez pas de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET/OU VOTRE ALIMENTATION



Vérifiez avec **votre médecin et votre pharmacien** que les médicaments (prescrits ou non) et/ou autres substances (aliments et plantes, dont **pamplemousse** et **millepertuis**, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) et produits dérivés que vous utilisez sont **compatibles avec votre traitement**. Les molécules qu'ils contiennent, leur dose et leur fréquence de consommation peuvent interagir avec votre traitement et conditionner son efficacité.



- Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement et **pendant au moins 3 semaines après son arrêt**.
Abémaciclib peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux.
- Interrompez l'allaitement durant le traitement.

*Carnet de suivi disponible sur les sites www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr

QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC VERZENIOS® ABÉMACICLIB ?

Comme tous les médicaments, l'abémaciclib peut entraîner des effets indésirables mais il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

Effets indésirables	Prévention
 Chute de cheveux	Utilisez un peigne à larges dents ou une brosse à poils naturels souples. Choisissez un shampoing doux ou fortifiant, rincez vos cheveux à l'eau tiède et séchez-les à l'air libre ou à basse température. Evitez brushings, mises en plis, permanentes et colorations qui fragilisent vos cheveux.
 Démangeaisons	Appliquez des compresses froides sur les zones concernées (ne pas appliquer de lotions alcoolisées). Privilégiez les vêtements en coton amples et légers. Utilisez un gel ou pain dermatologique sans savon. Evitez l'eau chaude. Séchez par tamponnement. Appliquez un agent hydratant (crème ou lait). Coupez vos ongles courts (préférez la lime au coupe-ongles).
 Effets digestifs : diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit	Pensez à bien vous hydrater (2L d'eau par jour) ; buvez plutôt entre les repas. Surveillez votre poids. En cas de diarrhée, privilégiez une alimentation pauvre en fibres (féculents, carotte, banane...). Evitez certains aliments qui peuvent augmenter le transit intestinal (laitages, fruits-légumes crus, céréales, aliments gras, épices). Salez votre alimentation. En cas de nausées/vomissements, fractionnez votre alimentation en plusieurs repas légers et mangez lentement. Evitez les aliments gras, frits et épicés, et ceux dont l'odeur peut déclencher les nausées. Evitez de rester l'estomac vide, cela accentue les nausées. En cas de vomissements, utilisez les médicaments antiémétiques qui vous ont été prescrits.
 Bras ou mollet chaud, douloureux et rouge, associé à un essoufflement	Buvez abondamment, surtout en cas de fortes chaleurs. Pratiquez des activités qui favorisent la circulation sanguine (marche, natation). Au cours d'un long voyage (car, avion, voiture), portez des bas ou chaussettes de contention et marchez quelques minutes à intervalles réguliers. Dans certains cas, un traitement antithrombotique pourra vous être prescrit.
 Risque d'infection	Limitez les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous régulièrement les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Contactez votre médecin en cas de température > 38°C, toux, essoufflement/respiration douloureuse, douleur lors des mictions/urines odorantes, changement de la nature/fréquence des selles (diarrhée, constipation), ou en cas de rougeur, douleur ou suintement autour du cathéter central, de la sonde d'alimentation parentérale ou de la sonde urinaire.)
 Fatigue et vertiges	Privilégiez une alimentation saine. Limitez l'usage de psychostimulants (ex : café, tabac et alcool). Soyez prudent en cas de conduite automobile. Respectez des temps de repos dans la journée en conservant une activité même modérée. Couchez-vous à heure régulière et dormez suffisamment la nuit.



Seuls certains des effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessus. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également poser une question auprès de votre [centre régional de pharmacovigilance](#) ou déclarer tout effet indésirable sur le site : signalement-sante.gouv.fr



Dans tous les cas, pensez à faire pratiquer les examens biologiques prescrits par votre médecin.

QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) ?

- Prenez les médicaments prescrits contre les effets indésirables en respectant les doses.
- Respectez les mesures de prévention.

Contacts utiles :

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Diarrhée persistance
- Signes d'infection (fièvre, toux, frissons, brûlures urinaires...)
- Toux, douleurs thoraciques, difficultés à respirer
- Bras ou mollet chaud, douloureux et rouge, associé à un essoufflement
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant



Remarques :

Acalabrutinib CALQUENCE®		Fiche Professionnels de santé V2, septembre 2023	
MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AAP POST AMM ¹			
- Thérapeutique ciblée : inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), molécule impliquée dans les voies de signalisation du récepteur antigénique des lymphocytes B (BCR) et du récepteur des cytokines - Indication : traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) - en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab chez des patients non précédemment traités - en monothérapie pour des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur <i>D'autres indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour.</i>		ITK Bruton 	
PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹		PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²	
 - Gélule dosée à 100 mg, corps jaune et coiffe bleue, portant l'inscription « ACA 100 mg » - Boîte de 60 gélules		- Prescription hospitalière (liste I) réservée aux spécialistes et services d'hématologie et aux médecins compétents en maladie du sang - Surveillance particulière pendant le traitement - Dispensation en pharmacie de ville 	
Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.			
POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹	<u>Posologie usuelle recommandée</u> : 200 mg/jour, soit 1 gélule de 100 mg matin et soir, en continu. Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. <u>Adaptations possibles</u> selon tolérance (voir § 4.2 RCP)		
	 - IR légère ou modérée : aucun ajustement posologique - IR sévère : administration selon rapport bénéfice/risque (surveillance étroite d'éventuels signes de toxicité)  - IH légère ou modérée : aucun ajustement posologique (surveillance étroite d'éventuels signes de toxicité) - IH sévère : administration non recommandée	Modalités de prise : 2 prises/jour à heure fixe, à 12h d'intervalle, pendant ou en dehors des repas Gélules à avaler entières, sans les ouvrir, mâcher ou mordre En cas d'oubli d'une prise de moins de 3 heures : prendre la dose manquée et poursuivre le traitement habituellement. Le noter dans le carnet de suivi⁴. En cas d'oubli d'une prise de plus de 3 heures : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴. En cas de vomissement : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴.	
SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹			
◆ NFS	⇒	Surveillance régulière et selon clinique.	
◆ Fonction rénale	⇒	Surveillance périodique.	
◆ Fonction cardiaque	⇒	Surveillance clinique : recherche de symptômes de fibrillation auriculaire et de flutter (palpitations, étourdissements, syncope, douleurs thoraciques, dyspnée). Réalisation d'un ECG si médicalement indiqué.	
◆ Dermatologique	⇒	Cancer cutané rapporté : dépistage des malignités secondaires pendant les visites de routine. Recommander au patient une exposition solaire limitée, une photoprotection ainsi qu'une inspection de sa peau pendant et après arrêt du traitement.	
◆ Contraception	⇒	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.	
◆ Grossesse/Allaitement	⇒	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à deux jours après la dernière prise.	
Fiche Professionnels de santé - Acalabrutinib – V2 – Septembre 2023 ©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire			
		BRETAGNE NORMANDIE PAYS DE LA LOIRE	1/2

