

N° de thèse :

THESE

Présentée

À la Faculté de Pharmacie

De Dijon

Pour l'obtention du Diplôme d'État

De Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le

Par

AIMENE ép. PESCHET Nariméne

30 octobre 1980 à Oran (ALGERIE)

Accompagnement à l'officine et adhésion des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) en oncologie

JURY : M BELON Jean-Paul Président de la thèse

M GUERRIAUD Mathieu Directeur de thèse

M BOULIN Mathieu

Mme PAHON Sabine Membre invité

N° de thèse :

THESE

Présentée

À la Faculté de Pharmacie

De Dijon

Pour l'obtention du Diplôme d'État

De Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le

Par

AIMENE ép. PESCHET Nariméne

30 octobre 1980 à Oran (ALGERIE)

Accompagnement à l'officine et adhésion des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) en oncologie

JURY : M BELON Jean-Paul Président de la thèse

M GUERRIAUD Mathieu Directeur de thèse

M BOULIN Mathieu

Mme PAHON Sabine Membre invité



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie
ANNEE 2016-2017
Vice-Doyen : M. Yves ARTUR

Professeurs

ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie
LESNIEWSKA Éric	Biophysique
MARIE Christine	Pharmacognosie
OFFER Anne-Claire	Physiologie
TESSIER Anne	Physiopathologie, génétique
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	

PU-PH

KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc	Physiologie
BELON Jean-Paul	Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOUI Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BETELLI Laetitia	Chimie analytique
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématiques
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, radio pharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
GUERRIAUD Mathieu	Droit pharmaceutique et de la santé, pharmacovigilance
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
SEIGNEURIC Renaud	Biophysique
TABUTIAUX Agnès	Droit et Economie de la Santé
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu	Pharmacie clinique
FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
LIRUSSI Frédéric	Toxicologie, toxicovigilance
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique
SCHMITT Antonin	Pharmacologie, Pharmacocinétique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire

CRANSAC Amélie

Bactériologie

Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent

MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves

SOLARI Marie-Alexandra



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Remerciements

A Monsieur le Professeur émérite, Jean-Paul BELON, Président de jury,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,

Recevez ici mes vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur, Mathieu GUERRIAUD, Directeur de thèse,

*Pour sa disponibilité et pour m'avoir encadrée tout au long de la conception de ma
thèse,*

Veillez trouver ici toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur, Sabine PAHON, Membre de ce jury,

Pour sa disponibilité tout au long de mon stage de validation de 6^{ème} année de pharmacie,

Je vous en remercie vivement.

A Monsieur le Docteur, Mathieu BOULIN, Membre de ce jury,

Pour avoir accepté de prendre part au jury,

Veillez recevoir mes remerciements.

Remerciements

*A ma moitié, partenaire de vie Emmanuel,
Qui a contribué grandement au bon déroulement de mon cursus universitaire,
Reçois ici mon Amour inconditionnel.*

*A mes deux amours de filles Emma et Emilie,
Qui m'ont apportée la force et le courage pour atteindre mon but,*

*A mes Parents,
Qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mon parcours universitaire,
Acceptez toute ma reconnaissance.*

*A ma famille et belle famille,
Qui ont toujours cru en moi,
Je vous en remercie.*

*A Maryse et Fanny,
Pour tous les bons moments passés avec vous.*

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

1 Table des matières

Introduction.....	18
1 Physiologie du cancer.....	19
1.1 « La place des ITK dans la lutte contre le cancer ».....	19
1.1.1 Physiopathologie générale du cancer.....	19
1.1.1.1 Cycle cellulaire (des cellules saines).....	19
1.1.1.1.1 L'interphase.....	19
1.1.1.1.2 Mitose (M).....	20
1.1.1.2 Régulation du cycle cellulaire.....	23
1.1.1.2.1 Régulation moléculaire du cycle cellulaire.....	23
1.1.1.2.1.1 Les points de contrôles du cycle cellulaire.....	25
1.1.1.2.1.2 La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR.....	28
1.1.1.3 L'apoptose.....	31
1.1.1.3.1 La voie intrinsèque.....	33
1.1.1.3.2 La voie extrinsèque.....	34
1.2 Caractéristique d'une cellule tumorale.....	37
1.2.1 Cancérogénèse.....	37
1.2.1.1 L'initiation.....	37
1.2.1.2 La promotion.....	38
1.2.1.3 La progression.....	38
1.2.2 Angiogenèse ou Néo-angiogenèse.....	39
1.2.3 Les gènes impliqués dans le développement tumoral.....	41
1.2.3.1 Les oncogènes.....	42
1.2.3.2 Les gènes suppresseurs de tumeurs.....	45
1.2.3.2.1 Mécanisme d'action.....	45
1.2.3.2.2 Altérations des anti-oncogènes.....	46
1.2.4 Les facteurs de risque impliquant la pathologie cancéreuse.....	47
1.2.4.1 Les facteurs environnementaux.....	48
1.2.4.1.1 Tabac :.....	48
1.2.4.1.2 Alcool.....	49
1.2.4.1.3 Alimentation.....	51
1.2.4.1.3.1 Le surpoids /obésité.....	51

1.2.4.1.3.2	L'activité physique/sédentarité.....	53
1.2.4.1.4	Agents chimiques et physiques.....	54
1.2.4.2	Les facteurs infectieux.....	55
1.2.4.3	Les facteurs professionnels	56
1.2.4.4	Les facteurs iatrogènes.....	56
1.2.4.5	Les facteurs génétiques.....	57
2	La thérapeutique ciblée anti cancéreuse à l'officine	58
2.1	Les fondements de la thérapie ciblée	58
2.2	ITK, nouvelle génération de thérapie ciblée	58
2.2.1	Mécanisme d'action	59
2.2.1.1	Les récepteurs de tyrosines kinases	60
2.2.1.2	Activation des protéines kinases.....	62
2.2.1.3	Les cibles membranaires	63
2.2.1.3.1	Les récepteurs à facteurs de croissance c-Kit (et PDGF).....	64
2.2.1.3.2	Les récepteurs à facteurs de croissance HER (et EGFR).....	65
2.2.1.3.3	Les récepteurs à facteurs de croissance VEGF (VEGF/VEGFR).....	66
2.2.1.3.4	Les récepteurs à tyrosine kinase JAK	67
2.2.2	Les monographies simplifiées des inhibiteurs de tyrosine kinase	69
2.2.2.1	Les indications et les posologies/mode d'emploi [extrait du RCP]	69
2.2.2.1.1	Vandétanib Caprelsa®	70
2.2.2.1.2	Afatinib Giotrif®	70
2.2.2.1.3	Imatinib Glivec®	71
2.2.2.1.4	Ponatinib Iclusig®	72
2.2.2.1.5	Axitinib Inlyta®	73
2.2.2.1.6	Gefitinib Iressa®	73
2.2.2.1.7	Ruxolitinib Jakavi®	74
2.2.2.1.8	Sorafénib Nexavar®	75
2.2.2.1.9	Dasatinib Sprycel®	75
2.2.2.1.10	Régorafénib Stivarga®	76
2.2.2.1.11	Sunitinib Sutent®	77
2.2.2.1.12	Erlotinib Tarceva®	78
2.2.2.1.13	Nilotinib Tasigna®	79
2.2.2.1.14	Lapatinib Tyverb®	80
2.2.2.1.15	Pazopanib Votrient®	80

2.2.2.1.16	Crizotinib Xalkori®	81
2.2.2.1.17	Vemurafénib Zelboraf®	82
2.2.2.2	Les effets indésirables de classe.....	83
2.2.2.3	Les interactions médicamenteuses de classe.....	85
2.3	Exemple d'étude en oncohématologie	87
2.3.1	<i>Méthodes</i>	87
2.3.2	Résultats	87
2.3.3	Discussion	88
2.3.4	Conclusion de l'étude	89
2.4	« Accompagnement personnalisé à l'officine »	90
2.4.1	Généralités sur l'accompagnement et l'adhésion thérapeutique :.....	90
2.4.1.1	Définition de l'adhésion thérapeutique	90
2.4.1.2	Notion de la non adhésion thérapeutique	90
2.4.1.3	Définition de l'accompagnement thérapeutique.....	90
2.4.1.4	Caractéristiques propres au patient atteint du cancer	91
2.4.2	Conception d'un plan d'accompagnement personnalisé chez un patient sous ITK en oncologie	92
2.4.2.1	Contexte actuel de l'accompagnement officinal.....	92
2.4.2.2	Un focus sur « le réseau Oncolie »	93
2.4.2.3	L'outil d'accompagnement personnalisé des patients sous ITK en oncologie, sa conception et sa validation	95
2.4.2.3.1	Intérêt de la conception d'un outil d'accompagnement	95
2.4.2.3.2	Conception de l'outil d'accompagnement	95
2.4.2.3.2.1	Objectif de l'outil d'accompagnement.....	95
2.4.2.3.2.2	Description de l'outil avec ses différentes parties	95
2.4.2.3.3	Validation de l'outil d'accompagnement	99
2.4.2.3.3.1	Matériels et méthodes	100
2.4.2.3.3.2	Résultats	101
2.4.2.3.3.3	Discussion	108
3	Conclusion	111
4	Annexes	112
5	Bibliographie	160

Liste des abréviations

Abl : Abelson murine leukemia viral oncogene homolog
ADN : Acide désoxyribonucléique
AGPI : Acides gras polyinsaturés
Akt : Protéines kinases B
ALK : Anaplastic lymphoma kinase
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APC : adenomatous polyposis coli
ARF : ADP-ribosylation factor
Atm : Ataxia telangiectasia mutated
ATP : Adénosine triphosphate
Atr : Atm-and Rad3-related
Bax : protéine Bcl-2–associated X
Bcl : lymphome à cellules B
Bcr : Breakpoint cluster region
b-FGF : basic fibroblast growth factor
Bid : BH3 Interacting Domain Death Agonist
BRAF : protéine B-Raf sérine/thréonine kinase
BRCA1 et BRCA2 : Breast Cancer
CAD : Caspases Activated DNase
CAK : CDK-activating kinase
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules
CCR : Carcinome Cellulaire Rénale
Cdk : Kinases cycline-dépendantes ou cyclin-dependent kinases
CHC : Carcinomes hépatocellulaires non résécables
CHK1 : Serine/threonine-specific protein kinase
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CKI : Cdk inhibitor
CSF-1R : récepteur du colony stimulating factor
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
DISC : Death-Inducing Signaling Complex
DD : Death domain
DDR1 et DDR2 : récepteurs des domaines discotrine
EGF : Epidermal Growth Factor
EPO : Erythropoïétine
FADD : Fas Associated Death Domain
FasL : Fas Ligand

FIP1L1-PDGFR α : Flip1-like 1- platelet-derived growth factor receptor
FLIP : Flice-inhibitory-proteins
FLT3 : Fms-like tyrosine kinase 3 (récepteur à tyrosine kinase)
G0 : Phase de quiescence
G1 : 1er intervalle du cycle cellulaire
G2 : 2ème intervalle du cycle cellulaire
GIST : Gastro-intestinal stromal factor
GST : Gènes suppresseurs de tumeurs
GTPase : Guanosine-triphosphatase
HER : Human Epidermal Growth Factor
IAPs : Inhibitor of Apoptosis Proteins
ICAD : Inhibitor of Caspase Activated DNase
IGF : Insulin growth factor
IMC : Indice de masse corporelle
INK4a : locus sur le gène codant pour la protéine P16
IP3 : Inositol triphosphate
ITK : Inhibiteurs de tyrosine kinase
JAK : Janus Kinases
Kras : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KIT : Récepteurs du facteur de croissance des cellules souches
LAL : Leucémie aigüe lymphoblastique
LCE : leucémie chronique à éosinophiles
LMC : Leucémie myéloïde chronique
M : Phase de mitose
MapKinases : Mitogen Activated Protein Kinase
MME : membrane mitochondriale externe
MPF : Mitosis promoting factor
MPT : Pores de transition de perméabilité de la mitochondrie ou Mitochondrial
MLH1 : MutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2 (E. coli)
MRCC : cancer du rein avancés/métastatiques
MSH2 : MutS protein homolog 2
mTOR : Mammalian target of rapamycin
myc : séquences (myc) d'ADN associés à un rétrovirus initialement isolé d'un virus myélocytomatose aviaire
NF 1 et NF 2 : neurofibromatose
NRas : Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
PDGF : Platelet derived Growth Factor
PDGFR : Récepteurs du facteur de croissance dérivés des plaquettes
PKC : Phosphatidylinositol-dependent-kinases
PIP2 : Phosphatidylinositol 3,4 biphosphate

PI3K : phospho-inositol-3-kinase
PKB : Protéines kinases B
PIGF : Placenta Growth Factor
Pnet : tumeur neuroendocrine du pancréas
PNNS : Programme National Nutrition Santé
PTB : Phosphotyrosine-Binding domain
PTEN : Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10
P16 : protéine suppresseuse de tumeur
P21 : cyclin-dependent kinase inhibitor 1 ou CDK-interacting protein 1
P53 : protéine 53 (facteur de transcription)
Rb : La protéine du rétinoblastome
RCC : cancer rénal avancé
RET : encode a receptor tyrosine kinase
ROS-1 : c-ros : Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase
RTK : Récepteurs associés à une activité tyrosine kinase
S : Phase de réplication
SCF : Stem cell factor ou ligand de c-KIT
SHE : syndrome hyper éosinophilie
SH2 : Src Homology domain 2
SH3 : Src Homology domain 3
SMD : Syndrome myélodysplasiques
SMP : syndromes myéloprolifératifs
SPF : S phase promoting factor
STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription
STS : sarcome avancé des tissus mous
TGFβ : Transforming growth factor β
TSC2 : Tuberous sclerosis complex 2
VADS : Voies aérodigestives supérieures
VEGFR : Récepteur des facteurs de croissance des endothéliums vasculaires ou Vascular endothelial growth factor receptor
VHL : von Hippel-Lindau (maladie engendrée par mutation du gène VHL)
WT1 : Wilms tumor protein

Liste des figures

Figure 1 : les phases du cycle cellulaire.....	20
Figure 2 : la mitose au sein du cycle cellulaire	22
Figure 3 : Succession des complexes cdk/cyclines au cours du cycle cellulaire.....	24
Figure 4 : les points de contrôles du cycle cellulaire	26
Figure 5 : Mode de fonctionnement des deux points de contrôles	28
Figure 6 : les différents complexes protéiques impliqués dans la voie de signalisation mTOR.....	31
Figure 7 : Régulation de la prolifération cellulaire.....	32
Figure 8 : voies intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose	36
Figure 9 : les étapes de la cancérogénèse	38
Figure 10 : Angiogenèse ou Néo-angiogenèse	41
Figure 11 : Les six mécanismes fondamentaux d'oncogenèse	42
Figure 12 : les équivalences de verres d'alcool avec 10 gr d'alcool	49
Figure 13 : « la moyenne par département des concentrations en radons dans l'air des habitations (en Bq/m3) ».....	54
Figure 14 : les différentes cibles des thérapies ciblées en oncologie	59
Figure 15 : Schéma simplifié du mécanisme d'action des ITK	60
Figure 16 : mécanisme d'activation des tyrosines kinases	61
Figure 17 : les cibles membranaires d'intérêt en oncologie	63
Figure 18 : voie de signalisation Jak/STAT induite par les cytokines.	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : les sous groupes de la famille Bcl2.....	34
Tableau 2 : les oncogènes et les conséquences de leurs altérations	44
Tableau 3 : les anti- oncogènes et les conséquences de leurs altérations (4).....	46
Tableau 4 : catégories des produits cancérigènes	48
Tableau 5 : les virus impliqués dans certains cancers.....	55
Tableau 6 : exemples de toxiques en métallurgie, réparation automobile et dans la santé.....	56
Tableau 7 : les niveaux de surexpression des récepteurs HER dans certains cancers (42)	66
Tableau 8 : les effets indésirables les plus souvent rencontrés (de 2ème catégorie)	84
Tableau 9 : Les interactions médicamenteuses de classe	86
Tableau 10 : Description de l’outil d’accompagnement	97

Introduction

En France, le cancer est la 1^{ère} cause de mortalité chez l'homme (33% des décès) et la 2^{ème} chez la femme (24% des décès) après les pathologies cardiovasculaires et de ce fait le « Cancer » est un problème majeur de santé publique (1)

Le taux d'incidence sur le plan national est en net augmentation avec 355 000 nouveaux cas répertoriés en 2012 contre 170 000 en 1980 (+ 90%) ; cela s'explique par l'augmentation et le vieillissement de la population, ainsi que les moyens mis à disposition pour améliorer les dépistages et les diagnostics médicaux.

Bien que l'incidence des cancers soit en augmentation, le taux de mortalité est en baisse avec un cas de guérison sur 2 constaté en fin 2015 (2)

Actuellement, les thérapeutiques anti cancéreuses contribuent, en plus de la baisse de la mortalité, à l'amélioration de la survie des patients, avec l'utilisation de molécules de plus en plus efficaces et spécifiques et cela depuis l'essor d'une nouvelle génération de thérapie dite « ciblée » (comparativement aux thérapies dites conventionnelles).

Cependant, ces thérapies ciblées, bien qu'avantageuses, présentent des effets indésirables importants. En conséquence, il serait nécessaire que les patients traités par ces molécules aient une prise en charge globale et précoce afin d'obtenir une adhésion thérapeutique optimale.

Dans ce mémoire, le choix a été fait d'étudier un panel de dix-sept molécules d'ITK délivrées en officine (la liste de molécules de cette classe thérapeutique est nécessairement non exhaustive du fait d'une croissance rapide de cette classe).

Ainsi, ce travail se compose selon le plan suivant :

- Une première partie du mémoire est consacrée aux rappels de physiologie du cancer et aux caractéristiques des cellules tumorales,
- Une deuxième partie comprend un premier chapitre se rapportant à la description des ITK délivrés en officine puis un second chapitre consacré à l'accompagnement personnalisé à l'officine des patients cancéreux traités par ITK.

1 Physiologie du cancer

1.1 « La place des ITK dans la lutte contre le cancer »

Pour une meilleure compréhension de l'iatrogénie inhérente aux thérapeutiques anti-cancéreuse (plus spécifiquement celle des ITK), il est nécessaire d'aborder la connaissance de la physiologie du cycle cellulaire concernant les cellules saines est donc nécessaire.

1.1.1 Physiopathologie générale du cancer

La cellule est l'unité structurelle et fonctionnelle fondamentale de l'être humain, la plus petite unité vivante capable de se reproduire en toute autonomie. L'ensemble des événements intervenant dans le fonctionnement du cycle cellulaire est contrôlé et régulé par de nombreux gènes.

L'équilibre et le contrôle de cette « machinerie » est donc essentiel pour le bon fonctionnement cellulaire.

1.1.1.1 Cycle cellulaire (*des cellules saines*)

Au cours de sa vie, une cellule est capable de se reproduire à l'identique par division cellulaire. Cette dernière est toujours précédée par une étape primordiale qui est celle de la duplication du matériel génétique en l'occurrence l'ADN (3)

Un cycle cellulaire typique dure environ 24 heures et comporte 4 phases (phase **G1**/phase **S**/phase **G2/M** pour mitose), les trois premières phases constituent :

1.1.1.1.1 L'interphase

Correspondant plutôt à une phase de croissance cellulaire, elle même divisée en 3 étapes distinctes :

- La **phase G1** (environ 12 heures) : G comme « gap » en anglais, qui veut dire intervalle, cette phase est une phase de croissance optimale avec une exploitation des capacités apportées par tous les organites repartis dans le cytoplasme.
- La **phase S** (environ 8 heures) : « S » comme synthèse, c'est à dire synthèse de l'ADN et plus précisément la duplication, aussi bien de l'ADN que des centrioles du centrosome.

- La **phase G2** (environ 3 heures) : avec une cellule contenant une double quantité d'ADN, est annonciateur de la fin de la duplication et l'entrée de la cellule en mitose

C'est la **phase G1** qui conditionne la durée du cycle cellulaire, tandis que pour les autres phases, la durée est plutôt constante.

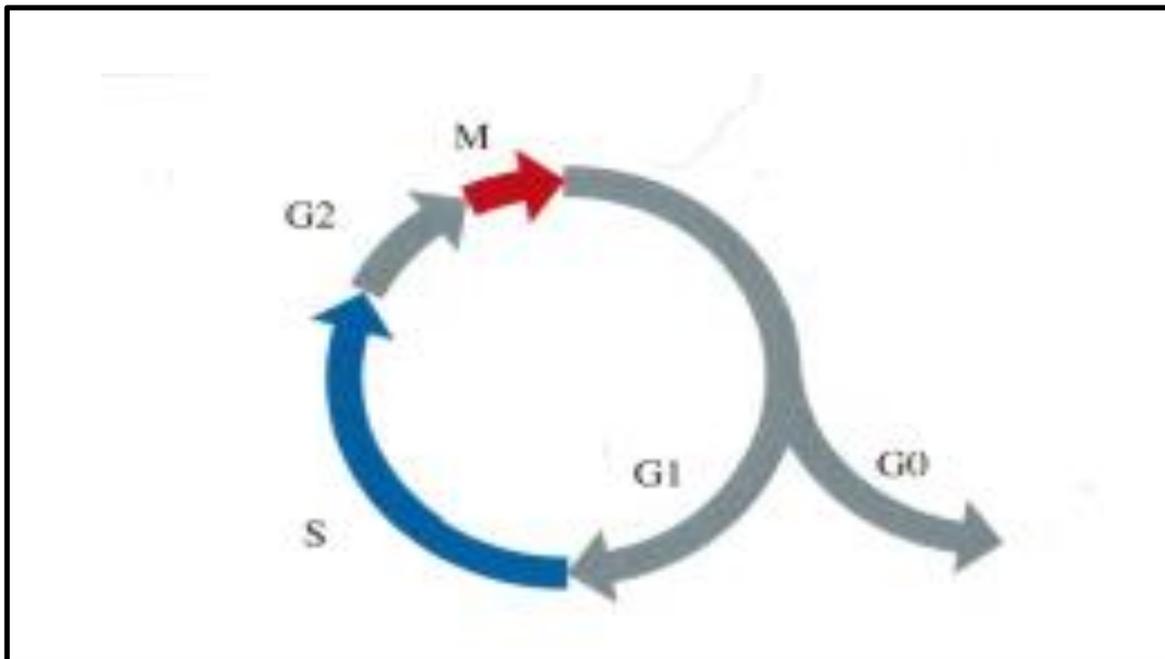


Figure 1 : les phases du cycle cellulaire(3)

La différenciation cellulaire signifie une spécialisation des cellules avec l'attribution de structures particulières. En règle générale, il existe une « antinomie » (*contradictions entre deux propositions de significations opposées* (4)) entre la différenciation et la prolifération : une cellule différenciée ne se divise plus. Cette cellule est dite quiescente, c'est à dire qu'elle est sortie du cycle cellulaire et est donc en **phase G0**, cette sortie se fait généralement en **phase G1**, bien que certaines cellules le font en **phase G2**.

Après la duplication de l'ADN en phase G2, la cellule entre en :

1.1.1.1.2 Mitose (M) : (3)

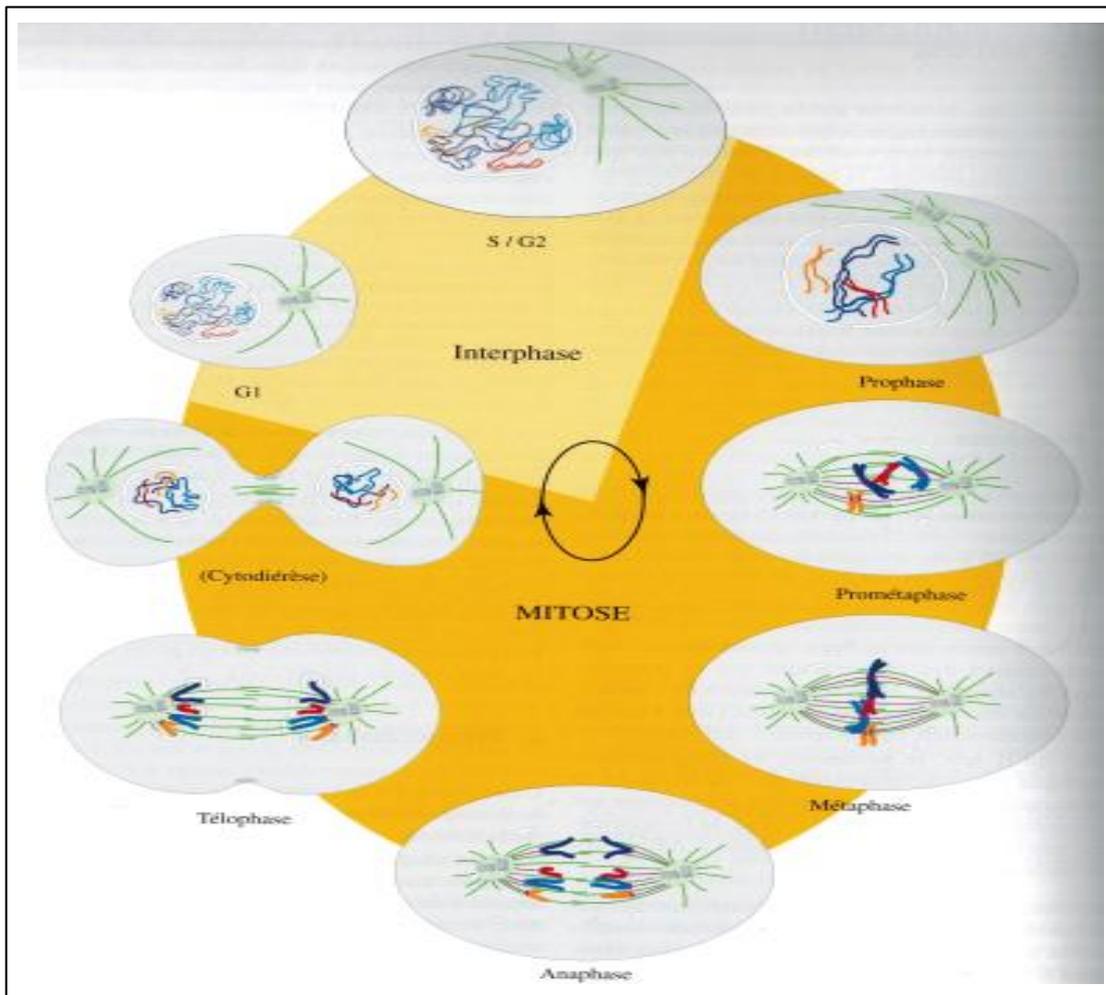
C'est la période du cycle cellulaire marquée par l'individualisation visible des chromosomes, bien qu'elle soit un phénomène continu, la mitose est composée de 5 étapes :

- **Prophase** : caractérisée par la condensation lente et progressive (20 à 30 min) de la chromatine en chromosomes, induisant ainsi l'inaccessibilité de l'ADN et une transcription qui se retrouve ralentie. Le fuseau mitotique se met en place.
- **Pro-métaphase** : phase plutôt courte (5 à 10 min) avec une rupture de l'enveloppe nucléaire, qui se disperse dans le cytoplasme sous forme de microtubules. Le fuseau mitotique entre en contact avec les chromosomes, qui entament des mouvements complexes le long du fuseau vers les pôles jusqu'à l'alignement médian.
- **Métaphase** : désignée aussi sous le terme plaque métaphasique ou plaque équatoriale, correspondant à l'arrêt des mouvements des chromosomes, et leur rassemblement à la même distance des deux pôles.
 Contrairement aux phases précédentes, la métaphase est plutôt lente (20 à 30 min).
- **Anaphase** : phase rapide (en quelques minutes), qui débute par le clivage des centromères, suivie de l'ascension polaire des chromosomes sous forme de deux chromatides indépendantes, dont chacune d'entre elle migre vers un pôle opposé par raccourcissement des microtubules. Cette phase aboutira à la séparation de deux lots identiques de chromatides, contenant chacun la totalité du matériel génétique, ce qui traduit la caractéristique de conservation du nombre de chromosomes cellulaires lors d'une mitose.
- **Télophase** : cette dernière phase dure environ 20 à 30 minutes. Les deux lots de chromosomes fils arrivent aux pôles du fuseau mitotique et commencent le processus de décondensation, suivi de la reconstitution des enveloppes nucléaires et de la réapparition des nucléoles, qui signe le retour vers la forme décondensée de la chromatine.

Au cours de ce processus, il y a un phénomène de division du cytoplasme appelé **cytodiérèse**, caractérisé par une invagination du cytoplasme au niveau du plan équatorial du fuseau mitotique, ce sillon de division est dû à la présence d'un anneau contractile d'actine/myosine qui entraîne une réduction du diamètre de contact entre les deux futures cellules filles.

La cytodiérèse implique également la répartition aléatoire des organites cellulaires dont la multiplication s'est faite avant la mitose.

Figure 2 : la mitose au sein du cycle cellulaire (3)



1.1.1.2 Régulation du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire induit la génération d'une cellule génétiquement identique à la cellule progénitrice. Sa régulation et son contrôle sont régis par un ensemble de mécanismes, mettant en jeu de nombreux éléments moléculaires (3)

1.1.1.2.1 Régulation moléculaire du cycle cellulaire

Au cours du cycle cellulaire, un certain nombre d'éléments moléculaires interviennent dans le déclenchement de la mitose : c'est le facteur MPF (Mitosis Promoting Factor). Ce facteur est un hétérodimère, formé de sous unité catalytique portant le nom de Cdk1 associé à une sous unité régulatrice du nom de cycline B. Il possède une propriété de phosphorylation appelée autrement « activité kinase », dont les substrats sont : (5)

- Les histones H1, responsables de la condensation de la chromatine,
- Les lamines, responsables du maintien de l'enveloppe nucléaire.

Les complexes cdk/cyclines responsables de la régulation du cycle cellulaire, sont formés de :

- Cdk (cyclin dependant kinase) : sont des protéines kinases responsables de la phosphorylation d'autres protéines, leur concentration cytoplasmique est variable tout au long du cycle cellulaire, leur activité ne se manifeste que par leur association avec des cyclines et par la reconnaissance de substrats par le dit complexe. Actuellement, elles sont au nombre de six chez l'homme.
- Les cyclines : sont des protéines, qui s'associent avec les cdk et dont la concentration cytoplasmique est également variable au cours du cycle cellulaire. La cycline B contribue au complexe MPF de l'enclenchement de la mitose. L'activité des cdk est directement proportionnelle à la concentration de cycline [3]
- Tout au long du cycle cellulaire, il y a une succession de complexes cdk/cyclines, dont chacun correspond à une étape du cycle (voir **Figure.3**).

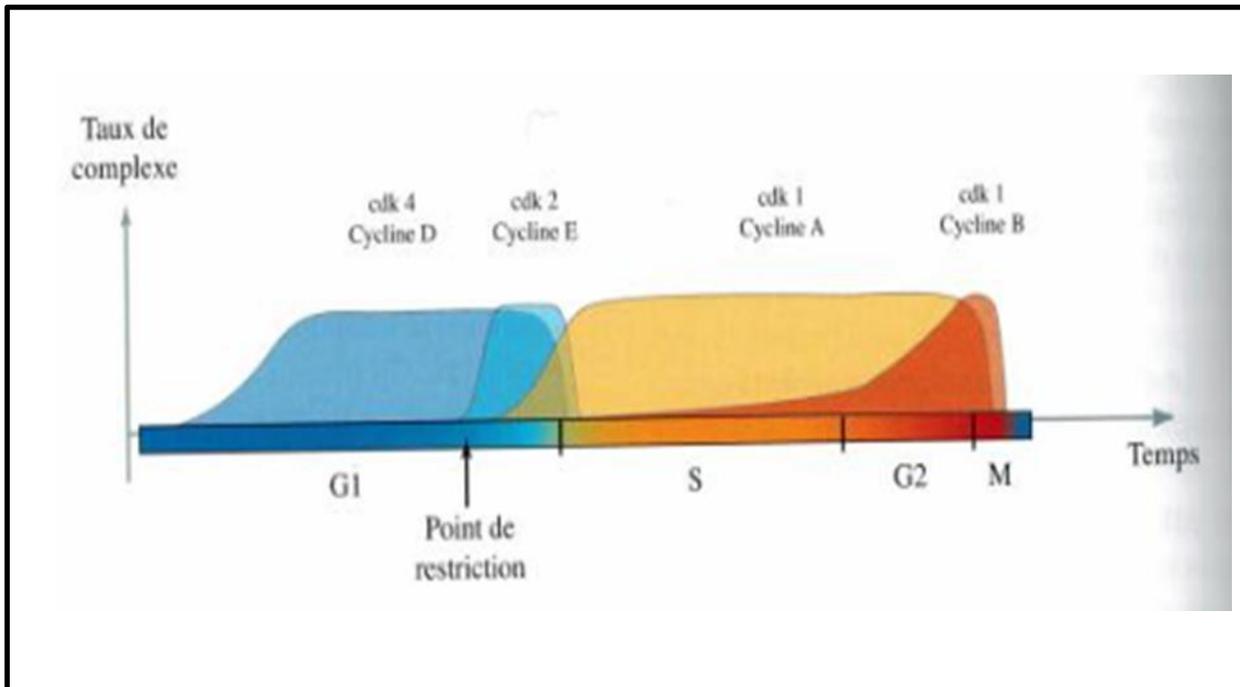


Figure 3 : Succession des complexes cdk/cyclines au cours du cycle cellulaire (3)

Les principaux complexes actifs participants au cycle cellulaire, sont :

(Dans l'ordre chronologique du cycle et correspondant à une phase donnée)

- Cdk4/cyclineD → phase G1,
- Cdk2/cyclineE → point de restriction G1/S
- Cdk1/cycline A → phase S,
- Cdk1/cycline B → point de contrôle G2/M.

L'activation de chaque complexe cdk/cycline, étant induite par le complexe précédent dans le cycle.

Cette cascade de complexes actifs est régulée principalement par les cyclines, porteuses d'une boîte de dégradation (dégradation box) à leurs extrémités N terminales et reconnaissables par le système ubiquitine/protéasome.

La régulation de la prolifération cellulaire repose sur l'activité optimale des complexes cdk/cyclines et plus particulièrement celles des deux complexes : cdk4/cycline D et cdk2/cycline E, portant le nom de SPF (S phase promoting factor), cependant, lors d'un cancer, les cellules tumorales sont caractérisées par une prolifération anarchique, donc une meilleure compréhension de ces complexes et de leurs rôles dans la régulation du cycle cellulaire est nécessaire.

Le système SPF contrôle l'entrée en phase S par l'intervention de la protéine Rb, protéine responsable du rétinoblastome (une tumeur oculaire congénitale rare) et produit de l'expression du gène Rb, gène qualifié de suppresseur tumoral.

La mutation de ce gène est responsable de l'apparition de tumeurs entre autre dans le cancer du sein, prostate, poumons et autres. Sinon, dans son état natif, la protéine Rb s'associe à un facteur de transcription (E2F), formant ainsi un complexe, qui va se fixer sur l'ADN, entraînant sa compactation et ainsi son inaccessibilité à la transcription et donc une inhibition de la prolifération cellulaire.

Par contre en présence du complexe cdk4/cycline D, il y a phosphorylation de la protéine Rb qui ne peut plus former de complexe avec le facteur de transcription et là il y a action du complexe cdk2/cycline E (2ème complexe SPF) et du facteur de la transcription E2F, induisant ainsi la transcription de l'ADN.

Le complexe cdk4/cycline D est également sous le contrôle de la protéine P53 et P21 qui appartiennent tous deux à la famille des inhibiteurs ou CKI et qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle du cycle cellulaire.

La protéine P53 est également un suppresseur de tumeurs, son action et sa concentration sont proportionnelle aux nombres de lésions dans l'ADN, elle bloque le cycle cellulaire en se fixant sur les cdk et empêchant ainsi leur association avec les cyclines correspondantes.

Néanmoins, lorsque les lésions de l'ADN sont beaucoup plus étendues, la protéine P53 induit alors l'apoptose (la mort cellulaire programmée ou suicide cellulaire).

1.1.1.2.1.1 Les points de contrôles du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est jalonné par un point de restriction en phase G1 et de plusieurs points de contrôles au niveau des différentes phases du cycle cellulaire, nous pouvons citer : (3) (voir figure 4)

- Le point de **contrôle G1/S**, qui serait lié à la présence d'une altération dans l'ADN, dans ce cas-là, le cycle s'interrompt.
- Un point de **contrôle en fin de phase S**, qui semble lié à la présence ou à l'absence d'altération d'ADN non répliqué.
- Le point de **contrôle G2/M**, qui paraît être lié à la présence ou à l'absence d'altération de l'ADN répliqué.
- Le point de contrôle **métaphase/anaphase**, qui est justifié par la bonne réalisation de l'attachement des chromosomes sur la plaque équatoriale.

