



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse : 40

THESE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 14 novembre 2016

par
GOY Bérengère
née le 14 mars 1992 à Lons le Saunier

Place du pharmacien d'officine au sein du parcours de soins
des patients sous thérapies ciblées orales

JURY : Mr BELON Jean Paul (Président)

Mr SALIQUES Sébastien (Directeur)

Mr THOUVEREY Didier (Membre invité)

Mr LADOIRE Sylvain (Membre invité)



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de Thèse : 40

THESE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 14 novembre 2016

par

GOY Bérengère

née le 14 mars 1992 à Lons le Saunier

Place du pharmacien d'officine au sein du parcours de soins
des patients sous thérapies ciblées orales

JURY : Mr BELON Jean Paul

(Président)

Mr SALIQUES Sébastien

(Directeur)

Mr THOUVEREY Didier

(Membre invité)

Mr LADOIRE Sylvain

(Membre invité)

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

ANNEE 2015/2016

Vice-Doyen de l'UFR des Sciences de Santé : M. Yves ARTUR

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TAN Kimmy
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognocie
Chimie thérapeutique
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAoui Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie Analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacie clinique

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

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

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, Mr SALIQUES pour tous ces conseils et son aide lors de la rédaction de ma thèse.

Je remercie mon président, Mr BELON pour avoir accepté d'être le président de ma thèse.

Je tiens à remercier, Mr THOUVEREY et Mr LADOIRE d'avoir répondu favorablement à mon invitation pour participer à mon jury de thèse.

Je remercie également l'ordre des pharmaciens de Bourgogne de m'avoir diffusé mon enquête à l'ensemble des officines de la Bourgogne.

Je tiens à remercier tous mes amis qui m'ont soutenu durant ces 6 ans d'études et plus particulièrement, Alexandre, Aude, Julie, Kadder, Marion et Sébastien.

Et je remercie mes parents, mes grands-parents, ma sœur, mon beau-frère et toute ma famille, qui m'ont soutenu durant mon parcours et qui sans eux, je n'aurais jamais pu réussir.

SERMENT

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit 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.

TABLE DES MATIERES

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT	2
NOTE	4
REMERCIEMENTS	5
SERMENT	6
TABLE DES MATIERES	7
TABLE DES TABLEAUX	9
TABLE DES FIGURES	10
LISTES DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
PARTIE I : GENERALITES SUR LES THERAPIES CIBLEES	14
1. Définition	14
2. Les différentes cibles	16
a. Les récepteurs à l'Epidermal Growth Factors	16
b. Les récepteurs à Vascular Endothelial Growth Factor	18
c. Les autres cibles	19
3. Les cancers concernés	21
a. Tractus digestif	21
b. Poumon	23
c. Sein/ Appareil génital féminin	23
d. Rein	25
e. Thyroïde	25
f. Leucémie myéloïde chronique	26
g. Mélanome	26
h. Métastases osseuses	27
i. Récapitulatif	27
4. Les thérapies ciblées en officine	28
a. Disponible en ville	28
b. Chiffre de délivrance	29
c. Condition de prescription et de délivrance	30
5. Formations disponibles	31

PARTIE II : ENQUETE : LES THERAPIES CIBLEES ET LE PHARMACIEN D'OFFICINE.....	32
1. Objectif.....	32
2. Matériel et méthode.....	32
a. Enquête	32
3. Résultats	32
a. Répartition des personnes ayant répondu	32
b. Type d'officine	33
c. Connaissance du médicament.....	33
d. Connaissance du patient	40
e. Connaissance des effets indésirables	41
4. Discussion	44
CONCLUSIONS	54
BIBLIOGRAPHIE	55
ANNEXES	64

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Nomenclature des Anticorps Monoclonaux.....	14
Tableau II : Classification des médicaments suivant leurs indications.....	28
Tableau III : Thérapies ciblées délivrées en BFC	29
Tableau IV : Les différents prescripteurs des thérapies ciblées et la durée maximale de prescription.....	30
Tableau V : Catégorie professionnelle des participants	32
Tableau VI : Connaissance de la notion de thérapie ciblée par la totalité des participants.....	33
Tableau VII : Connaissance de la notion de thérapie ciblée suivant la catégorie professionnelle	34
Tableau VIII : Connaissance du médicament	36
Tableau IX : Connaissance du médicament suivant la catégorie professionnelle.....	37
Tableau X : Sources d'informations	37
Tableau XI : Coût des thérapies ciblées pour un mois de traitement.....	45
Tableau XII : Sévérité de l'atteinte cutanée pour la folliculite et la xérose.....	48
Tableau XIII : Prise en charge du SMP suivant le grade d'évolution	50
Tableau XIV : Aliments conseillées ou déconseillées en cas de N/V	50
Tableau XV : Mesure hygiéno-diététique recommandée.....	51