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 1,3			Voie métabolique principale : CYP3A4 Substrat de la P-gp et de la BCRP
Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse	
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	Toxicité hématologique de l'alabrutinib ; avis spécialiste	
	Inducteurs puissants du CYP3A <i>Millepertuis</i>	↘ Concentration (C°) plasmatique d'acalabrutinib (inefficacité)	
Association déconseillée	Inducteurs puissants du CYP3A <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine</i>	↘ Concentration (C°) plasmatique d'acalabrutinib (inefficacité)	
	Inhibiteurs puissants des CYP3A et P-gp <i>Clarithromycine, kétoconazole, ritonavir</i> <i>Pamplemousse</i>	↗ C° d'acalabrutinib (toxicité). Si utilisation de l'inhibiteur nécessaire à court-terme (ex : anti-infectieux pendant 7 jours), interrompre acalabrutinib	
	Inhibiteurs de pompes à protons (IPP)	↘ Biodisponibilité d'acalabrutinib (absorption pH-dépendante ; inefficacité) Longue durée d'action des IPP → préférer l'utilisation des antiacides et des anti-H2 pour diminuer l'acidité gastrique	
Précaution d'emploi	Antiacides gastriques <i>Carbonate de calcium</i> Antisécrotoires anti-H2 <i>Famotidine</i>	↘ Absorption intestinale d'acalabrutinib (inefficacité) Antiacides : espacer la prise des deux médicaments d'au moins 2h Anti-H2 : prendre acalabrutinib 2h avant (ou 10h après) la prise de l'anti-H2	
	Substrats des CYP3A à MTE <i>Ciclosporine, ergotamine, pimozide</i>	↗ C° substrats du CYP3A (toxicité) → prudence si co-administration	
	Substrats du CYP1A2 <i>Théophylline, caféine</i>	↘ C° substrats du CYP1A2 (inefficacité) → prudence si co-administration	
	Substrats de la BCRP à MTE <i>Méthotrexate</i> Substrats de la MATE1 <i>Metformine</i>	↗ C° substrats de BCRP et MATE1 (toxicité). Substrats de la BCRP à MTE administrés par voie orale : prise au moins 6h avant ou après l'acalabrutinib. Substrats de la MATE1 : surveillance de la tolérance	
	Antithrombotiques	Surveillance de signes d'hémorragie si utilisation concomitante médicalement nécessaire. Warfarine et autres AVK ne doivent pas être coadministrés avec l'acalabrutinib (molécules exclues des essais cliniques)	
	A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)
BCRP protéine de résistance du cancer du sein, P-gp glycoprotéine-P, MTE marge thérapeutique étroite, MATE multidrug and toxic compound extrusion			
 Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre CRPV en cas de question			
GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4			
Toxicité		Prévention et conduite à tenir	
Dermatologique			
Rash	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullissant ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste pour adaptation/suspension du traitement selon sévérité (§ 4.2 du RCP).		
Gastro-intestinale			
Effets digestifs : constipation, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récidives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) . En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (augmentation de 7 selles ou plus/j par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation ; voir § 4.2 du RCP) .		
Hématologique			
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si neutropénie grade ≥ 4 (PNN < 0,5 G/L) de plus de 7 jours, thrombopénie grade 3 (Plaquettes < 50 G/L) avec saignements ou thrombopénie grade 4 (Plaquettes < 25 G/L) . Anémie : surveillances biologique et clinique. Informer le patient sur les symptômes évocateurs (fatigue, pâleur, essoufflement, hématomes...).		
Infections			
Infection des voies aériennes sup, sinusite	Mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). Informer le patient que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (nécessitant un traitement antibiotique, antifongique ou antiviral IV) .		
Musculo-squelettique			
Arthralgie, myalgie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Arthralgie : traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) , Myalgie : traitement symptomatique selon sévérité (usage local ± par voie orale). En cas de courbatures, masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. En cas de contractures/crampes, masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) .		
Vasculaire			
Hématomes, hémorragies ; épistaxis	Risque hémorragique augmenté si co-administration d'un anti-thrombotique. Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Saignement important : avis médical pour prise en charge de l'hémorragie + avis spécialiste pour adaptation du traitement (voir § 4.2 du RCP).		
 D'autres EI peuvent survenir : céphalées, fibrillation auriculaire, syndrome de lyse tumorale... (liste non exhaustive, voir RCP). Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question. Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients			
Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 13/09/2023) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr			
Fiche Professionnels de santé - Acalabrutinib – V2 - Septembre 2023 ©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire			2/2

Acalabrutinib CALQUENCE®

Fiche Patient
V2, septembre 2023



QU'EST CE QUE CALQUENCE® ACALABRUTINIB ?

- Anticancéreux utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique
- Prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en hématologie
- Disponible en pharmacie de ville sur présentation de votre ordonnance



- Gélule dosée à **100 mg**, jaune et bleue, portant l'inscription « ACA 100 mg »



- Conservez à température ne dépassant pas 30°C, hors de la vue et de la portée des enfants.



- Ne sortez pas les gélules de la boîte pour les mettre dans un pilulier.



- Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.