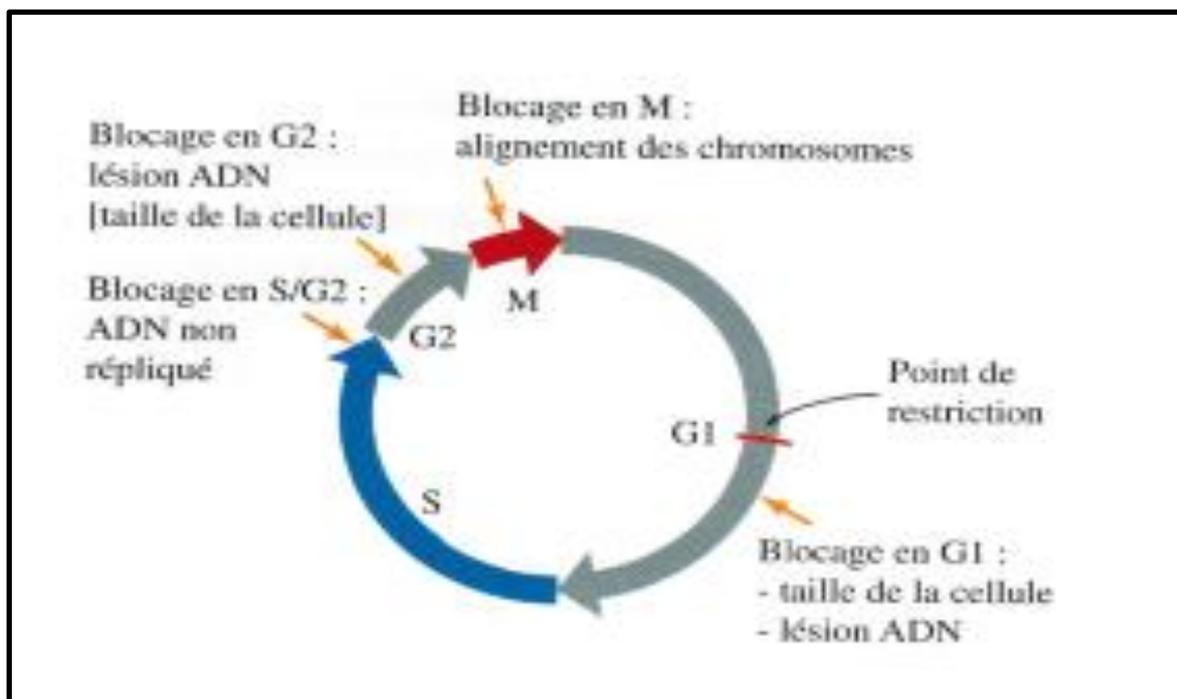


Figure 4 : les points de contrôles du cycle cellulaire (3)

Le point de restriction en **phase G1**, consiste soit à faire entrer la cellule en **phase S** ou en **phase G0 (phase de quiescence)**, cela dépendra respectivement de la présence ou de l'absence de facteurs de croissance (EGF, PDGF par exemple).

Les points de contrôle cellulaire sont activés par un système senseurs qui détecte l'ADN endommagé ou des anomalies cellulaires. Ces lésions d'ADN vont activées la synthèse d'une protéine kinase codée par le gène ATM, responsable de l'ataxie-télangiectasie, cette kinase intervient surtout lors des ruptures des deux brins d'ADN.

Il peut y avoir une autre protéine kinase apparentée, ATR, celle-ci intervient lors de réplication incomplète de l'ADN ou d'une irradiation par les UV.

ATM et ATR appartiennent à un complexe pluri protéique capable de s'unir à la chromatine contenant l'ADN endommagé. Une fois liées, l'ATM et l'ATR peuvent induire la phosphorylation d'un nombre important de protéines impliquées dans les points de contrôles du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN (5)

La cascade de phosphorylation des protéines induite par la complexe pluri protéique ATM-ATR, intervient surtout au niveau des deux points de contrôles G1/S et G2/M :

- Au niveau de la transition G1/S : les dommages de l'ADN entraînent la synthèse de protéines, vont bloquer le complexe cycline-Cdk contrôlant le cycle cellulaire, Par exemple, lorsque des cellules sont exposées à des radiations ionisantes en G1, elles vont bloquer la phosphorylation des substrats clés et l'entrée en phase S sera impossible. L'ATM intervient aussi au niveau de ce point de transition par la phosphorylation et l'activation d'une autre kinase du nom de Chk2, entraînant à son tour la phosphorylation d'un facteur de transcription P53, qui conduit à la transcription et la traduction du gène P21 puis l'inhibition de Cdk.
- Au niveau de la transition G2/M : lorsque la cellule s'apprête à entrer en mitose et subit des rayonnements UV, la protéine kinase ATR est activée et la cellule est bloquée en G2. Cette protéine va activer à son tour une kinase Chk1 du point de contrôle, qui provoque la phosphorylation de Cdc 25 (phosphatase) au niveau du résidu sérine particulier, faisant de la Cdc 25 la cible d'une protéine adaptatrice spéciale. Leur union au niveau du cytoplasme induit l'inhibition de l'activité phosphatase de la Cdc25, ne pouvant plus re-migrer vers le noyau. La phosphatase Cdc25 possède un rôle essentiel dans la transition G2/M en éliminant les groupements phosphates inhibiteurs de Cdk1, donc son absence induirait l'inactivité de la Cdk et le maintien de la cellule en G2.

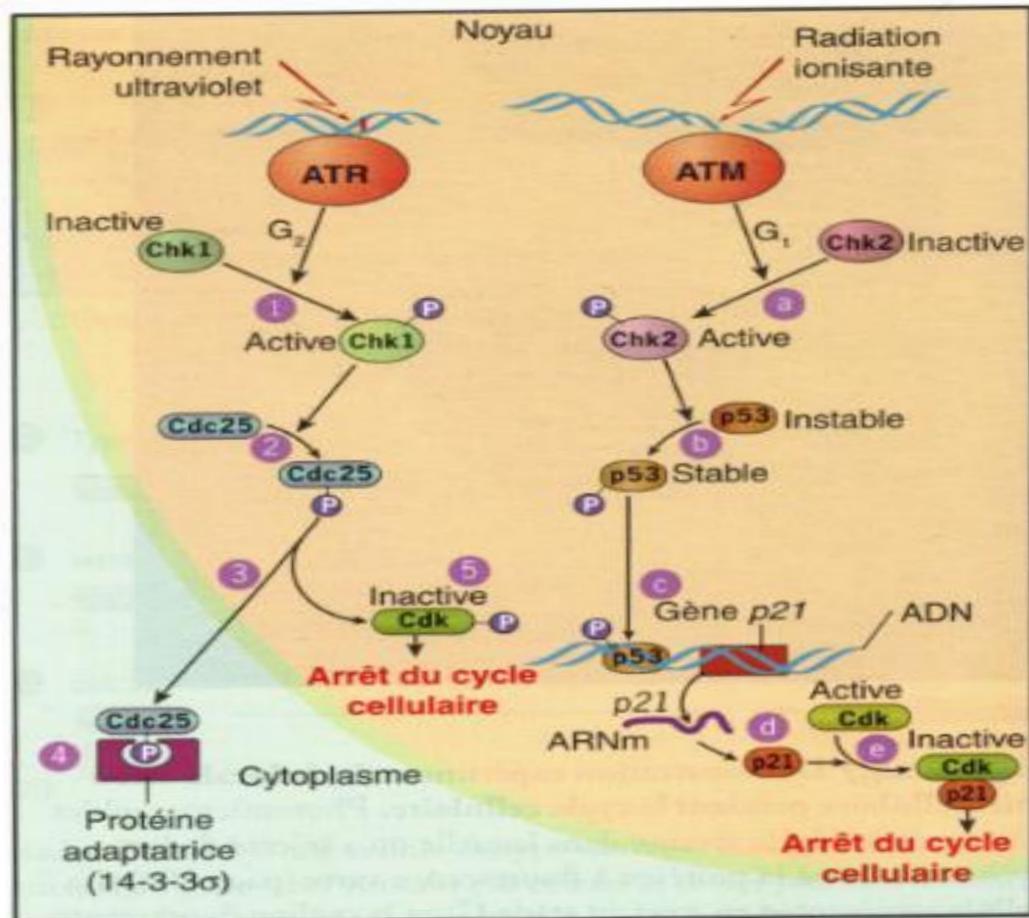


Figure 5 : Mode de fonctionnement des deux points de contrôles (5)

Une fois les points de contrôles et de restriction passés, le cycle cellulaire peut se dérouler en entier.

1.1.1.2.1.2 La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR (6)

C'est une voie jouant un rôle majeur dans les processus de croissance, de prolifération et de survie cellulaire. Son activation peut être réalisée de deux manières, soit au niveau extracellulaire via les récepteurs de tyrosine kinase ou au niveau intracellulaire par mutation ou surexpression de protéines participant à cette voie.

Cette voie de signalisation est activée par fixation d'un ligand spécifique tels que les facteurs de croissance (IGF-1, PDGF, EGF) ou des interleukines (IL2) sur des récepteurs de tyrosine kinase.

Cette fixation va entraîner une dimérisation stabilisée du récepteur, qui sera responsable de la Trans-phosphorylation des résidus tyrosines kinases du domaine tyrosine kinase, aboutissant à l'activation du récepteur, puis en cascade jusqu'à l'activation des effecteurs en aval jusqu'au noyau.

Dans la cascade d'événements moléculaires, il y a trois principaux « acteurs » participants à cette voie de signalisation :

- **PI3K** : est une enzyme hétérodimère, constituée d'une sous unité catalytique (P110) et d'une sous unité régulatrice (P85), pouvant être activée soit directement par la fixation de sa sous unité P85 sur un récepteur à activité tyrosine kinase ou par l'intermédiaire de RAS par sa liaison avec la sous unité P110. Une fois les récepteurs activés, le PI3K est recruté. La principale propriété du PI3K de classe 1 est de phosphoryler la partie D3 de la phospho-inositol membranaire responsable de la synthèse des lipides :
 - Le PI3-phosphate = PI3P
 - Le PI3,4-biphosphate = PIP2
 - Le PI3,4,5 triphosphate = PIP3, c'est le principal lipide produit in vivo et sert de ligand pour recruter l'AKT membranaire, qui sera activée et phosphorylée par la sérine/thréonine kinase phosphatidylinositol-3-dépendent kinase 1 (PDK1).

Deux différentes phosphatases sont capables de dégrader PIP3 : les phosphatases à domaine **src** homology 2 (SH2) et la **phosphatase and tensin** homologue gene (PTEN). La perte fonctionnelle de **PTEN** est une anomalie retrouvée dans certaines tumeurs malignes solides (rein, sein, mélanome, prostate, ovaire, endomètre). Ceci souligne le rôle important de la voie PI3K dans la cancérogénèse.

- **AKT** : (ou protein kinase B ou PKB) ce sont des serines/thréonine kinases, elles interviennent dans la survie et la prolifération cellulaire à différents niveaux, en effet elles participent à l'activation de la mTOR, par la phosphorylation de tuberous sclerosis complex 1 (TSC1 ou hamartine= responsable de la sclérose tubéreuse) et de tuberous sclerosis complex 2 (TSC2 ou tuberine) (7) et en inhibant la protéine pro-apoptotique bcl-associated death (BAD).

- **mTOR** : La protéine mammalian target of rapamycin (mTOR) est une sérine/thréonine kinase intracellulaire. Elle possède un rôle majeur dans le cycle cellulaire, l'apoptose ainsi que dans l'organisation du cytosquelette

La protéine mTOR participe à la composition de deux complexes actifs :

- Un complexe sensible à la rapamycine = mTORC1, comprenant : mTOR, RAPTOR, les protéines mLST8, PRAS40 et Rheb,
- Un complexe insensible à la rapamycine = mTORC2, comprenant : mTOR, RICTOR, mLST8 et Sin-1 (6)

Le complexe mTORC1, contrairement au complexe mTORC2, est inhibé par la rapamycine

Il existe deux principaux mécanismes d'activation. L'un par des signaux extracellulaires captés via les récepteurs membranaires aux facteurs de croissance surtout l'IGF (insulin growth factor) ou par des signaux intracellulaires métaboliques tels que le taux d'acides aminés, d'oxygène ou d'ATP (6)

La protéine mTOR possède des propriétés dépendantes des protéines qu'elle active ou qu'elle inhibe, nous pouvons décrire : (8)

- La régulation de la traduction et de la synthèse protéique du cycle cellulaire et de l'apoptose : le complexe mTORC1 va activer l'eIF4E-binding-protein, qui libère le facteur de transcription eIF4E et la kinase S6K1 (ou p70S6K), qui est impliquée dans la biogénèse ribosomale avec formation de polysomes actifs participants à la traduction. La mTOR va réguler entre autre :
 - ✓ La traduction de la cycline D1, qui permet le passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire.
 - ✓ La traduction de HIF $\frac{1}{2}$ (hypoxia cible factor), qui est un facteur de transcription, intervenant dans l'angiogénèse.
 - ✓ L'expression de transporteurs de nutriments à la surface de la membrane plasmique comme par exemple GLUT1 (9)

- Contrôle du cytosquelette : les cibles du complexe mTORC2, en aval, sont des protéines contrôlant l'AKT et le cytosquelette.

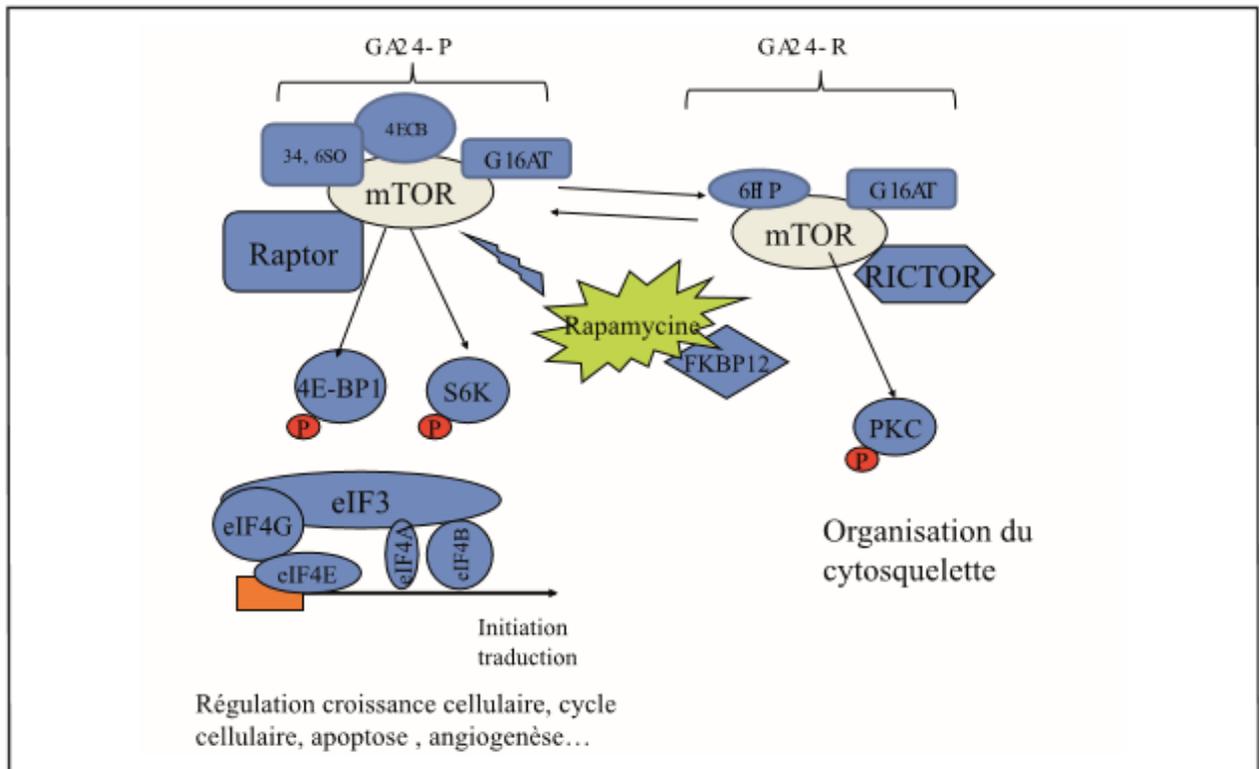


Figure 6 : les différents complexes protéiques impliqués dans la voie de signalisation mTOR

1.1.1.3 L'apoptose

L'apoptose est un processus physiologique génétiquement programmé, caractérisé par la condensation du cytoplasme et de la chromatine, avec une fragmentation de l'ADN en petits morceaux appelés nucléosomes. La cellule commence ainsi à bourgeonner pour former des corps apoptotiques, qui seront phagocytés par les macrophages sans réaction inflammatoire : l'apoptose est donc une élimination « silencieuse » de cellules (**voir Figure.7**).

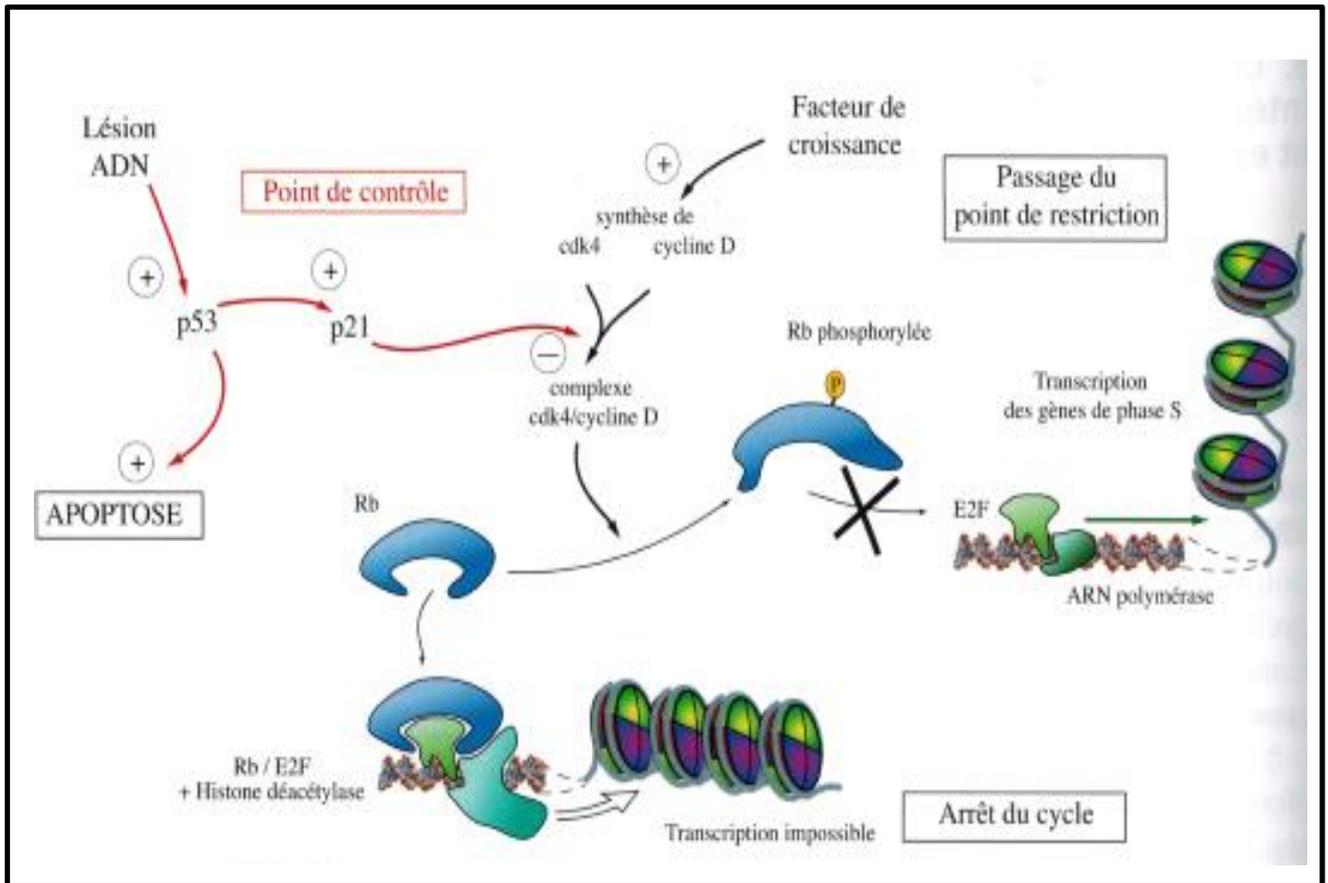


Figure 7 : Régulation de la prolifération cellulaire (3)

Cette fragmentation d'ADN en nucléosomes est le résultat de l'effet d'une endonucléase cytosolique appelée CAD/DFF40 (Caspase-Activated Dnase/DNA Fragmentation Factor 40). Sous sa forme inactive, elle est complexée avec à son inhibiteur ICAD/DFF45 (Inhibitor of Caspase-Activated Dnase/DNA Fragmentation Factor 45) qui sera spécifiquement dégradé lors du processus d'apoptose par un sous groupes de caspases dites effectrices, permettant ainsi la libération et la translocation de la nucléase « CAD » active, qui induira la fragmentation de l'ADN (10)

Les caspases sont des cystéines protéases, qui clivent leurs substrats sur un motif bien spécifique, contenant une aspartate, d'où leur nom caspases = C pour cystéine – Asp pour aspartate et –ases pour protéases.

Ces cystéines protéases sont régulées par des protéines de la famille des IAPs (Inhibitor of Apoptosis Proteins) pour éviter le déclenchement accidentel ou spontané de l'apoptose.

Les caspases comprennent 12 enzymes humaines connues à l'heure actuelle et se distinguent en trois catégories : (10,11)

- **Caspases -1, -4 et -5**, impliquées plus dans l'activation de cytokines (IL-1 et IL18) que dans l'apoptose,
- **Caspases effectrices du clivage des protéines intracellulaires au cours de l'apoptose** (caspases-3, -6, -7), sous leur forme pro-caspase, sont activées de manière hiérarchique, en cascade, par d'autres caspases :
 - o **Caspases initiatrices** (caspases-2, -8, -9, -10),

La nature des caspases initiatrices activées conditionne la voie d'apoptose empruntée, il y a soit :

1.1.1.3.1 La voie intrinsèque

Elle fait intervenir les protéines de la famille Bcl-2, la molécule adaptatrice Apaf-1 et s'organise autour de la mitochondrie.

Cette voie aboutit à l'activation de la pro-caspase -9, après formation du complexe cytosolique multimoléculaire appelé apoptosome.

Le cœur de la structure de l'apoptosome est une protéine cytoplasmique Apaf-1, qui va changer de conformation lors de son interaction avec le cytochrome (c) en présence d'une molécule d'ATP ou de dATP.

Cette modification structurelle de l'Apaf-1 va induire l'auto clivage de la procaspase-9 et donc son activation.

L'interaction de l'apoptosome avec le cytochrome (c) est consécutive à sa libération de l'espace inter membranaire mitochondrial vers le cytosol. Cette libération est issue d'une modification de perméabilité de la membrane mitochondriale externe (MME), phénomène régulé par les membres de la famille de Bcl2. Selon les caractéristiques structurales et fonctionnelles, la famille des Bcl-2 est subdivisée en trois sous groupes : voir tableau 1 (10)

Propriétés	Protéines pro- ou anti apoptotiques	Régions génomiques homologues
① Protéines anti apoptotiques	Bcl-2, Bcl XL	BH1, BH2, BH3 ou BH4
② Protéines pro apoptotiques	Bax, Bak, Bok et Bcl-Rambo	BH1, 2 et 3
③ Protéines « BH3 only » Contribuent à l'activité pro-apoptotique de Bax et/ou de Bak, en favorisant leur oligomérisation	Bad, Bid, Bik, Bim, Hrk, Noxa, Puma, Bmf, Bcl-G..	BH3

Tableau 1 : les sous groupes de la famille Bcl2

Le rapport entre les protéines pro-apoptotiques et anti apoptotiques conditionne ou non le passage de la cellule en apoptose.

La voie intrinsèque peut faire intervenir aussi la protéine P53, déjà vue précédemment. Effectivement, lors d'une lésion de l'ADN, cette même protéine va interrompre le cycle cellulaire pour permettre une réparation des dommages, sinon, en cas de lésion trop étendue, la protéine pro-apoptotique Bax sera activée et induira l'apoptose.

1.1.1.3.2 La voie extrinsèque

Cette voie nécessite l'intervention des récepteurs de mort ou DR (Death Receptor) appartenant à la super famille des TNF- α (Tumor Necrosis Factor), qui compte plus de 20 membres parmi lesquels les DR1 à DR5, qui partagent des séquences homologues de leur domaine intra cytoplasmique, permettant la signalisation apoptotique.

Dans un premier temps, les récepteurs de mort exprimés par la majorité des types cellulaires, comme le Fas (DR2) vont fixer leur ligand, une fois cette étape effectuée, des événements moléculaires vont se succéder :

- Une oligomérisation des récepteurs transmembranaires,
- Suivie d'un recrutement de protéines adaptatrices cytoplasmiques FADD (Fas-Associated-Death-Domain),
- Qui induisent à leur tour le recrutement des pro-caspases initiatrices -8 et -10.

L'ensemble de ces éléments va s'associer pour former un complexe multi protéique, appelé DISC (Death-Inducing-Signaling-Complex). Suivra l'activation auto catalytiques des caspases initiatrices, qui amènera la mort cellulaire.

Néanmoins, il existe des protéines régulatrices qui agissent le plus en amont de l'apoptose, ce sont les molécules FLIP (Flice-inhibitory-proteins), qui entrent en compétition avec les pro-caspases initiatrices, c'est donc ces protéines qui vont être recrutées à la place des pro-caspases. Au niveau du complexe DISC, les molécules FLIP vont inhiber l'auto activation des caspases et stopper le signal de propagation en aval (10)

Les deux voies d'apoptose « communiquent » entre elles. En effet, lorsque l'apoptose est induite par le récepteur Fas, celle-ci peut être inhibée par la surexpression de Bcl-2, ce qui impose la possibilité que la voie extrinsèque possède un relais mitochondrial. Exemple de la protéine Bid dans certaines cellules, qui va pouvoir s'insérer dans la MME et activer la protéine Bax et Bak pour induire la perméabilité de la MME et par voie de conséquence la mort cellulaire.

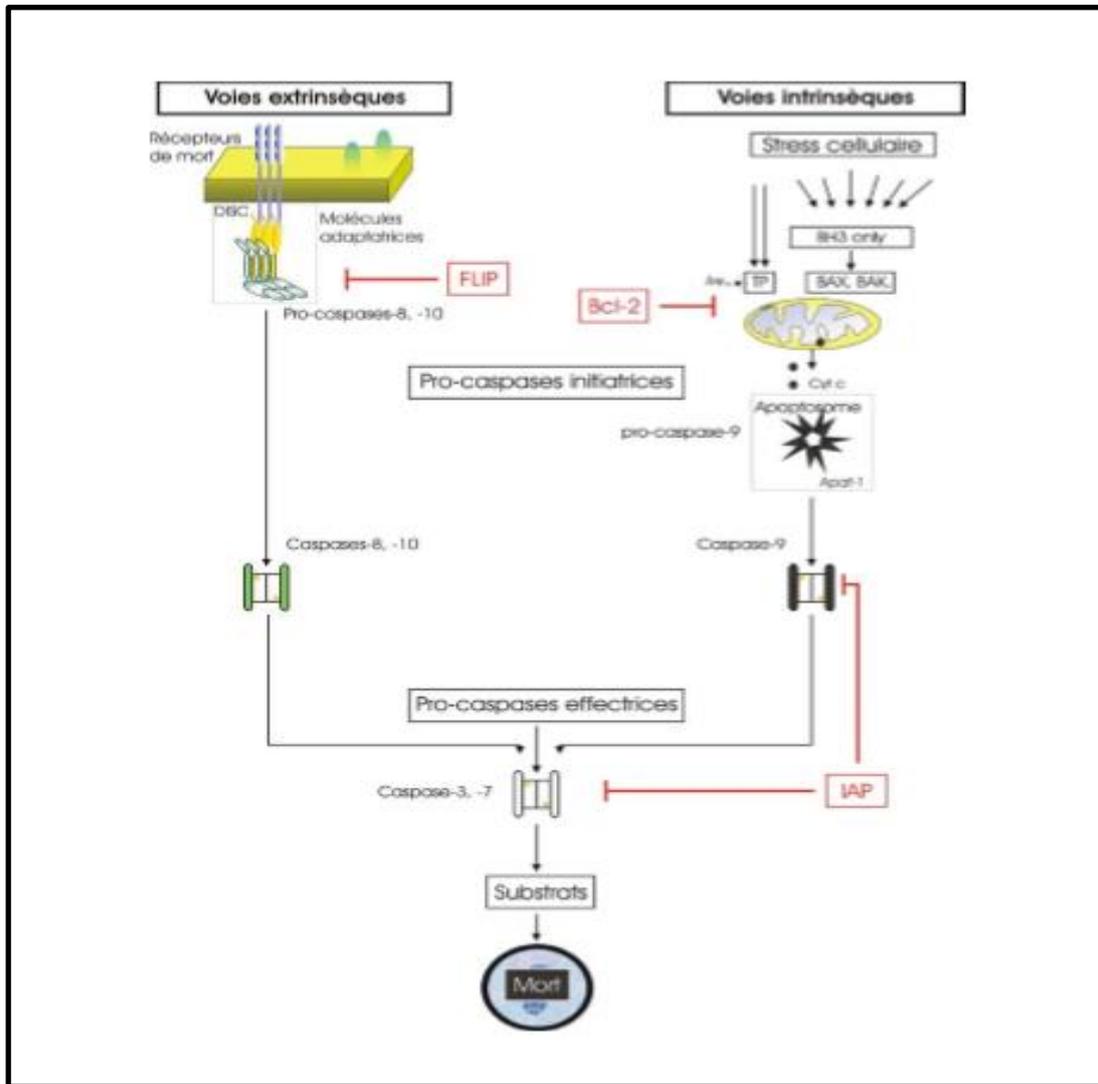


Figure 8: voies intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose (10)

1.2 Caractéristique d'une cellule tumorale

La cellule tumorale est par définition différente de la cellule saine, elle est caractérisée par un certain nombre de propriétés formant le mot « **CANCER** » :

- **C**roissance exagérée avec production de facteurs de croissance et surexpression de certains récepteurs,
- **A**poptose par son inhibition avec sécrétion de facteurs de survie (IGF1, IL3...) ou par opposition aux mécanismes de contrôle du cycle cellulaire (mutation de P53, Rb...),
- **N**éo-angiogenèse,
- **C**apacité de multiplication cellulaire illimitée avec perte de phénomène de sénescence et réactivation des télomérases,
- **E**nvahissement de la membrane basale, ce qui implique une perte des molécules d'adhésion intercellulaire,
- **R**éparation des lésions d'ADN se retrouve inhibée.

En définitif, l'ensemble de ces propriétés apparaissent au cours des différentes étapes du phénomène de **cancérogénèse** (1)

1.2.1 Cancérogénèse

C'est l'ensemble des étapes aboutissant à la transformation d'un tissu physiologique en un tissu cancéreux.

C'est un processus plutôt long, résultant de modifications au niveau du matériel génétique des cellules saines avec par exemple des mutations, translocations ou délétions (1)

La cancérogénèse se déroule en 3 étapes :

1.2.1.1 L'initiation

1ère étape, qui est induite après exposition à des agents carcinogènes, qu'ils soient physiques comme les rayonnements ou chimiques comme le tabac ou encore viraux comme EBV, HPV...

Cette initiation après exposition, représente une phase de lésions ponctuelles irréversibles de l'ADN (par mutation, translocation ou délétion), qui va entraîner des modifications du génome, se répercutant ensuite sur le phénotype, surtout que le plus souvent ce sont des gènes majeurs qui sont touchés.

1.2.1.2 La promotion

2ème étape, qui survient lors d'expositions répétées et prolongées, n'entraînant pas cette fois-ci des mutations, mais favorisant la prolifération cellulaire avec expression de la mutation initiale.

1.2.1.3 La progression

3ème étape, correspondant à la poursuite de la multiplication des cellules anormales, qui sera facilitée par la perte de contrôle du cycle cellulaire et l'obtention ainsi d'un clone tumoral. Au fur et à mesure des divisions cellulaires, il y a accumulation des anomalies, résultants de l'échappement des lésions d'ADN au système de réparation cellulaire, ainsi qu'à l'apoptose. Des lésions précancéreuses apparaissent ensuite progressivement, sans franchir la membrane basale, donc sans risque à distance, qui peut être le cas d'un carcinome in situ.

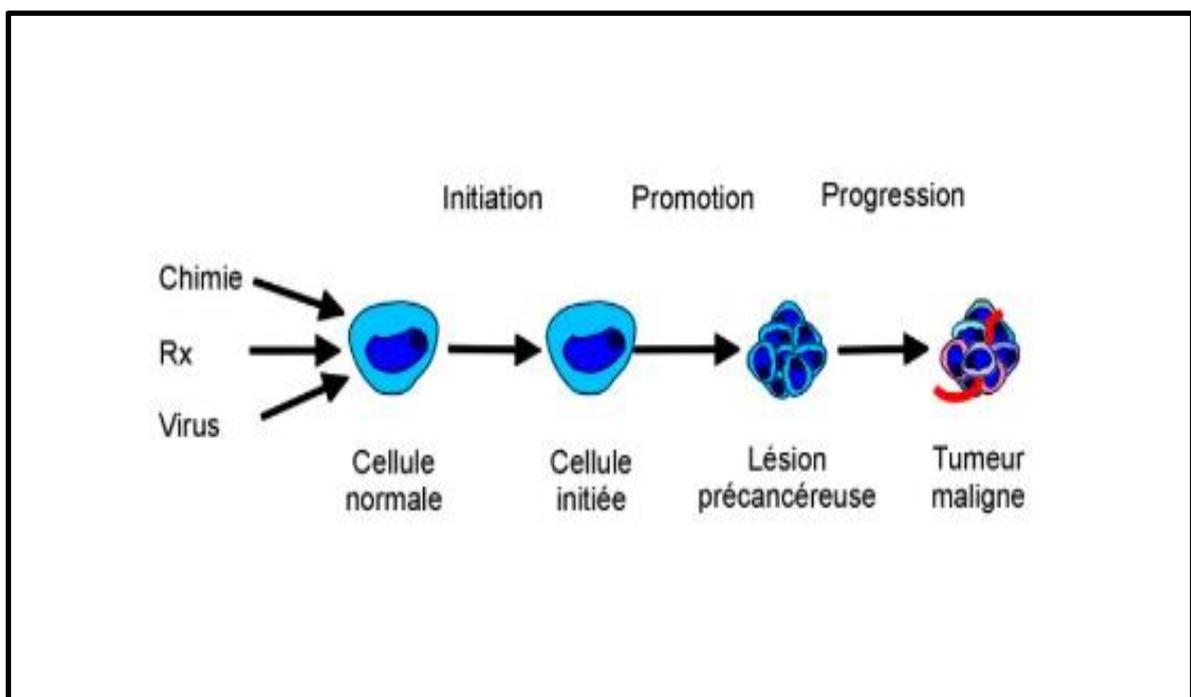


Figure 9: les étapes de la cancérogénèse (12)

Dans certains cas, la prolifération tumorale continue en induisant le développement d'une infiltration de la tumeur, qui contribue ainsi à **l'invasion tumorale**.

Lors de cette phase, de nombreux mécanismes interviennent dans le but de détruire la membrane basale, parmi eux :

- ➔ La production de protéases pour détruire la matrice extracellulaire,
- ➔ La perte de molécules d'adhésion,
- ➔ **L'angiogenèse** ou autrement dit la **néo-angiogenèse**.

1.2.2 Angiogenèse ou Néo-angiogenèse

C'est un processus de formation de nouveaux vaisseaux tumeur-dépendants.

Physiologiquement, ce phénomène est indispensable dans certains mécanismes ; par exemples : (13)

- ➔ Le développement placentaire et embryonnaire,
- ➔ La transformation cyclique de l'endomètre (menstruation et ovulation),
- ➔ Les phénomènes de cicatrisation,
- ➔ La régulation de la pression artérielle,
- ➔ L'adaptation tissulaire en phase d'hypoxie ou d'inflammation.

Lors du processus tumoral, les cellules s'éloignent de la vascularisation par accroissement de la taille tumorale, ce n'est qu'en acquérant la faculté d'angiogenèse que la croissance pourra se poursuivre.

L'acquisition de la fonction d'angiogenèse par les tumeurs, qu'elles soient primaires ou secondaires, est caractérisée tout d'abord la formation de nouveaux vaisseaux, qui envahissent la tumeur et la nourrissent. Ce processus se déroulera en plusieurs étapes : (13)

- ✓ Dégradation de la membrane basale, qui entoure le capillaire voisin,
- ✓ Migration des cellules endothéliales, qui tapissent le tube capillaire de la tumeur,
- ✓ Division des cellules endothéliales suivie de la formation d'une nouvelle extension du capillaire (**voir figure.10**)

Aussi, un certain nombre de tumeurs sécrètent des facteurs de croissance, qui vont activer l'angiogenèse ; d'autres tumeurs vont stimuler les cellules saines les entourant pour la synthèse et la sécrétion de ces facteurs. Parmi les facteurs de croissance, nous pouvons citer ceux avec des propriétés angiogéniques :

- ✓ Le **b-FGF** (basic fibroblast growth factor, facteur de croissance des fibroblastes basiques)
- ✓ Le **TGF- α** (transforming growth factor α , facteur de croissance transformant α)
- ✓ Le **VEGF** (vascular endothelial growth factor, facteur de croissance endothélial vasculaire).