- Ne jetez pas les conditionnements entamés, merci de les rapporter à votre pharmacien.

COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Quand ?	h..... eth.....	= 2 prises par jour à heure fixe (idéalement à 12 heures d'intervalle), pendant ou en dehors des repas
Comment ?		Avalez les gélules entières, avec de l'eau, chaque jour au même moment de la journée. Ne pas mâcher, ni ouvrir, ni couper, ni écraser. Le pamplemousse, jus ou pulpe, doit être évité pendant le traitement.



Vous pouvez vous aider du **carnet de suivi*** et d'un **calendrier** pour repérer les prises.
N'arrêtez jamais ou ne modifiez jamais le rythme de prise de votre traitement sans l'avis de votre médecin.
** Cette fiche n'est pas une ordonnance, référez vous à votre ordonnance la plus récente.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?



- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 3 heures**, prenez la dose manquée et poursuivez le traitement habituellement. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 3 heures**, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.
- **En cas de vomissement**, ne prenez pas de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET/OU VOTRE ALIMENTATION



Vérifiez avec **votre médecin et votre pharmacien** que les médicaments (prescrits ou non) et/ou autres substances (aliments, épices et plantes, dont **pamplemousse** et **millepertuis**, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) et produits dérivés que vous utilisez sont **compatibles avec votre traitement**. Les molécules qu'ils contiennent, leur dose et leur fréquence de consommation peuvent interagir avec votre traitement et conditionner efficacité et survenue d'effets secondaires.



- Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement.
- Interrompez l'allaitement pendant toute la durée de traitement et jusqu'à deux jours après la dernière prise.

*Carnet de suivi disponible sur les sites www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr

QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC CALQUENCE® ACALABRUTINIB ?

Comme tous les médicaments, Acalabrutinib peut entraîner des effets indésirables mais il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

	Effets indésirables	Prévention
	Eruption cutanée	Utilisez un gel ou pain dermatologique sans savon. Évitez l'eau chaude. Séchez par tamponnement. Appliquez un agent hydratant (crème ou lait). Évitez les expositions au soleil, surtout entre 12h et 16h. Portez des vêtements protecteurs, même sous un parasol (réflexion des UVA). Utilisez une protection cutanée d'indice ≥ 50 , à appliquer 30 min avant exposition et à renouveler toutes les 2h.
	Effets digestifs : constipation ou diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit	Surveillez votre poids et pensez à bien vous hydrater (1,5 à 2L d'eau/jour). En cas de constipation , privilégiez une alimentation riche en fibres (<i>son, céréales, pain complet, légumes verts, fruits et fruits secs</i>) et pratiquez une activité physique régulière. En cas de diarrhée , privilégiez une alimentation pauvre en fibres (<i>féculents, carotte, banane...</i>). Évitez certains aliments qui peuvent stimuler le transit intestinal (<i>laitages, fruits-légumes crus, céréales, aliments gras, épices</i>). Nausées/vomissements : utilisez les médicaments antiémétiques qui vous ont été prescrits en systématique au cours des deux premiers cycles, voire au-delà si vous présentez ces symptômes. Fractionnez votre alimentation en plusieurs repas légers et mangez lentement. Évitez les aliments gras, frits et épicés, et ceux dont l'odeur peut déclencher les nausées. Évitez de rester l'estomac vide, cela accentue les nausées. Buvez plutôt entre les repas.
	Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez les contacts avec les personnes ayant une infection. Lavez-vous régulièrement les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Contactez votre médecin en cas de température $> 38^{\circ}\text{C}$, toux, essoufflement/respiration douloureuse, douleur lors des mictions/urines odorantes, changement de la nature/fréquence des selles (diarrhée, constipation), ou en cas de rougeur, douleur ou suintement autour du cathéter central, de la sonde d'alimentation parentérale ou de la sonde urinaire;
	Douleurs articulaires	Pratiquez une activité physique régulière et adaptée (marche, natation). Aidez-vous d'une canne pour soulager les articulations. Évitez les mouvements répétitifs et les efforts physiques importants.
	Douleurs musculaires	Pensez à bien vous hydrater avant, pendant et après un effort. Pratiquez une activité physique régulière et adaptée ; chauffez-vous au préalable.
	Saignements inhabituels, hématomes	Utilisez une brosse à dent souple ; évitez l'utilisation d'un thermomètre rectal. Ne prenez ni aspirine, ni anti-inflammatoire (ex : ibuprofène), ni produits de phytothérapie (pouvant favoriser les saignements) sans avis médical : demandez l'avis d'un professionnel de santé. En cas de survenue d'un bleu, appliquez un objet froid (poche de froid ou sac de glace), voire une crème ou un gel adapté (notamment à base d'arnica) si la peau n'est pas lésée.
	Fatigue	Privilégiez une alimentation saine. Limitez l'usage de psychostimulants (ex : café, tabac et alcool). Soyez prudent en cas de conduite automobile. Respectez des temps de repos dans la journée en conservant une activité même modérée. Couchez-vous à heure régulière et dormez suffisamment la nuit.
	Seuls certains des effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessus. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également poser une question auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou déclarer tout effet indésirable sur le site : signalement-sante-gouv-fr	



Dans tous les cas, pensez à faire pratiquer les examens biologiques prescrits par votre médecin.

QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) ?

- Prenez les médicaments prescrits contre les effets indésirables en respectant les doses.
- Respectez les mesures de prévention.

Contacts utiles :

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Signes d'infection (fièvre, toux, frissons, difficulté respiratoire, douleur à la miction)
- Saignements, selles noires, crachats comportant du sang
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant



Remarques :

Annexe n°7 : Support spécifique Tagrisso® pour entretien initial – Assurance Maladie



**OSIMERTINIB**

Tagrisso®

**Consultez les fiches INCa**
Cliquez ici pour visualiser.



PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE ENTRETIEN INITIAL



Objectifs de l'entretien :

- Recueillir les informations générales sur le patient.
- Connaître son ressenti par rapport à son traitement.
- Lui présenter le schéma et les règles de prise.

DATE DE L'ENTRETIEN

NOM/PRÉNOM DU PHARMACIEN

Il est important d'évoquer avec le patient dès l'entretien initial le schéma thérapeutique, les règles de prise de ces traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli, notamment en cas d'initiation de traitement.

Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à sa connaissance de sa maladie, son acceptation...

NOM

PRÉNOM

ÂGE

POIDS/TAILLE (IMC)

N° DE SÉCURITÉ SOCIALE

RÉGIME D'AFFILIATION

ADRESSE

NOM DU OU DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX ORAUX PRESCRITS

AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX AU LONG COURS





AUTRES MÉDICAMENTS/PRODUITS CONSOMMÉS PAR LE PATIENT

HABITUDES DE VIE (ALIMENTATION, ALCOOL, TABAC, ACTIVITÉ PHYSIQUE, SPORT DE CONTACT, ACTIVITÉ MANUELLE, DÉPLACEMENT, VOYAGE...)

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES

IDENTIFICATION DES SITUATIONS NÉCESSITANT ASSISTANCE (DIFFICULTÉS MOTRICES, COGNITIVES, SENSORIELLES, SOCIALES)

COORDONNÉES DU MÉDECIN TRAITANT ET DU SERVICE D'ONCOLOGIE

INFORMATION REÇUE CONCERNANT L'OFFRE DE SOIN : SUPPORTS ÉVENTUELS, DISPOSITIF D'ANNONCE DE LA MALADIE, ÉCHANGES AVEC UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ, RÉSEAU RÉGIONAL OU TERRITORIAL DE CANCÉROLOGIE, ÉTABLISSEMENT RÉALISANT LES SOINS...





APPROPRIATION DU TRAITEMENT PAR ANTICANCÉREUX ORAL ET OBSERVANCE

COMMENT PERCEVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?
(CONNAISSANCE DU TRAITEMENT, COMPRÉHENSION...) ?

.....

.....

.....

QUEL EST VOTRE RESENTI PAR RAPPORT À SA VOIE D'ADMINISTRATION (CERTAINS PATIENTS SE SENTENT ISOLÉS VOIRE MÊME ABANDONNÉS CAR L'ENCADREMENT N'EST PAS LE MÊME QUE DANS LE CADRE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE INTRAVEINEUSE) ?

.....

.....

.....

VOTRE MÉDECIN TRAITANT EST-IL INFORMÉ QUE VOUS ÊTES SOUS
ANTICANCÉREUX ORAL ?

OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE (L'EFFICACITÉ
DU TRAITEMENT DÉPEND EN GRANDE PARTIE DE LA CAPACITÉ DU
PATIENT À BIEN LE SUIVRE) ?

OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE DE CES
TRAITEMENTS ?

OUI ☐ NON ☐

Le pharmacien doit rappeler au patient que **l'automédication n'est pas recommandée** du fait des interactions médicamenteuses potentielles, et que **l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire** avant tout nouveau traitement, qu'il soit soumis à prescription ou non.

Le pharmacien informe également le patient sur les contre-indications, qu'elles soient alimentaires, vaccinales ou médicamenteuses. La connaissance des habitudes alimentaires du patient et de ses comportements de santé (caractéristiques de son régime alimentaire, utilisation de compléments alimentaires, aromathérapie, prise de médicaments dispensés sans ordonnance, etc.) aidera également le pharmacien à prodiguer un conseil adapté.



BON À SAVOIR

Consultez la fiche INCa correspondant
à l'anticancéreux oral, quand elle existe
[Cliquez ici pour en savoir plus](#)



MODALITÉS D'ADMINISTRATION

► Le schéma thérapeutique

Il est dépendant de chaque traitement et de chaque patient. **Le pharmacien remettra au patient un plan de posologie** avec si nécessaire l'indication des différents cycles, les moments de prise, les arrêts de traitements.

Il contactera le service d'oncologie (prescripteur) pour obtenir des précisions sur le/les traitements et les schémas thérapeutiques.

La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

► Les règles de prise et de conservation

Rappeler qu'il est important de **ne pas ouvrir les gélules**, de **ne pas écraser, mâcher, sucer ou couper les comprimés et de toujours se laver les mains** après avoir touché ces médicaments.

Il faut **conserver ces traitements dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants**.

De plus, il est **préférable de ne pas les mettre dans un pilulier** notamment avec d'autres médicaments mais de **les garder dans leur emballage d'origine**.

► Les règles de prise et de conservation

TAGRISSO® peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché.

Si vous oubliez de prendre TAGRISSO® ou si vous devez arrêter la prise anticipée, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Si vous oubliez de prendre TAGRISSO® ou si vous devez arrêter la prise anticipée, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Il faut conserver ces traitements dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants.

De plus, il est **préférable de ne pas les mettre dans un pilulier** notamment avec d'autres médicaments mais de **les garder dans leur emballage d'origine**.

De plus, il est **préférable de ne pas les mettre dans un pilulier** notamment avec d'autres médicaments mais de **les garder dans leur emballage d'origine**.

De plus, il est **préférable de ne pas les mettre dans un pilulier** notamment avec d'autres médicaments mais de **les garder dans leur emballage d'origine**.

► La conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage des médicaments

La conduite à tenir en cas d'oubli est **dépendante de chaque molécule**.

En cas d'oubli, ne prenez pas de TAGRISSO® ou ne prenez pas de TAGRISSO® avant d'avoir consulté votre médecin ou votre pharmacien. Si vous oubliez de prendre TAGRISSO® ou si vous devez arrêter la prise anticipée, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Xagrid®, Prenez vos gélules dès constatation de votre oubli. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Avant de conclure cet entretien, il est important de rappeler au patient que les traitements anticancéreux oraux sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et qu'il est important de contacter son pharmacien ou son médecin dès leur survenue.

Par ailleurs, la survenue précoce d'effets indésirables doit conduire le pharmacien à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien. Le pharmacien sensibilise le patient à l'autosurveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.

Par ailleurs, la survenue précoce d'effets indésirables doit conduire le pharmacien à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien. Le pharmacien sensibilise le patient à l'autosurveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.