Chez l'homme, il existe cinq gènes codant pour un VEGF et trois gènes pour des récepteurs à VEGF. L'expression d'un VEGF peut être induite par une hypoxie cellulaire, survenant lors d'une privation d'oxygène (à $[pO_2] < 7$ mm Hg). Les récepteurs de VEGF, qui sont des tyrosines kinases, participent à plusieurs domaines de la croissance des vaisseaux sanguins :

- La survie et la croissance des cellules endothéliales (Paroi des vaisseaux),
- La migration cellulaire,
- La perméabilité de la paroi vasculaire.

L'hypoxie cellulaire est signalée par un facteur de transcription HIF-1 (hypoxia-inductible-factor), qui va induire la transcription d'un gène VEGF et 30 autres gènes impliqués dans la croissance tumorale, parmi lesquels, nous pouvons trouver des enzymes glycolytiques, telle que la lactate déshydrogénase ; ainsi le HIF-1 intervient dans l'adaptation des cellules tumorales à un milieu hypoxique, dont la source d'ATP sera obtenue par la glycolyse plutôt que par la phosphorylation oxydative. Cependant, le HIF-1 est soumis à son tour au contrôle d'une hydroxylase (prolyl hydroxylase) qui est active à des taux normaux d'oxygène et inactive à des taux faibles. L'action de l'hydroxylase sur le HIF-1 aboutit à l'ubiquitinylation et la dégradation de ce dernier.

Les facteurs de croissance agissent également sur le processus de **dissémination des cellules tumorales**, par différentes voies, en fonction de la localisation primaire :

- ➔ Soit par voie lymphatique (1^{er} relais ganglionnaire, vers le canal thoracique jusqu'à la veine cave supérieure),
- ➔ Soit par voie hématogène (veine porte, veine cave ou par voie artérielle).

Cette dissémination induit à son tour la formation d'éventuelles métastases, qui atteignent les tissus ciblent par la structure très perméable des néo-vaisseaux, créant ainsi des conditions optimales pour la formation de **niches pré-métastatiques** sur les tissus présentant une certaine réceptivité.

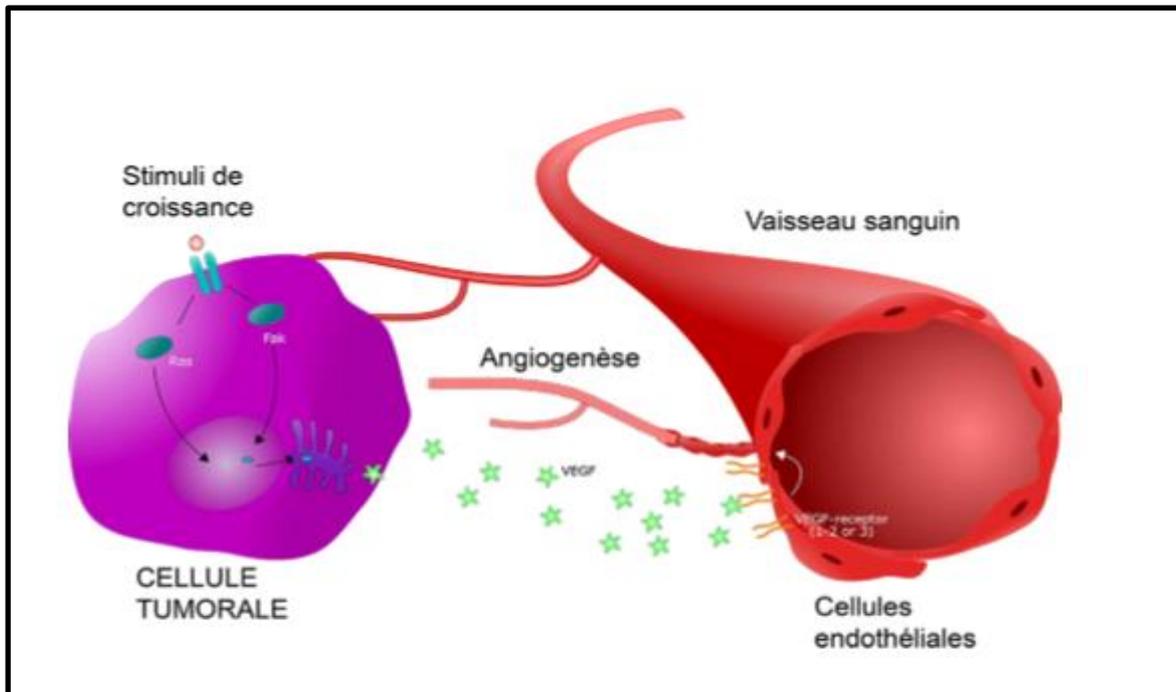


Figure 10: Angiogenèse ou Néo-angiogenèse (14)

1.2.3 Les gènes impliqués dans le développement tumoral

Lors du processus d'oncogenèse, les six mécanismes fondamentaux, le définissant, vont induire une instabilité génétique, permettant la subsistance des cellules cancéreuses, leur prolifération ainsi que leur invasion au niveau des tissus voisins (voir **Figure. 11** d'après (15))

Les six mécanismes concernés sont :

- Autosuffisance en facteurs de croissance
- Perte de contrôle du cycle cellulaire
- Invasion et métastase
- Immortalité cellulaire
- Néo-angiogenèse
- Perte de capacité apoptotique (15)

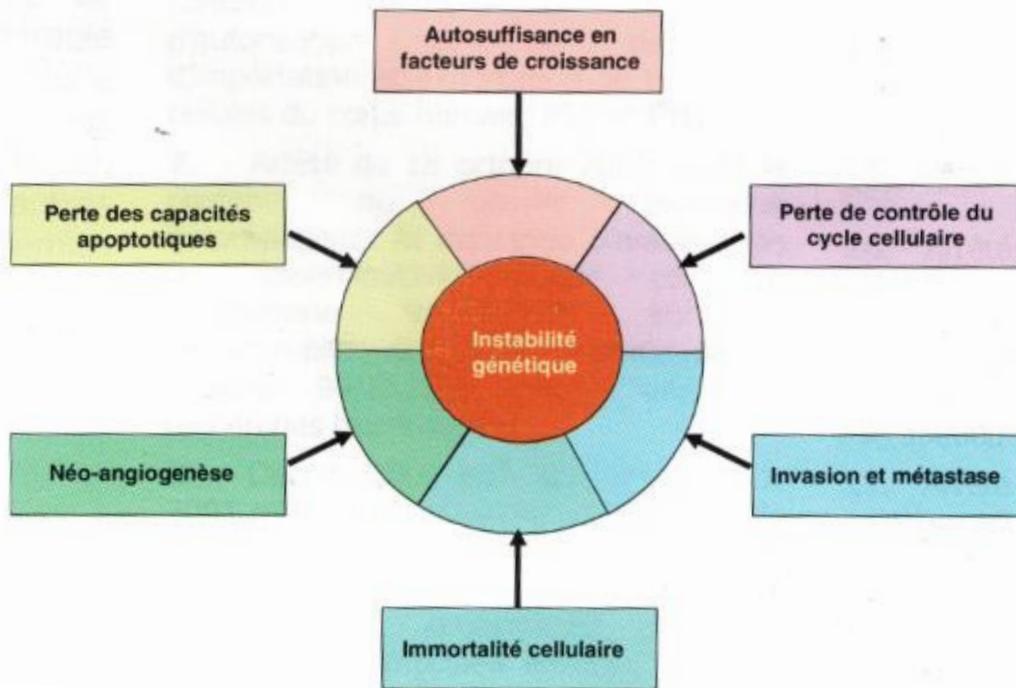


Figure 11: Les six mécanismes fondamentaux d'oncogenèse (d'après (14))

Aussi, l'altération du processus de réparation de l'ADN contribue à cette instabilité génétique, qui peut se déclarer soit par : (16)

- Des « gains de fonction » = **oncogènes**
- Des « pertes de fonction » = **gènes suppresseurs de tumeurs**

L'activation des oncogènes et l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs provoqueraient l'émergence de cellules cancéreuses.

1.2.3.1 Les oncogènes

C'est tout gène cellulaire = proto-oncogène, susceptible d'induire, lors de modification qualitative ou quantitative, l'expression d'un phénotype transformé dit « cancéreux ».

L'altération portée sur un seul allèle suffit à une activation pathogène de l'oncogène. En effet, une seule copie de ce gène impliquerait son expression pathologique, d'où le terme : « dominant ».

Les oncogènes s'expriment suite à différents mécanismes qui sont : (17)

- **Intégration virale** : cela consiste à l'intégration d'un ADN viral au sein d'un gène régulateur, aboutissant à la création d'un gène chimérique responsable de la synthèse d'une protéine hybride.
Exemple : HBV (le virus de l'hépatite B)
- **Mutation ponctuelle** : c'est une mutation d'une séquence codante d'un proto-oncogène, induisant ainsi des modifications fonctionnelles (site catalytique, activation substitutive d'une protéine).
Exemple : mutation faux sens avec un remplacement d'un acide aminé par un autre ce qui entraîne l'activation du proto-oncogène en oncogène, mécanisme retrouvé dans la famille Kras.
- **Délétion** : généralement ce mécanisme correspond à une perte de fonction. Néanmoins, nous pouvons le retrouver lors d'une activation anormale, de régions régulatrices.
Exemple : la délétion de la partie extra-membranaire et le domaine kinase intra cytoplasmique entraîne l'activation du proto-oncogène Erb B qui code pour EGFR (le récepteur)
- **Le réarrangement structural** : ce type de mécanisme se manifeste par des inversions ou des translocations au sein des chromosomes, entraînant ainsi la formation de gène hybride résultat d'une fusion entre deux parties codantes, la protéine résultante est non fonctionnelle, elle est dite chimérique.
Exemple : la translocation t (9 ; 22) engendre un chromosome dit Philadelphia, qui par expression donnera naissance à la protéine chimérique Bcr/Abl, responsable de la leucémie myéloïde chronique (LMC)
- **Amplification génique** : c'est un accroissement du nombre de copies du gène dans une cellule. Ces copies en surnombre vont soit s'intégrer dans les chromosomes, soit sous formes de mini chromosomes, ce qui implique une augmentation de l'expression de ce dit gène.
Exemple : Les proto-oncogènes c-myc et N-myc sont souvent amplifiés dans les tumeurs solides

- **Dérégulation de l'expression et stabilisation de l'ARNm** : suite à une translocation chromosomique, les proto-oncogènes peuvent être déconnectés de leur environnement normal et sont sous contrôle inapproprié par d'autres séquences qui induisent leur modification et leur expression.

Exemple : l'oncoprotéine Bcr/Abl, protéine chimérique issue de la translocation t (9 ; 22) et caractéristique de la LMC.

Les oncogènes peuvent être classés en fonction des oncoprotéines qu'ils engendrent, selon le **tableau 2** suivant : (18,19)

Les gènes proto-oncogènes	Type d'altération	Conséquence d'altération du gène (un seul allèle)
ERBB1 (EGFR)	Surexpression ou mutation activatrice	Carcinomes
ERBB2 (HER2)	Amplification	Carcinomes mammaires
FLT3	Mutation activatrice	LAM
RET	Mutation activatrice	Carcinomes thyroïdiens
PDGFR	Mutation activatrice	Sarcomes, gliomes
KIT	Mutation activatrice	Tumeurs stromales gastro-intestinales
KRAS	Mutation activatrice	Carcinomes coliques, bronchiques
NRAS	Mutation activatrice	Leucémies, mélanomes
BRAF	Mutation activatrice	Mélanomes
ABL	Translocation	LMC
c-myc	Translocation	Lymphome de Burkitt
N-myc	Amplification	Neuroblastomes
Cycline D	Translocation	Lymphomes du Monteau
CDK4	Mutation activatrice	Mélanomes

Tableau 2 : les oncogènes et les conséquences de leurs altérations

1.2.3.2 Les gènes suppresseurs de tumeurs

Ce sont des gènes, qui ont la capacité d'inhiber la prolifération cellulaire par leur intégration dans les cellules tumorales. Ils exercent un rétrocontrôle négatif du cycle cellulaire et induisent l'apoptose (17)

Ces gènes suppresseurs de tumeurs sont caractérisés par une activité cellulaire récessive, c'est à dire qu'il faut l'altération des deux allèles pour engendrer une perte de fonction.

1.2.3.2.1 Mécanisme d'action

Les anti-oncogènes agissent essentiellement sur le point de transition G1/S, qui dépend de facteurs de transcriptions de la famille des E2F, facteurs responsables du contrôle de l'expression des gènes indispensables pour la phase S et à la synthèse d'ADN.

Les facteurs de transcription **E2F** sont retrouvés sous deux formes :

- ❖ Sous forme libre
- ❖ Sous forme inactif ou de complexe : E2F- protéine Rb

La protéine **Rb** est également essentielle pour le passage du point de transition G1/S mais cela sous la dépendance des complexes cyclines/CDK, ainsi que de ses deux états de phosphorylation :

- ❖ Si la protéine Rb est non phosphorylée (forme active), elle pourra fixer le facteur E2F et induire le blocage de la transition G1/S,
- ❖ Si la protéine Rb est phosphorylée (forme inactive), elle sera incapable de fixer le facteur E2F et ainsi la transition G1/S pourra s'effectuer.

Les autres gènes suppresseurs de tumeurs, entre autres : **P16** et **P53**, agissent sur la même voie biologique, par régulation du point de transition G1/S. Néanmoins, le P53 intervient aussi dans la transcription de gènes régulateurs de l'apoptose tels que les Bax.

1.2.3.2.2 Altérations des anti-oncogènes

Ces altérations sont à l'origine de nombreuses tumeurs solides, elles peuvent être dues à plusieurs mécanismes (17):

- ❖ Des mutations ponctuelles
- ❖ Des délétions
- ❖ Des insertions
- ❖ Des anomalies de méthylation du promoteur, inhibant ainsi la transcription.

Le point de transition G1/S fait intervenir un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeurs : P16, P53 et la protéine Rb, qui sont le plus souvent incriminés dans les cancers

(tableau 3) (5)

Gène suppresseur	Fonction supposée	Conséquence d'une altération du gène (des deux allèles)
APC	Union avec la cadhérine agit comme un facteur de transcription	Tumeur colorectale
ARF	Activation de p53	Mélanome
BRCA1	Réparation de l'ADN	Cancer du sein
MSH2, MLH1	Réparation des erreurs	Tumeur colorectale
Cadhérine E	Molécule d'adhérence cellulaire	Cancer sein, colon,...etc.
INK4a	P16 : inhibiteur de Cdk	Mélanome, pancréas
NF1	Active le GTPase de Ras	Neurofibromes
NF2	Fixation de la membrane au cytosquelette	Méningiomes
P16 (MTS1)	Inhibiteur de Cdk	Mélanome
TP53	Facteur de transcription du cycle cellulaire et de l'apoptose	Sarcomes, lymphomes
PTEN	PIP3 phosphatase	Cancer du sein et de thyroïde
Rb	Régulation du cycle cellulaire par son union avec B2F	Tumeur rétinienne
VHL	Contrôle de l'élongation de l'ARN	Cancer rénal
WT1	Facteur de transcription	Tumeur de Wilms du rein

Tableau 3 : les anti- oncogènes et les conséquences de leurs altérations (5)

1.2.4 Les facteurs de risque impliquant la pathologie cancéreuse

Nos cellules subissent régulièrement des agressions, qui impliquent inexorablement un cumul de dommages lésionnels de l'ADN avec des phénomènes de réparation pas assez suffisants (20)

Ces agressions peuvent résulter de plusieurs facteurs, dont l'évaluation est réalisée par le Centre International de Recherche sur la Cancer (CIRC), qui est l'agence internationale de l'Organisation mondiale de la santé.

L'évaluation concernera plus exactement le pouvoir cancérigène des produits chimiques (tabac par exemple), des agents physiques (tel que les rayonnements) et biologiques (agents infectieux par exemple).

A l'issue de la conférence dédiée à cette évaluation, un premier classement est émis, basé sur l'épidémiologie chez l'homme et la cancérogenèse expérimentale (*in vivo*), nous retrouvons des :

- ✓ Indications de cancérogénicité suffisantes ;
- ✓ Indications de cancérogénicité limitées ;
- ✓ Indications de cancérogénicité insuffisantes ;
- ✓ Indications d'une absence de cancérogénicité.

Une dernière étape consistera à intégrer les résultats du classement précédent plus les données complémentaires (exposition, mécanismes,). A l'issue de cette étape, un dernier classement sera émis, composé de quatre catégories à définitions très précises : (voir **tableau 4**) (11)

Catégories de produits cancérigènes	Définitions précises
Groupe 1	Agent, le mélange ou circonstances d'exposition <u>sont cancérigènes</u> pour l'homme
Groupe 2A	Agent, le mélange ou circonstances d'exposition <u>sont probablement cancérigènes</u> pour l'homme
Groupe 2B	Agent, le mélange ou circonstances d'exposition <u>sont peut-être cancérigènes</u> pour l'homme
Groupe 3	Agent, le mélange ou circonstances d'exposition <u>ne peuvent être classées</u> quant à leur cancérogénicité pour l'homme
Groupe 4	Agent, le mélange ou circonstances d'exposition <u>ne sont probablement pas</u> cancérigènes pour l'homme

Tableau 4 : catégories des produits cancérigènes

Les différents facteurs de cancérogénicité peuvent être divisés en plusieurs domaines :

1.2.4.1 Les facteurs environnementaux (1,11,20)

1.2.4.1.1 Tabac :

C'est le principal agent carcinogène (**groupe 1**) chez l'homme avec 15 % de mortalité globale et 40% de la mortalité par cancer

Le tabac est à l'origine de plusieurs types de cancers, nous pouvons citer :

- 85% de cancers broncho-pulmonaires
- 40% des cancers de la vessie
- Autres : cancers de l'œsophage, de l'estomac, du rein, de l'utérus et du pancréas.

Le potentiel cancérigène du tabac dépend de sa composition en agents cancérigènes, comme les nitrosamines, benzopyrènes, goudrons..., en agents irritants ou encore en substances toxiques (nicotine), sa durée de consommation, sa dose quotidienne et totale (à l'année), son association avec l'alcool, qui peut potentialisée l'apparition de certains cancers (exemple cancers des VADS).

Il ne faut oublier le « tabagisme passif », Le « fumeur passif » augmente de 30 % le risque de développer un cancer pulmonaire par rapport à un non-fumeur (21)

1.2.4.1.2 Alcool

C'est la cause de 10 à 12% de décès par cancer (1,11)

Les boissons alcoolisées sont reconnues comme cancérigènes par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC). De nombreux travaux de recherche et d'expertise internationaux ont établi le lien entre une consommation régulière d'alcool et la survenue de cancers chez l'homme et la femme. Il s'agit notamment des rapports réalisés par le réseau mondial du WCRF (World Cancer Research Fund), l'Institut national du cancer (INCa) et le réseau NACRe (Réseau National Alimentation Cancer Recherche) (22)

Par exemple, l'étude [Squier, 1986 ; Du, 2000 ; Howie, 2001] a montré que l'éthanol augmente la perméabilité de la muqueuse de la cavité buccale aux cancérigènes en fonction de sa concentration (23)

Une autre étude a montré que la production d'acétaldéhyde (produit considéré comme cancérigène du Groupe 2B du CIRC depuis 1999) métabolite majeur de l'éthanol, par la flore microbienne salivaire et la présence d'alcool, était fonction d'un effet seuil (> 40 g d'alcool/j) (voir figure 12)

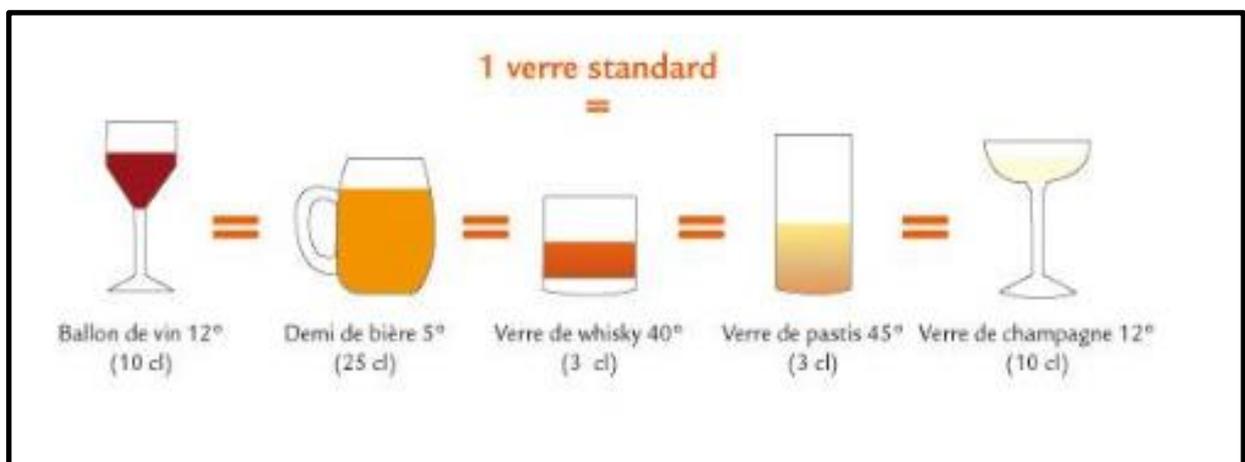


Figure 12 : les équivalences de verres d'alcool avec 10 gr d'alcool (23)

Par contre, il y a une augmentation de cette production en cas d'association alcool-tabac, qui n'aura pas d'effet de seuil et suivra ainsi une courbe linéaire (24)

Par conséquent, l'alcool peut induire par son action locale tel un solvant, des irritations de muqueuses en induisant leur perméabilité aux substances cancérogènes, provoquant le plus fréquemment des cancers de VADS (voies aérodigestifs supérieures). Nous pouvons observer aussi des déficiences nutritionnelles telle que le déficit en acide folique (vitamine B9), vitamine impliquée dans la synthèse des acides nucléiques et dans le processus de la méthylation de l'ADN, son déficit se traduirait par une instabilité de l'ADN par réduction de la synthèse de la thymidine (25)

L'alcool induit aussi une diminution des défenses immunitaires naturelles.

L'implication de l'alcool dans le cancer du sein s'explique en partie par le rôle de l'alcool dans l'accroissement du taux d'œstrogènes et le déficit en folates (26)

Un certain nombre d'hypothèses ont été émises concernant l'implication de l'alcool dans la cancérogénèse hépatique, c'est pour cela qu'il faut connaître les réactions de transformations de l'éthanol chez l'homme. L'éthanol est transformé par les bactéries dans la salive en acétaldéhyde qui sera métabolisé dans le foie selon différentes voies :

1. L'une contrôlée par une alcool-déshydrogénase, dont il existe plusieurs formes codées par des variantes génétiques. Cette voie métabolique est la plus utilisée.
2. Une seconde contrôlée par le MEOS (Microsomial Ethanol Oxydizing System), système complexe comprenant, entre autres, un **cytochrome P450** (surtout **Cyp 2E1** abondant dans le foie et inductible lors d'une ingestion de 40g d'alcool (27)). Ce système est inductible, en particulier en cas d'éthylisme chronique.
3. Une troisième voie, sous le contrôle d'une catalase, qui est plutôt accessoire (28)

En effet, une hépatite, une stéatose hépatique ou une cirrhose sont des facteurs de risque de cancer hépatique, favorisés par l'éthylisme chronique.

Il existe une réelle synergie d'action cancérigène. Lorsqu'il y a une consommation concomitante de tabac et d'alcool, avec 75% à 85% des cancers des VADS provoqués par cette association. Aussi, le risque de cancers de l'œsophage est 18 fois supérieur chez les sujets consommant plus d'un litre d'alcool par jour que chez ceux consommant moins d'un litre par jour (11)

Selon l'OMS, la consommation d'alcool recommandée est de trois verres pour l'homme et de deux verres pour la femme par jour ; cependant, pour une meilleure prévention contre le cancer, la consommation d'alcool doit être réduite autant que possible, aussi bien en quantité, qu'en fréquence.

1.2.4.1.3 Alimentation

Il existe deux situations, pour lesquelles la survenue de cancers sont quantitativement significatives :

1.2.4.1.3.1 Le surpoids /obésité

La prévalence de l'obésité a augmenté considérablement depuis ces dernières années dans tous les pays du monde et cela ne cesse d'augmenter. En France, même si le taux est le plus faible d'Europe, nous assistons, depuis quelques années à une progression du surpoids chez l'enfant (10% en 1990, 16% en 2000 (11) et 18% en 2006 (29)).

Après établissement du lien avec le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, aujourd'hui, il y a la preuve que l'obésité augmente aussi le risque de plusieurs types de cancers, par exemple le cancer colorectal, cancer du sein, de l'endomètre, le cancer rénal, œsophagien, le cancer du pancréas et celui du foie. L'obésité augmente probablement aussi le risque du cancer des ovaires, de la prostate, de vésicule biliaire et gastrique (30).

Pour certains cancers, il y a aussi une preuve que la prise de poids pendant l'âge adulte augmente le risque de survenue, par exemple, du cancer colorectal, du cancer du sein, de l'endomètre. Il existe un certain nombre de mécanismes plausibles qui peuvent expliquer la relation entre l'obésité et le risque de cancer, y compris les voies liées à la résistance à l'insuline, l'inflammation et les hormones sexuelles. Pour la plupart des cancers, il n'y a que peu de preuves que la perte de poids à l'âge adulte diminue le risque de cancer, s'expliquant principalement par les échecs répétés des différentes stratégies de perte de poids chez les personnes obèses. Il y a une preuve limitée suggérant que l'obésité puisse aussi être associée à un mauvais pronostic parmi des patients avec le cancer colorectal, le cancer du sein, endométrial le cancer, le cancer des ovaires et le cancer du pancréas.

Dans l'ensemble, ces conclusions s'orientent vers des stratégies de prévention de l'obésité, aussi bien au niveau individuel, qu'au niveau populationnel (30) par des stratégies mises en place, telles que les PNNS (2017-2021), émettant aussi bien des recommandations nutrition, que d'activité physique associée (31).

Autre part, l'excès du poids corporel, couramment classé en surpoids (indice de masse corporelle, IMC de 25,0-29,9 kg / m²) et l'obésité (IMC \geq 30 kg / m²) reste un facteur de risque établi par l'incidence accrue de plusieurs cancers chez l'adulte. Le calcul de risque attribuable (exprimé par une fraction attribuable à la population PAF), offre une estimation du risque de cancer attribuable à un IMC élevé dans les populations et donc une approximation des cas évitables et de la possibilité de prévention (32).

Globalement, l'excès de poids corporel est le troisième facteur de risque attribuable le plus fréquemment au cancer (après le tabagisme et l'infection) (32)

1.2.4.1.3.2 L'activité physique/sédentarité

« L'exercice physique a un grand rôle à jouer dans la réduction de l'incidence de certains cancers, explique le **Dr Ala Alwan**, Sous-Directeur général à l'OMS pour le groupe Maladies non transmissibles et santé mentale. La sédentarité est le quatrième facteur de risque de mortalité à l'échelle mondiale, avec 31% de la population de la planète n'ayant pas d'activité physique » (33)

La sédentarité est un phénomène en perpétuelle augmentation dans de nombreux pays, qui est à l'origine de certains cancers et d'autres maladies non transmissibles (MNT) telles que le diabète et maladies cardiovasculaires, avec plus de 670 000 décès prématurés (personnes de moins de 60 ans).

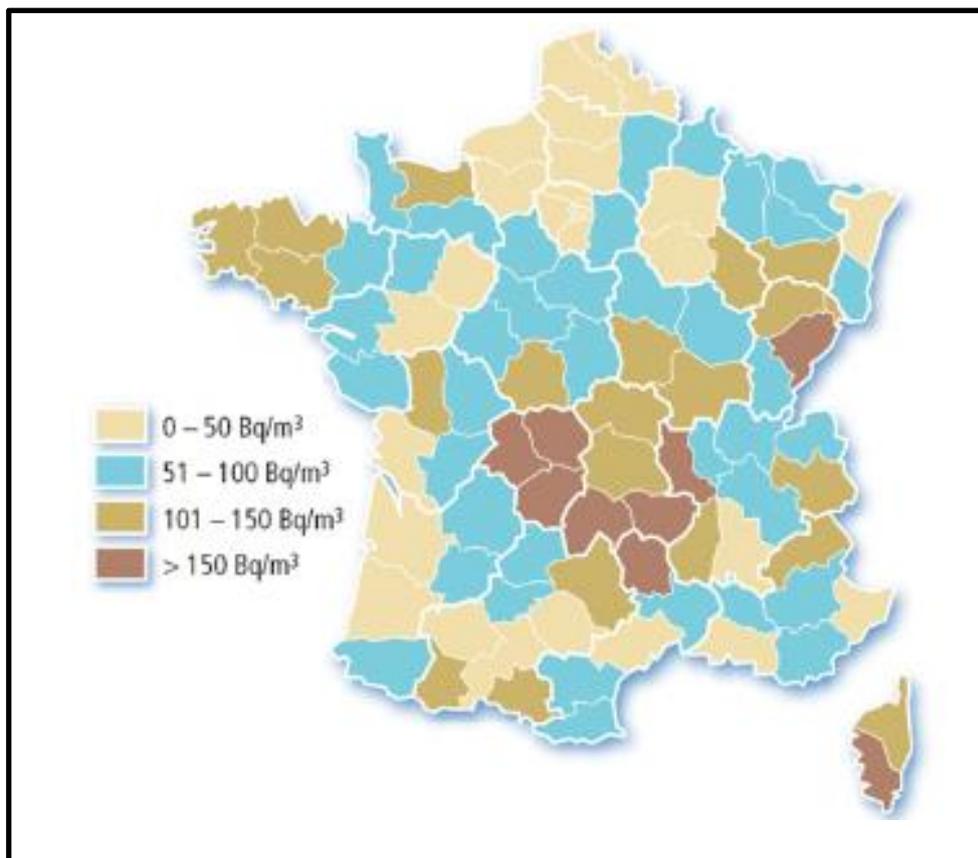
Les dernières recommandations préconisées par l'OMS, sont de 150 minutes d'exercice physiques aérobies modérés par semaine à partir de 18 ans et de 60 minutes pour les plus jeunes (de 5 à 17 ans), afin de réduire la survenue de maladies non transmissibles tel que les cancers du sein et du colon. Aussi, l'institution d'une journée mondiale contre le cancer par l'initiative de l'Union internationale contre le cancer (UICC) depuis 2005, a été instaurée dans un but de prévention et de maîtrise de la survenue des cancers et des trois autres types de maladies non transmissibles les plus mortelles (maladies cardiovasculaires, infections respiratoires chroniques et diabète). Conjointement, ces maladies sont la cause de plus de 60% des décès dans le monde, soit plus de 35 millions de morts par an, d'où l'intérêt de mettre en place des stratégies de prévention de ces maladies qui pourraient être évitables (33)

1.2.4.1.4 Agents chimiques et physiques

Les radiations UV ont un rôle essentiel dans la cancérogénèse : elles sont responsables de nombreux mélanomes et carcinomes baso- et spino- cellulaires et induisant ainsi 1% des décès liés aux cancers (1,11)

Les irradiations ionisantes sont responsables de 5% de cancers, nous pouvons citer, l'irradiation par le radon, qui contamine certains environnements domestiques (plutôt dans les lieux confinés, provenant des mines d'Uranium entre autre); en France, ces contaminations représentent environ 75% de la dose d'irradiation naturelle délivrée à la population générale. L'IRSN (institut de radioprotection et de sureté nucléaire) a établi une cartographie nationale sur le potentiel radon des sols, elle permet de catégoriser les communes pour lesquelles le taux de radon est le plus élevé

Figure 13 : « la moyenne par département des concentrations en radons dans l'air des habitations (en Bq/m³) » (34)



1.2.4.2 Les facteurs infectieux

Les agents infectieux sont responsables de 4% de décès par cancers (11)

Nous observons la survenue de cancers de la vessie (par la bilharziose), du foie et des voies biliaires, provoqués par des parasites, décrits dans certains pays africains et asiatiques. Dans les autres pays, le lien entre les autres agents infectieux et l'apparition de certains cancers, a été bien établie, par exemple, une infection chronique de la muqueuse gastrique multiplie par 3 le risque de survenue de cancer gastrique. Les virus sont aussi incriminés dans certains cancers, illustré dans le **tableau 5** (11), qui correspond aux liens entre la cause virale et la conséquence cancéreuse.

D'autre part, l'étude effectuée à Taiwan, concernant la vaccination contre l'hépatite B, d'enfants âgés de 6 à 8 ans, a montré une réduction de l'incidence de cancers de foie de 5,2 à 1,3 cas / million pour les enfants nés respectivement entre 1974 et 1984, d'une part et entre 1984 et 1988 d'autre part (35)

virus	Cancer
Hépatite B	Hépatocarcinome
Hépatite C	Hépatocarcinome
Papilloma virus type 16, 18	Cancer du col, vulve, vagin, pénis, anus
Virus herpès humain type 4 (Epstein –Barr)	Lymphomes (Burkitt, immunoblastique, nasal à cellules T, Hodgkin) Cancer nasopharyngé
Virus herpès humain type 8	Sarcome de Kaposi, lymphome
Virus de la leucémie à cellule T type 1	Leucémie/lymphome adulte à cellule T
Virus simien (SV 40)	Ependymome, tumeurs des plaxus choroïdes, mésothéliome, tumeurs osseuses

Tableau 5 : les virus impliqués dans certains cancers

1.2.4.3 Les facteurs professionnels

Sur une population générale, ces facteurs induisent un faible pourcentage de cancers (moins de 5% des cancers et 2% des décès), mais si nous regardons plus précisément au niveau de certaines catégories socio-professionnelles, ce même taux sera plus important. En effet, l'amiante par exemple entraîne des conséquences dramatiques, avec la survenue de mésothéliome (cancer de la plèvre), qui a été estimée dans certains groupes d'individus de l'industrie de production et de première transformation de l'amiante un taux de mortalité de 10% (soit 1 000 cas pour 10 000 personnes exposés), ce qui représente mille fois plus de risque (36)

Hormis le secteur du bâtiment, nous pouvons retrouver des expositions dans le domaine de la métallurgie, de la réparation automobile et dans la santé (voir le **tableau 6**) (1)

Toxiques	Cancers induits
Poussières de bois (en menuiserie)	Adénocarcinome de l'éthmoïde
Amines aromatiques (peintures et textiles)	Cancer de la vessie
Rayonnement ionisant (paramédical)	Cancers cutanés et hémopathies

Tableau 6 : exemples de toxiques en métallurgie, réparation automobile et dans la santé

1.2.4.4 Les facteurs iatrogènes

Certaines thérapeutiques peuvent être impliquées dans la cancérogénèse, nous pouvons citer :

- La chimiothérapie : comme par exemple le cyclophosphamide et son implication dans le cancer de la vessie (1), d'où l'utilisation de l'urimitexan® comme protecteur vésical.
- Les anti œstrogènes (tamoxifène) et le cancer de l'endomètre,

Nous pouvons également observer le lien établi entre le traitement hormonal substitutif de la ménopause et l'augmentation des risques de cancers du sein, lorsque ce traitement est mal conduit. Hors le THS doit être indiqué pour les signes climatiques de la ménopause avec une durée de traitement bien déterminée et à la plus faible dose efficace (37)

- Les immunosuppresseurs peuvent être associés aussi à des lymphomes et des tumeurs solides, tels que la ciclosporine ou encore le tacrolimus.

D'autres thérapeutiques, telle que la radiothérapie peut entraîner des néoplasie radio-induites, en particulier les leucémies, les cancers de la thyroïde, du sein, les cancers cutanés et les sarcomes (1)

1.2.4.5 Les facteurs génétiques

L'induction de la cancérogénèse peut être due :

- Soit à des antécédents familiaux simples (sans mutation identifiée), comme par exemple le cancer de la prostate, du sein, du côlon.
- Soit des prédispositions :
 - Par mutation génétique ou anomalie chromosomique identifiée (sans expression phénotypique), comme par exemple : la mutation du gène BRCA 1 et 2 responsable des cancers du sein et ovaire (38,39) ou encore la translocation Bcr/Abl, pour former le chromosome chimérique, appelé Philadelphia t (9 ; 22), responsable de la LMC.
 - Par des syndromes héréditaires, qui sont dus à une mutation et qui s'exprime par un ensemble de signes cliniques significatifs, comme par exemple : le syndrome de Lynch, *xeroderma pigmentosum*, le polype adémateuse familiale.....etc.(1)

2 La thérapeutique ciblée anti cancéreuse à l'officine

2.1 Les fondements de la thérapie ciblée

Ce n'est qu'à la fin du 19^{ème} siècle que la radiothérapie, proprement dite, fit son apparition, viendra ensuite la chimiothérapie en 1942 avec l'américain Alfred GILMAN et son utilisation de la caryolysine sur un patient atteint d'un lymphome étendu. Les premières chimiothérapies dites classiques étaient de la classe des alkylants (cyclophosphamide ENDOXAN®).