Par ailleurs, la survenue précoce d'effets indésirables doit conduire le pharmacien à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien. Le pharmacien sensibilise le patient à l'autosurveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.



MODALITÉS D'ADMINISTRATION

CONNAISSEZ-VOUS LE SCHÉMA DE PRISE DE VOTRE TRAITEMENT ?

OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS LES RÈGLES DE PRISE DE VOTRE MÉDICAMENT ?

OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS LA CONDUITE À TENIR EN CAS D'OUBLI ?

OUI ☐ NON ☐

LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ?

OUI ☐ NON ☐

SI OUI, LESQUELLES ?

.....
.....
.....



ENREGISTRER

Pensez à enregistrer le formulaire
dans le dossier de votre patient,
sur votre ordinateur

Osimertinib TAGRISSO®

Fiche Patient
V2, décembre 2021



QU'EST-CE QUE TAGRISSO® OSIMERTINIB ?

- Anticancéreux utilisé dans le traitement de certains types de cancer du poumon
- Prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en cancérologie ou en oncologie médicale
- Disponible en pharmacies de ville sur présentation de votre ordonnance



Deux présentations sont disponibles :

- comprimé rond de couleur beige, dosé à **40 mg**, portant l'inscription « AZ 40 » sur une face
- comprimé ovale de couleur beige, dosé à **80 mg**, portant l'inscription « AZ 80 » sur une face



- Conservez à température ne dépassant pas 25°C, hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne sortez pas les comprimés des boîtes pour les mettre dans un pilulier.
- Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Ne jetez pas les boîtes entamées, merci de les rapporter à votre pharmacien.

COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

A remplir avec l'aide
d'un professionnel
de santé**

Renseigné avec

.....
.....
selon l'ordonnance
du/...../.....

Dose par jour	 mg = cp à mg
Quand ?	h..... = 1 prise par jour pendant ou en dehors des repas
Comment ?	Avalez le comprimé avec de l'eau, chaque jour au même moment de la journée. <i>Si vous n'arrivez pas à avaler le comprimé, vous pouvez le mélanger avec 50 ml d'eau plate (non gazeuse). Mettez le comprimé dans l'eau, sans l'écraser, remuez jusqu'à ce qu'il se soit dispersé en très petites particules ; buvez immédiatement puis rincez le verre avec de l'eau plate et buvez-le.</i> Ne pas mâcher, ni couper, ni écraser, ni dissoudre.

Vous pouvez vous aider du **cahier de suivi*** et d'un **calendrier** pour repérer les prises.

N'arrêtez jamais ou ne modifiez jamais le rythme de prise de votre traitement sans l'avis de votre médecin.

** Cette fiche n'est pas une ordonnance, référez-vous à votre ordonnance la plus récente.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures**, prenez la dose manquée et poursuivez le traitement habituellement. Pensez à le noter dans votre cahier de suivi*.
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures**, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre cahier de suivi*.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET/OU VOTRE ALIMENTATION



Vérifiez avec **votre médecin et votre pharmacien** que les médicaments (prescrits ou non) et/ou autres substances (aliments et plantes, dont **pamplemousse** et **millepertuis**, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) que vous utilisez sont compatibles avec votre traitement. Des interactions peuvent influencer sur l'efficacité de votre traitement ou la survenue d'effets indésirables.



- Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement **et jusqu'à 2 mois après la dernière prise** pour les **femmes** et **jusqu'à 4 mois après la dernière prise** pour les **hommes**.
- Interrompez l'allaitement durant le traitement.

*Carnet de suivi disponible sur les sites www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr

Fiche Patient - Osimertinib - V2 - Décembre 2021
©OMÉDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

omedit

BRETAGNE
NORMANDIE
PAYS DE LA LOIRE

1/2

QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC TAGRISSO® OSIMERTINIB?

Comme tous les médicaments, Osimertinib peut entraîner des effets indésirables mais il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

	Effets indésirables	Prévention
	Rougeur de la peau, acné, démangeaisons, sécheresse cutanée	Utilisez un savon doux sans parfum et un agent hydratant (<i>crème ou lait</i>). Evitez l'eau chaude. Séchez par tamponnement. Evitez les expositions au soleil et protégez-vous le cas échéant (<i>vêtements protecteurs, chapeau, écran solaire indice ≥ 50</i>). Alertez votre médecin en cas de troubles cutanés.
	Atteinte du pourtour de l'ongle	Lavez-vous régulièrement les mains à l'eau savonneuse ; séchez par tamponnement. Ne vous rongez pas les ongles. Limitez les produits de manucure. En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, prévenez votre médecin.
	Diarrhée	Pensez à bien vous hydrater : au moins 2L d'eau par jour. Privilégiez une alimentation pauvre en fibres (<i>féculents, carotte, banane...</i>). Evitez certains aliments qui peuvent augmenter le transit intestinal (<i>café, boissons glacées, laitages, alcool, fruits-légumes crus, céréales, aliments gras, épices...</i>). Buvez plutôt entre les repas. Surveillez régulièrement votre poids.
	Inflammation de la bouche	Ayez une bonne hygiène bucco-dentaire (<i>brosse à dents souple, dentifrice non mentholé non abrasif</i>). Veillez à hydrater vos lèvres (<i>demandez conseil à votre pharmacien, en particulier si vous êtes traité par oxygénothérapie</i>), à entretenir la stimulation salivaire (<i>glacçons, chewing-gums...</i>), à pratiquer des bains de bouche au bicarbonate de sodium 4 à 6 fois/j. Favorisez une alimentation fractionnée. Privilégiez les liquides et aliments mixés. Evitez l'alcool, le café, le tabac et les aliments pouvant être irritants.
	Saignements de nez	Pendant toute la durée du saignement, penchez la tête en avant et mouchez vous jusqu'à évacuation des caillots. Exercez une légère pression sur vos narines pendant 10 min. Des produits hémostatiques peuvent être utilisés pour réduire le temps de compression (ex : mèches à appliquer après 2 à 3 min de compression et à laisser en place 30 min).



Seuls certains des effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessus. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également poser une question auprès de votre [centre régional de pharmacovigilance](#) ou déclarer tout effet indésirable sur le site : signalement-sante.gouv.fr



Dans tous les cas, pensez à faire pratiquer les examens biologiques prescrits par votre médecin.

QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) ?

- Prenez les médicaments prescrits contre les effets indésirables en respectant les doses
- Respectez les mesures de prévention

Contacts utiles :

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Difficultés à respirer, toux, fièvre
- Palpitations
- Douleur oculaire, œil rouge, vision trouble
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant



Remarques :

Bibliographie

1. Épidémiologie et prévention [en ligne]. Villejuif : Gustave Roussy ; [consulté le 12/03/2023]. Disponible : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/epidemiologie-et-prevention>
2. Papon S. et Beaumel C. Bilan démographique 2018 [en ligne]. Montrouge : Insee (Institut National De La Statistique Et Des Études Économiques ; 2019 [consulté le 07/02/2023]. Disponible : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3692693#consulter>
3. Estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, en Europe et dans le monde [en ligne]. Jouy-en-Josas : Réseau NACRe ; 2019 [consulté le 31/01/2023]. Disponible : <https://www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Estimations-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-Europe-Monde#2>
4. Les cancers les plus fréquents [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2022 [consulté le 12/03/2023]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents>
5. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [en ligne]. Saint-Maurice : Santé Publique France ; 2019 [consulté le 14/04/2023]. 337 p. Disponible : <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj6LLU-6j-AhUTU6QEHEs-CKQQFn0ECBQQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.santepubliquefrance.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F190597%2F2335082&usg=AOvVaw1beocKyEPU7f4OXv1 ErO3>
6. Le cancer en chiffres (France et monde) [en ligne]. Villejuif : Fondation ARC Pour La Recherche Sur Le Cancer ; 2022 [consulté le 29/10/2022]. Disponible : <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
7. Estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, en Europe et dans le monde [en ligne]. Jouy-en-Josas : Réseau NACRe ; 2019 [consulté le 31/01/2023]. Disponible : <https://www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Estimations-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-Europe-Monde#2>
8. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [en ligne]. Saint-Maurice : Santé Publique France ; 2019 [consulté le 14/04/2023]. 338 p. Disponible : <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj6LLU-6j-AhUTU6QEHEs-CKQQFn0ECBQQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.santepubliquefrance.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F190597%2F2335082&usg=AOvVaw1beocKyEPU7f4OXv1 ErO3>

9. Le cancer en chiffres (France et monde) [en ligne]. Villejuif : Fondation ARC Pour La Recherche Sur Le Cancer ; 2022 [consulté le 29/10/2022]. Disponible : <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
10. Chambre implantable [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer [consulté le 31/01/2023]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chambre-implantable>
11. Port-à-cath : tout savoir sur la chambre implantable ! [en ligne]. Rueil Malmaison : Balafres ; 2020 [consulté le 05/02/2023]. Disponible : <https://balafres.fr/port-a-cath-tout-savoir-chambre-implantable/>
12. La chimiothérapie orale du cancer en 2014 [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2015 [consulté le 14/04/2023]. 3 p. Disponible : https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F139220%2F1725139%2Ffile%2FLa_chimioth%25C3%25A9rapie_orale_du_cancer_en_2014.pdf&psig=AOvVaw32HhWTirT3v7KDrd-fX9xf&ust=1681559023508000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKEwiv87HTpan-AhXXmicCHal2AmkQr4kDegUIARCeAQ
13. La chimiothérapie orale pour traiter le cancer [en ligne]. Paris : Roche ; 2022 [consulté le 29/10/2022]. Disponible : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitement-chimiotherapie/chimiotherapie-orale.html>
14. Arce C. Cancer : la chimiothérapie orale est-elle aussi efficace que celle par intraveineuse ? [en ligne]. Nanterre : PourquoiDocteur ; 2019 [consulté le 03/02/2023]. Disponible : <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/28138-Cancer-chimiotherapie-orale-est-elle-efficace-intraveineuse>
15. Deschepper L. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie [en ligne]. 17 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Rouen : 2014 [consulté le 08/03/2023]. Disponible : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062306/document>
16. Brech R. Le développement des anticancéreux oraux [en ligne]. Lyon : Maela ; 2020 [consulté le 31/01/2023]. Disponible : <https://www.maela.fr/2018/10/08/suivi-patient-chimiotherapie-orale/>
17. Haute Autorité de Santé. Commission de Transparence – Avis 21 juin 2006. Paris : HAS ; 2006 [consulté le 25/04/2023]. Disponible : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032608.pdf>
18. Deschepper L. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie [en ligne]. 23 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Rouen : 2014 [consulté le 08/03/2023]. Disponible : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062306/document>

19. OMÉDIT Centre - Val de Loire. Avantages et inconvénients de la chimiothérapie anticancéreuse orale [en ligne]. Tours : OMÉDIT Centre-Val de Loire ; 2015 [consulté le 31/01/2023]. Disponible : http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES_web_gen_web/co/4-Avantages_et_Inconvenients_de_la_chimiotherapie_orale.html
20. France. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 2 mai 2022 modifiant l'arrêté du 30 novembre 2020 relatif à l'expérimentation de suivi à domicile des patients sous anticancéreux oraux. JORF du 14 mai 2022, p.6. Disponible : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/therapies_orales_arrete_et_cdc_modifies_jo_140522.pdf
21. La chimiothérapie orale pour traiter le cancer [en ligne]. Paris : Roche ; 2022 [consulté le 29/10/2022]. Disponible : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitement-chimiotherapie/chimiotherapie-orale.html>
22. Qualité de la prise en charge des patients traités par chimiothérapie orale [en ligne]. Paris : Ministère de la Santé et de la Prévention ; 2021 [consulté le 30/01/2023]. Disponible : https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/article/qualite-de-la-prise-en-charge-des-patients-traites-par-chimiotherapie-orale?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000fa7a0633c4be1022c70ff0d23153392d6608486303eacd85875fd43cfd786c1e0899829e0f1430005cc1d1494a95d87da1a0bd97fb87622bf0521a5894166204a218def2908a2a6a87701b53c352d4b214fafb8c0c350ff8
23. Qualité de la prise en charge des patients traités par chimiothérapie orale [en ligne]. Paris : Ministère de la Santé et de la Prévention ; 2021 [consulté le 30/01/2023]. Disponible : https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/article/qualite-de-la-prise-en-charge-des-patients-traites-par-chimiotherapie-orale?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000fa7a0633c4be1022c70ff0d23153392d6608486303eacd85875fd43cfd786c1e0899829e0f1430005cc1d1494a95d87da1a0bd97fb87622bf0521a5894166204a218def2908a2a6a87701b53c352d4b214fafb8c0c350ff8
24. France. Ministère des solidarités et de la santé. Avis relatif à l'avenant n°21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officines et l'assurance maladie. JORF n°0238 du 30 septembre 2020. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=gq4mgKIDmIA76mvhXxbqoR9sxkf29LAN38Dzui9ZSI=>
25. Anticancéreux oraux : accompagnement pharmaceutique [en ligne]. Paris : Oncorif ; 2021 [consulté le 30/01/2023]. Disponible : <https://www.oncorif.fr/professionnels/accompagnement-pharmaceutique/>
26. Classification ATC [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer [consulté le 14/04/2023]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Aides/Classification-ATC-Anatomical-Therapeutic-Chemical>

27. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale [en ligne]. Paris : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie ; 2022 [consulté le 15/07/2023]. Disponible : https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale#text_189578
28. Synthèse des consignes et aide à la facturation [en ligne]. Paris : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie ; 2022 [consulté le 15/07/2023]. Disponible : <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/consignes-aide-facturation#:~:text=La%20prestation%20est%20facturée%20en,70%20%25%20pour%20les%20autres%20thèmes>
29. Historique de la chimiothérapie [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 08/03/2023]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/>
30. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 – État des lieux et enjeux [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2016 [consulté le 24/04/2023]. Disponible : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiB5b2N18T-AhW1caQEHW-NDlwQFnoECBUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F161178%2F2059222%2Ffile%2FLes-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf&usg=AOvVaw1HSBhRmplT4OvyEC8bG8B1
31. Deschepper L. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie [en ligne]. 20 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Rouen : 2014 [consulté le 08/03/2023]. Disponible : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062306/document>
32. Faure S. Anti-cancéreux cytotoxiques [en ligne]. Angers ; 2017 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/670651/mod_resource/content/1/cytotoxiques_papier.pdf
33. Faure S. Anti-cancéreux cytotoxiques [en ligne]. Angers ; 2017 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/670651/mod_resource/content/1/cytotoxiques_papier.pdf
34. Faure S. Anti-cancéreux cytotoxiques [en ligne]. Angers ; 2017 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/670651/mod_resource/content/1/cytotoxiques_papier.pdf
35. Faure S. Anti-cancéreux cytotoxiques [en ligne]. Angers ; 2017 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/670651/mod_resource/content/1/cytotoxiques_papier.pdf

36. Verschaere A. Différence entre mitose et méiose [en ligne]. Je Retiens ; 2021 [consulté le 16/04/2023]. Disponible : <https://jeretiens.net/difference-entre-mitose-et-meiose/?cn-reloaded=1>
37. L'hormonothérapie [en ligne]. Bruxelles : Fondation Contre Le Cancer [consulté le 15/08/2022]. Disponible : <https://www.cancer.be/les-cancers/jeunes-et-cancer/les-traitements/lhormonotherapie>
38. Hormonothérapie [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer [consulté le 15/08/2022]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/H/hormonotherapie>
39. Qu'est-ce-que l'hormonothérapie ? [en ligne]. Villejuif : Fondation ARC Pour La Recherche Sur Le Cancer ; 2018 [consulté le 06/03/2023]. Disponible : <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-que-hormonotherapie>
40. Comprendre les différents types de cancer du sein [en ligne]. Paris : Roche ; 2021 [consulté le 25/09/2022]. Disponible : <https://www.roche.fr/fr/pharma/cancer/cancer-sein/types-de-cancer-du-sein.html>
41. Tschofen E. Hormonothérapie dans le cancer du sein : création d'un outil d'information permettant d'optimiser la délivrance à l'officine [en ligne]. 40 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Dijon : 2018 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj6lKG507D-AhWGVqQEHQk4BmcQFnoECAwQAQ&url=https%3A%2F%2Fnuxeo.u-bourgogne.fr%2Fnxexo%2Fsite%2Fesupversions%2Ff1a1ea5d-83fb-4e90-b74f-1b62363d23f5&usg=AOvVaw0AKi NI5wRfdEovYroylp1>
42. Anti-œstrogènes [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National du Cancer [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-oestrogenes>
43. Tschofen E. Hormonothérapie dans le cancer du sein : création d'un outil d'information permettant d'optimiser la délivrance à l'officine [en ligne]. 40 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Dijon : 2018 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj6lKG507D-AhWGVqQEHQk4BmcQFnoECAwQAQ&url=https%3A%2F%2Fnuxeo.u-bourgogne.fr%2Fnxexo%2Fsite%2Fesupversions%2Ff1a1ea5d-83fb-4e90-b74f-1b62363d23f5&usg=AOvVaw0AKi NI5wRfdEovYroylp1>
44. Lainé P. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration [en ligne]. 28 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Nancy : 2015 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732750/document>

45. Rakotondrahaso V. Identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans le cancer de la prostate [en ligne]. 25 f. Thèse d'exercice : Biologie-Santé : Montpellier : 2019 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : <https://theses.hal.science/tel-02464850/document>

46. Les anti-androgènes [en ligne]. Bordeaux : Collège National de Pharmacologie Médicale ; 2022 [consulté le 18/04/2023]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/les-anti-androgenes>

47. Rakotondrahaso V. Identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans le cancer de la prostate [en ligne]. 29 f. Thèse d'exercice : Biologie-Santé : Montpellier : 2019 [consulté le 24/04/2023]. Disponible : <https://theses.hal.science/tel-02464850/document>

48. Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J et al. The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer : a critical analysis of the literature. European Urology [en ligne]. 2011 août [consulté le 24/04/2023] ; 60(2) : 270-278. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283811004131> <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0302283811004131-gr1.jpg>

49. Lainé P. Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration [en ligne]. 55 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Nancy : 2015 [consulté le 24/04/2023]. Disponible : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732750/document>

50. Fiche aide professionnel de santé – Estramustine Estracyt® [en ligne]. Isle : SILPC ; 2016 [consulté le 23/04/2023]. Disponible : https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/fiches-medicaments/lim/files/estramustine_estracyt_ps.pdf

51. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / États des lieux et enjeux [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2016 [consulté le 27/06/2023]. Disponible : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiQg9OkucDAhU_UqQEhBZhAR0QFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F161178%2F2059222%2Ffile%2FLes-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf&usq=AOvVaw1HSBhRmPlT4OvyEC8bG8B1

52. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 31/10/2022]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegg.fr/therapies-ciblees/>

53. Tschofen E. Hormonothérapie dans le cancer du sein : création d'un outil d'information permettant d'optimiser la délivrance à l'officine [en ligne]. 36 f. Thèse d'exercice : Pharmacie : Dijon : 2018 [consulté le 17/04/2023]. Disponible : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj6lKG507D-AhWGVqQEhQk4BmcQFnoECAwQAQ&url=https%3A%2F%2Fnuxeo.u-bourgogne.fr%2Fnxexo%2Fsite%2Fesupversions%2Ff1a1ea5d-83fb-4e90-b74f-1b62363d23f5&usq=AOvVaw0AKi_NI5wRfdEovYroylp1

54. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 31/10/2022]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>
55. Roy M-J. Nouvelles molécules utilisées en traitement métastatique du cancer du sein [en ligne]. Québec : CHU de Québec ; 2014 [consulté le 10/06/2023]. Disponible : https://www.agora-inscription.ca/documents/5/files/Marie-Julie_Roy_nouvellesmoléculesencancerdusein.pdf
56. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 31/10/2022]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>
57. Clou E, Luque Y. Angiogenèse et néphrotoxicité des anti-angiogéniques. Néphrologie & Thérapeutique [en ligne]. 2022 février [consulté le 10/06/2023] ; 18(1) : 1-6. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769725521005307>
58. Tahri A. Intégrations des inhibiteurs de cycline dépendantes kinases CDK 4/6 dans le traitement de mBC ER+/HER- [en ligne]. Marrakech ; 2019 [consulté le 10/06/2023]. Disponible : <https://slideplayer.fr/slide/15749084/>
59. Coussy F et al. Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé. Bulletin du cancer [en ligne]. 2021 septembre [consulté le 10/06/2023] ; 108(9) : 842-854. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455121002034>
60. Tahri A. Intégrations des inhibiteurs de cycline dépendantes kinases CDK 4/6 dans le traitement de mBC ER+/HER- [en ligne]. Marrakech ; 2019 [consulté le 10/06/2023]. Disponible : <https://slideplayer.fr/slide/15749084/>
61. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? [en ligne]. Paris : Service Oncologie Hôpital Européen Georges Pompidou ; [consulté le 31/10/2022]. Disponible : <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>
62. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / États des lieux et enjeux [en ligne]. Boulogne-Billancourt : Institut National Du Cancer ; 2016 [consulté le 27/06/2023]. Disponible : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiQg9OkucDAhU_UqQEhBZhAR0QFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F161178%2F2059222%2Ffile%2FLes-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf&usq=AOvVaw1HSBhRmpIT4OvyEC8bG8B1

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ... MAZZOCCHI Caroline

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21600207

N° Thèse : 80

Nom et Prénom : Mazzocchi Caroline

Sujet : Chimiothérapies orales et thérapies ciblées, comment améliorer la prise en charge des
patients à l'officine : mise en place de suivis personnalisés dans une pharmacie de Tours

Tours, le : 17/10/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :





Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



MAZZOCCHI Caroline	N° 80
TITRE DE LA THÈSE Chimiothérapies orales et thérapies ciblées, comment améliorer la prise en charge des patients à l'officine : mise en place de suivis personnalisés dans une pharmacie de Tours	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Le cancer désigne un groupe de maladies très différentes, cataloguées selon l'origine des cellules cancéreuses. Entre 1990 et 2018, les deux indicateurs les plus importants en termes de fréquence de cancers, à savoir, l'incidence et la mortalité, ont drastiquement évolué tout comme la stratégie thérapeutique propre à chaque cancer. Stratégie thérapeutique, qui, par ailleurs, devient progressivement propre à chaque patient. Dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients, au cours des dernières années, les chimiothérapies orales se sont fortement développées. Dans un premier temps, le marché français a vu apparaître les chimiothérapies conventionnelles très toxiques, puis les hormonothérapies pour les cancers hormonodépendants, et enfin les thérapies ciblées pourvoyeuses d'effets indésirables moindres. En ce sens, la voie orale est devenue un atout non négligeable dans la prise en charge des cancers. Face à ces changements, l'accompagnement des patients adultes sous anticancéreux oraux se révèle indispensable pour une efficacité optimale de ces traitements, c'est là que le pharmacien d'officine prend toute sa place. Dans ma thèse, j'ai voulu traiter de la mise en place d'accompagnements pharmaceutiques à l'officine dans la pharmacie mutualiste de Tours Nord et de la faisabilité à le réaliser au quotidien.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Cancer, chimiothérapie, anticancéreux, voie orale, chimiothérapie conventionnelle, hormonothérapie, thérapies ciblées, accompagnement pharmaceutique <u>JURY</u> PRÉSIDENT : . Pr ALLOUCHI Hassan, Professeur d'université – Faculté de Pharmacie, Tours MEMBRES : Dr GLEVAREC Gaëlle, Maître de conférence – Faculté de Pharmacie, Tours Dr DELDICQUE Yannick, Pharmacie d'officine – Pharmacie Mutualiste, Tours Nord Dr BOURGUEIL Julie, Pharmacien hospitalier – CHRU, Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE.. 17 octobre 2023 – Faculté de Pharmacie, Université de Tours	