Les premières cibles exploitées ont été l'ADN et le chromosome avec l'émergence de nouvelles données (entre 1976 et 1983), par la découverte des notions d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs par D. STEHELIN et ses travaux sur le virus du sarcome aviaire (AVS) (chercheur au CNRS, détaché au laboratoire de Bishop)(40). Les chercheurs et les médecins n'ont eu de cesse de travailler dans le but d'affiner les cibles cancéreuses, au fur et à mesure des moyens d'investigations, jusqu'à l'utilisation en 1988 de l'acide rétinoïque dans le traitement de la leucémie promyélocytaire.

Les thérapies dites « ciblées » comme nous les percevons aujourd'hui, ont fait leur apparition qu'en 1998 pour le trastuzumab HERCEPTIN® (anticorps monoclonal anti HER2) et en 2001 avec l'imatinib GLIVEC® (inhibiteur de tyrosines kinases : PDGFR et c-Kit) (40).

2.2 ITK, nouvelle génération de thérapie ciblée

Malgré le nombre important des effets indésirables, la chimiothérapie anti cancéreuse reste une révolution dans la thérapeutique oncologique, l'arsenal thérapeutique se verra complété par les thérapies ciblées, plus récemment découverte, qui incluent des molécules ciblant des facteurs de croissance, des protéines de signalisation cellulaire ou encore des récepteurs (voir **figure 14**).

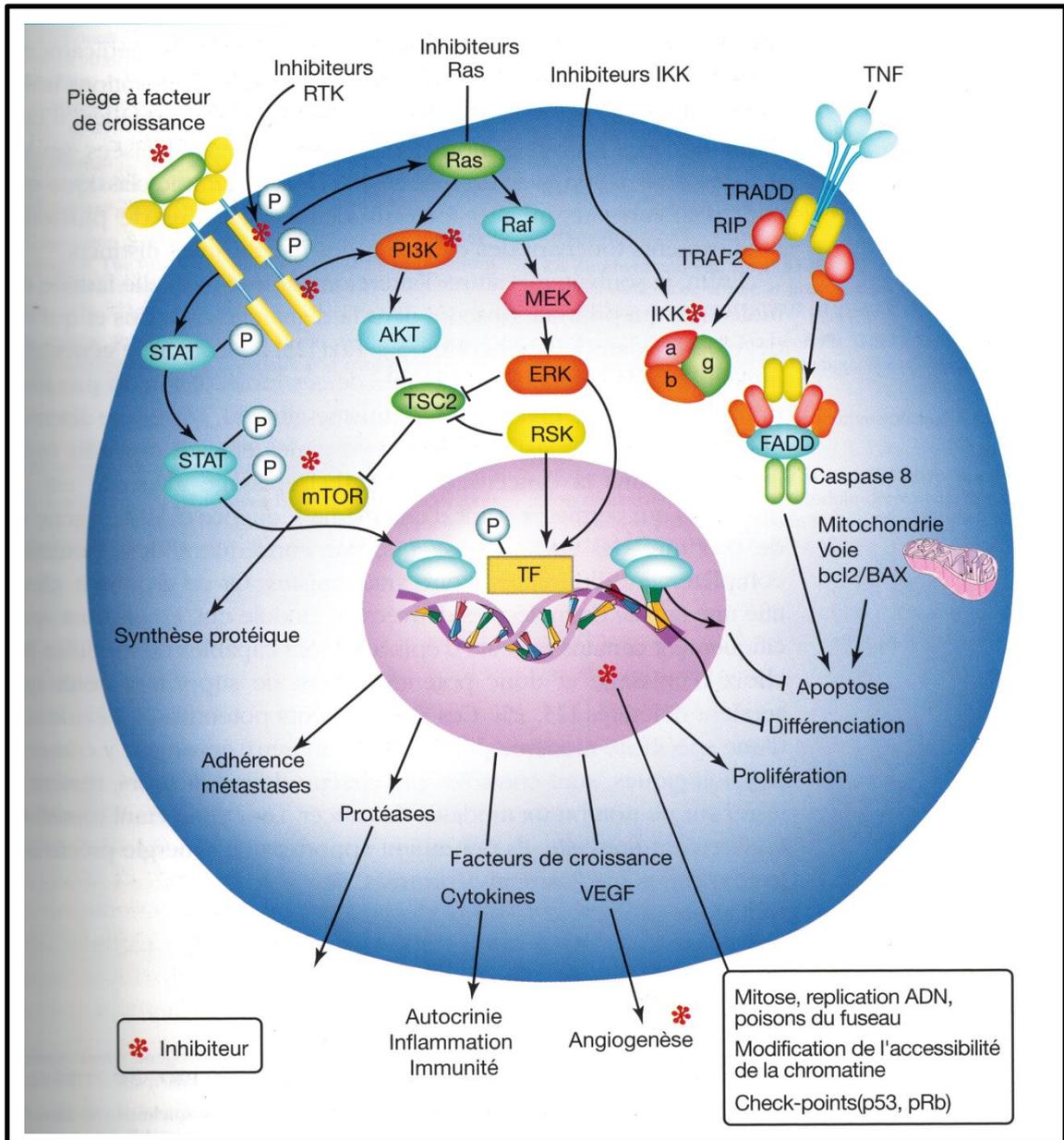


Figure 14 : les différentes cibles des thérapies ciblées en oncologie (40)

2.2.1 Mécanisme d'action

Dans ce mémoire, nous nous intéressons plus précisément aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Ce sont des petites molécules de bas poids moléculaire, se fixant d'une manière compétitive au niveau du site (intra cellulaire) de l'ATP, du domaine catalytique de la protéine tyrosine kinase, inhibant ainsi l'activation des sites tyrosines kinases et par conséquent la voie de signalisation en aval, ce qui implique un rétablissement du contrôle de la prolifération, de la survie cellulaire et le blocage de l'angiogenèse tumorale ainsi que de la diffusion métastatique.

Les protéines kinases ont un rôle majeur dans la voie de signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance. Elles sont responsables du transfert du groupement phosphate de l'ATP vers une protéine effectrice dans la cascade de réactions de régulation cellulaire.

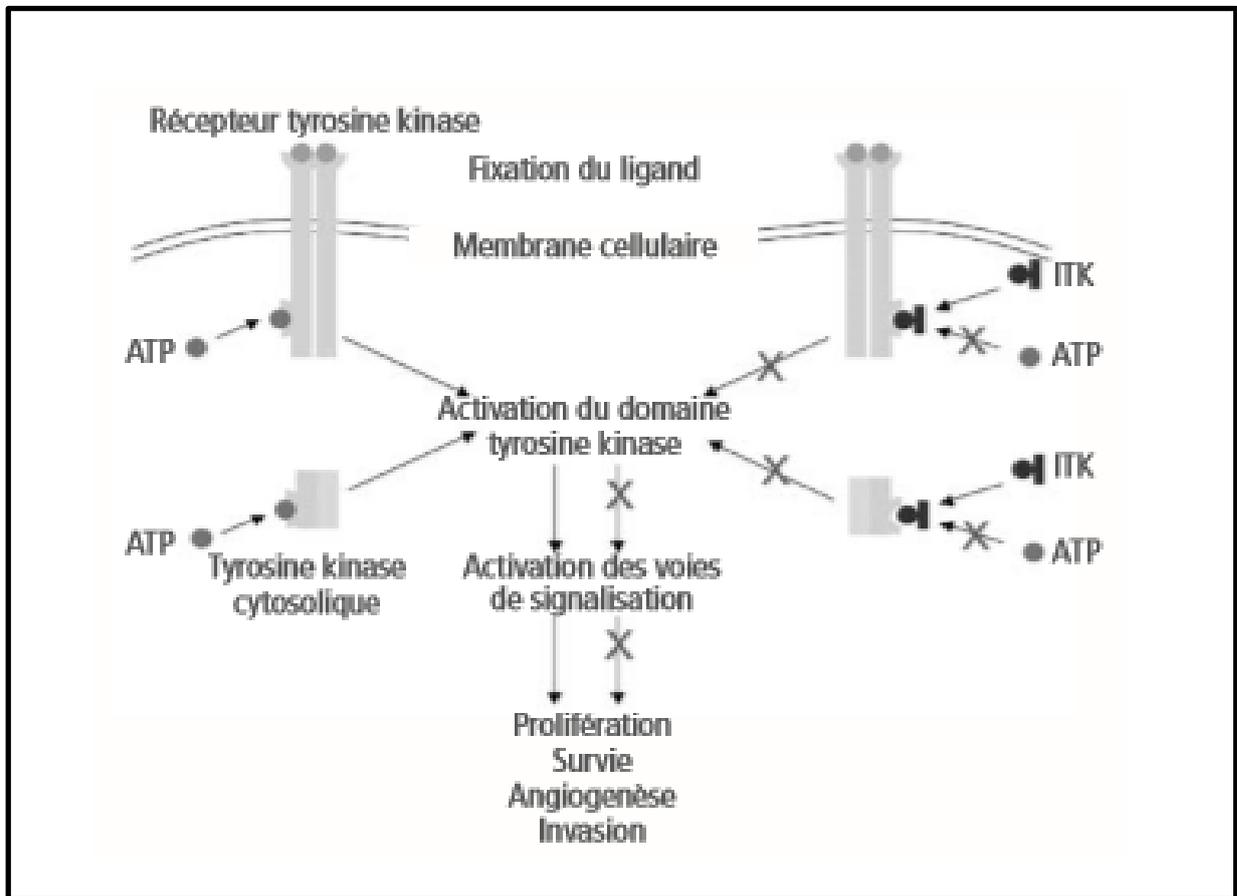


Figure 15: Schéma simplifié du mécanisme d'action des ITK (41)

2.2.1.1 Les récepteurs de tyrosines kinases

Il existe plus de 90 protéine-tyrosines kinases différentes codées par le génome humain. Elles interviennent dans la régulation de la croissance, la division, la différenciation, la survie, la fixation à la matrice extracellulaire et la migration des cellules. Lors d'une mutation, ces protéines dites « mutantes » ne peuvent plus être régulées et sont perpétuellement activées, induisant ainsi des divisions cellulaires incontrôlées et un développement de cancer. Nous pouvons observer cela, dans par exemple, un type de leucémie, exprimant une forme non régulée de la protéine kinase Abl.

Les protéines kinases peuvent être réparties en deux groupes :

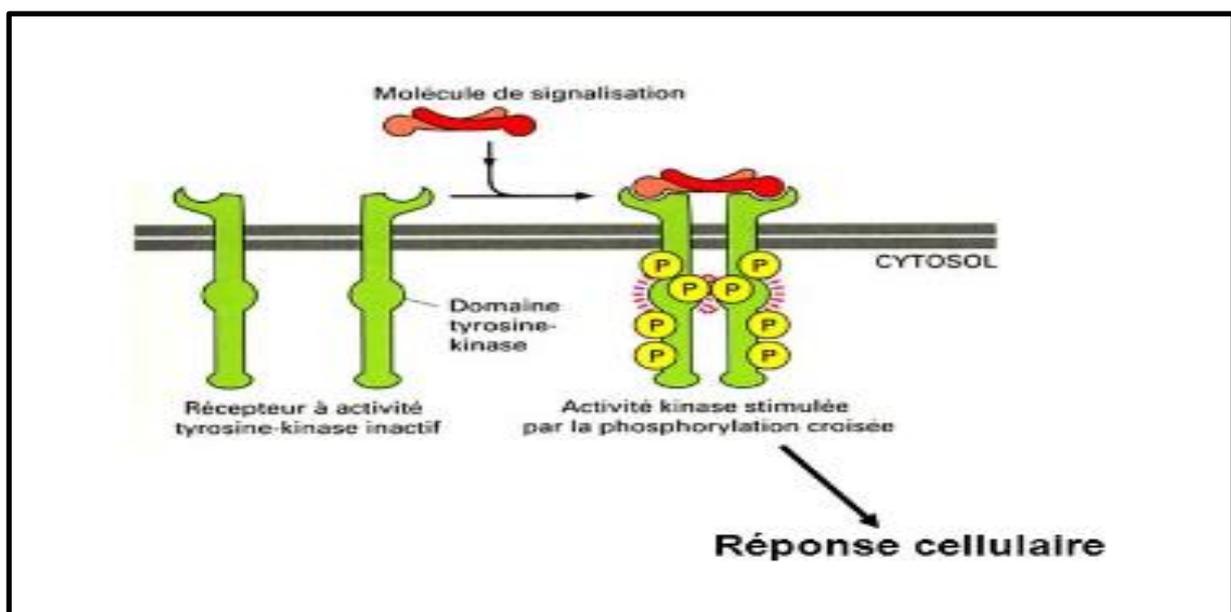
- Les protéines kinases réceptrices (RTK) : protéines intrinsèques avec un domaine extracellulaire d'union avec le ligand.
- Les protéine-kinases cytoplasmiques (non réceptrices) : protéines régulées indirectement par des signaux extracellulaires, dont les fonctions sont très diverses, telles que l'adhérence des cellules et la migration des cellules nerveuses.

Les RTK sont stimulées et activées par des ligands extracellulaires, dont les plus fréquents sont :

- Les facteurs de croissance EGF = facteur de croissance de l'épiderme,
- Les facteurs de croissance PDGF = facteur de croissance dérivé des plaquettes,
- Les régulateurs métaboliques, telle que l'insuline et l'EPO

La fixation du ligand sur le domaine extracellulaire de la RTK, induit la modification conformationnelle de ce domaine, entraînant ainsi une dimérisation du récepteur. Par ce mécanisme, le ligand est considéré comme un régulateur allostérique de la dimérisation du récepteur par sa fixation sur ce dernier. Une fois la dimérisation réalisée, les deux dimères de la protéine-tyrosine kinase du côté cytoplasmique de la membrane cytoplasmique vont s'associer pour permettre une trans-autophosphorylation, qui se traduit par la phosphorylation des résidus tyrosine par les kinases de chaque récepteur du dimère (5)

Figure 16 : mécanisme d'activation des tyrosines kinases (42)



2.2.1.2 Activation des protéines kinases

L'activité tyrosine kinase est régulée par l'autophosphorylation des résidus tyrosines dans la boucle d'activation du domaine kinase. Lorsque cette boucle n'est pas phosphorylée, elle est inaccessible et empêche l'ATP de s'y fixer.

Dès que la boucle est phosphorylée, le domaine kinase est activé, ce qui induit la cascade de phosphorylation réciproque des résidus tyrosines des sous unités réceptrices dans les régions proches du domaine kinase. Les différents sites d'autophosphorylation servent de site de liaison pour les protéines de signalisation et de transmission cellulaire.

L'interaction des protéines de signalisation et des récepteurs activés de protéine-tyrosine kinases s'explique par la présence de domaines d'union spécifiques aux résidus tyrosines phosphorylés. Nous pouvons citer :

- Le **domaine 2 d'homologie à Src : SH2**, avec plus de 110 domaines codés par le génome humain. L'interaction spécifique est déterminée par une séquence particulière d'acides aminés des résidus tyrosine phosphorylés, par exemple, le domaine SH2 de la protéine-tyrosine kinase Src reconnaît [pTyr-Glu-Glu-Ile], alors que la domaine **SH2 de la kinase IP3** s'associe avec pTyr-Met-X-Met (dont X correspond à n'importe quel AA).
- Le **domaine 3 d'homologie à Scr : SH3** s'associe avec une séquence riche en proline, par exemple, la protéine adaptatrice Grb2 est composée de deux domaines SH3 et d'un domaine SH2 (13)
- Le **domaine de liaison à la phosphotyrosine : PTB** pour *phosphotyrosine-binding*, ce domaine peut s'associer avec une séquence de résidus de tyrosines phosphorylés ou non avec un motif contenant [Asn-Pro-X-Tyr]. Par conséquent, les PTB sont des domaines peu conservés et sont pourvus de résidus différents interagissant avec des ligands (5)

Par conséquent, les protéines de transmission telles que les tyrosines kinases et leur équipement en domaine SH2, induisent par leur association aux RTK, un changement conformationnel du domaine SH2, qui implique une modulation de l'activité catalytique entraînant une cascade de modification biochimique pour le recrutement de multiples effecteurs, en réponse du messenger moléculaire extracellulaire.

La transduction du signal se poursuit par l'intervention d'autres protéines de transmission représentées par les facteurs de transcription de la famille STAT (***signal transducers and activators of transcription***), ces derniers sont impliqués dans le fonctionnement du système immunitaire. Les STAT possèdent un domaine SH2 et un site de phosphorylation de tyrosine, servant de site de liaison avec un domaine SH2 d'une autre molécule STAT.

A la suite de la phosphorylation des résidus tyrosines des sites de liaisons de SH2 d'une molécule STAT, l'interaction de ces résidus phosphorylés avec un domaine SH2 d'une autre molécule STAT, induit la formation d'un dimère (STAT-STAT), seule forme de passage vers le noyau pour y stimuler la transcription de gènes spécifiques impliqués dans la réponse immunitaire

La fin de la réponse sera signalée par l'intériorisation du récepteur induite par la fixation de la protéine Cbl au récepteur. La protéine Cbl catalyse ensuite la fixation d'une molécule d'ubiquitine au récepteur, marquant ainsi l'intériorisation ou la dégradation, en général dans un lysosome (5)

2.2.1.3 Les cibles membranaires : (voir [figure 17](#))

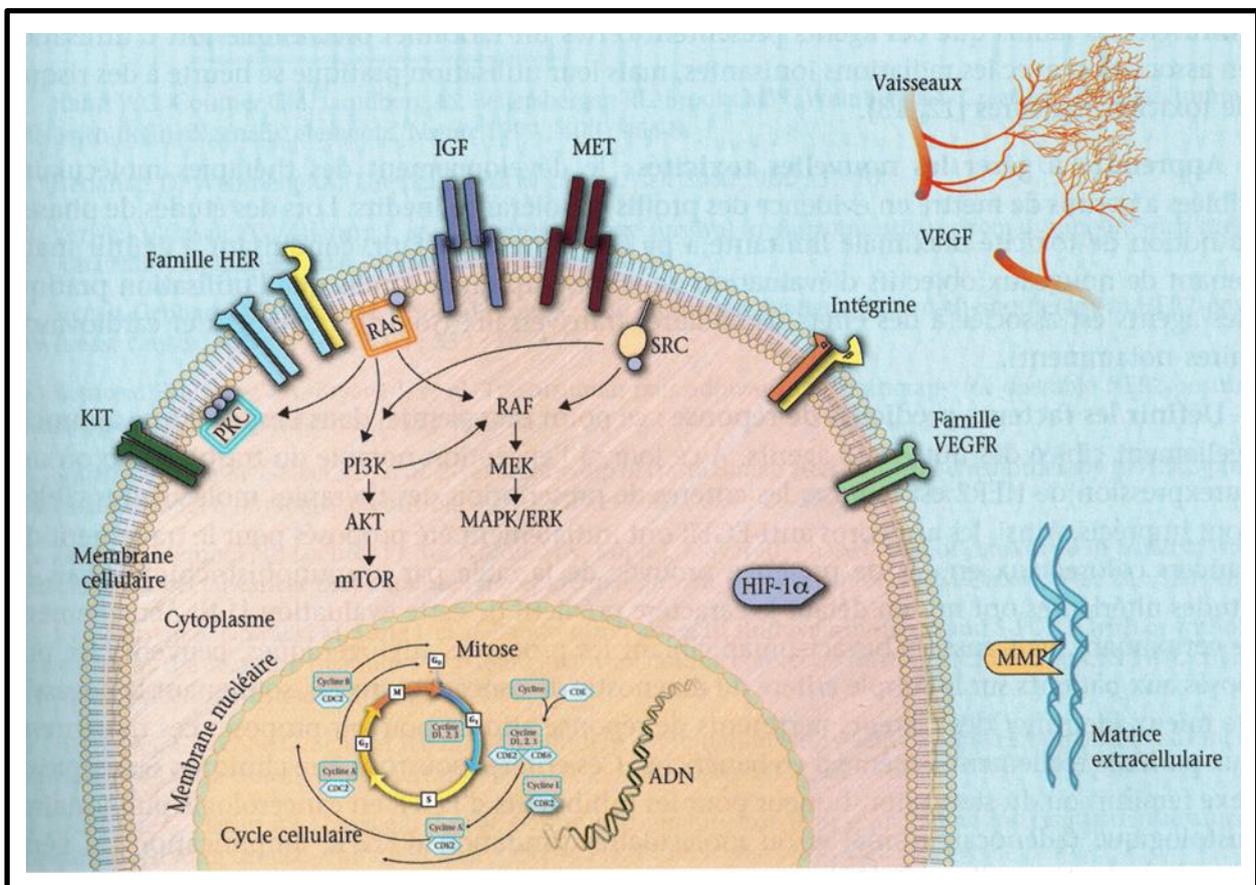


Figure 17: les cibles membranaires d'intérêt en oncologie

Les RTK sont classées en 20 familles de récepteurs, selon leurs domaines extracellulaires et intracellulaires, parmi ces différentes familles, nous pouvons citer :

2.2.1.3.1 Les récepteurs à facteurs de croissance c-Kit (et PDGF)

C'est un récepteur transmembranaire de 145 K Da, à activité tyrosine kinase, caractérisé par un ligand naturel : SCF (Stem Cell Factor). Le c-Kit est codé par le chromosome 4 et exprimé par les progéniteurs hématopoïétiques, les cellules germinales, les mélanocytes et les cellules de Cajal du tube digestif.

Le SCF se fixe sur le domaine extracellulaire du récepteur c-Kit, induisant ainsi une homodimérisation avec les modifications conformationnelles de la structure protéique. Une fois la protéine kinase activée, la cascade d'autophosphorylations réciproques des résidus tyrosines est enclenchée et la transduction du signal en aval poursuit son chemin en recrutant un certain nombre d'effecteurs, qui permettent en définitif, une augmentation de la survie, de la prolifération cellulaire, ainsi que modification sur la potentiel d'adhésion et d'apoptose.

Une augmentation de son expression a pu être observée lors de nombreuses pathologies cancéreuses, par exemple : cancers bronchiques à petites cellules, cancer du sein, leucémies et son implication dans la cancérogénèse a pu être éclairée lors du traitement des tumeurs stromales digestives (GIST).

Les **récepteurs PDGF**, dont PDGFR- α et PDGFR- β , sont aussi des cibles thérapeutiques des inhibiteurs de c-Kit. Ces deux protéines peuvent s'unir en homo ou hétéro-dimère en présence de leurs ligands (PDGFR -A, -B, -C ou le -D) et induisent ainsi une autophosphorylation du récepteur et une traduction du signal cellulaire. Néanmoins, une surexpression des PDGFR a été décrite dans la cancer de la prostate, aussi bien sous la forme de tumeur primitive, que de métastases osseuses (43)

2.2.1.3.2 Les récepteurs à facteurs de croissance HER (et EGFR)

Les **HER** (*Human Epidermal growth factor Receptor*), appelés aussi ErbB. Cette famille comprend les HER1 (ou EGFR), HER2 (ou HER2/neu), HER3 et HER4. Ces récepteurs sont constitués d'un domaine extracellulaire en interaction avec un ligand, d'un domaine membranaire et d'un domaine intracellulaire pourvu d'une activité tyrosine kinase.

EGFR fait partie de la famille HER, dont le mécanisme d'action est le mieux maîtrisé puisque de nombreux ligands le concernant ont été identifiés, contrairement au HER2 qui n'a pas de ligands identifiés et le HER3 qui ne possède pas d'activité tyrosine kinase, cette dernière ne peut être exprimée que si HER3 est combiné à un autre récepteur de la même famille, exemple : HER2/HER3.

En présence d'un ligand, les récepteurs vont s'activer avec leur dimérisation (homo ou hétéro-dimérisation) induisant ainsi une activité tyrosine kinase au niveau intracellulaire et une autophosphorylation du récepteur. La poursuite de la cascade de réaction de phosphorylation est réalisée vis à vis d'effecteurs intracellulaires de la voie de transduction du signal (de prolifération et de survie cellulaire essentiellement).

Les récepteurs HER possèdent une forte affinité vis à vis de certaines voies de signalisation, telles que : RAS, PI3K/AKT et STAT (43)

Lors d'une dérégulation de l'expression de ces récepteurs, le phénomène de cancérogénèse se développe par une surexpression des HER, dont le niveau diffère en fonction des types tumoraux (**voir tableau 7**)

Type tumoral	Récepteurs HER	% des tumeurs avec surexpression
Gliomes	HER1	86 à 92%
	HER2	54%
Voies aéro-digestives supérieures	HER1	47%
	HER2	29%
	HER3	21%
	HER4	26%
Sein	HER1	37%
	HER2	25%
	HER3	25 à 71%
	HER4	49 à 60%
Cancers bronchiques non à petites cellules	HER1	40 à 81%
	HER2	30 à 35%
Estomac	HER1	33 à 81%
	HER2	38%
	HER3	35%
Pancréas	HER1	30 à 50%
	HER3	47%
Côlon/rectum	HER1	25 à 100%
	HER2	54 à 100%
	HER3	28 à 89%
Ovaire	HER1	35 à 70%
Prostate	HER1	40 à 89%
	HER2	34%
	HER3	54%

Tableau 7: les niveaux de surexpression des récepteurs HER dans certains cancers (43)

2.2.1.3.3 Les récepteurs à facteurs de croissance VEGF (VEGF/VEGFR)

Les ligands de la famille des VEGF comprennent 6 glycoprotéines : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et le facteur de croissance placentaire (PIGF) (41)

Le VEGF est impliqué dans le processus d'angiogenèse, par différentes actions sur les cellules endothéliales :

- Une augmentation de leur survie, par stimulation de l'expression des protéines anti apoptotiques (exemple Bcl 2) et par activation de la voie PI3K/AKT,
- Une stimulation de la prolifération et un accroissement des capacités de migration et d'invasion, par la participation à la régulation de la dynamique du cytosquelette et de l'expression des molécules d'adhésion.

Les récepteurs VEGF(R) sont caractérisés par différentes affinités et fonctions, nous pouvons citer :

- ❖ Le **VEGFR 1** est impliqué dans l'angiogenèse du développement embryonnaire, dans le recrutement des progéniteurs des cellules endothéliales et dans la régulation de la migration des monocytes.
- ❖ Le **VEGFR 2** participe à la transmission des signaux responsables de la prolifération et la survie des cellules endothéliales.
- ❖ Le **VEGFR 3** est un récepteur exprimé par les vaisseaux embryonnaires, qui à l'âge adulte est présent sur vaisseaux lymphatiques (lymphangiogenèse)
- ❖ Le **VEGFR 1 soluble (sVEGFR)** est impliqué dans la prolifération de cellules endothéliales, au cours de la grossesse et de la menstruation, d'ailleurs un taux élevé serait lié à la pré éclampsie (43)

2.2.1.3.4 Les récepteurs à tyrosine kinase JAK (44,45)

Ce sont des récepteurs interagissant avec la superfamille des cytokines de type I et II, ces cytokines sont caractérisées par leur structure globulaire à 4 hélices agissant sur les récepteurs par son domaine en sandwich β , dont la structure est semblable aux domaines des immunoglobulines (Ig), pourvus d'un motif de séquence = W-S-X-W-S (Trp-Ser-X-Trp-Ser, dont X représente un acide aminé quelconque) caractéristique de ces cytokines de type I et non de type II (absence de ce motif pour ce groupe de cytokines).

L'interaction des cytokines avec ces récepteurs enclenche la voie de signalisation **Jak/STAT**, responsable du recrutement d'une famille de tyrosine kinase intracellulaire Jak (« Janus kinase ») caractérisée par deux domaines kinases (issu de *Janus, qui était un dieu romain à deux visages*), qui vont activer à leur tour les facteurs de transcription STAT (**signal transducers and activators of transcription**) déjà cités précédemment.

Cette voie (**Jak/STAT**) est également empruntée par d'autres molécules de signalisation, que les cytokines immunitaires, comme les hormones, les facteurs de croissance et des hématopoïétines impliquées dans la régulation de l'hématopoïèse, plusieurs hématopoïétines sont synthétisées lors des réponses immunitaires, afin de stimuler l'hématopoïèse.

La transduction du signal par la voie **Jak/STAT** débute par l'action des cytokines sur leurs récepteurs membranaires, dont les domaines cytoplasmiques vont s'associer avec l'une des kinases Jak (au nombre de quatre : Jak1, Jak2, Jak3 ou Tyk2) après dimérisation des récepteurs par action du ligand (cytokines), induisant ainsi le rapprochement des tyrosines kinases Jak peu actives, leur phosphorylation et leur activation mutuelle. Une fois les Jak activées, les facteurs de transcription STAT vont être recrutés et activés à leur tour (après leur fixation sur la phosphotyrosine par leur domaine SH2, déjà vu précédemment) jusqu'à induire leur propriétés transcriptionnelles après leur arrivée au noyau (voir **figure 18**)

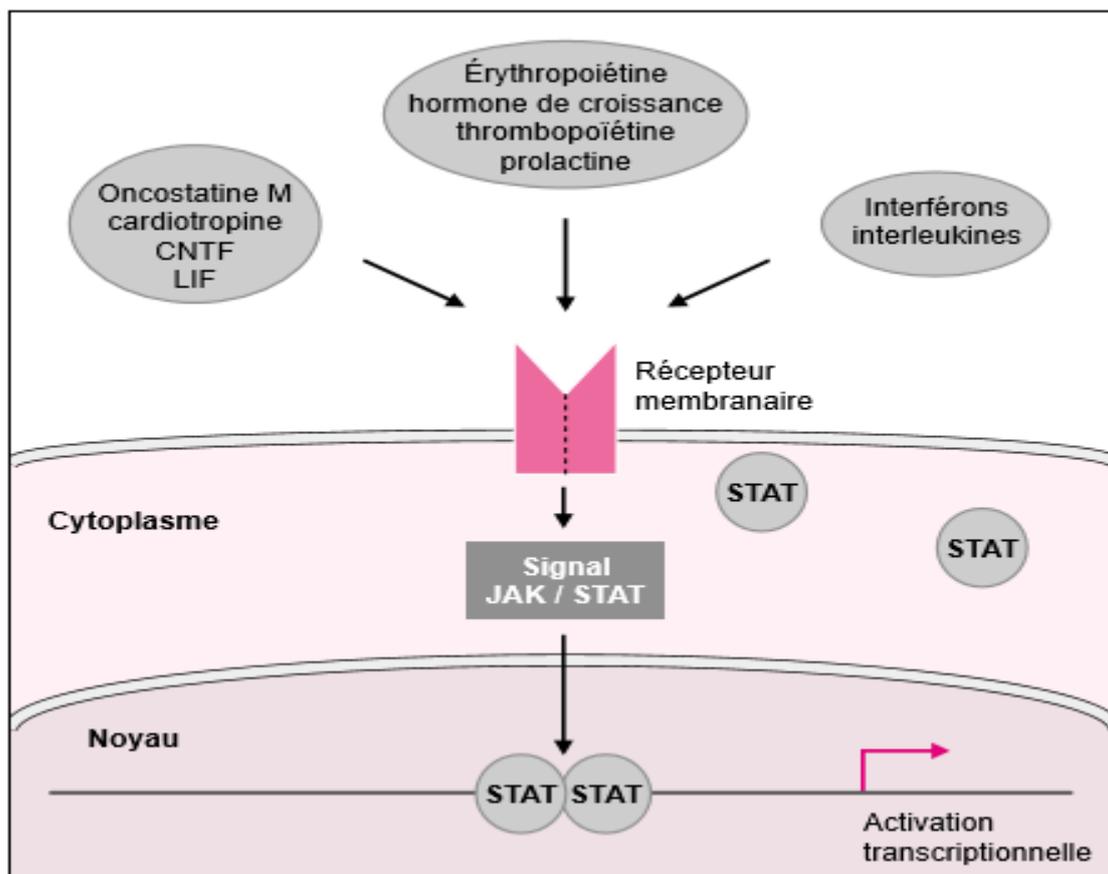


Figure 18: voie de signalisation Jak/STAT induite par les cytokines.

2.2.2 Les monographies simplifiées des inhibiteurs de tyrosine kinase

Dans ce mémoire, nous nous intéressons surtout aux inhibiteurs de tyrosine kinase, per os, à délivrance officinale. Nous avons arrêté notre sélection à dix-sept molécules à prescription oncologique (jusqu'à la date d'octobre 2016), nous pouvons citer les molécules avec leurs dates du début de délivrance en ville respectives, en sachant que cette liste est non exhaustive, vu l'évolution rapide de ce genre de thérapie : (46–48)

- Vandétanib Caprelsa® : *en février 2012*
- Afatinib Giotrif® : *en juillet 2014*
- Imatinib Glivec® : *en novembre 2001*
- Ponatinib Iclusig® : *en juin 2016*
- Axitinib Inlyta® : *en septembre 2012*
- Gefitinib Iressa® : *en juin 2009*
- Ruxolitinib Jakavi® : *en octobre 2016*
- Sorafénib Nexavar® : *en juillet 2006*
- Dasatinib Sprycel® : *en novembre 2006*
- Régorafénib Stivarga® : *en janvier 2016*
- Sunitinib Sutent® : *en juillet 2006*
- Erlotinib Tarceva® : *en septembre 2005*
- Nilotinib Tassigna® : *en septembre 2007*
- Lapatinib Tyverb® : *en juin 2008*
- Pazopanib Votrient® : *en juin 2010*
- Crizotinib Xalkori® : *en octobre 2012*
- Vemurafenib Zelboraf® : *en février 2012*

Ce sont des molécules soumises à une prescription hospitalière et réservées aux spécialistes en oncologie.

2.2.2.1 Les indications et les posologies/mode d'emploi [extrait du RCP]

Ces deux items de monographie seront précisées molécule par molécule :

2.2.2.1.1 Vandétanib Caprelsa®

Le vandétanib est un puissant inhibiteur du récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-2) et des tyrosines kinases du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et aussi un inhibiteur submicromolaire du récepteurs 3 de la tyrosine kinase de l'endothélium vasculaire (VEGFR-3).

Par ce fait, le vandétanib intervient dans l'inhibition de la migration, prolifération et la survie des cellules endothéliales stimulées par le VEGF et la formation de néo-vaisseaux sanguins par le processus d'angiogenèse.

- **Indications :**

Le vandétanib est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique

- **Posologie /mode d'emploi :**

La dose recommandée est de 300 mg à prendre une fois par jour.

Le vandétanib peut être pris avec ou sans aliment, à peu près à la même heure chaque jour.

En cas d'oubli, Si le délai avant la prise de la dose suivante est < 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose omise. Les patients ne doivent pas prendre une dose double.

Une seule délivrance est autorisée par prescription, pour une délivrance supplémentaire, il faudra une nouvelle prescription (49)

2.2.2.1.2 Afatinib Giotrif®

L'afatinib est un inhibiteur irréversible, sélectif et puissant des récepteurs de la famille ErbB, il se lie de façon covalente à tous les dimères (homo ou hétérodimères) des membres de la famille ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4 et inhibe irréversiblement les signaux émanant de ces récepteurs. Cependant, une mutation, une amplification des récepteurs (comme l'EGFR) ou encore une surexpression de leurs ligands implique la formation d'un phénotype malin, qui caractérise un sous type moléculaire du cancer bronchique (50)

○ **Indication :**

L'afatinib est indiqué dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec une mutation activatrice de l'EGFR, ou encore de type épidermoïde, progressant sous ou après une chimiothérapie à base de platine (la 2^{ème} indication n'est pas remboursée, ni agréée par les collectivités).

○ **Posologie/mode d'emploi :**

La dose recommandée est de 40 mg /jour en une seule fois. La molécule ne doit pas être prise avec des aliments, il faut bien espacer de 3 heures avant ou 1 heure après la prise de la molécule.

2.2.2.1.3 Imatinib Glivec®

L'imatinib est un puissant inhibiteur de tyrosine kinase, dont les cibles sont les suivantes :

- Bcr/Abl
- Plusieurs récepteurs de tyrosine kinase : c-Kit, DDR1, DDR2 (récepteurs des domaines discotrines) et le CSF-1R (récepteur du colony stimulating factor),
- Les récepteurs α et β du PDGF (platelet-derived growth factor) (51)

○ **Indications :**

L'imatinib est indiquée dans :

- La leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie (Bcr/Abl) positif (Ph +), chez l'adulte et l'enfant dont la greffe de moelle n'est pas envisageable comme traitement en 1^{ère} intention.
- La leucémie aigue lymphoïde avec chromosome Philadelphie positif,
- Des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor),
- Un syndrome hyper éosinophilie (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR α (Flip1-like 1- platelet-derived growth factor receptor),

- Des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastro-intestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non ré sécables et/ou métastatiques,
- De dermato fibrosarcome protubérants (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non ré sécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

- **Posologie /mode d'emploi :**

Les doses recommandées sont de 400 mg ou 600 mg, qui devront être administrées en 1 prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en 2 prises de 400 mg par jour, matin et soir.

Les comprimés d'Imatinib sont à avaler entiers avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas, en position assise pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales. S'il y a une difficulté d'avaler le comprimé, il faudra le disperser dans un grand verre d'eau ou de jus de pomme et remuer avec une cuillère puis le boire sans attendre.

Les comprimés ne doivent ni n'être écrasés, ni coupés ou croqués.

Le pamplemousse (jus, pulpe) doit être évité pendant le traitement par imatinib (52)

2.2.2.1.4 Ponatinib Iclusig®

Le ponatinib est un pan-inhibiteur puissant de la protéine Bcr/Abl. Il possède des éléments structurels, notamment une triple liaison carbone-carbone, qui lui confèrent une forte affinité de liaison à la fois à la protéine Bcr/Abl native et aux formes mutantes de l'Abl-kinase (53)

- **Indications :**

Le ponapanib est indiqué dans :

- La leucémie myéloïde chronique, en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, présentant soit une résistance au dasatinib ou au nilotinib, soit une intolérance à l'un des deux et dans le cas d'un patient dont le traitement ultérieur par imatinib n'est pas approprié (avec une mutation spécifique),
- La leucémie aigue lymphoblastique présentant un chromosome Philadelphie positif et une résistance ou une intolérance au dasatinib, ou encore pour un traitement ultérieur par imatinib, qui ne serait pas approprié (avec une mutation spécifique).

- **Posologie /mode d'emploi :**

La posologie initiale recommandée est de 45 mg de ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois par jour, un comprimé pelliculé de 45 mg est disponible

La prise peut être faite au cours ou en dehors du repas. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas (52)

2.2.2.1.5 Axitinib Inlyta®

L'axitinib est un puissant inhibiteur de tyrosine kinase et spécifique du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3), qui sont impliqués dans l'angiogenèse pathologique, la croissance tumorale et la progression métastatique (54)

- **Indications :**

L'axitinib est indiqué dans le cancer du rein avancé (RCC) de l'adulte, après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokines.

- **Posologie /mode d'emploi :**

La dose d'axitinib recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Une augmentation ou une diminution de la dose est recommandée selon la tolérance individuelle au traitement.

En cas de vomissement ou d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. La dose prescrite suivante doit être prise au moment habituel.

2.2.2.1.6 Gefitinib Iressa®

Le gefitinib est une molécule inhibitrice, sélective de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR (HER1 ou ErbB1) et est également efficace vis à vis des mutations activatrices (*dont la plus fréquente est la délétion de l'exon 19*) de la tyrosine kinase de l'EGFR. Ces mutations activatrices représentent un facteur important dans la croissance de la cellule tumorale en bloquant l'apoptose (55)

- **Indications :**

Le gefitinib est indiqué chez les adultes pour le traitement du bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de *EGFR-TK*.

- **Posologie /mode d'emploi :**

La posologie est d'un comprimé de 250 mg une fois par jour en continu.

Le gefitinib peut être pris avec ou sans aliment, chaque jour, approximativement à la même heure. Le comprimé peut être entièrement avalé avec un peu d'eau ou après dispersion dans de l'eau plate (sans écraser les comprimés).

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise aussitôt que le patient s'en souvient. S'il reste moins de 12 heures avant la prise de la prochaine dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée (ne jamais doubler la dose)

2.2.2.1.7 Ruxolitinib Jakavi®

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK1 et JAK2). Ces enzymes sont impliquées dans les voies de signalisation, impliquant de nombreux facteurs de croissance et de cytokines, dont le rôle est majeur dans les processus d'hématopoïèse et immunitaire (56)

- **Indications :**

Le ruxolitinib est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou d'autres symptômes liés à la myélofibrose primitives et à la secondaire liée à la maladie de Vaquez. Cette molécule est également utilisée dans le cas de résistance ou intolérance au traitement par l'hydroxy urée dans la maladie de Vaquez.

- **Posologie/mode d'emploi :**

Pour un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm₃ et

200 000/mm₃ (pour une myélofibrose) la dose recommandée est de 15 mg 2X/jour

Pour un taux de plaquettes supérieur à 200 000/mm₃ la dose est de 20 mg 2X/jour

La dose initiale recommandée de ruxolitinib dans la maladie de Vaquez est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale.

La prise peut se faire au cours ou en dehors des repas.

En cas d'oubli, le patient ne doit pas doubler la dose mais attendre la prochaine prise et mentionner cet écart aux professionnels de santé qui le suivent.

2.2.2.1.8 Sorafénib Nexavar®

Le sorafénib est un inhibiteur multi kinase, son action se traduit par l'inhibition de la croissance tumorale et la diminution de l'angiogénèse.

Cette activité inhibitrice multi kinase est caractérisée par un action sur l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales et la vascularisation tumorale, qui sont :(57)

- Les RAF-kinase = des sérine/ thréonine kinase (CRAF et BRAF)
- Les récepteurs de tyrosine kinase (c-Kit, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β).

- **Indications :**

Le sorafénib est indiqué dans :

- Le traitement du carcinome hépatocellulaire
- Le traitement du carcinome rénal avancé en 2^{ème} ligne,
- Le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique (57)

- **Posologie /mode d'emploi :**

La dose recommandée chez l'adulte est de 400 mg de sorafénib (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg).

Le sorafénib peut être pris soit en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau (52)

2.2.2.1.9 Dasatinib Sprycel®

Le dasatinib est un puissant inhibiteur de la kinase Bcr/Abl, il se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme Bcr/Abl. Il agit également sur les kinases de la famille SRC, sur certaines kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, sur des récepteurs de l'éphrine (EPH) et du récepteur PDGF-β (58)

○ **Indications :**

Le dasatinib est indiqué chez l'adulte dans :

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie (+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée,
- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur par imatinib,
- La leucémie aigue lymphoblastique (LAL) et LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

○ **Posologie /mode d'emploi :**

La posologie varie en fonction de l'indication et du stade d'évolution de la maladie, la posologie initiale recommandée :

- Pour la phase chronique de LMC est de 100 mg de dasatinib une fois par jour, administrée oralement,
- Pour la phase accélérée de LMC, la phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde (phase avancée) de LMC ou la LAL Ph+ est de 140 mg une fois par jour, administrée oralement.

La dose prescrite doit être administrée le soir en fin de repas, avec de l'eau.

2.2.2.1.10 Régorafénib Stivarga®

Le régorafénib est un inhibiteur agissant sur plusieurs protéines kinases, y compris celles intervenant dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR 1, 2, 3,), dans l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF) et l'environnement tumoral, tels que : PDGFR, FGFR. Le régorafénib agit en particulier sur la protéine KIT mutée, un facteur oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales (59)

○ **Indication :**

Le régorafénib est indiqué dans le traitement des patients atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique et dans celui des tumeurs stromales gastro-intestinales non ré sécables ou métastatiques ayant progressées à la suite d'un traitement par d'autres ITK (imatinib ou sunitinib) ou lors d'une intolérance par ces mêmes ITK.

○ **Posologie/mode d'emploi :**

La dose recommandée est de 160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois/jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause, ces 4 semaines représente un cycle de traitement.

Régorafénib doit être pris à heure fixe, les comprimés avalés en entier avec un verre d'eau, après un repas léger en lipides (moins de 30%, par exemple un repas composé d'une portion de céréales (30g) + un verre de lait écrémé + une tranche de pain avec de la confiture+ un verre de jus de pomme et une tasse de café ou de thé (520 calories dont 2 g de lipides)

2.2.2.1.11 Sunitinib Sutent®

Le sunitinib possède une action inhibitrice sur plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (RTK), qui seraient impliqués dans la croissance tumorale, la néo angiogenèse et la progression métastatique du cancer.

Parmi ces récepteurs, nous pouvons citer :

- Des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β),
- Des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3),
- Du récepteur du facteur de cellule souche (KIT),
- Du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET) (60)

○ **Indications :**

Le sunitinib est indiqué dans :

- Le traitement de tumeurs stromale gastro-intestinale (GIST) malignes non ré sécables et /ou métastatiques, chez l'adulte après échec du traitement par imatinib (par intolérance ou résistance).
- Le traitement du cancer du rein avancés/métastatiques (MRCC)
- Traitement de tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET).

- **Posologie /mode d'emploi :**

La dose recommandée est de 50 mg, une fois par jour en continu pendant 28 jours, suivi d'une période de 14 jours sans traitement. Le cycle complet dure 6 semaines.

Le sunitinib peut être pris au cours ou en dehors d'un repas. Il se prend à n'importe quel moment de la journée avec un grand verre d'eau. Ne pas boire de jus de pamplemousse ni manger de pamplemousse pendant le traitement (*à cause de son effet d'inhibiteurs enzymatique CYP 450 3A4*) (52)

2.2.2.1.12 Erlotinib Tarceva®

L'erlotinib est un puissant inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (EGFR1 ou HER1), exprimé aussi bien par les cellules normales que par les cellules cancéreuses. Cela se traduit par l'inhibition de la phosphorylation de EGFR et l'arrêt de la prolifération et/ou à l'apoptose (61)

- **Indications :**

L'erlotinib est indiqué dans :

- Le traitement du cancer bronchique non à petites cellules des formes localement avancées ou métastatiques, en 1^{ère} ligne, chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR,
- Le traitement cancer du pancréas métastatique en association avec la chimiothérapie (gemcitabine).

- **Posologie/mode d'emploi :**

La Dose quotidienne recommandée est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

L'erlotinib doit être avalé avec un grand verre d'eau une fois par jour, de préférence le matin. Il doit être pris, une heure avant ou deux heures après un repas et à la même heure.

2.2.2.1.13 Nilotinib Tassigna®

Le nilotinib est un puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase d'Abl de l'oncoprotéine Bcr/Abl, sur les lignées cellulaires et celles des cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. Cette molécule possède une forte affinité pour le site de liaison avec l'ATP, ce qui lui confère une forte propriété inhibitrice, aussi bien pour le Bcr/Abl sauvage, que pour 32 sur 33 formes mutantes du Bcr/Abl résistantes à l'imatinib. Cette caractéristique particulière du nilotinib se traduit par une inhibition sélective de la prolifération et de l'induction de l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives, chez les patients atteints de LMC.

Par contre, cette molécule a peu ou pas d'effet contre la majorité des autres protéines kinases (y compris le Src), à l'exception des récepteurs de protéines kinases PDGF, Kit et éphédrine (62)

- **Indications :**

Le nilotinib est indiqué dans :

- Le traitement de la LMC chez l'adulte avec un chromosome Philadelphie positif en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- Le traitement de la LMC chez l'adulte avec un chromosome Philadelphie positif en phase chronique et accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur par imatinib.

- **Posologie/mode d'emploi :**

Pour la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée (nilotinib à 150 mg et 200 mg) : la posologie recommandée est de 300 mg deux fois par jour.

Pour la LMC en phase chronique et en phase accélérée (nilotinib à 200 mg) : la posologie recommandée est de 400 mg deux fois par jour.

Le nilotinib ne doit pas être administré avec de la nourriture (augmentation de la concentration plasmatique). Les deux administrations doivent être prises à 12 heures d'intervalle environ en dehors des repas.

2.2.2.1.14 Lapatinib Tyverb® (63)

Le lapatinib est une 4-anilino-quinazoline, qui est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2). Cette molécule pourrait avoir une action synergique en association avec le trastuzumab, sur les lignées cellulaires de tumeurs de sein à surexpression de HER2 et cela sans mécanismes de résistance croisés.

○ **Indications :**

Le lapatinib est indiqué dans le traitement du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2). Cette molécule est toujours prescrite en association, soit avec un inhibiteur de l'aromatase, soit avec le trastuzumab ou encore avec la capecitabine, cela en fonction d'un certain nombre de critères :

- Age de la patiente (ménopause) → *inhibiteur de l'aromatase*
- Non expression des récepteurs hormonaux → *trastuzumab*
- Traitement antérieur par anthracyclines ou taxanes → *capecitabine*

○ **Posologie/mode d'emploi :**

La dose recommandée est fonction de l'association considérée :

- A 1250 mg (soit 5 comprimés) en une prise par jour 1 heure avant un repas, en continu en association avec la capecitabine (elle-même prise de J1 à J14 par cycle de 21 jours). La dose quotidienne ne doit pas être divisée.
- A 1500 mg (soit 6 comprimés) en une prise par jour 1 heure avant un repas, en continu en association avec un inhibiteur de l'aromatase.

Le lapatinib se prend quotidiennement en une prise par jour au moins une heure avant, ou une heure après un repas. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas.

2.2.2.1.15 Pazopanib Votrient® (64)

Le pazopanib est un puissant inhibiteur de protéine de tyrosine kinase, agissant sur plusieurs cibles, dont les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR 1, 2 et le 3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR- α et PDGFR- β) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT).

○ **Indications :**

Le pazopanib est indiqué dans le traitement du cancer rénal avancé (RCC) en 1^{ère} ligne et dans le sarcome avancé des tissus mous (STS).

○ **Posologie/mode d'emploi :**

La dose recommandée est de 800 mg une fois par jour. Les doses peuvent être ajustées en fonction de la tolérance par paliers de 200 mg.

Le pazopanib doit être avaler en entier sans nourriture, avec un verre d'eau en une prise par jour une heure avant, ou deux heures après un repas et chaque jour à la même heure Les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni coupés ou croqués.

Le pamplemousse (jus, pulpe) doit être évité.

2.2.2.1.16 Crizotinib Xalkori® (65)

Le crizotinib est un inhibiteur sélectif du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) des ALK et de ses variant oncogéniques (variant de fusion ALK et certaines mutations d'ALK « anaplastic lymphoma kinase »)). Cette molécule est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met) et du ROS-1 (c-ros : Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase).

○ **Indications :**

Le crizotinib est indiqué chez l'adulte dans le traitement :

- Du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positive et avancé (en 1^{ère} ligne),
- Du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positive et avancé avec au moins un traitement antérieur effectué,
- Du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS 1 positive et avancé.

○ **Posologie/mode d'emploi :**

La dose recommandée est de 250 mg deux fois par jour.

Le bon suivi du mode d'emploi conditionne l'efficacité du traitement. Le crizotinib doit être avaler en entier de préférence avec de l'eau en deux prises par jour, une le matin et une le soir, pendant ou en dehors des repas les prendre chaque jour à la même heure.

Les gélules ne doivent pas être écrasées, ouvertes ou dissoutes.

Le pamplemousse (jus, pulpe) doit être évité.

2.2.2.1.17 Vemurafénib Zelboraf® (66)

Le vemurafénib est un inhibiteur de la serine –thréonine kinase BRAF, en sachant que des mutations du gène BRAF impliquent une activation constitutive des protéines BRAF, qui entraîne une prolifération cellulaire sans la présence des facteurs de croissance.

- **Indications :**

Le vemurafénib est indiqué chez l'adulte atteint de mélanome non ré sécable ou métastatique porteur de la mutation BRAF V600.

- **Posologie/mode d'emploi :**

La dose recommandée est de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg).

Le vemurafénib doit être pris par voie orale avec un grand verre d'eau matin et soir, de préférence en dehors des repas, toutes les 12 heures environ.

2.2.2.2 Les effets indésirables de classe

Les inhibiteurs de tyrosine kinase représente un arsenal thérapeutique avec des molécules différentes qui agissent sur de nombreuses cibles et induisent ainsi des effets indésirables multiples ; ces effets indésirables peuvent être classés en trois catégories : (67)

- ❖ 1^{ère} catégorie : représente les effets indésirables majeurs, qui vont se déclarer lors de la 1^{ère} phase du traitement. Ces effets sont gérables mais peuvent induire l'arrêt ou la diminution des doses temporairement. En effet un patient sur dix arrête son traitement de façon définitive.
- ❖ 2^{ème} catégorie : est caractérisée par des effets indésirables mineurs, apparaissant d'une façon prématurée et pouvant persister pour devenir chronique.
Ce sont aussi des effets indésirables gérables et tolérables mais induisant quand même une détérioration de la qualité de vie, ce qui va conditionner le bon déroulement de la prise médicamenteuse en conformité à la prescription, une des causes d'échec du traitement. Ces effets indésirables sont communs à tous les ITK, avec des différences sur leur gravité et leur fréquence de survenue.
- ❖ 3^{ème} catégorie : implique les complications tardives, qui ne sont pas liées directement à un effet immédiat du médicament, mais apparaissant sur la durée, il peut y avoir des atteintes viscérales, immunitaire et métabolique (par exemple : atteintes cardiaques, respiratoires, hépatique et pancréatique).

L'ensemble des molécules d'ITK sont susceptible d'induire des effets cardiaques ; plusieurs hypothèses ont été émises sur l'implication du nilotinib et du dasatinib dans la survenue de coronaropathies (68,69)

La nécessité de la prise en charge et du suivi des patients traités par ITK prend tout son sens, au vue des effets indésirables, qui peuvent détériorer la qualité de vie et mettre en péril la réussite du traitement (en conditionnant son observance et son bon déroulement).

Parmi les effets indésirables les plus souvent rencontrés (de 2^{ème} catégorie), nous pouvons citer : (dans **le tableau (8)** ci-dessous)

Catégorie d'effet indésirable	Effet(s) indésirable(s) observé(s) <i>Très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$)</i>	% de l'effet indésirable sur les 17 molécules confondues <i>(nombre de molécules concernées)</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash (dont les éruptions cutanées)	82% (14 molécules)
	Syndrome main-pied	53% (9 molécules)
	Xérose	82% (14 molécules)
	Affections unguéales/phanères (alopécie, atteintes des ongles et des cheveux)	70,5 % (12 molécules)
	Œdèmes (périorbitaire/périphérique)	41% (7 molécules)
	Réaction de photosensibilisation	23,5% (4 molécules)
Affections gastro-intestinales	Diarrhées Nausées et vomissements	94% (16 molécules)
	Stomatites	53% (9 molécules)
Autres	Hémato toxicité	59% (10 molécules)
	HTA	47% (8 molécules)
	Hypothyroïdie (et/ou hyperthyroïdie)	47% (8 molécules)
	Toxicité pulmonaire (dyspnée, toux, fièvre et pneumonie)	76% (13 molécules)
	Prise/ perte de poids	70,5 % (12 molécules)

Tableau 8 : les effets indésirables les plus souvent rencontrés (de 2ème catégorie)

La déclaration au CRPV (centre régional de pharmacovigilance) de la survenue d'effets indésirables, lors d'un traitement par ITK (entre autre) est une obligation réglementaire pour certains professionnels de santé, dont le pharmacien. De par sa proximité la surveillance et la prise en charge de survenue d'effets indésirables semble plus aisées à réaliser pour lui que pour un autre professionnel de santé.

Les ITK possèdent chacun de nombreux effets indésirables consultables *en annexe 1* pour chaque molécule des dix-sept citées dans cette thèse.

2.2.2.3 Les interactions médicamenteuses de classe

L'utilisation d'autres médicaments avec les inhibiteurs de tyrosine kinase doit se faire avec la plus grande prudence, puisqu'il existe de nombreuses interactions médicamenteuses qui peuvent conditionner aussi bien l'efficacité que la toxicité de l'ITK utilisé et pour cela nous pouvons citer *dans le **tableau (9)** ci-dessous : (informations puisées dans les extraits monographiques du RCP des 17 molécules étudiées, dans « les fiches des professionnels de santé » de l'Omedit Pays de la Loire (52) ainsi que dans le tableau : «les principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs » publié dans le site de l'ANSM).*

Les mécanismes intervenant dans l'interaction médicamenteuse (IM)	Les molécules concernées par IM <i>(autres que les ITK)</i> <u>Quelques exemples</u>	Le % et nombre de molécules d'ITK concernées par IM citée(s)
Inducteurs enzymatiques (CYP3A4)	Anti convulsivants, Anti-infectieux Alcoolisme chronique, Tabac, Millepertuis Corticoïdes à fortes doses	88% (15 molécules)
Inhibiteurs enzymatiques (CYP3A4)	Pamplemousse et son jus Amiodarone, quinidine, nicardipine Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéases	88% (15 molécules)
Substrat du CYP3A4	Autres ITK, amiodarone, statines, docétaxel, triazolam.	41% (7 molécules)
Substrat du CYD2C9	Dérivés coumariniques	23,5 % (4 molécules)
Substrat du CYD2C8	Paclitaxel, répaglinide	6% (1 molécule)
Inducteurs/inhibiteurs d'autres cytochromes (1A2, 2C19, 2D6.....)	Pour le 2D6, exemple : Bétabloquants, Antiarythmiques Antidépresseurs antalgiques	23,5% (4 molécules)
Inhibiteurs de P-gp + Inhibiteurs de BCRP	Ritonavir, ciclosporine, kétoconazole, l'érythromycine,vérapamil, quinidine, tacrolimus, nelfinavir, l'amiodarone	18% (3 molécules)
Inducteurs de P-gp	Atorvastatine, inhibiteurs calciques, macrolides, anti fongiques azolés.....	18% (3 molécules)
Substrat de P-gp	Digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine	29% (5 molécules)
Substrat de la (BCRP)	Rosuvastatine, salazopyrine, méthotrexate	12% (2 molécules)
Médicaments allongeant le QT	Médicaments torsadogènes (anti arythmiques par exemple)	23,5% (4 molécules)
Médicaments augmentant le PH gastrique	IPP et anti H2	23,5% (4 molécules)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein

Tableau 9 : Les interactions médicamenteuses de classe

2.3 Exemple d'étude en oncohématologie

Une étude rétrospective a été réalisée au CHU de Dijon, chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) sur une période de 10 ans, avec une description des conditions de prescription et des conséquences cliniques et biologiques pour les molécules d'ITK (70)

2.3.1 Méthodes

Inclusion de tous les patients ayant reçu au moins un ITK pour leur traitement de la LMC entre 2001 et 2012 au CHU de Dijon.

2.3.2 Résultats

Sur les 139 patients interrogés avec un âge médian de 57 ans, les ITK prescrits en première intention sont l'imatinib et le nilotinib, avec les pourcentages suivants :

- 94% (131 patients) → imatinib
- 6% (8 patients) → nilotinib

Sur une période de suivi de 6 ans en moyenne, nous pouvons observer différentes modifications de ces traitements (342 modifications), que nous pouvons illustrer dans le tableau suivant :

Modifications du traitement	Pourcentages et nombre de patients concernés
Augmentation des doses	33% (113 patients)
Diminution des doses	32% (109 patients)
Arrêt temporaire du traitement	4% (13 patients)
Arrêt définitif du traitement	4% (14 patients)
Changement d'ITK	26% (89 patients)
Association avec un interféron α	1% (4 patients)

Ces modifications de traitement sont en partie la conséquence de survenue d'événements indésirables (n = 112, 33%) avec une réponse optimale à long terme estimée à 58,17% et un taux d'échec à 57,17%.

Parmi ces modifications de traitement, le changement de molécule d'ITK concerne un nombre significatif de **89 patients** de l'étude (26%), nous pouvons ainsi détailler :

- Le nombre de patients, le nombre de changements d'ITK, ainsi que les molécules les plus souvent incriminées dans les deux tableaux ci-dessous :

Nombre de patients sous ITK (avec ou sans changement)	Les pourcentages (%) correspondants	Nombre de changement(s) par groupe de patients
80	61%	aucun
31	22%	1
18	13%	2
5	4%	3

Bien que l'imatinib soit la molécule la plus prescrite dans cette étude (75%), elle ne représente pas le pourcentage le plus élevé des changements de molécule d'ITK.

La molécule d'ITK concernée par le changement	Le pourcentage (%) des patients concernés	Le délai médian de changement (<i>en mois</i>)
Imatinib	18%	50
Nilotinib	49%	22
Dasatinib	41%	27

2.3.3 Discussion

Compte tenu de la période de l'étude rétrospective (*plus de 10 ans*), plus de 90% des 139 patients ont commencé leur traitement d'ITK par l'imatinib. Jusqu'en 2011, l'imatinib était le seul ITK indiqué en France pour le traitement de première ligne de la LMC et jusqu'en 2013, l'imatinib à 400 mg une fois par jour, était le seul traitement thérapeutique de première intention recommandé pour la LMC. De ce fait, l'imatinib a été prescrit, au cours de cette étude, d'une manière préférentielle par les hématologues prescripteurs, comparativement aux autres ITK. Ceci s'explique par le fait que les patients participants à l'étude n'ont pas été sélectionnés et qu'ils recevaient leur traitement par ITK à différentes lignes thérapeutiques pour chaque patient.

Quant au nilotinib et au dasatinib, ils étaient le plus souvent prescrits comme thérapie de deuxième ligne ou plus, leurs effets indésirables et la fréquence des changements au cours de leur utilisation ont peut-être été surestimée lors de cette étude.

En revanche cette étude reste très significative, de part le nombre important de patients, de la durée de l'étude ainsi que le recueil de la totalité des séquences thérapeutiques de chaque patient.

2.3.4 Conclusion de l'étude

Le délai de changement de l'imatinib par une autre molécule est plus long que celui des deux autres ITK de l'étude (nilotinib et dasatinib) et cela quel que soit le motif de changement. De ce fait l'imatinib représente un profil très favorable d'efficacité et de sécurité à long terme. En revanche, tous les patients atteints de LMC, y compris ceux traités par imatinib, nécessitent une surveillance minutieuse, comme le montre cette étude et les patients qui ont subi jusqu'à 14 protocoles thérapeutiques.

Cet exemple illustre très bien la nécessité de réaliser un plan d'accompagnement officinal des patients sous ITK, vu qu'en dehors du milieu hospitalier, le patient peut se retrouver pris au dépourvu avec des questionnements et des doutes, dans ce cas, le pharmacien a sa place toute trouvée comme le professionnel de santé, de proximité, qui pourra accompagner ces patients à l'aide d'un outil, qui sera présenté dans la 2^{ème} partie de ce mémoire.

2.4 « Accompagnement personnalisé à l'officine »

2.4.1 Généralités sur l'accompagnement et l'adhésion thérapeutique :

2.4.1.1 Définition de l'adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique (en anglais : « *adherence* ») se décline en deux dimensions complémentaires :

- a) La persistance, qui détermine le temps pour lequel le patient continue à prendre son traitement,
- b) L'implémentation ou la qualité d'exécution, ce qui correspond à la manière dont le patient persistant gère et administre son traitement jour après jour (71)

2.4.1.2 Notion de la non adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique est caractérisée par un comportement complexe, dont la responsabilité repose aussi bien sur le patient, son entourage ainsi que sur les professionnels de santé. Sa réussite est donc conditionnée par cinq catégories établies par l'OMS, qui sont :

- Connaissance des risques de la maladie
- Attentes quant au traitement
- Self-efficacy (capacité d'intégrer le traitement)
- Bénéfices perçus du traitement
- Facilitateurs et barrières

De ce fait, une non adhésion thérapeutique serait un facteur de risque modifiable que tout professionnel de santé impliqué, devrait détecter(72)

2.4.1.3 Définition de l'accompagnement thérapeutique

L'accompagnement thérapeutique s'inscrit dans les séances d'éducation thérapeutique, afin que le patient construise lui même sa motivation et s'implique dans un suivi à long terme (73)

Néanmoins, l'accompagnement thérapeutique est très différent des programmes d'ETP. En effet les programmes sont organisés autour d'objectifs opérationnels, même s'ils font évidemment appel à l'échange avec le patient et s'inscrivent dans un projet thérapeutique global.

L'accompagnement thérapeutique autonome (selon la loi HPST, figurant dans l'article **L.1161-3 du Code de santé publique**) s'inscrit dans un concept indépendant de toute relation de soin, contrairement à celui inscrit dans le programme d'ETP.

L'accompagnement thérapeutique, au delà des objectifs opérationnels, est une évolution et une révolution des relations entre soignant-soigné, comme le définit *M.-F. BONICEL* qui est à la fois diplômée en sciences politique et économique, psychologue, psychothérapeute et auteur de nombreux articles et livre : « *c'est le partage de compétences professionnelles avec ouvertures et attention à l'autre* » (72)

2.4.1.4 Caractéristiques propres au patient atteint du cancer

Un patient atteint d'un cancer est un patient avec des caractéristiques particulières, dont chaque professionnel de santé doit avoir conscience pour assurer un meilleur suivi. Ces particularités conditionnent fortement l'adhésion du patient à sa prise en charge.

Le patient atteint du cancer passe par un panel d'émotions, tout d'abord lors de l'annonce de la maladie, qui est vécue comme un choc et s'exprimant soit par une colère, un déni, un désespoir ou encore un sentiment de peur parfois persistant face à la mort ou aux risques de récurrences. D'autres dimensions peuvent être perturbées face à ce genre de pathologies, aussi bien sur le plan socio-économique, professionnel, privé ou encore même spirituel.

Le patient doit faire face aussi à des stigmates physiques, conséquences des traitements lourds prescrits, comme l'alopécie, les variations de poids ou encore les risques de stérilité et de douleurs. L'encadrement est d'autant plus important pour ces patients, lorsqu'ils décident de s'orienter vers les médecines dites complémentaires, tout en ayant l'esprit ouvert, les professionnels de santé doivent les connaître afin de juger des éventuelles interactions existantes.

L'accompagnement de ces patients est également indispensables lors de leurs rémissions et tout ce qui implique, c'est à dire la gestion de l'avenir, la reprise d'activité professionnelle et la reconstruction personnelle et familiale (74)

2.4.2 Conception d'un plan d'accompagnement personnalisé chez un patient sous ITK en oncologie

Les pathologies cancéreuses et leurs traitements nécessitent une continuité dans la prise en charge du patient, c'est pour cela qu'un plan d'accompagnement personnalisé à l'officine, intégré dans le parcours de soins, serait indispensable pour une adhésion optimale du patient à son traitement ainsi qu'une meilleure compréhension de sa maladie [4], de son traitement et des différents effets indésirables que peut engendrer sa médication.

2.4.2.1 Contexte actuel de l'accompagnement officinal

Les pharmaciens d'officine ont des obligations vis à vis des patients, établies par la Loi, dans l'Article L. 5125-1-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (75,76), qui énonce :

« Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine :

- 1) Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11 ;*
- 2) Participent à **la coopération entre professionnels de santé** ;*
- 3) Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;*
- 4) Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;*
- 5) Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et **aux actions d'accompagnement de patients** définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 ;*
- 6) Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6) du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit le contrat mentionné au IV ter de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;*
- 7) Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets ;*

8) *Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.*

Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'application des 7) et 8) ».

Aussi, selon la loi de modernisation de santé (26 janvier 2016) et la loi HPST (hôpital, patient, santé, territoire), le pharmacien d'officine joue un rôle primordial dans le suivi et l'accompagnement de certains patients atteints de maladies chroniques notamment celles figurant sur la liste des ALD (affection longue durée). Dans le cadre de la lutte contre l'iatrogénie, l'attention des professionnels de santé s'est tout d'abord portée sur les patients sous anticoagulants, on estime chaque année les accidents iatrogéniques liés à leur consommation, comme entraînant plus de 17 300 hospitalisations et de 4 000 décès (77) ce qui les place en tête de liste dans les causes iatrogéniques en France.

Viennent ensuite les patients asthmatiques dont la maladie est mal contrôlée, suivi par les patients atteints d'affections cardio-vasculaires....

Le cancer figure lui aussi sur la liste des ALD (77), mais cette pathologie (ou plutôt ce groupe de pathologies) est rarement inscrite dans le cadre d'un plan d'accompagnement personnalisé, avec une prise en charge globale des patients. Hors les différentes actions du plan cancer 2014-2019 pourraient aller dans ce sens là (78)

Ces modalités de prises en charge, par la diminution du risque iatrogénique ou tout du moins sa prise en charge précoce, serait de nature à réduire les durées moyennes d'hospitalisation due à un effet indésirable et pourrait améliorer la qualité de vie des patients et favoriser leur autonomie.

2.4.2.2 Un focus sur « le réseau Oncologie »

L'inter professionnalité est un concept de partage de compétences entre les différents partenaires participants au parcours de soin des patients avec une coordination et une cohérence des actions entre les différents professionnels de santé.

Plus particulièrement en oncologie, ce concept est majeur dans la bonne prise en charge des patients tout au long de leur parcours de soin (79)

L'application web BPC officine (Bonne Pratique Chimiothérapie en officine) accessible depuis la plateforme régionale de santé « Fc-santé » sur le site :

<http://www.oncolie.fr/espace-pharmaciens/bpc-officine/>, (80) permet l'accès direct aux dossiers des patients et plus particulièrement aux prescriptions en chimiothérapie réalisées aux centres de soins et la chimio vigilance avec la pharmacovigilance, le suivi hospitalier et les alertes autour du suivi ambulatoire.

Cet outil représente ainsi un lien ville-hôpital très intéressant pour la continuité et la sécurité de prise en charge des patients atteints de cancer. Avec tous les éléments disponibles, le pharmacien d'officine (dernier maillon de la chaîne) pourra accompagner les patients d'une façon plus efficace et plus réactive.

A

B

C

Patient	IP d'ordonnance	Signée le	Médecin prescripteur	Lu le	Pharmaco-Vigilance	Prise en charge	Actions
TEST Montbelard	CI11284425	15/12/2011 - 18:30	LEGAT Christine	15/12/2011 - 18:41	0/0		
TEST Ajeut	CI11284428	15/12/2011 - 18:28	LEGAT Christine	19/12/2011 - 16:59	0/0		
TEST AVRIL Marie	CI11284421	30/11/2011 - 21:58	LEGAT Christine		0/0		

Page d'accueil de BPC officine :

- Le bandeau général = A
- Le module de recherche d'ordonnances = B
- Le tableau d'affichage des ordonnances = C

Pour plus d'informations sur l'utilisation : <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2012/04/Guide-utilisateur-BPC-Officine.pdf>.

Le Réseau ONCOLIE est en partenariat avec l'Institut Régional Fédératif du Cancer de Franche-Comté, vu le changement de régions, Dijon pourra éventuellement faire partie du réseau....(80)

2.4.2.3 *L'outil d'accompagnement personnalisé des patients sous ITK en oncologie, sa conception et sa validation*

2.4.2.3.1 Intérêt de la conception d'un outil d'accompagnement

La conception d'un outil d'accompagnement personnalisé officinal des patients traités par ITK en oncologie, est la suite logique des différents éléments cités précédemment, en résumé :

- ✓ La particularité du patient atteint du cancer,
- ✓ La complexité des mécanismes d'action des ITK,
- ✓ La sévérité et le nombre élevé des effets indésirables engendrés par ces molécules.

2.4.2.3.2 Conception de l'outil d'accompagnement

2.4.2.3.2.1 Objectif de l'outil d'accompagnement

Les objectifs qui émanent de cet outil forment les différents items à traiter au cours des séances d'accompagnement des patients traités par ITK en oncologie, nous pouvons citer plusieurs niveaux d'évaluation :

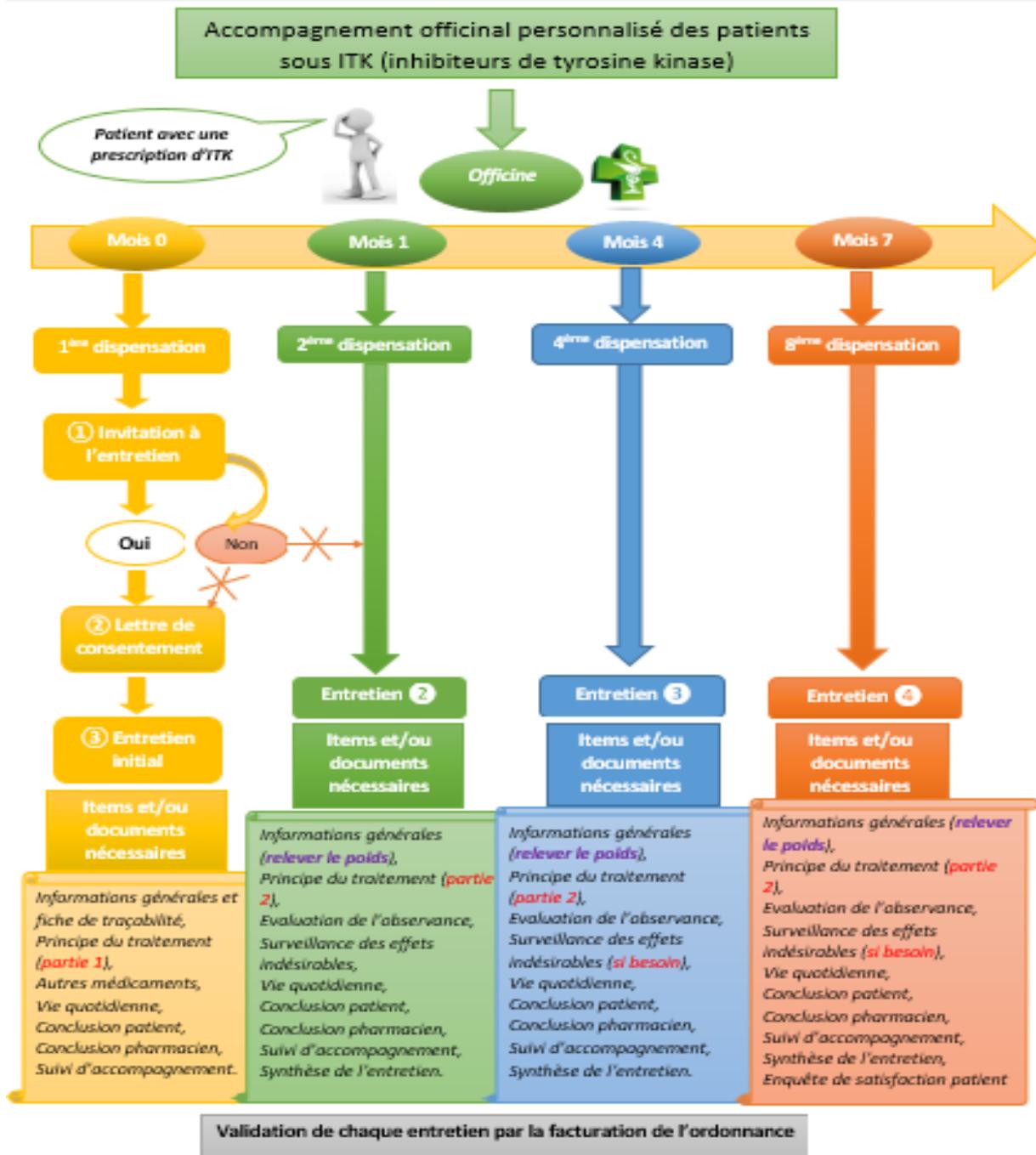
- Le principe du traitement par ITK
- La surveillance de l'apparition des effets indésirables,
- L'automédication et les interactions médicamenteuses,
- La vie quotidienne (état psychologique, socio-économique, culturel et familial du patient).

2.4.2.3.2.2 Description de l'outil avec ses différentes parties

Cet outil d'accompagnement est une base de travail pour toute équipe officinale en charge de patients atteints de cancer et traités par ITK.

L'outil d'accompagnement est réalisé sous forme de guide ou de carnet de bord, représentant une trame à suivre, adaptable à tout patient se présentant à l'officine avec une prescription d'ITK, d'où le terme « personnalisé ».

La procédure d'accompagnement personnalisé des patients sous inhibiteurs de tyrosine kinase peut être résumée sous forme d'un arbre ou algorithme décisionnel :



Les différentes parties composant l'outil d'accompagnement sont réparties dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Description de l'outil d'accompagnement

Partie de l'outil	Les documents composants la partie	Intérêt de la partie et /ou des documents	Annexe à consulter
Procédure du plan d'accompagnement personnalisé	La procédure	Cette procédure résume la démarche à suivre à chaque étape de prise en charge officinale du patient sous ITK. Elle comprend également une partie consacrée aux conseils associés.	Annexe 2
Etape préliminaire (Avant les entretiens) Documents à remplir	Fiche de traçabilité du patient	Trace écrite et résumé du patient	Annexe 3
	Informations générales	Plus de détails sur le patient	Annexe 7
Entretien initial (Mois 0)	Lettre de consentement du patient	Consentement du patient à participer au plan d'accompagnement	Annexe 4
	Principe du traitement	Evaluation et information du patient	Annexe 8
		utilisation de « posologie/mode d'emploi »	Annexe 9
	Autres médicaments	Evaluation de la présence d'une ou de plusieurs interactions médicamenteuses avec un autre traitement concomitant ou encore par rapport à une éventuelle automédication	Annexe 10
	Vie quotidienne	Evaluation les conditions de vie du patient, incluant ainsi l'aspect psychologique, qui est très spécifique du sujet atteint de cancer	Annexe 15 et 16
	Conclusions et suivi	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse de l'entretien + durée approximative - Evaluation du niveau d'information du patient - Principaux points à revoir lors du prochain entretien - Nécessité d'un accompagnant - Convenir des modalités de suivi et d'insister sur les notions essentielles telle que l'observance 	Annexe 17
Courrier au médecin	Dans le cas réorientation médicale	Annexe 13	

Entretiens suivants [Mois 1, Mois 4 et Mois 7]	Principe du traitement	Reprendre les notions non acquises	Annexe 8 bis +9
	Effets indésirables (iatrogénie)	Conditionne l'observance du traitement et donc son efficacité	Annexe 11
		Utilisation des fiches « effets indésirables par molécule »	Annexe 1
		Déclaration à la pharmacovigilance (si besoin)	Annexe 14
	Evaluation de l'observance	Révélation du bon déroulement du traitement et doit être entrepris en coopération avec le médecin traitant	Annexe 12
	Vie quotidienne	Reprise des éléments retenus à l'entretien initial	Annexe 15 et 16
	Conclusions et suivi	Idem que lors de l'entretien initial	Annexe 17
	Courrier au médecin	Lors des entretiens suivants, ce courrier servira aussi bien pour : - Une réorientation - Un résultat révélateur d'inobservance	Annexe 13
	Synthèse des entretiens	Compte rendu des évaluations de chaque entretien sur : - L'observance - L'iatrogénie - La qualité de vie	Annexe 18
Conduite à tenir par un plan de posologie par exemple		Annexe 19	
Enquête de satisfaction du patient à remettre à l'issue de l'ensemble des entretiens réalisés			Annexe 20

2.4.2.3.3 Validation de l'outil d'accompagnement

L'objectif principal de cet outil, en plus du fait d'accompagner les patients traités par ITK, est d'obtenir une adhésion optimale à leur thérapeutique. Néanmoins, l'utilisation d'indicateurs est nécessaire pour prouver la pertinence de cet outil.

Parmi ces indicateurs, nous pouvons citer :

- La formation préalable de l'équipe officinale sur la thématique « cancers et chimiothérapie orale » par exemple, sera soit sous forme de e-learning ou de formation externe (comme l'a organisé le groupement « Giphar »), il existe une possibilité de l'avoir sous forme DPC (81) sur le site : www.maformationofficinale.com
- La formation de l'équipe officinale sur l'utilisation de l'outil d'accompagnement personnalisé des patients sous ITK.
- Les résultats de la synthèse des entretiens avec les évaluations de l'observance, iatrogénie et qualité de vie
- L'orientation médicale
- Le nombre de déclarations à la pharmacovigilance

Secondairement, le but serait d'évaluer le degré de satisfaction des participants, en l'occurrence les patients sous ITK, par le moyen d'une enquête de satisfaction (**annexe 20**)

2.4.2.3.3.1 Matériels et méthodes

Après conception de l'outil, les documents qui seront nécessaires à l'accompagnement sont :

- Procédure d'accompagnement (avec l'arbre décisionnel en résumé),
- Fiche de traçabilité du patient (+ fiche d'informations générales),
- Lettre de consentement du patient,
- Questionnaire des entretiens (initial et les suivants incluant la partie ① jusqu'à la partie ⑧),
- Fiches résumées des molécules d'ITK (fiche Omedit « patient » et « pharmacien »),
- Formulaire de déclaration à la pharmacovigilance (si besoin),
- Enquête de satisfaction des patients (à l'issue de tous les entretiens).

Pour pouvoir utiliser cet outil en routine, il faut une validation passant par le recueil d'avis de pharmaciens d'officine, au nombre de 44 dans cette enquête (les pharmaciens du groupement Giphar et les maîtres de stage entre autre) via un questionnaire en ligne.

Lors de cette enquête d'évaluation, une notion semblait essentielle pour un accompagnement efficace des patients, c'est la notion d'inter professionnalité (79), qui représente un moyen sécurisé et facilitateur de la prise en charge globale du patient. L'envoi de questionnaire spécifique à chaque professionnel de santé a été réalisé pour : (questions vont être citées dans les résultats)

- Un médecin traitant
- Une infirmière
- Un oncologue

2.4.2.3.3.2 Résultats

Le recueil des réponses de questionnaire « d'inter-professionnalité » a donné les résultats suivants :

✓ Le médecin généraliste :

Questions au médecin traitant	Réponses
1) Selon vous, cet outil apportera-t-il un plus dans la relation d'inter-professionnalité médecin-pharmacien ? (outil ci-joint)	<i>Oui</i>
2) Saviez-vous que le médecin traitant peut participer à la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ?	<i>Oui</i>
3) Savez-vous que le pharmacien peut également y participer ?	<i>Oui</i>
4) Avez-vous déjà consulté le livret de suivi d'un patient sous ITK émanant du centre de soin hospitalier ? voir annexe 21	<i>Non</i>
5) Lors d'une déclaration d'effet(s) indésirable(s) d'un patient sous ITK à la pharmacie, seriez-vous d'accord d'être mise au courant ?	<i>Oui (par courrier postal)</i>
6) Selon vous, quels sont les moyens ou outils à utiliser pour améliorer cette relation d'inter-professionnalité ?	<i>« L'outil me parait fort complet et très clair. Aucune modification à apporter à mon goût »</i>

✓ L'infirmière :

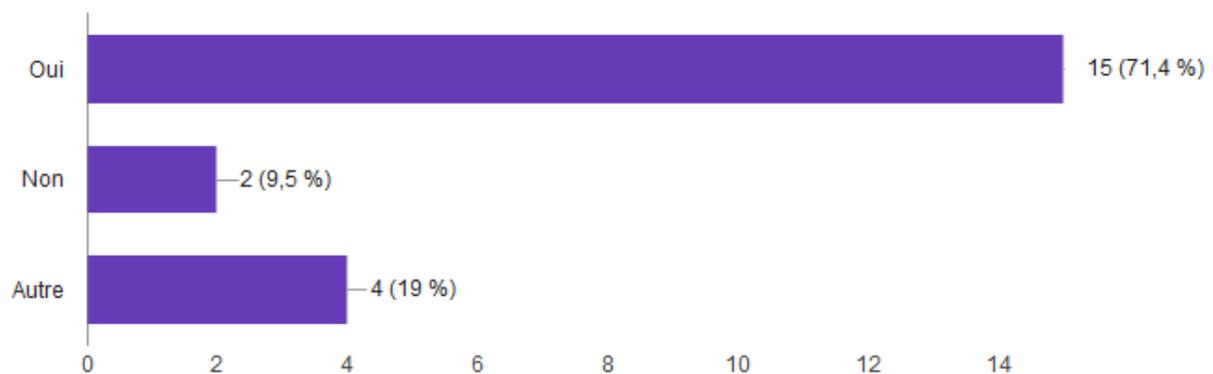
Questions à l'infirmière	Réponses
1) Connaissez-vous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ?	<i>Oui (un peu)</i>
2) Connaissez-vous le domaine principal d'indication de ce type de molécules ?	<i>Oui (un peu)</i>
3) Avez-vous eu l'occasion d'avoir un patient sous ITK ? → Si oui, avez-vous consulté le livret de suivi du patient (donné par le centre hospitalier au patient) ?	<i>Oui</i> <i>Non (le patient n'a pas présenté le livret)</i>
4) Dans le cas d'un patient sous ITK (dont vous auriez la charge) souhaiteriez vous avoir des informations complémentaires, auprès de la pharmacie, concernant ce type de molécules ?	<i>Oui</i>
5) Dans le cadre d'une amélioration des relations d'inter-professionnalité, pour une meilleure prise en charge des patients, que serait, selon vous, les outils ou les moyens à apporter ou à améliorer ?	<i>« Etre informé du traitement car le patient n'est pas pris en charge pour ce traitement »</i> <i>« fiche technique du médicament plus synthétique, plus de communication entre les professionnels de santé pour une meilleure prise en charge et généralisation des fiches de suivi »</i>

✓ L'oncologue du CGFL :

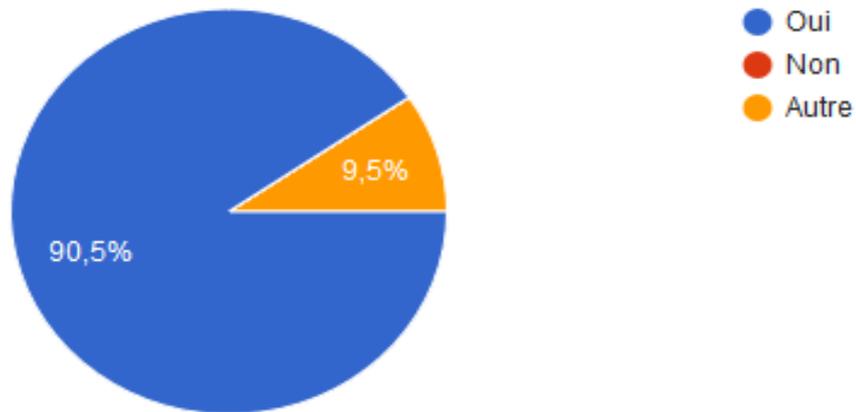
Questions à l'oncologue	Réponses
1) Selon vous, cet outil apportera-t-il un plus dans la relation d'inter professionnalité médecin-pharmacien ?	<i>Oui</i>
2) Comment trouvez-vous cet outil ?	<i>« Complicé , potentiellement anxiogène s'il est redondant avec une prise en charge par le prescripteur »</i>
3) Savez-vous que le pharmacien peut également participer à la RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) ?	<i>Oui</i>
4) Lors d'une déclaration d'effet(s) indésirable(s) d'un patient sous ITK à la pharmacie, seriez-vous d'accord d'être mise au courant ?	<i>Oui « ça semble même obligatoire ! »</i>
5) Selon vous, quels sont les moyens ou outils à utiliser pour améliorer cette relation d'inter professionnalité ?	<i>« Je pense que les personnels pharmaciens doivent être formés à l'ETP pour présenter ce questionnaire comme il est actuellement... ».</i>

Le recueil des réponses au questionnaire en ligne destiné aux pharmaciens d'officine, a donné les résultats suivants (par question posée) :

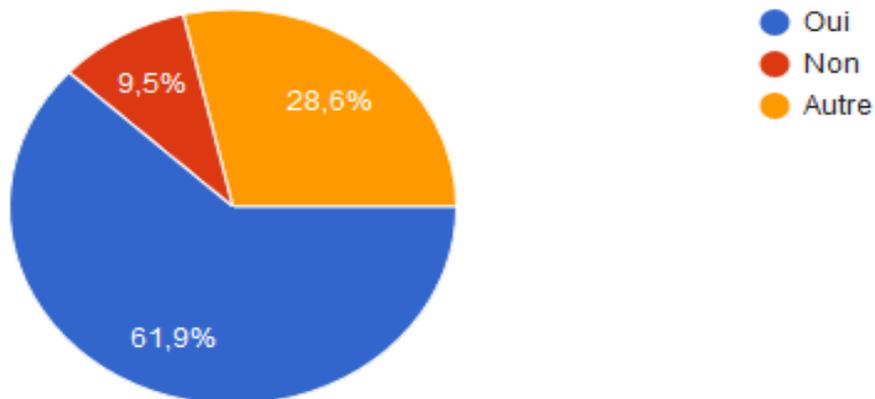
- 1) Selon vous, cet outil peut-il être facilement introduit au sein de votre officine dans le cadre d'un accompagnement personnalisé des patients traités par ITK (inhibiteurs de tyrosine kinase) en oncologie ? **(21 réponses)**



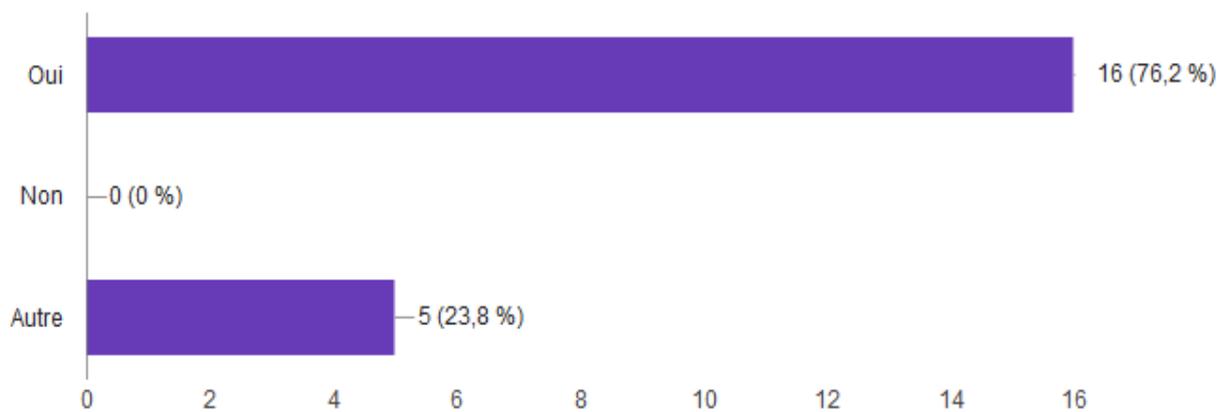
2) Le trouver vous pertinent ? (21 réponses)



3) Le trouvez-vous facile d'utilisation ? (21 réponses)



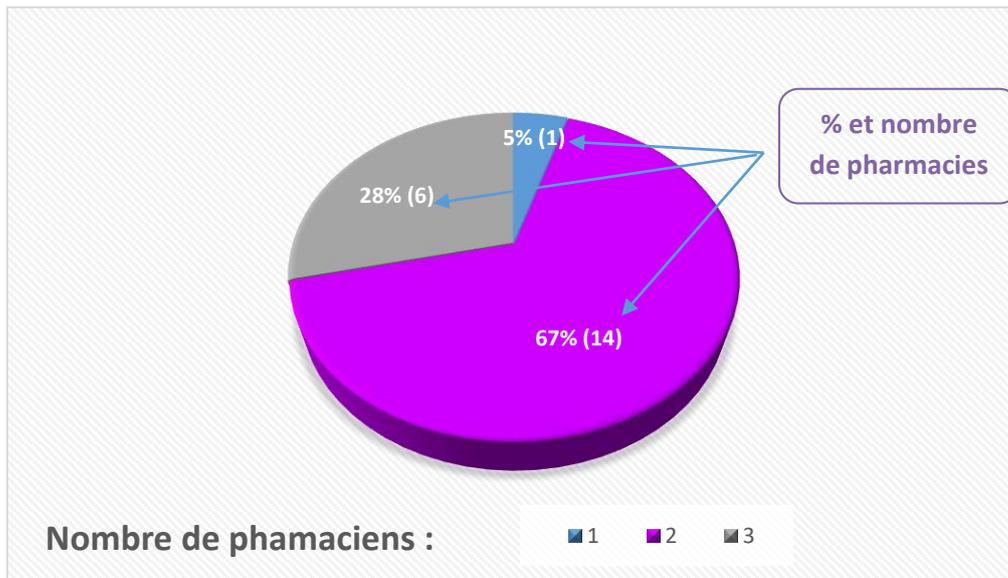
4) Seriez-vous prêt à l'utiliser pour un suivi personnalisé des patients sous ITK dans votre officine ? (21 réponses)



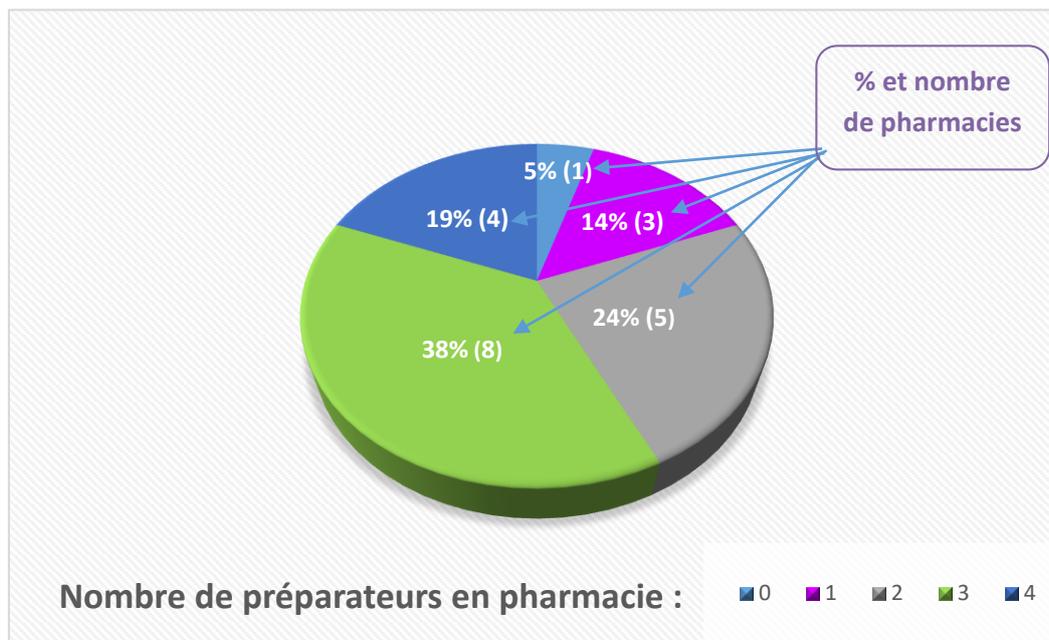
- 5) Dans le cadre d'une amélioration de la qualité de suivi des patients sous ITK, quels sont vos suggestions (points forts et points faibles) concernant cet outil ? (21 réponses)

Commentaires des différents pharmaciens d'officine interrogés
<i>« Personnalisation et fréquence du suivi »</i>
<i>« oui il est assez complet en revanche la version PDF est longue à lire il sera surement plus facile d'utilisation une fois imprimé sous forme de livret »</i>
<i>« Pensez à l'impression en NB : remplacer les points de couleurs par un logo plus ou moins rempli: cercle vide, 50% et 100% Vous pouvez laisser la couleur en fond et utiliser le type de trait du cercle: plein, pointillés ou l'épaisseur du trait »</i>
<i>« Cet outil est complet »</i>
<i>« Un peu peur que toute cette paperasse affole un peu les patients, et nécessite beaucoup de temps. Un lien avec le logiciel informatique, ou des commentaires dans les fiches clients semblent nécessaire pour savoir rapidement où dans le suivi il se trouve »</i>
<i>« Les modifications réalisées rendent plus claire les dates de suivi. Revoir le texte de la lettre aux médecins »</i>
<i>« L'ensemble est pertinent. Et il faut préparer les entretiens pour optimiser le suivi ».</i>
<i>« Facilité d'utilisation »</i>
<i>« Outil très complet et facile d'utilisation »</i>
<i>«Parait un peu long au 1er abord »</i>
<i>« Point fort: très complet »</i>
<i>« Pratiquement jamais de contact avec l'hôpital (jamais prévenu d'une instauration). L'hôpital ne présente pas l'aide de la pharmacie pour ses médicaments. L'outil est très clair, concis et rapide à remplir. Cependant il faut quand même un peu de temps pour le remplir (ce que les pharmaciens n'ont pas toujours) »</i>
<i>« A voir à l'usage »</i>
<i>« Moins de question à poser pour que les entretiens soient plus rapides et réalisables au comptoir. Pour chaque entretien, rassembler les questions »</i>
<i>« Nous n'avons aucun patient sous ITK mais cet outil paraît complet et applicable à l'officine. Le point faible serait le nombre d'informations et de paramètres à prendre en compte »</i>
<i>« Prise en charge intéressante, par contre parfois trop complexe et long avec risque d'inquiéter un patient gravement malade (fiche molécule d'ITK), il faut garder un vocabulaire compréhensible par tous les patients »</i>
<i>« outil très performant bon travail »</i>
<i>Points faibles : « pas assez clair selon moi »</i>
<i>Points forts : « travail en profondeur des documents »</i>
<i>« Outil complet mais mise en place chronophage »</i>
<i>«Très précis, mais contraignant »</i>
<i>« Outil très complet. il serait utile d'avoir une fiche synthèse ou un organigramme pour plus de praticité »</i>

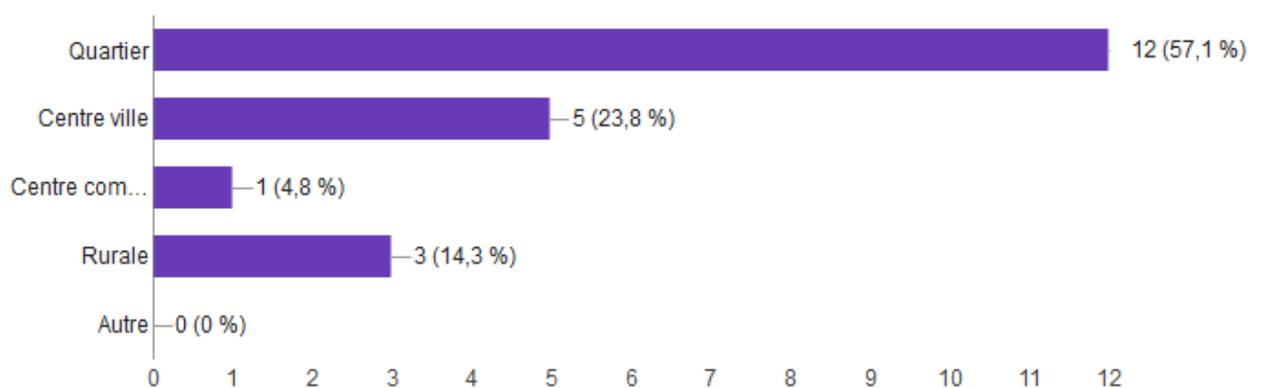
6) Le nombre de pharmacien(s) : (21 réponses)



7) Le nombre de préparateurs en pharmacies : (21 réponses)



8) Êtes-vous une pharmacie de ... ? (21 réponses)



Dans cette enquête, le but est de valider l'utilisation de cet outil d'accompagnement et cette validation passe aussi par l'avis du patient.

L'indicateur utilisé pour cet effet est l'enquête de satisfaction du patient remise à l'issue d'un entretien « test ».

La réponse du « patient-témoin » à l'enquête de satisfaction est sur le formulaire suivant :

Enquête de satisfaction sur le plan d'accompagnement personnalisé des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase

Pour nous aider à améliorer la qualité du projet d'accompagnement, nous vous prions de bien vouloir remplir ce questionnaire et de le déposer à la pharmacie. Nous vous en remercions.

Connaissance du dépistage	Pharmacie	Un autre client	Internet	Brochure	Autre
Comment avez-vous pris connaissance de ce plan d'accompagnement ?	X				
Qualité d'accueil	Excellent	Très bien	Bien	Médiocre	Pas du tout
Avez-vous eu un accueil de qualité ?	X				
Disponibilité du pharmacien		X			
Durée des entretiens					
La durée était-elle suffisante ?		X			
Le questionnaire					
Compréhension des questions ?		X			
Nombre de questions satisfaisant ?		X			
Choix des questions pertinent ?		X			
Le suivi					
Comment avez-vous trouvé la qualité de votre suivi ?					
La fréquence des rendez-vous était-elle satisfaisante ? (dans le cadre du suivi)					
Trouvez-vous le suivi nécessaire ?	oui				
Déroulement de l'entretien					
Facilité du dialogue	X				
La durée de l'entretien était-elle suffisante ?		X			
Avez-vous eu des réponses à vos attentes ?		X			
Utilité et but de l'accompagnement					
Comprenez-vous le but de ce plan d'accompagnement ?		X			
Est-il utile ?		oui			
Commentaires supplémentaires (dans un but d'amélioration de la qualité de service) :					
<i>Je souhaiterais un suivi après chaque rendez-vous faire le point avec le pharmacien</i>					

2.4.2.3.3.3 Discussion

Nous aborderons cette partie dans l'ordre des résultats précédents :

Concernant les résultats aux questionnaire d'inter-professionnalité, les professionnels de santé seraient plutôt ouverts à une coopération pour une prise en charge des patients traités par ITK. Cependant, quelques réserves ont été exprimées par l'oncologue hospitalier et en particulier l'aspect anxiogène que peut engendrer un plan d'accompagnement personnalisé à l'officine avec toutes les informations que doit assimiler le patient. L'aspect redondant dans lequel peut « tomber » le pharmacien après la prise en charge du patient par le praticien prescripteur, autre élément désigné par l'oncologue.

Afin que ce plan d'accompagnement personnalisé soit bien accueilli, aussi bien par les patients que par les autres professionnels de santé, il faudrait travailler davantage sur l'inter-professionnalité, avec l'utilisation d'outils comme des plateformes virtuelles, qui seraient un gain de temps pour tous ces professionnels de santé dont le métier est extrêmement chronophage.....

- Concernant les réponses au questionnaire en ligne destinés aux pharmaciens, l'analyse des réponses se fait par question posée :

Pour la question (1) : « la facilité d'introduction de l'outil au sein de l'officine »

Sur les 21 officines ayant répondues (à partir de 44 officines sollicitées au départ) :

- **15** officines (**71,4%**) sont en faveur de l'utilisation du plan d'accompagnement personnalisé.
- **2** officines (**9,5%**) sont contres
- **4** officines (**19%**) sont mitigées pour les raisons suivantes :
 - L'aspect chronophage
 - La nécessité d'une formation préalable, tant scientifique que psychologique
 - L'organisation de l'outil avec un peu plus de clarté
 - L'engagement de l'équipe

Pour la question (2) : « la pertinence de l'outil »

Sur les 21 officines, **19** officines (**90,5%**) trouvent l'outil d'accompagnement pertinent, ce qui représente la majorité des pharmacies participantes.

Par contre **2** officines (**9,5%**) seulement restent réticentes, à cause de :

- La notion d'observance (à clarifier)
- Sans avis : « voir après l'avoir testé »

Pour la question (3) : « la facilité d'utilisation de l'outil »

Sur les 21 officines, **13** officines (**61,9%**) trouvent l'outil facile d'utilisation ce qui représente plus de la moitié des officines participantes. Cependant, **2** officines (**9,5%**) le trouvent difficile d'utilisation et **6** officines (**28,6 %**) sont réticentes pour les raisons suivantes :

- Le volume de l'outil trop important
- La nécessité d'un temps d'appropriation
- L'aspect chronophage et trop de formalisme

Pour la question (4) : « l'utilisation effective de l'outil »

Sur les 21 officines, **16** (**76,2%**) d'entre elles se déclarent prêtes à l'utiliser lors d'une prise en charge d'un patient sous ITK. Néanmoins, **5** officines (**23,8%**) trouvent qu'il y a des freins limitant son utilisation, comme le temps, la patient lui-même et l'organisation de l'outil d'accompagnement personnalisé.

Pour les questions suivantes ((5), (6), (7) et (8)), une analyse croisée est nécessaire afin de visualiser les éléments qui pourraient influencer l'utilisation de l'outil, ce qui est résumé dans le tableau ci-dessous :

Type de pharmacie (nombre) et %	Nombre de pharmacien(s) (en moyenne)	Nombre de préparateur(s) en pharmacie (en moyenne)	Utilisation de l'outil d'accompagnement (nombre) de pharmacies et %
Quartier (12) 57%	2,33	2,5	(11) 91,6%
Centre ville (5) 24%	1,8	2,2	(4) 80%
Centre commercial (1) 5%	3	3	0 et 0%
Rurale (3) 14%	2,33	3	(2) 67%

En fonction de ce tableau, nous pouvons dire que l'utilisation de l'outil d'accompagnement sera plus aisée en pharmacie dites « *de quartier* » et « *de centre ville* » que les pharmacies dites « *rurales* » et « *de centres commerciaux* » et cela quelque soit le nombre du personnel officinal (pharmacien et préparateurs).

L'aspect chronophage et les caractéristiques particulières du patient atteint de cancer, en plus, expliquerait pour beaucoup la réponse de la pharmacie « *de centre commercial* » avec une prise en charge difficile à instaurer dans ces pharmacies dont la clientèle et la fréquentation quotidienne sont très importantes.

Cependant, les différents types de pharmacies participantes (quartiers, centre ville, centre commercial et rurale) ne sont pas en proportion équivalente, un nombre total de pharmacies participantes assez limité, nous permet de dire que ces résultats sont non significatifs mais auront permis une amélioration de l'outil d'accompagnement des patients sous ITK à l'officine.

➤ Concernant la réponse du « patient-témoin » :

Le patient trouve le concept du plan d'accompagnement très pertinent et utile pour un meilleur suivi de son traitement par ITK à l'officine. Aussi, il a suggéré de faire un entretien après chaque scanner, afin qu'il puisse faire le point avec le pharmacien par rapport à ceux qui aura été dit par le praticien référent.

3 Conclusion

Le développement exponentiel de la chimiothérapie orale en officine exige aujourd'hui une prise en charge globale et sécurisée des patients atteints de cancer.

En effet, le pharmacien doit accomplir différentes tâches, allant de la dispensation de molécules innovantes comme les inhibiteurs de tyrosine kinase, à la prévention et la gestion de leurs effets indésirables ainsi qu'à un accompagnement personnalisé des patients.

L'existence de cet accompagnement personnalisé conjuguée à la proximité et la disponibilité des pharmaciens d'officine, apportera une vraie plus-value de santé aux patients ambulatoires.

L'outil d'accompagnement personnalisé réalisé dans ce mémoire pourra être adapté selon les pratiques des officinaux, et pourra susciter l'émergence d'autres outils ou moyens de prise en charge des patients atteints de cancer. Néanmoins, une problématique abordée dans ce travail, persiste, celle de la communication entre le pharmacien officinal et le pharmacien hospitalier ainsi que la communication entre les autres professionnels de santé. Ces échanges d'informations doivent être développés, afin d'avoir une prise en charge optimale des patients sous chimiothérapie orale. En dehors de l'appartenance de certains pharmaciens à des réseaux de santé, il serait souhaitable de constituer un groupe de pharmaciens référents en chimiothérapie orale, formé spécifiquement à l'utilisation de ces molécules et travaillant en étroite collaboration avec les oncologues et les pharmaciens hospitaliers.

Le Directeur de thèse,



Le Président,



Vu pour l'autorisation de
Soutenance

Dijon, le
Le Vice-Doyen,



4 Annexes

Annexe 1 : «effets indésirables par molécule» → Iatrogénie (El souligné indique la classe du système touché) (fréquence=Nombre de survenue/unité de temps ; intensité en grade de 1 à 5)

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Caprelsa® (vandetanib) (49)</p>	<p><u>Nasopharyngite</u>, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires, pneumonie, sepsis, grippe, cystite, sinusite, laryngite, folliculite, furoncle, infection fongique, pyélonéphrite.</p> <p><u>Hypothyroïdie</u>.</p> <p><u>Diminution de l'appétit</u>, hypocalcémie, hypokaliémie, hypercalcémie, hyperglycémie, déshydratation, hyponatrémie.</p> <p><u>Insomnie</u>, dépression, anxiété.</p> <p><u>Céphalées</u>, paresthésie, dysesthésie, sensation vertigineuse, tremblement, léthargie, perte de conscience, troubles de l'équilibre, dysgueusie.</p> <p><u>Vision trouble</u>, changement structurel de la cornée (incluant dépôts cornéens et opacité cornéenne), troubles de la vision, halo coloré, photopsie, glaucome, conjonctivite, sécheresse oculaire, kératopathie.</p> <p><u>Allongement de l'intervalle QT</u> à l'ECG.</p> <p><u>Hypertension</u>, crise hypertensive, affection vasculaire cérébrale ischémique.</p> <p><u>Épistaxis</u>, hémoptysie, pneumopathie.</p> <p><u>Douleur abdominale</u>, diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie, colite, sécheresse buccale, stomatite, dysphagie, constipation, gastrite, hémorragie gastro-intestinale.</p> <p><u>Lithiase biliaire</u>.</p> <p><u>Réaction de photosensibilité</u>, éruption et autres réactions cutanées (dont acné, sécheresse cutanée, dermatite, prurit), anomalie des ongles, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopecie.</p> <p><u>Protéinurie</u>, lithiase rénale, dysurie, hématurie, insuffisance rénale, pollakiurie, impériosité mictionnelle.</p> <p><u>Asthénie</u>, fatigue, douleur, œdème, fièvre.</p> <p><u>Investigations</u> : Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG, augmentation du taux sérique d'ASAT et d'ALAT, perte de poids, augmentation de la créatininémie</p>		<p><u>Fréquence</u> :</p> <p>...../.....</p> <p><u>Intensité</u> :</p> <p>Grade....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Giotrif® (afatinib) (50)</p>	<p><u>Paronychie</u>, cystite <u>Diminution de l'appétit</u>, déshydratation, hypokaliémie. <u>Dysgueusie</u> <u>Conjonctivites</u>, sécheresse oculaire. <u>Epistaxis</u>, rhinorrhée. <u>Diarrhée</u>, stomatite, nausées, vomissements, dyspepsie, chéilite. <u>Augmentation</u> des ALAT et ASAT. <u>Eruption cutanée</u>, dermite acnéiforme, prurit, sécheresse cutanée, syndrome d'érythrodysethésie palmo-plantaire. <u>Spasmes musculaires</u> <u>Atteinte rénale/insuffisance rénale</u> <u>Pyrexie</u> <u>Investigations</u> : perte de poids</p>		<p><u>Fréquence</u> : /.....</p> <p><u>Intensité</u> : Grade....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Glivec® (imatinib) (51)</p>	<p><u>Neutropénie, thrombopénie, anémie, pancytopénie, neutropénie fébrile</u> <u>Anorexie</u> <u>Insomnie</u> <u>Céphalée, Sensations vertigineuses, paresthésies, troubles du goût, hypoesthésie</u> <u>Œdème des paupières, sécrétions lacrymales augmentées, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, yeux secs, vision trouble.</u> <u>Bouffées vasomotrices, hémorragie.</u> <u>Dyspnée, épistaxis, toux.</u> <u>Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale, flatulences, ballonnements, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse de la bouche, gastrite.</u> <u>Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash, prurit, œdème de la face, peau sèche, érythème, alopecie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité</u> <u>Crampes et spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques incluant les myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, gonflement des articulations.</u> <u>Rétention hydrique et œdème, fatigue, faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité</u> <u>Investigations : Élévation des enzymes hépatiques et prise de poids.</u></p>		<p><u>Fréquence :</u>/.....</p> <p><u>Intensité :</u> Grade....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p style="text-align: center;">Iclusig® (ponatinib) (53)</p>	<p><u>Infection des voies respiratoires hautes</u>, pneumonie, septicémie, folliculite</p> <p><u>Anémie, thrombopénie, neutropénie</u>, pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie</p> <p><u>Hypothyroïdie</u></p> <p><u>Perte de l'appétit, Déshydratation</u>, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyper-uricémie, hypophosphatémie, hypertriglycémie, hypokaliémie, perte de poids.</p> <p><u>Insomnie</u></p> <p><u>Céphalées, étourdissements</u>, accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire.</p> <p><u>Vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral.</u></p> <p><u>Insuffisance cardiaque</u>, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire.</p> <p><u>Hypertension</u>, artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices.</p> <p><u>Dyspnée, toux</u>, embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire.</p> <p><u>Douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausées</u>, pancréatite, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale.</p> <p><u>Éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée,</u></p>		<p><u>Fréquence :</u>/.....</p> <p><u>Intensité :</u></p> <p>Grade....</p>

<p>Iclusig® (ponatinib)</p> <p>(53) (suite)</p>	<p><i>Prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopecie, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative.</i></p> <p><i><u>Douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique.</u></i></p> <p><i><u>Dysfonctionnement érectile, fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur, frissons, syndrome pseudo-grippal, douleur thoracique autre que cardiaque, œdème du visage.</u></i></p> <p><i><u>Investigations : augmentation des ASAT, ALAT Bilirubinémie, phosphatase alcaline sanguine, gamma GT.</u></i></p>		<p><u>Fréquence :</u></p> <p>...../.....</p> <p><u>Intensité :</u></p> <p>Grade.....</p>
---	--	--	--

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Inlyta® (axitinib) (54)</p>	<p><u>Anémie, thrombocytopénie, polycythémie.</u> <u>Hyperthyroïdie/hypothyroïdie</u> <u>Diminution de l'appétit, déshydratation, hyperkaliémie, hypercalcémie</u> <u>Céphalée, dysgueusie et sensation vertigineuse</u> <u>Acouphène</u> <u>Événements d'insuffisance cardiaque</u> <u>Hypertension, hémorragie, événements veineux et artériel emboliques et thrombotique.</u> <u>Dyspnée, toux, dysphonie et douleurs oro-pharyngée.</u> <u>Diarrhée, vomissements, nausée, douleur abdominale (dont haute), constipation, stomatite, dyspepsie, flatulence, hémorroïdes, glossodynie et perforation gastro-intestinale et fistule.</u> <u>Syndrome main-pied, rash, sécheresse cutanée, prurit, érythème, alopecie.</u> <u>Arthralgie, douleurs des membres, myalgie.</u> <u>Protéinurie et insuffisance rénale.</u> <u>Fatigue, asthénie et inflammation des muqueuses</u> <u>Investigations : diminution du poids, hyper bilirubinémie, augmentation de la lipase, augmentation des ALAT, ASAT, amylase, phosphatases alcalines, créatinine et de la TSH.</u></p>		<p><u>Fréquence :</u>/.....</p> <p><u>Intensité :</u></p> <p>Grade....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Iressa® (gefitinib) (55)</p>	<p><u>Anorexie</u> (légère ou modérée) <u>Conjonctivite</u>, blépharite et sécheresse oculaire, généralement d'intensité légère <u>Hémorragie</u> (épistaxis et hématurie) Affections pulmonaires interstitielles (1,3 %), souvent sévères <u>Diarrhée, Vomissements</u>, généralement légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2) <u>Nausées, Stomatite</u> généralement d'intensité légère (CTC grade 1), déshydratation, secondaire à des diarrhées, nausées, vomissements ou anorexie, bouche sèche, essentiellement d'intensité légère (CTC grade 1) <u>Hépatite</u> <u>Réactions cutanées</u>, avec une éruption pustuleuse légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2), parfois démangeaisons avec sécheresse cutanée, incluant des fissures, sur une base érythémateuse, affections unguéales, alopecie <u>Réactions allergiques</u> (1,1 %), incluant des angioœdèmes et de l'urticaire <u>Cystite</u> <u>Asthénie</u>, essentiellement légère (CTC grade 1) et fièvre. <u>Investigations</u> : augmentation des ALAT, ASAT, bilirubine totale, créatininémie et protéinurie.</p>		<p><u>Fréquence</u> : /.....</p> <p><u>Intensité</u> : Grade.....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Jakavi® (ruxolitinib)</p> <p>(56)</p>	<p><u>Infections urinaires</u>, zona, tuberculose. <u>Anémie</u> (tout grade CECAE), thrombopénie, neutropénie, saignements (tout saignement incluant hémorragie intracrânienne et digestive, ecchymoses et autres saignements), autres hémorragies (épistaxis, hémorragie postopératoire et hématurie) <u>Prise de poids</u>, hypercholestérolémie. <u>Etourdissements</u>, céphalée. <u>Flatulence</u>, constipation. <u>Augmentation des ALAT, ASAT</u> <u>Hypertension</u>.</p>		<p><u>Fréquence</u> : /.....</p> <p><u>Intensité</u> :</p> <p>Grade.....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Nexavar® (soratinib)</p> <p>(57)</p>	<p><u>Infection</u>, folliculite <u>Lymphopénie</u>, leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie <u>Hypothyroïdie</u> Anorexie, hypophosphatémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie <u>Dépression</u> <u>Neuropathie sensitive périphérique</u>, dysgueusie <u>Acouphènes</u> <u>Insuffisance cardiaque congestive</u>, ischémie myocardique et infarctus du myocarde <u>Hémorragie</u> (y compris gastro-intestinale, des voies respiratoires* et hémorragie cérébrale), hypertension artérielle, bouffées vasomotrices <u>Rhinorrhée</u>, dysphonie <u>Diarrhée</u>, nausée, vomissements, constipation, stomatite (y compris sécheresse buccale et glossodynie), dyspepsie, dysphagie, reflux gastro-œsophagien <u>Sécheresse cutanée</u>, rash, alopecie, syndrome main-pied, érythème, prurit, kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané, dermatite exfoliative, acné, desquamation cutanée, hyperkératose Arthralgie, myalgie, spasmes musculaires <u>Insuffisance rénale</u> <u>Dysfonction érectile</u> <u>Fatigue</u>, douleur (y compris buccale, abdominale, osseuse, d'origine tumorale, et céphalée), fièvre, asthénie, syndrome pseudo-grippal, inflammation des muqueuses <u>Investigations</u> : protéinurie, Perte de poids, élévation de l'amylasémie, élévation de la lipasémie, élévation transitoire des transaminases.</p>		<p><u>Fréquence</u> :</p> <p>...../.....</p> <p><u>Intensité</u> :</p> <p>Grade.....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Sprycel® (dasatinib)</p> <p>(58)</p>	<p><u>Infection</u> (dont infection bactérienne, virale, fongique, non spécifiée), pneumonie (dont infection bactérienne, virale et fongique), infection/inflammation des voies respiratoires hautes, infection virale herpétique, entérocolite, septicémie (y compris des cas peu fréquents d'issue fatale)</p> <p><u>Myélosuppression</u> (y compris anémie, neutropénie, thrombocytopenie), neutropénie fébrile</p> <p><u>Hypersensibilité</u></p> <p><u>Troubles de l'appétit</u>, hyper uricémie</p> <p><u>Dépression et insomnie</u></p> <p><u>Maux de tête</u>, neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, dysgueusie, somnolence</p> <p><u>Trouble visuel</u> (dont perturbation de la vue, vision trouble et réduction de l'acuité visuelle), sécheresse oculaire</p> <p><u>Acouphènes</u></p> <p><u>Insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque</u>, épanchement péricardique, arythmie (dont tachycardie), palpitations</p> <p>Hémorragie, hypertension, flush</p> <p><u>Épanchement pleural</u>, dyspnée, œdème pulmonaire, hypertension pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie, toux</p> <p><u>Diarrhée, vomissement, nausée</u>, douleurs abdominales, saignement gastro-intestinal, colite (dont colite neutropénique), gastrite, inflammation des muqueuses (dont muscite/stomatites), dyspepsie, distension abdominale, constipation, troubles des tissus mous de la bouche</p> <p><u>Rash cutané, alopecie</u>, dermatite (dont eczéma), prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhidrose</p> <p><u>Douleur musculo-squelettique</u>, arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire, raideur musculo-squelettique, spasme musculaire</p> <p><u>Œdème périphérique</u>, fatigue, pyrexie, œdème du visage, asthénie, douleur, douleur dans la poitrine, œdème généralisé, frissons</p> <p><u>Investigations</u> : Perte de poids, prise de poids</p>		<p><u>Fréquence</u> :</p> <p>...../.....</p> <p><u>Intensité</u> :</p> <p>Grade.....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Stivarga® (régorafénib) (59)</p>	<p><u>Infection</u> <u>Thrombopénie</u>, anémie, leucopénie <u>Hypothyroïdie</u> <u>Diminution de l'appétit</u> et de l'alimentation, hypokaliémie, hypophosphatémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypo magnésémie, hyper uricémie. <u>Céphalées</u>, tremblements. <u>Hémorragie</u> (parfois à issue fatale), et hypertension. <u>Dysphonie</u> <u>Diarrhée</u>, stomatite, vomissements, nausées, dysgueusie, bouche sèche, reflux gastro-œsophagien, gastro-entérite. <u>Hyper bilirubinémie</u>, augmentation des transaminases. <u>Syndrome main-pied</u>, éruption cutanée, alopecie, sécheresse cutanée, éruption cutanée exfoliative. <u>Raideur musculo-squelettique</u> <u>Protéinurie</u> <u>Asthénie/fatigue</u>, douleur, fièvre, inflammation des muqueuses. <u>Investigations</u> : perte de poids, augmentation de l'amylase, de la lipase et anomalies de l'INR.</p>		<p><u>Fréquence</u> : /.....</p> <p><u>Intensité</u> : Grade...</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Sutent® (Sunitinib) (60)</p>	<p><u>Infections virales</u>, infections respiratoires, abcès, infections fongiques, infections des voies urinaires, infections cutanées, sepsis <u>Neutropénie</u>, thrombocytopénie, anémie, leucopénie, lymphopénie. <u>Hypothyroïdie</u> <u>Diminution de l'appétit</u>, déshydratation, hypoglycémie <u>Insomnie</u>, dépression <u>Sensation vertigineuse</u>, céphalées, troubles du goût, neuropathie périphérique, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie <u>Œdème périorbitaire</u>, œdème des paupières, augmentation des sécrétions lacrymales <u>Ischémie myocardique</u> <u>Hypertension</u>, thrombose veineuse profonde, bouffée de chaleur, bouffée vasomotrice <u>Dyspnée</u>, épistaxis, toux, embolie pulmonaire, épanchement pleural, hémoptysie, dyspnée d'effort, douleur oro-pharyngée, congestion nasale, sécheresse nasale <u>Stomatite</u>, douleur abdominale, vomissements, diarrhée, dyspepsie, nausée, constipation, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, hémorragie gastro-intestinale, œsophagite, distension abdominale, gêne abdominale, hémorragie rectale, saignement gingival, ulcération buccale, proctalgie, chéilite, hémorroïdes, glossodynie, douleur buccale, sécheresse de la bouche, flatulence, gêne buccale, éructation <u>Décoloration de la peau</u>, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, rash, modification de la couleur des cheveux, sécheresse de la peau, exfoliation cutanée, réaction cutanée,</p>		<p><u>Fréquence</u> :/.....</p> <p><u>Intensité</u> : Grade....</p>

<p>Sutent® (sunitinib) (60) (suite)</p>	<p><i>Eczéma, ampoules, érythème, alopécie, acné, prurit, hyperpigmentation de la peau, lésion cutanée, hyperkératose, dermatite, altération des ongles</i> <i><u>Douleurs des extrémités, arthralgie,</u></i> <i>mal de dos, douleur musculo-squelettique, spasmes musculaires, myalgie, faiblesse musculaire</i> <i><u>Insuffisance rénale</u> (voir même aiguë)</i> <i><u>Inflammation des muqueuses,</u> fatigue, œdème, pyrexie, douleur thoracique, douleur, syndrome pseudo-grippal, frissons</i> <i><u>Investigations</u> : protéinurie, perte de poids, diminution des globules blancs, élévation de la lipase, diminution des plaquettes, diminution du taux d'hémoglobine, élévation de l'amylase, élévation de l'ASAT et ALAT, élévation de la créatinine sérique, augmentation de la tension artérielle, élévation de l'uricémie</i></p>		<p><u>Fréquence</u> :/.....</p> <p><u>Intensité</u> : Grade.....</p>
--	---	--	--

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Tarceva® (erlotinib) (61)</p>	<p><u>Kératite</u>, conjonctivite <u>Épistaxis</u>, affections pulmonaires interstitielles <u>Diarrhées</u>, hémorragies gastro-intestinales <u>Alopécie</u>, sécheresse cutanée, paronychie, folliculite, acné/dermatite acnéiforme, fissures de la peau <u>Insuffisance rénale</u> <u>Investigations</u> : Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques avec une augmentation des ALAT, ASAT et bilirubine.</p>		<p><u>Fréquence</u> : /.....</p> <p><u>Intensité</u> : Garde.....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Tasigna® (nilotinib) (62)</p>	<p><u>Folliculite, infection des voies respiratoires supérieures</u> (incluant pharyngite, rhinopharyngite, rhinite). <u>Papillome cutané</u> Leucopénie, éosinophilie, lymphopénie <u>Hypophosphatémie</u> (incluant diminution de la phosphorémie), diabète, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie, diminution de l'appétit, hypocalcémie, hypokaliémie <u>Insomnie, dépression, anxiété</u> <u>Sensation vertigineuse, hypoesthésie, neuropathie périphérique</u> <u>Vertiges</u> <u>Angine de poitrine, arythmie</u> (incluant bloc atrio-ventriculaire, tachycardie, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, palpitations, infarctus du myocarde <u>Hypertension, bouffées vasomotrices</u> <u>Dyspnée, toux</u> <u>Distension abdominale, inconfort abdominal, dysgueusie, flatulence</u> <u>Fonction hépatique anormale</u> <u>Erythème, hyperhidrose, contusion, acné, dermatose</u> (incluant les dermatoses allergiques, exfoliatives et acnéiformes), sueurs nocturnes, eczéma <u>Douleurs osseuses, douleurs dorsales, faiblesse musculaire.</u> <u>Pyrexie, douleur thoracique</u> (incluant douleur thoracique non cardiaque), gêne thoracique <u>Investigations</u> : augmentation des ALAT, ASAT, augmentation du taux de lipase, augmentation des lipoprotéines (incluant LDL et HDL), augmentation du cholestérol total, augmentation des triglycérides, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation des taux sanguins d'amylase, augmentation des taux sanguins de phosphatases alcalines, augmentation du taux de γ GT, gain de poids, augmentation de l'insulinémie, diminution du taux de globulines et hyper bilirubinémie</p>		<p><u>Fréquence</u> : /.....</p> <p><u>Intensité</u> : Garde.....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Tyverb® (lapatinib)</p> <p>(63)</p>	<p><u>Anorexie</u></p> <p><u>Insomnie</u></p> <p><u>Céphalées</u></p> <p><u>Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche</u></p> <p><u>Bouffées de chaleur</u></p> <p><u>Epistaxis, toux, dyspnée</u></p> <p><u>Diarrhées pouvant conduire à une déshydratation, nausée, vomissements, dyspepsie, stomatite, constipation, douleurs abdominales, constipation</u></p> <p><u>Hépatotoxicité</u></p> <p><u>Rash, incluant dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopecie, prurit, Affections de l'ongle (incluant paronychie)</u></p> <p><u>Douleurs au niveau des extrémités, douleurs dorsales, arthralgies</u></p> <p><u>Fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie</u></p> <p><u>Investigations : hyper bilirubinémie</u></p>		<p><u>Fréquence :</u></p> <p>...../.....</p> <p><u>Intensité :</u></p> <p>Grade.....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Votrient® (pazopanib) (64)</p>	<p><u>Thrombopénie</u>, neutropénie, leucopénie <u>Hypothyroïdie</u> <u>Diminution de l'appétit</u>, hypophosphatémie, déshydratation <u>Insomnie</u> <u>Dysgueusie</u>, maux de tête, sensation vertigineuse, léthargie, paresthésie, neuropathie périphérique sensitive <u>Trouble de la vision</u> <u>Hypertension</u>, bouffées de chaleur, événements thromboemboliques veineux, bouffées vasomotrices <u>Epistaxis</u>, <u>dysphonie</u>, <u>dyspnée</u>, hémoptysie <u>Diarrhée</u>, <u>nausées</u>, <u>vomissements</u>, douleur abdominale, stomatite, dyspepsie, flatulences, distension abdominale, ulcération buccale, sécheresse buccale. <u>Fonction hépatique anormale</u>, hépatotoxicité. <u>Modification de la couleur des cheveux</u>, syndrome main-pied, alopecie, éruption cutanée/rash, hypopigmentation de la peau, sécheresse cutanée, prurit, érythème, dépigmentation de la peau, hyperhidrose. <u>Arthralgie</u>, <u>myalgie</u>, spasmes musculaires Fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie, œdème, douleur thoracique <u>Investigations</u> : hyperbilirubinémie, protéinurie, augmentation des ALAT, ASAT, prise de poids, élévation de la créatininémie, de la lipase, diminution des globules blancs, élévation de l'hormone thyroïdienne, de l'amylase, de la gamma GT, élévation de la pression artérielle, de l'urée sanguine.</p>		<p><u>Fréquence</u> : /.....</p> <p><u>Intensité</u> : Grade.....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p>Xalkori® (crizotinib) (65)</p>	<p><u>Neutropénie, anémie, leucopénie</u> <u>Diminution de l'appétit,</u> <u>hypophosphatémie</u> <u>Neuropathie, dysgueusie</u> <u>Trouble de la vision</u> <u>Etourdissements, bradycardie,</u> <u>insuffisance cardiaque, allongement</u> <u>de l'intervalle QT (ECG), syncope</u> <u>Pneumopathie interstitielle</u> <u>Vomissements, diarrhée, nausées,</u> <u>constipation, douleur abdominale,</u> <u>dyspepsie et œsophagite.</u> <u>Rash</u> <u>Kyste rénal</u> <u>Œdème, fatigue</u> <u>Investigations : diminution de la</u> <u>testostéronémie, augmentation des</u> <u>ALAT, ASAT</u></p>		<p><u>Fréquence :</u> /.....</p> <p><u>Intensité :</u> Grade....</p>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	Effets indésirables les plus fréquentes (survenue dans l'ordre : très fréquente et fréquente)	Effet(s) indésirable(s) constaté(s)	Fréquence / intensité
<p style="text-align: center;">Zelboraf® (vemurafenib) (66)</p>	<p><i>Folliculite, carcinome épidermoïde cutané, kératose séborrhéique, papillome cutané, Carcinome basocellulaire, nouveau mélanome primitif.</i></p> <p><i>Diminution de l'appétit, céphalées, dysgueusie, paralysie du nerf facial, vertiges, uvéite.</i></p> <p><i>Toux, Diarrhée, vomissements, nausées, constipation.</i></p> <p><i>Réaction de photosensibilité, kératose actinique, éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, prurit, hyperkératose, érythème, alopecie, sécheresse cutanée, érythème solaire, Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, panniculite, kératose pilaire.</i></p> <p><i>Arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculo-squelettique, dorsalgie et arthrite.</i></p> <p><i>Fatigue, pyrexie, œdème périphérique, asthénie.</i></p> <p><i>Investigations: élévation GGT, élévation des ALAT, élévation des phosphatases alcalines, élévation de la bilirubine, perte de poids, allongement de l'intervalle QT, élévation de la créatinine sérique.</i></p>		<p><i>Fréquence :</i>/.....</p> <p><i>Intensité :</i> Grade.....</p>

Annexe 2 : « procédure d'accompagnement personnalisé »

Pharmacie xx Tel :	<u>Titre</u> Accompagnement personnalisé d'un patient traité par ITK	Numéro de procédure 01 Version 01 Page : 1/6
<u>Rédacteur</u> : Nariméne AIMENE Etudiante en pharmacie PH6 31/01/2017 Signature	<u>Validé par</u> : xx Pharmacien d'officine Signature	

Objectif :

Cette procédure permettra d'assurer un accompagnement personnalisé des patients arrivant à l'officine avec une prescription d'inhibiteur de tyrosine kinase en oncologie

Lieu d'application :

En pièce de confidentialité.

Qui ?

Pharmacien, préparateurs (trices) en pharmacie et étudiants en pharmacie ayant validés leur 5^e année (sous contrôle du pharmacien)

Quand ?

A chaque prescription d'Inhibiteur de tyrosine kinase.

Comment procéder :

1. Remplir la fiche de traçabilité du patient : annexe 3

- Cette fiche doit être remplie par le pharmacien référent du patient ayant une prescription d'ITK (inhibiteur de tyrosine kinase), soit à la suite d'une demande téléphonique par le CGFL à la pharmacie (lors d'une prescription d'ITK, le CGFL appelle la pharmacie pour la préparation en amont de la dispensation de la molécule au patient) ou lors de la première visite du patient à la pharmacie avec une prescription d'ITK.
- Une fois remplie, la fiche servira :
 - o De recueil d'informations essentielles du patient pour un meilleur suivi
- Cette fiche doit être archivée à la pharmacie par la suite pour une meilleure traçabilité de notre plan d'accompagnement personnalisé.

Pharmacie xx Tel :	<u>Titre</u> Accompagnement personnalisé d'un patient traité par ITK	Numéro de procédure 01 Version 01 Page : 2/6
<u>Rédacteur</u> : Nariméne AIMENE Etudiante en pharmacie PH6 31/01/2017 Signature	<u>Validé par</u> : xx Pharmacien d'officine Signature	

II. Délivrance :

Vérifier le support de prescription : médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (vérifier les conditions sur le site : www.Meddispar.fr pour la molécule concernée).

➤ Avant la première délivrance :

- ➔ Remplir au préalable la partie « informations générales » (page12) à partir de la fiche de « Traçabilité du patient » et /ou avec le DP patient (si ce dernier est déjà créé).
- ➔ Appeler le patient et convenir d'un jour pour (dans le cas de l'appel du CGFL)
 - La première délivrance,
 - + l'entretien initial
- ➔ Commander la molécule d'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK).
- ➔ **Sinon**, si aucune information d'une arrivée éventuelle d'un patient avec un traitement par ITK, nous effectuerons cette étape en concomitance avec la première délivrance.

➤ Première délivrance :

- ➔ Inviter le patient en zone de confidentialité (sauf si ce n'est pas le patient lui-même qui vient, dans ce cas proposer un entretien à domicile).
- ➔ Imprimer la fiche descriptive de la molécule (version professionnelle de santé sur **omedit Pays de la Loire**) afin d'avoir l'essentiel de la molécule.
- ➔ Faire signer au patient une lettre de consentement (**annexe 4**) pour participer au plan d'accompagnement,
- ➔ Effectuer l'entretien initial avec le questionnaire et juste les items indiqués en annexe 1 (« comment remplir le questionnaire ») plus l'annexe 2 (posologie/mode d'emploi),
- ➔ Remettre « la fiche molécule d'ITK » correspondante à la prescription (à récupérer au préalable sur le site **Omedit Pays de la Loire**) si cette dernière n'a pas été remise au préalable par le centre de soin au patient.
- ➔ Marquer la prochaine date de renouvellement sur le calendrier, date servant de signes d'alerte pour agir en conséquence (**téléphoner au patient si cette date est dépassée de plus de 5 jours**)
- ➔ Facturer l'ordonnance avec une dispensation de 4 semaines (**validation de l'ordonnance**)

➤ Renouvellement(s) :

- ➔ Dispensation de l'ITK,
- ➔ 2ème entretien avec reprise des notions non acquises avec le patient
- ➔ Utiliser le questionnaire avec les items cités en **annexe 5**.
- ➔ A l'issue de l'ensemble des entretiens, donner aux patients « un questionnaire de satisfaction pour les patients »

Pharmacie xx Tel :	Titre Accompagnement personnalisé d'un patient traité par ITK	Numéro de procédure 01 Version 01 Page : 3/6
<u>Rédacteur</u> : Nariméne AIMENE Etudiante en pharmacie PH6 31 /01/2017 Signature	<u>Validé par</u> : xx Pharmacien d'officine Signature	

➤ **Durée maximale de prescription :**

- ➔ La durée maximale d'une prescription d'ITK est en moyenne de 6 mois (pour plus d'information voir sur www.Meddispar.fr).

III. *Conseils associés à la délivrance d'ITK :*

Ces conseils s'appliquent à tout patient sous ITK

- **Conseils sur le mode de prise du traitement :**
➤ **Conseils hygiéno-diététiques :**

<i>Les effets indésirables les plus fréquents</i>	<i>Conseils associés (52)</i>
Céphalées	<i>Il faut conseiller un repos fréquent avec une bonne hygiène de vie + des exercices légers (marche) et une élévation des pieds en position assise</i> Attention, peut être signe HTA (vérifier la tension artérielle au besoin)
Nausées / vomissements	<i>Boire entre les repas, faire plusieurs petits repas et privilégier les aliments à fort pouvoir calorique, mais éviter les aliments frits et gras</i>
Diarrhées	<i>Une hydratation ≥ 2 L/jour + un anti diarrhéique</i> <i>Et il faut éviter le café, les boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool</i>
Dyspnée et toux	<i>Vérifier le compte rendu du bilan pulmonaire (à faire avant l'instauration du traitement) qui doit être apporté par le patient (si besoin)</i>
Allongement de l'espace QT	<i>Examen par ECG avant l'instauration du traitement et informer le patient sur la nécessité de la surveillance périodique de la magnésémie et de la kaliémie (compte rendu + bilan apportés par le patient lors de l'entretien)</i>
Photosensibilisation/anomalie cutanée Rash cutané	<i>Utilisation de savons doux et d'agents hydratants</i> Penser à l'écran solaire d'indice fort (SPF 50+)
Prise ou perte de poids/cœdème	<i>Une surveillance régulière du poids est nécessaire tout au long du traitement et une alimentation faible en sel doit être préconisée</i>
Arthralgies et myalgies (pas pour tous les ITK)	<i>Bien s'hydrater, un traitement par du paracétamol peut être conseillé et une supplémentation en calcium, magnésium et vit B6</i>

Pharmacie xx Tel :	<u>Titre</u> Accompagnement personnalisé d'un patient traité par ITK	Numéro de procédure 01 Version 01 Page : 4/6
<u>Rédacteur</u> : Nariméne AIMENE Etudiante en pharmacie PH6 31/01/2017 Signature	<u>Validé par</u> : xx Pharmacien d'officine Signature	

➤ **Les propositions de vente(s) complémentaire(s)** : (partie 1) [Traitement en complément]

Ces conseils ne sont en aucun cas une alternative de traitement anti cancéreux, mais peuvent être utilisés en complément ou pour soulager quelques effets indésirables.

Catégorie de conseils	Effets indésirables	Produit(s) conseillé(s)
Dermocosmétique	<i>Syndrome main-pied et hyperkératose</i>	-Baume nutritif et apaisant -Crème kératolytique à base d'urée, acide salicylique et acide lactique= une application quotidienne, mais ni sur peau lésée et ni sur le visage. -Crème réparatrice, une à deux applications/jour
	<i>Éruption acnéiforme (visage, décolleté et torse)</i>	-Hydratation extrême (lotion, crème ou masque) -Crème antiprurigineuse, -Crème réparatrice -Maquillage en poudre ou en stick pour estomper les imperfections Penser à proposer un écran protecteur solaire (SPF 50+)
	<i>Fissures digitales et paronychies/ongles incarnés</i>	-Crème réparatrice en couche épaisse, sous occlusion pendant la nuit -Crème pour les mains = pour son effet barrière

Pharmacie xx Tel :	<u>Titre</u> Accompagnement personnalisé d'un patient traité par ITK	Numéro de procédure 01 Version 01 Page : 5/5
<u>Rédacteur</u> : Nariméne AIMENE Etudiante en pharmacie PH6 31/01/2017 Signature		<u>Validé par</u> : xx Pharmacien d'officine Signature

- Les propositions de vente(s) complémentaire(s) : (partie 2) [Traitement en complément]

Catégorie de conseils	Effets indésirables	Produit(s) conseillé(s) (82)
Phytothérapie	<i>Insomnie</i>	<i>Aubépine, Eschscholtzia, Houblon, Mélisse, Passiflore, Valériane (existe aussi en association)</i>
	<i>Acné</i>	<i>Bardane et l'huile d'onagre et de bourrache</i>
	<i>Anomalies des phanères</i>	<i>Huile d'onagre et de bourrache, alfalfa et levure de bière</i>
Homéopathie	<i>Insomnie</i>	Avec anxiété : <u>en dose</u> Ignatia 15CH (1dose en cas de stress avec boule dans la gorge. Gelsemium 15CH (1dose si situation stressante à venir) <u>En granules</u> , Coffea 9CH , 5 granules avant le coucher en situation d'excitation Insomnie malgré la fatigue , <u>1 dose d'Arnica 15CH</u> en cas de fatigue physique et <u>1 dose de Kalium phosphoricum 15CH</u> si fatigue intellectuelle En cas de réveil nocturne : <u>5 granules de Nux vomica 15CH</u> le soir au coucher (pour idées récurrentes ou troubles digestifs) <u>ou</u> Aconitum ou Arsenicum album 15CH , en cas d'angoisse
	<i>Fatigue</i>	Fatigue physique : Arnica 9CH ou China 9CH , 5 granules 2 à 3 X/jour Surmenage : Kalium phosphoricum 9CH , 5 granules 2 à 3 X/jour Il existe aussi des spécialités : complexes Lehing® n°5, n°29, n°99 et n°100, R XORUBIA® et Sporténine®
	<i>Acné</i>	Sulfur iodatum 9CH , 5 granules le matin (dans tous les cas)

Annexe 3 : « fiche de traçabilité du patient sous ITK »

Fiche de traçabilité du patient

Fiche permettant une meilleure organisation de la prise en charge d'un patient traité par inhibiteurs de tyrosine kinase, fiche à remplir et archiver, résumant ainsi les principales informations sur le patient suivi.

Expéditeur : centre de santé
réfèrent

Cachet de la pharmacie

Identification du patient

Nom :

Date de naissance :

Prénom (s) :

Sexe :

Poids (au début du traitement comme
point de référence) :

Taille :

N° téléphone du patient (pour prise de rendez-vous à la pharmacie) :

Pathologie et thérapeutique :

Pathologie concernée :

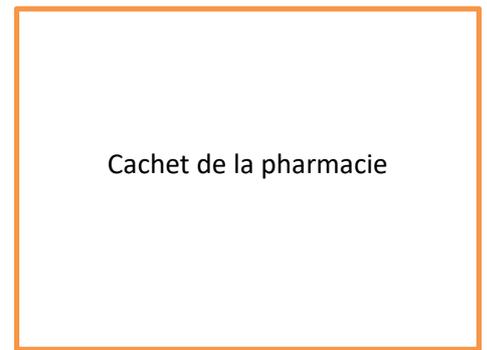
Stade de la pathologie :

Molécule d'ITK prescrite :

Praticien hospitalier réfèrent (contact de la pharmacie):

Médecin traitant :

Annexe 4 : « lettre de consentement du patient »



Lettre de consentement patient

► **Madame, Monsieur ;**

Vous êtes invitée à participer à un projet de plan d’accompagnement personnalisé en pharmacie d’officine dans le cadre de votre traitement anticancéreux (par inhibiteur de tyrosine kinase). Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet d’accompagnement thérapeutique. S’il y a des mots ou des paragraphes que vous ne comprenez pas, n’hésitez pas à poser des questions. Pour participer à ce projet, vous devrez signer ce consentement et nous vous remettrons une copie signée et datée.

Le plan d’accompagnement débutera par un entretien initial, afin d’évaluer vos connaissances, sur :

- Le principe du traitement,
- La surveillance de l’apparition des effets indésirables,
- L’automédication et sur la vie quotidienne.

Ensuite, nous conviendrons ensemble de la fréquence des entretiens suivants, afin de reprendre des points non acquis lors de l’entretien initial. Nous sommes aussi disposés à répondre à toutes questions que vous vous posez.

Tous les renseignements recueillis au cours du projet demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par le code de déontologie.

Il est entendu que votre participation à ce projet est tout à fait volontaire et que vous restez libre, à tout moment, de mettre fin à votre participation sans avoir à motiver votre décision ni à subir des préjudices de quelque nature que ce soit.

Vous nous autorisez la transmission d’un courrier récapitulatif des entretiens effectués à la pharmacie, à votre médecin traitant et /ou votre médecin spécialiste (oncologue) ?

OUI

NON

Date

Signature précédée par la mention « lu et approuvé »

Annexe 5 : « comment remplir le questionnaire ? »

- Il faut tout d’abord remplir la partie « informations générales » (sur la base de la fiche de traçabilité patient) en amont de l’entretien initial (si appel du CGFL au préalable), sinon le faire avec le patient lors de l’entretien initial.
- Lors de l’entretien initial, il faut énumérer les différentes parties à traiter au patient et les remplir ensemble (y compris la partie informations générales, si celle –ci n’a pas été faite au préalable), en insistant sur les parties qui semblent intéresser le patient.
- Conclure les entretiens par les parties ⑥ et ⑦ par le patient et pharmacien respectivement.
- La partie « suivi d’accompagnement » servira aux pharmaciens à fixer les modalités du suivi personnalisé ainsi que les fréquences des entretiens suivants.
- Lors de la synthèse du pharmacien, il devra sélectionner les notions non acquises par le patient et les reprendre lors des entretiens suivants (voir diagramme des fréquences d’entretiens **annexe 6**)

Entretien(s)	Parties traitées lors de l’entretien	Fréquence des entretiens
Entretien initial	<ul style="list-style-type: none"> • Les informations générales (annexe 7) • La partie ① (voir annexe 8 + 9) • La partie ② (voir annexe 10) • La partie ⑤ (voir annexe 15 +16) • La partie ⑥ (préciser l’entretien effectué), ⑦ et ⑧ annexe 17 	<p>A la 1^{ère} délivrance de l’ITK</p> 
Entretien ②	<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier le poids sur la fiche d’informations générales (annexe 7) • La partie ① (voir annexe 8 bis + 9) • La partie ③ (<i>en cas d’effet indésirable significatif, la déclaration de pharmacovigilance peut être faite par simple appel téléphonique ou mail</i>) (voir annexe 11 et 14 si besoin) • La partie ④ (voir annexe 12 et/ou 13) • La partie ⑤ (voir annexe 15 +16) • La partie ⑥ (préciser l’entretien effectué), ⑦ et ⑧ annexe 17 • La partie « synthèse des entretiens » (voir annexe 18) 	<p>1 mois après l’entretien initial</p> 
Entretien ③	<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier le poids sur la fiche d’informations générales (annexe 7) • La partie ① (voir annexe 8 bis) • La partie ③ (<i>si besoin</i>) • La partie ④ (voir annexe 12 et/ou 13) • La partie ⑤ (voir annexe 15 +16) • La partie ⑥ (préciser l’entretien effectué), ⑦ et ⑧ annexe 17 • La partie « synthèse des entretiens » (voir annexe 18) 	<p>3 mois après l’entretien ②</p> 
Entretien ④	<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier le poids sur la fiche d’informations générales • La partie ① (voir annexe 8 bis) • Les parties ③, ④ et ⑤ (<i>si besoin</i>) • La partie ⑥ (préciser l’entretien effectué), ⑦ et ⑧ annexe 17 • La partie « synthèse des entretiens » (voir annexe 18) 	<p>3 mois après l’entretien ③</p> 

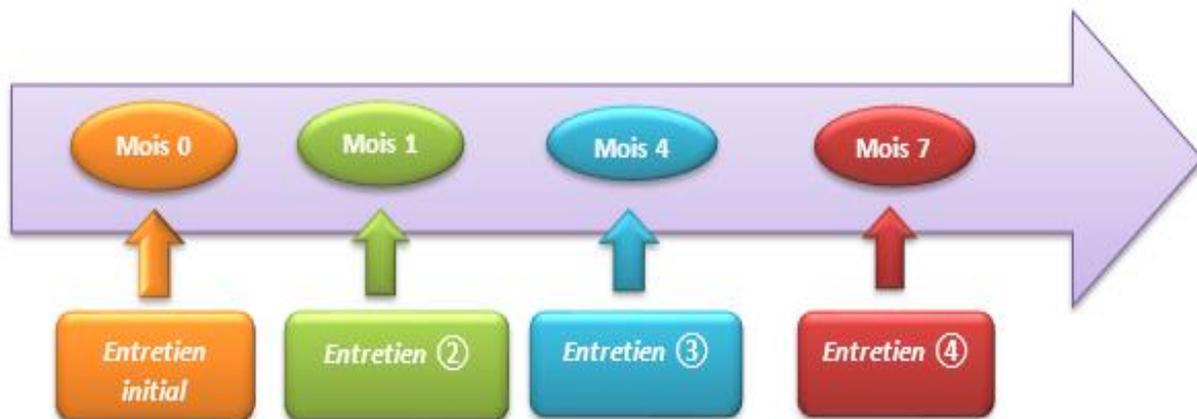
Annexe 6 : « diagramme des fréquences d'entretiens »

M0 : entretien initial à temps mois = 0

M1 : entretien ②, 1 mois après l'entretien initial

M4 : entretien ③, 4 mois après l'entretien initial

M7 : entretien ④, 7 mois après l'entretien initial



Annexe 7 : « informations générales »

Nom :

Prénom :

Age : Ans

Poids : (*faire un suivi pour le poids = à demander à chaque entretien*)

Dates

/ /

/ /

/ /

/ /

Entretien

Initial

②

③

④

Poids

Sexe :

F

M

Situation familiale :

Histoire de la maladie (HDLM) :

Date de diagnostic de la maladie (+âge du patient) :

Antécédents (chirurgie, autres maladies /ex) :

-

-

-

Allergies connues :

Oui

Non

Si oui, le(s) quelle(s) :

Annexe 8 : « principe du traitement pour l'entretien initial »

1 Principes du traitement	Entretien initial		
Compréhension du traitement <i>(Indication, posologie/mode d'emploi)</i>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>
Intérêt du traitement <i>(Le but de votre thérapeutique)</i>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>
Un oubli, sait-il quoi faire ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Connaissance du médicament <i>(dosage prescrit, son mécanisme d'action «explication simpliste»)</i>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>
Importance d'avoir un bon suivi	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>

A : Acquis **PA** : Partiellement Acquis **NA** : Non Acquis

Annexe 8 bis : « le principe du traitement des autres entretiens »

① <u>Principes du traitement</u>	Entretien ②			Entretien ③			Entretien ④		
Compréhension du traitement <i>(Indication, posologie/mode d'emploi)</i>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>
Intérêt du traitement <i>(Le but de votre thérapeutique)</i>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>
Connaissance du médicament <i>(dosage prescrit, son mécanisme d'action «explication simpliste»)</i>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>
Respect de la posologie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Un oubli, sait-il quoi faire ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Importance d'avoir un bon suivi	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>

A : Acquis PA : Partiellement Acquis NA : Non Acquis

Annexe 9 : « posologie et mode d'emploi des ITK »

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	posologie	Mode d'emploi
Caprelsa[®] (vandétanib) (49)	Une seule délivrance par prescription est autorisée La dose recommandée est de 300 mg à prendre une fois par jour	Avec ou sans aliment, à peu près à la même heure chaque jour. En cas d'oubli, si le délai avant la prise de la dose suivante est < 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose omise. Les patients ne doivent pas prendre une dose double
Giotrif[®] (afatinib) (50)	La dose recommandée est de 40mg par jour en une fois	La molécule ne doit pas être prise avec des aliments, il faut bien espacer de 3 heures avant ou 1 heure après la prise de la molécule
Glivec[®] (imatinib)	Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en 1 prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en 2 prises de 400 mg par jour, matin et soir (51)	Les comprimés de imatinib sont à avaler entiers avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas, en position assise pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales. Si vous ne pouvez pas avaler le comprimé, vous pouvez le disperser dans un grand verre d'eau ou de jus de pomme, remuez avec une cuillère puis buvez sans attendre. Les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni coupés ou croqués. Le pamplemousse (jus, pulpe) doit être évité pendant le traitement par imatinib (50)
Iclusig[®] (ponatinib)	La posologie initiale recommandée est de 45 mg de ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois par jour, un comprimé pelliculé de 45 mg est disponible (51)	Au cours ou en dehors du repas. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas. Attention, son métabolisme par le CYP3A4 peut être perturbé par des inhibiteurs et inducteurs enzymatiques (52)

<p>Inlyta[®] (axitinib) (54)</p>	<p>La dose d'axitinib recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Une augmentation ou une diminution de la dose est recommandée selon la tolérance individuelle au traitement</p>	<p>En cas de vomissement ou d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. La dose prescrite suivante doit être prise au moment habituel</p>
<p>Iressa[®] (gefitinib) (52)</p>	<p>La posologie est d'un comprimé de 250 mg une fois par jour en continu</p>	<p>Avec ou sans aliment, chaque jour, approximativement à la même heure. Le comprimé peut être entièrement avalé avec un peu d'eau ou après dispersion dans de l'eau plate (sans écraser les comprimés)</p>
<p>Jakavi[®] (ruxolitinib) (56)</p>	<p><u>Pour un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³</u> (pour une myélofibrose) la dose recommandée est de 15 mg 2X/jour <u>Pour un taux de plaquettes supérieur à 200 000/mm³</u> la dose est de 20 mg 2X/jour La dose initiale recommandée de ruxolitinib dans la maladie de Vaquez est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale</p>	<p>La prise peut se faire au cours ou en dehors des repas. En cas d'oubli, le patient ne doit pas doubler la dose mais attendre la prochaine prise et mentionner cet écart aux professionnels de santé qui le suivent</p>
<p>Nexavar[®] (sorafénib)</p>	<p>La dose recommandée chez l'adulte est de 400 mg de (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg) (56)</p>	<p>En dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau (51)</p>
<p>Sprycel[®] (dasatinib) (52)</p>	<p>La posologie varie en fonction de l'indication et du stade d'évolution de la pathologie. La posologie initiale recommandée <u>Pour la phase chronique de LMC</u> est de 100 mg de dasatinib une fois par jour, administrée oralement. <u>Pour la phase accélérée de LMC, la phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde (phase avancée) de LMC ou la LAL Ph+</u> est de 140 mg une fois par jour, administrée oralement</p>	<p>La dose prescrite doit être administrée le soir en fin de repas, avec de l'eau (recommandation INCA, groupe EI TKI)</p>

<p>Stivarga[®] (régorafénib) (59)</p>	<p>La dose recommandée est de 160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois/jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause, ces 4 semaines représente un cycle de traitement</p>	<p>Régorafénib doit être pris à heure fixe, les comprimés avalés en entier avec un verre d'eau, après un repas léger en lipides (moins de 30%, par exemple un repas composé d'une portion de céréales (30g) + un verre de lait écrémé + une tranche de pain avec de la confiture+ un verre de jus de pomme et une tasse de café ou de thé (520 calories dont 2 g de lipides)</p>
<p>Sutent[®] (sunitinib) (52)</p>	<p>La dose recommandée est de 50 mg, une fois par jour en continu pendant 28 jours, suivi d'une période de 14 jours sans traitement. Le cycle complet dure 6 semaines</p>	<p>Le sunitinib peut être pris au cours ou en dehors d'un repas. Il se prend à n'importe quel moment de la journée avec un grand verre d'eau. Ne pas boire de jus de pamplemousse ni manger de pamplemousse pendant le traitement</p>
<p>Tarceva[®] (erlotinib)</p>	<p>Dose quotidienne recommandée est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas (60)</p>	<p>A avaler avec un grand verre d'eau une fois par jour, de préférence le matin. Il doit être pris, une heure avant ou deux heures après un repas et à la même heure (51)</p>
<p>Tasigna[®] (nilotinib)</p>	<p>Pour la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée (nilotinib à 150 mg et 200 mg) : la posologie recommandée est de 300 mg deux fois par jour. Pour la LMC en phase chronique et en phase accélérée (nilotinib à 200 mg) : la posologie recommandée est de 400 mg deux fois par jour (61)</p>	<p>Ne doit pas être administré avec de la nourriture (augmentation de la concentration plasmatique). Les deux administrations doivent être prises à 12 heures d'intervalle environ en dehors des repas (51)</p>
<p>Tyverb[®] (lapatinib) (52)</p>	<p><u>1250 mg</u> (soit 5 comprimés) en une prise par jour 1 heure avant un repas, en continu en association avec la capacitabine (elle-même prise de J1 à J14 par cycle de 21 jours). La dose quotidienne ne doit pas être divisée. <u>1500 mg</u> (soit 6 comprimés) en une prise par jour 1 heure avant un repas, en continu en association avec un inhibiteur de l'aromatase</p>	<p>Se prend quotidiennement en une prise par jour au moins une heure avant, ou une heure après un repas. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas</p>

<p>Votrient[®] (pazopanib) (64)</p>	<p><i>800 mg une fois par jour. Les doses peuvent être ajustées en fonction de la tolérance par paliers de 200 mg</i></p>	<p><i>A avaler entiers sans nourriture avec un verre d'eau en une prise par jour une heure avant, ou deux heures après un repas et chaque jour à la même heure Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués. Le pamplemousse (jus, pulpe) doit être évité</i></p>
<p>Xalkori[®] (crizotinib) (65)</p>	<p><i>La dose habituelle est d'une gélule de 250 mg 2 fois par jour. Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement</i></p>	<p><i>A avaler entières de préférence avec de l'eau en deux prises par jour, une le matin et une le soir, pendant ou en dehors des repas les prendre chaque jour à la même heure. Les gélules ne doivent pas être écrasées, ouvertes ou dissoutes. Le pamplemousse (jus, pulpe) doit être évité</i></p>
<p>Zelboraf[®] (vemurafénib)</p>	<p><i>La dose recommandée est de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg) (65)</i></p>	<p><i>Par voie orale avec grand verre d'eau matin et soir, de préférence en dehors des repas, toutes les 12 heures environ (51)</i></p>

Annexe 10 : « autres médicaments »

2 Autres médicaments	Med (1)*		Med(2)*		Med (3)*	
Hormis le traitement ITK, y a-t-il d'autres médicaments ?						
Connaissance de l'existence d'interactions médicamenteuses avec les ITK	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Si oui, est-il prêt à informer son pharmacien, lors de l'introduction d'une autre molécule, afin d'estimer l'éventuelle interaction avec l'ITK ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Automédication						
(Autres médicaments sans ordonnance consommés par le patient)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Si oui, laquelle ?						

* médicaments sur ordonnance

A : Acquis

PA : Partiellement Acquis

NA : Non Acquis

Remarque : De par leur métabolisme hépatique par le cytochrome P450 (3A4), la plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase possèdent par ce fait une interaction avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques, cités dans le tableau ci-dessous (les interactions les plus fréquentes, **mais d'autres cytochromes sont impliqués**)

Inhibiteurs CYP 3A4	Inducteurs CYP 3A4
<i>Pamplemousse et son jus amiodarone, quinidine, nicardipine, diltiazem, vérapamil, antifongiques azolés, macrolides et les inhibiteurs de protéases</i>	<u>Anticonvulsivants</u> : carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne <u>Anti-infectieux</u> : rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, griséofulvine. <u>Alcool</u> (en prise chronique), tabac, millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) <u>Corticoïdes à fortes doses</u>

D'autres ITK peuvent interagir avec de puissants inducteurs de la P-gp (**glycoprotéine P ou pompe d'efflux**) (notamment la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) sont susceptibles de réduire l'exposition du patient à la molécule d'ITK concernée, ou encore avec des substrats de la P-gp (digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine, ...) ou substrats de la BCRP « protéine de résistance au cancer du sein » (méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine...) qui pourrait augmenter la concentration plasmatique de ces médicaments.

C'est pour cela qu'il faut, pour chaque molécule d'ITK prescrite, imprimer la fiche descriptive de la dite molécule sur le site Omedit Pays de la Loire → **version professionnel de santé**, afin d'avoir les informations essentielles sur les interactions médicamenteuses (entre autre).

Annexe 11 : « Surveillance de l'apparition d'effets indésirables »

③ Surveillance de l'apparition d'effets indésirables (cf. annexe 1)	Entretien ② (Mois 1)		Entretien ③ (Mois 4)		Entretien ④ (Mois 7)	
A-t-il déjà ressenti un effet indésirable significatif ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Si oui ->	
Le(s)quel(s) :						
- Fréquence/.....	/.....	/.....	
- Intensité	Grade.....		Grade.....		Grade....	

cf. annexe 14

(Fiche de déclaration de pharmacovigilance) **

	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Si c'est non, justifier la non déclaration	

L'effet indésirable évoqué doit être mentionné sur le tableau ci-dessus en se référant à l'annexe 1 de la molécule concernée.

- La fréquence = le nombre de survenue par unité de temps
- L'intensité sera évaluée en grade de 0 à 5 (les plus utilisés c'est de 1 à 4) selon le Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) (2, 3) voir le tableau ci-dessous.
- ** la déclaration peut être réalisée par le formulaire cité en annexe 14, mais un simple mail ou appel téléphonique au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) peut suffire.
- L'appel du médecin sera nécessaire pour tout effet indésirable grave constaté ou lors d'une situation considérée comme urgente, sinon un simple courrier (voir annexe 13) à transmettre suffira dans les cas où nous devons informer le praticien.

Sévérité	Critères
Grade 1 (légère)	N'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient. Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement
Grade 2 (modérée)	Perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient Nécessite, le plus souvent, un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement.
Grade 3 (sévère)	Empêche l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement ≥ 4 jours.
Grade 4 (très sévère)	Menace le pronostic vital Impose des mesures de réanimation
Grade 5 (décès)	Complication mortelle

Annexe 12 : « évaluation de l'observance »

④ Evaluation de l'observance	Entretien ② (Mois 1)		Entretien ③ (Mois 4)		Entretien ④ (Mois 7)	
1- Ce jour-ci, avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
2- Depuis la dernière consultation, avez-vous manqué de médicaments ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
3- Prenez vous votre traitement à heure fixe ? Si non, souhaiteriez-vous qu'on établisse un plan de posologie ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
4- Vous est-il arrivé de vouloir cesser votre traitement parce que, certains jours, vous n'arriviez pas à supporter votre traitement ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
5- Pensez-vous que votre traitement est trop difficile à suivre ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
6- Avez-vous ressenti un ou des effets indésirables ? (cf. annexe 1)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

- Si le patient répond **non à toutes les questions**, il est considéré comme **un bon observant**
- Si le patient répond **oui une ou deux fois**, il est considéré comme **non observant mineur**
- Si le patient répond **oui trois fois ou plus**, il est considéré comme **non observant**

Pour ces deux derniers cas, il faudra envoyer un courrier au médecin (voir **annexe 13**) afin de le prévenir, car cela pourrait cacher une intolérance ou à un effet indésirable gênant et empêchant le patient de poursuivre correctement son traitement. (Disponible sur www.a)

Annexe 13 : « courrier pour le médecin »



Docteur

Adresse :

.....

.....

.....

Le / /

Cher Docteur,

Suite à l'entretien avec Mr/Mme.....dans le cadre d'un plan d'accompagnement personnalisé des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase, je souhaite vous informer des différents éléments qui ont suscités mon attention suite au dernier entretien et souhaiterais vous les transmettre afin d'avoir votre avis et permettre une prise en charge optimale.

Voici mes conclusions du dernier entretien :

-
-
-
-
-

Je vous prie d'agréer, docteur, l'expression de mes salutations distinguées.

Cachet de la pharmacie

En cas de réorientation médicale, celle-ci doit être accompagnée d'un courrier destiné au praticien

Annexe 15 : « vie quotidienne » (en revue de médication)

5 Vie
quotidienne

Entretien :

.....

Date : / /

Aucun



Autonomie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dextérité (Prise médicamenteuse, gestes du quotidien...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Motricité	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anxiété	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Moral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Acceptation de la maladie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Entourage familial	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vie professionnelle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 16 : « clé de la revue de médication »

	Item ne présentant pas de difficulté, servant à optimiser la thérapeutique
	Item nécessitant une surveillance particulière car présentant un impact potentiellement négatif sur le bon suivi de la thérapeutique. Le pharmacien vérifiera lors des entretiens successifs la présence ou l'absence d'items et surveillera leurs évolutions. Il pourra si nécessaire proposer au patient des éléments d'amélioration des facteurs considérés.
	Item nécessitant une vigilance importante car ayant un impact réel sur le bon suivi de la thérapeutique. Le pharmacien vérifiera lors des entretiens successifs la présence ou l'absence de ces items et surveillera leurs évolutions. Il pourra si nécessaire proposer au patient des éléments d'amélioration des facteurs considérés.

Annexe 17 : « conclusion du patient » et « conclusion du pharmacien »

6 Conclusion du patient	Principe du traitement		Les E.I		Qualité de vie		Divers	
Entretien :								
.....								
A-il des questions ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Si oui, lesquelles ?
7 Conclusion du pharmacien	Entretien initial		Entretien ②		Entretien ③		Entretien ④	
Synthèse de l'entretien + durée approximative								
Evaluation du niveau d'information du patient								
Principaux points à revoir lors du prochain entretien								
Nécessité d'un accompagnant	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Orientation du patient vers le prescripteur	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Si oui → envoi d'un courrier au médecin								
Contact avec le prescripteur	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
8 Suivi d'accompagnement	Décisions et impacts sur le patient							
Convenir avec le patient des modalités du suivi								
Nombre et fréquence des entretiens								
Insister sur l'importance de :								
→ L'observance								
					A <input type="checkbox"/>	PA <input type="checkbox"/>	NA <input type="checkbox"/>	

A : Acquis PA : Partiellement Acquis NA : Non Acquis

Annexe 18 : « synthèse des entretiens »

Items traités	Entretien ② (Mois 1)	Entretien ③ (Mois 4)	Entretien ④ (Mois 7)
latrogénie	Commentaires =		
Observance	<input type="checkbox"/> bon observant	<input type="checkbox"/> bon observant	<input type="checkbox"/> bon observant
	<input type="checkbox"/> non observant mineur	<input type="checkbox"/> non observant mineur	<input type="checkbox"/> non observant mineur
	<input type="checkbox"/> non observant	<input type="checkbox"/> non observant	<input type="checkbox"/> non observant
	Commentaires =		
Qualité de vie			
Éléments de synthèse	Entretien ②	Entretien ③	Entretien ④
<u>Compte-rendu</u>			
<u>Conduite à tenir :</u>			
<input type="checkbox"/> Plan de posologie (voir annexe 19)			
<input type="checkbox"/> Visite du médecin			
<input type="checkbox"/> Conseils			
<input type="checkbox"/> Autres..... (En fonction des résultats)			

Annexe 20 : « enquête de satisfaction du patient »

Enquête de satisfaction sur le plan d'accompagnement personnalisé des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase

Pour nous aider à améliorer la qualité du projet d'accompagnement, nous vous prions de bien vouloir remplir ce questionnaire et de le déposer à la pharmacie. Nous vous en remercions.

Connaissance du plan d'accompagnement	Pharmacie	Un autre client	Internet	Brochure	Autres
Comment avez-vous pris connaissance de ce plan d'accompagnement ?					
Qualité de l'accueil	Excellent	Très bien	Bien	Médiocre	Pas du tout
Avez-vous eu un accueil de qualité ?					
Disponibilité du pharmacien					
Durée des entretiens					
La durée était-elle suffisante ?					
Le questionnaire					
Compréhension des questions ?					
Nombre de questions satisfaisant ?					
Choix des questions pertinent ?					
Le suivi					
Comment avez-vous trouvé la qualité de votre suivi ?					
La fréquence des rendez-vous était-elle satisfaisante ? (dans le cadre du suivi)					
Trouvez-vous le suivi nécessaire ?					
Déroulement de l'entretien					
Facilité du dialogue					
La durée de l'entretien était-elle suffisante ?					
Avez-vous eu des réponses à vos attentes ?					
Utilité et but de l'accompagnement					
Comprenez-vous le but de ce plan d'accompagnement ?					
Est-il utile ?					
Aspect psychologique de l'entretien	<input type="checkbox"/> Oui				<input type="checkbox"/> Non
L'entretien vous inspire-t-il de la crainte ou de l'appréhension ?	Si, oui → <u>commentaires</u> :				
Commentaires supplémentaires (dans un but d'amélioration de la qualité de service) :					

Annexe 21 : « livret du patient sous ITK émanant du CGFL »

ObservAG

Etude observationnelle d'évaluation de
l'observance des thérapies anticancéreuses par
voie orale

CARNET DE BORD PATIENT

MOIS 2

IDENTIFICATION DU PATIENT :

Etiquette patient

CONTACT DANS L'ETUDE :

Oncologue Médical : <u>Dr M. LECHE</u>	Pharmacien référent : <u>Dr. Seillan 77</u>
N° Tél : 03 45 34 81 50	N° Tél : 03 80 73 75 24

MEDICAMENT :

Nom du traitement(s) : Imatinib

Posologie : 1 capsule, 1 fois par jour

MERCİ DE RAMÈNER CE CARNET AINSI QUE VOS BOİTES DE TRAITEMENTS À CHAQUE VISİTE AVEC VOTRE ONCOLOGUE

SEMAINE 1

Jour	Heure et nombre de comprimés pris	Commentaires éventuels (Outil de prise de médicaments, effets indésirables...)
12/02/2017	M pris à 7h30 S pris à 19h00	13.9 15.10
13/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	14.9 14.8
14/02/2017	M pris à 7h30 S pris à 19h00	15.9 14.8
15/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	14.8 14.9
16/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	13.9 14.9
17/02/2017	M pris à 7h30 S pris à 19h00	13.9 13.9
18/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	13.9 14.9

SEMAINE 2

Jour	Heure et nombre de comprimés pris	Commentaires éventuels (Outil de prise de médicaments, effets indésirables...)
17/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	13.9 14.9
18/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	14.10 14.3
19/02/2017	M pris à 7h30 S pris à 19h00	14.9 14.10
20/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	14.10 14.8
21/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	12.8 14.9
22/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	13.9 14.9
23/02/2017	M pris à 7h00 S pris à 19h00	14.9 14.9

Surveillance tensionnelle du patient sous ITK

5 Bibliographie

1. BELLESOEUR, CABEL, HUTT, MOUSTARHFIR A Luc, Emilie, Malik. Cancérologie. VG. 2016 [cité 19 févr. 2017]. 400 p. (iKB).
2. FINZI J. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux - Réf : APDEMOMED16 | Institut National Du Cancer [Internet]. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>
3. BASSAGLIA Y. Biologie cellulaire sciences fondamentales. Maloine. Paris ; 2013 [cité 19 févr. 2017]. 218 p.
4. Larousse É. Définitions : antinomie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Antinomie définition. 2017 [cité 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/antinomie/4175>
5. Bouharmont J. Masson.L. Biologie cellulaire et moléculaire. 3e édition. Vol. N°1. Bruxelles : De Boeck ; 2010 [cité 19 févr. 2017]. 818 p.
6. Brotelle T, Bay J-O. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. Bull Cancer (Paris). janv. 2016 ;103(1) :18-29.
7. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, Kwiatkowski DJ, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 oct 2002 ;99(21) :13571-6.
8. Chantal Dreyer, Eric Raymond, Sandrine Faivre. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Cancéro Dig. 2009 ;1(3) :187.
9. Taha C, Liu Z, Jin J, Al-Hasani H, Sonenberg N, Klip A. Opposite Translational Control of GLUT1 and GLUT4 Glucose Transporter mRNAs in Response to Insulin ROLE OF MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN, PROTEIN KINASE B, AND PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE IN GLUT1 mRNA TRANSLATION. J Biol Chem. 11 déc 1999 ;274(46) :33085-91.
10. Marchetti P. L'apoptose : bases fondamentales et applications médicales. Gynécologie Obstétrique Fertil. Sept 2005 ;33(9) :632-41.
11. Lacave, Larsen, Robert. Cancérologie fondamentale. Collection Société française du cancer. 2005 [cité 19 févr. 2017]. 437 p. (John Libbey eurotext).
12. Brosselin EY P, M. Portail Santé Environnement Travail - Cancer et environnement [Internet]. Cancer et environnement. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : http://www.sante-environnement-travail.fr/minisite.php?id_rubrique=868&id_article=2678
13. Lodish. Berck. Kaiser. Krieger. Bretscher. Ploegh. Amon. Scott. Biologie moléculaire de la cellule - Detail [Internet]. De Boeck. Vol. N°1. Louvain-la -Neuve ; 2014 [cité 19 févr. 2017]. 1154 p.

14. angiogénèse image [Internet]. [Cité 20 févr. 2017]. Disponible sur : https://www.google.fr/search?q=angiog%C3%A9n%C3%A8se&client=firefox-b-ab&biw=1366&bih=355&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwixgOGTy5_SAhXFBBBoKHV7rAesQ_AUIBigB#imgsrc=xmgYJ-In6vvXkM :
15. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 7 janv. 2000 ;100(1) :57-70.
16. CNHIM. Anticancéreux : utilisation pratique. 7ème édition. CNHIM ; [cité 19 févr. 2017]. 598 p. (Dossier CNHIM).
17. Pr BAILLET. Université Pierre et Marie Curie. Cancérologie. Niveau DCEM Service de radiothérapie - Professeur Baillet - PDF [Internet]. 2002 [cité 20 févr. 2017]. Disponible sur : <http://docplayer.fr/4037221-Universite-pierre-et-marie-curie-cancerologie-niveau-dcem3-2002-2003-service-de-radiotherapie-professeur-baillet.html>
18. Hubert P. Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs. *Bull Cancer (Paris)*. 1 sept 2007 ;94(6) :137-45.
19. Collège Français des Pathologistes. Cellule cancéreuse et tissu cancéreux [Internet]. Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. 2012 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_8/site/html/1.html
20. Principaux facteurs de risque de cancer - Comment prévenir au mieux les cancers ? | Institut National Du Cancer [Internet]. Principaux facteurs de risque de cancer. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
21. Tabagisme et cancer [Internet]. Ligue contre le cancer. 2015 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : /article/339_tabac-et-cancer
22. L'alcool | Face au cancer [Internet]. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.fondation-arc.org/Face-au-cancer/l-alcool.html>
23. Alcool - Réduire les risques de cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. Alcool. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alcool>
24. Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption : methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis*. Sept 1997 ;18(9) :1739-43.
25. Chango A. Les folates dans la prévention et dans le déterminisme du cancer. *J Afr Cancer Afr J Cancer*. 1 août 2010 ;2(3) :171-7.
26. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer : review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 7 nov 2001 ;286(17) :2143-51.
27. Oneta CM, Lieber CS, Li J, Rüttimann S, Schmid B, Lattmann J, et al. Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man : induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *J Hepatol*. janv 2002;36(1):47-52.

28. centreleonberard.fr. Acétaldéhyde | Cancer et environnement [Internet]. Acétaldéhyde. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.cancer-environnement.fr/525-Acetaldehyde.ce.aspx>
29. Inpes - Actualités 2012 - Parce qu'à ses débuts, l'obésité infantile ne se voit pas, il faut la dépister le plus tôt possible [Internet]. Parce qu'à ses débuts, l'obésité infantile ne se voit pas, il faut la dépister le plus tôt possible. 2012 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/actus2012/008-obesite-infantile.asp>
30. Renehan AG, Soerjomataram I. Obesity as an Avoidable Cause of Cancer (Attributable Risks). Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer. 2016 ; 208 :243-56.
31. PNNS 2017-2021 : Révision des repères nutritionnels pour les adultes – Quoi dans mon assiette [Internet]. Révision des repères nutritionnels pour les adultes. 2017 [cité 2 mai 2017]. Disponible sur : <https://quoidansmonassiette.fr/pnns-2017-2021-revision-des-reperes-nutritionnels-pour-les-adultes/>
32. Pischon T, Nimpitsch K. Obesity and Risk of Cancer : An Introductory Overview. Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer. 2016 ;208 :1-15.
33. OMS | L'exercice physique peut contribuer à réduire le risque de cancer du sein et du colon [Internet]. WHO. 2011 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2011/world_cancer_day_20110204/fr/
34. Le risque radon dans les habitations en 10 questions [Internet]. Le radon. 2014 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Environnement/expertises-radioactivite-naturelle/radon/Pages/9-questions-risque-radon.aspx#.WKmi1X9r3IV>
35. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med. 26 juin 1997 ;336(26) :1855-9.
36. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante [Internet]. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. 1997 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/20>
37. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet Lond Engl. 9 août 2003 ;362(9382) :419-27.
38. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. Am J Hum Genet. déc. 1995 ;57(6) :1457-62.
39. Gayther SA, Russell P, Harrington P, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BAJ. The Contribution of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations to Familial Ovarian Cancer : No Evidence for Other Ovarian Cancer–Susceptibility Genes. Am J Hum Genet. oct. 1999 ;65(4) :1021-9.
40. Kahn.A G. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie . J. Libbey Eurotext. Montrouge ; [Neuilly-sur-Seine] ; 2007 [cité 19 févr. 2017]. 135 p. (AMGEN).

41. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie [Internet]. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. 2008 [cité 22 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14557.pdf>
42. Les récepteurs à activité tyrosine kinase (image) [Internet]. [Cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : https://www.google.fr/search?q=image+du+m%C3%A9canisme+d%27auto+phosphorylation+des+tyrosines+kinases&client=firefox-b-ab&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiD3_He-YjUAhVfKSwKHwX9D4MQ_AUIBigB&biw=1366&bih=355#imgrc=Gc27q7h6fxpkBM :
43. VIGNOT S SJ-C. Thérapies moléculaires ciblées : de la biologie aux applications cliniques. Montrouge ; 2008 [cité 19 févr. 2017]. 265 p. (John Libbey eurotext).
44. DeFranco AL Locksley M, Robertson, Miranda. Immunité : la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Bruxelles ; 2009 [cité 19 févr. 2017]. 365 p. (De Boeck ; vol. N°1).
45. Marie-Luce Vignais. Récepteurs JAK et STAT dans la transmission du signal cellulaire [Internet]. Protéines JAK et STAT dans la transmission du signal cellulaire. 1997 [cité 22 févr. 2017]. Disponible sur : https://www.google.fr/search?q=r%C3%A9cepteurs+JAK++et+STAT+dans+la+transmission+du+signal+cellulaire&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab&gfe_rd=cr&ei=TPKtWLjHHJCBkgWlgahl
46. institut national du cancer. Situation-de-la-chimiothérapie 2012 [Internet]. La situation de la chimiothérapie des cancers en 2013. 2012 [cité 22 févr. 2017]. Disponible sur : https://www.google.fr/search?q=r%C3%A9cepteurs+JAK++et+STAT+dans+la+transmission+du+signal+cellulaire&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab&gfe_rd=cr&ei=TPKtWLjHHJCBkgWlgahl#q=Situation-de-la-chimiotherapie+2012
47. CNHIM. Monographie du Giotrif sur thériaque [Internet]. Thériaque. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#
48. ordre national des pharmaciens. Meddispar [Internet]. Médicaments à dispensation particulière. [Cité 22 févr. 2017]. Disponible sur : http://www.meddispar.fr/content/search?search_by_name=caprelsa&search_by_cip=
49. ACPM. VIDAL - CAPRELSA 100 mg cp pellic [Internet]. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/caprelsa-116383.htm>
50. ACPM. VIDAL - GIOTRIF 20 mg cp pellic [Internet]. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/giotrif-134407.htm>
51. ACPM. VIDAL - GLIVEC 100 mg cp pellic [Internet]. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/glivec-66355.htm>
52. HAS. OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/chimiotherapie-vo-fiches-a-l-attention-des-professionnels-de-sante,370,88749.html>
53. ACPM. VIDAL - ICLUSIG 15 mg cp pellic [Internet]. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/iclusig-131894.htm>

54. ACPM. VIDAL - INLYTA 1 mg cp pellic [Internet]. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/inlyta-122208.htm>
55. ACPM. VIDAL - IRESSA 250 mg cp pellic [Internet]. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/iressa-94245.htm>
56. ACPM. VIDAL - JAKAVI 5 mg cp [Internet]. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/jakavi-121236.htm>
57. ACPM. VIDAL - NEXAVAR 200 mg cp pellic [Internet]. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/nexavar-73977.htm>
58. ACPM. VIDAL - SPRYCEL 20 mg cp pellic [Internet]. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/sprycel-77850.htm>
59. ACPM. VIDAL - STIVARGA 40 mg cp pellic [Internet]. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/stivarga-133439.htm>
60. ACPM. VIDAL - SUTENT 12,5 mg gél [Internet]. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/sutent-73973.htm>
61. ACPM. VIDAL - TARCEVA 25 mg cp pellic [Internet]. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/tarceva-69210.htm>
62. ACPM. VIDAL - TASIGNA 150 mg gél [Internet]. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/tasigna-104451.htm>
63. ACPM. VIDAL - TYVERB 250 mg cp pellic [Internet]. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/tyverb-79634.htm>
64. ACPM. VIDAL - VOTRIENT 200 mg cp pellic [Internet]. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/votrient-100016.htm>
65. ACPM. VIDAL - XALKORI 200 mg gél [Internet]. 2017 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/xalkori-123621.htm>
66. ACPM. VIDAL - ZELBORAF 240 mg cp pellic [Internet]. 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/zelboraf-116380.htm>
67. CML advocates Network. Recommandations thérapeutiques pour les personnes vivant avec la LMC - PDF [Internet]. LMC recommandations thérapeutiques. 2013 [cité 26 févr. 2017]. Disponible sur : <http://docplayer.fr/25234922-Recommandations-therapeutiques-pour-les-personnes-vivant-avec-la-lmc.html>
68. Rea D, Ame S, Charbonnier A, Coiteux V, Cony-Makhoul P, Escoffre-Barbe M, et al. Recommandations 2015 du France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques pour la gestion du risque d'événements cardiovasculaires sous nilotinib au cours de la leucémie myéloïde chronique. Bull Cancer (Paris). févr. 2016 ;103(2) :180-9.
69. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner G-H, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. Am J Hematol. juill 2011;86(7):533-9.

70. Lang A-S, Mounier M, Roques M, Chretien ML, Boulin M. A retrospective study of the prescribing and outcomes of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia over a period of more than 10 years. *J Clin Pharm Ther.* Août 2015 ;40(4) :391-7.
71. Netgen. Adhésion thérapeutique du patient chronique : des concepts à la prise en charge ambulatoire [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* 2013 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-386/Adhesion-therapeutique-du-patient-chronique-des-concepts-a-la-prise-en-charge-ambulatoire>
72. Netgen. Accompagnement thérapeutique : le chemin du suivi à long terme [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* 2008 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-160/Accompagnement-therapeutique-le-chemin-du-suivi-a-long-terme>
73. Fabrice Boudinet. Accompagnement thérapeutique des patients [Internet]. Santé participative et éducation thérapeutique. [Cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.sante-participative.org/lacompagnement-thrapeutique>
74. Netgen. Adhésion thérapeutique aux traitements oncologiques oraux et prise en charge interdisciplinaire [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* 2011 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-296/Adhesion-therapeutique-aux-traitements-oncologiques-oraux-et-prise-en-charge-interdisciplinaire>
75. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A. Code de la santé publique, Article L5125-1-1 A juill. 21, 2009.
76. ordre des pharmaciens. Nouvelles missions - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. Les missions du pharmacien prévues par la loi HPST : quelle est votre réalité sur le terrain ? 2016 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/Nouvelles-missions>
77. Assurance maladie. ameli.fr - Avenant n°1 à la convention nationale [Internet]. 2016 [cité 19 févr 2017]. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-1-a-la-convention-nationale.php>
78. institut national du cancer. Les 17 objectifs du Plan - Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs | Institut National Du Cancer [Internet]. Les 17 objectifs du Plan. 2017 [cité 16 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan>
79. BRESSON Régis. Les enjeux de l'inter professionnalité en éducation thérapeutique [Internet]. Les enjeux de l'inter professionnalité en éducation thérapeutique. 2014 [cité 26 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/sante-education/enjeux-interprofessionnalite-education-therapeutique>
80. BPC Officine [Internet]. Le réseau de cancérologie de Franche-Comté. 2012 [cité 19 févr. 2017]. Disponible sur : <http://www.oncolie.fr/espace-pharmaciens/bpc-officine/>
81. Ma Formation Officinale [Internet]. Accompagnement du patient atteint de cancer à l'officine. 2017 [cité 28 févr. 2017]. Disponible sur : <https://www.maformationofficinale.com/boutique/dpc/accompagnement-du-patient-atteint-de-cancer-a-lofficine>

82. Jean-Paul Belon. *Conseils à l'officine* -8^{ème} édition : Elsevier Masson ; 2016. 552. (Elsevier Masson; 8^{ème} édition).
83. ANSM. *Votre déclaration concerne un médicament - Vous êtes un professionnel de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* [Internet]. *Déclaration à la pharmacovigilance*. 2017 [cité 26 févr. 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante>

Auteur : AIMENE ép. PESCHET Nariméne

Titre : Accompagnement à l'officine et adhésion des patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) en oncologie

Résumé :

Le développement de nouvelles thérapies ciblées en oncologie (telles que les ITK) et leur disponibilité en ville, offre aux patients plusieurs avantages dont notamment une conservation de leurs habitudes de vie. Néanmoins, ces molécules comme tous médicaments, s'accompagnent d'effets indésirables particulièrement lourds lesquels conditionnent l'observance des patients à leur traitement.

Dans le cadre d'une amélioration de la prise en charge officinale et d'une adhésion thérapeutique optimale des patients atteints de cancers, la réalisation d'un outil d'accompagnement personnalisé apparait comme une évidence pour tout pharmacien et son équipe.

Par sa proximité et sa disponibilité, le pharmacien d'officine peut exercer un rôle clé dans cet accompagnement personnalisé, mais toujours dans un esprit de coopération interprofessionnelle qui reste encore à développer.

Mots clés : inhibiteurs de tyrosine kinase, cancer, accompagnement personnalisé, adhésion, effets indésirables, pharmacien d'officine.