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma général d'activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase	15
Figure 2 : Schéma d'un récepteur à l'EGF	17
Figure 3 : Cibles des médicaments sur le récepteur EGF	18
Figure 4 : Cibles des médicaments sur le récepteur VEGF.....	19
Figure 5 : Thérapies ciblées délivrées en BFC.....	29
Figure 6 : Catégorie professionnelle des participants	32
Figure 7 : Tranche d'âge des participants	33
Figure 8 : Type d'officine	33
Figure 9 : Connaissance de la notion de thérapie ciblée par la totalité des participants	33
Figure 10 : Délivrance de thérapies ciblées	34
Figure 11 : Thérapies ciblées délivrées	35
Figure 12 : Thérapie ciblée en stock	35
Figure 13 : Délai d'approvisionnement	36
Figure 14 : Connaissance du médicament de la totalité des participants	36
Figure 15 : Sources d'informations.....	37
Figure 16 : Sources de recherche des informations.....	38
Figure 17 : Appel de l'hôpital.....	39
Figure 18 : Obtenir des informations sur les thérapies ciblées.....	39
Figure 19 : Moyens d'obtenir des informations sur les thérapies ciblées	40
Figure 20 : Connaissance du patient sur son traitement.....	40
Figure 21 : Sources d'informations du patient sur son médicament.....	41
Figure 22 : Effets indésirables recensés	41
Figure 23 : Gestion des effets indésirables.....	42
Figure 24 : Patient informé sur les éventuels effets indésirables	42
Figure 25 : Sources d'informations du patient sur les effets indésirables	43
Figure 26 : Obtenir des informations sur les effets indésirables les plus fréquents	43
Figure 27 : Moyens d'obtenir des informations sur les effets indésirables.....	44

LISTES DES ABREVIATIONS

AcMc : Anticorps Monoclonaux

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

ATP : Adénosine TriPhosphate

EGF : Epidermal Growth Factors

HER : Human Epidermal growth factor Receptor

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

PI3K : Phosphatidyl-Inositol-3 Kinase

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

NRP : Neuropiline

HIF-1 : Hypoxia Inductible Factor-1

RANK : Receptor Activator for Nuclear factor Kappa B

SG : Survie Global

SSP : Survie Sans Progression

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CCR : Cancer Colorectal

FOLFIRI : Acide Folinique, 5-Fluoro-uracile, Irinotécan

FOLFOX : Acide Folinique, 5-Fluoro-uracile, Oxaliplatine

CBNPC : Cancer Bronchique à Non Petites Cellules

CMT : Cancer médullaire de la Thyroïde

SSR : Survie Sans Récidive

GIST : Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

BFC : Bourgogne-Franche Comté

DPC : Développement professionnel continu

HPST : Hôpital, Patient, Santé, Territoire

SMP : Syndrome main-pied

N/V : Nausées et Vomissements

HTA : Hypertension Artérielle

INTRODUCTION

En France métropolitaine, durant l'année 2015, il y a eu 385 000 nouveaux cas de cancer et le nombre de décès est estimé à 149 500. Entre les années 1980 et 2012, le taux de mortalité par cancer a diminué de 1,5% chez les hommes et de 1% chez les femmes⁽¹⁾. Pour lutter contre cette maladie qui est décrite depuis la plus lointaine antiquité, les premiers traitements étaient la chirurgie puis la découverte de la radiothérapie en 1895 et la chimiothérapie en 1942. Mais la chimiothérapie engendre de nombreux effets indésirables du fait de son manque de sélectivité. En effet, elle touche les cellules avec une prolifération rapide car c'est une des caractéristiques des cellules cancéreuses. Mais également une des cellules saines présentent dans la peau, la muqueuse digestive, la moelle osseuse, les gonades⁽²⁾...

Durant le XX^{ème} siècle, les chercheurs ont étudié plus en détails les cellules pour trouver des cibles spécifiques dans les cellules cancéreuses et limiter les effets délétères qu'engendrait la chimiothérapie. Et c'est à la fin des années 90, qu'une véritable évolution vit le jour constituant les thérapies ciblées. La première thérapie ciblée à être commercialisée en France, est le trastuzumab, un anticorps monoclonal en 2000. Et le premier inhibiteur de tyrosine commercialisé en France est l'imatinib en 2001.

Les thérapies ciblées sont la plus grande majorité d'entre-elles disponibles en officine. C'est l'une des différences avec les chimiothérapies classiques qui elles sont administrées dans un centre hospitalier. Pour les thérapies ciblées, le patient est seul chez lui pour gérer son traitement et le prendre consciencieusement. Une deuxième différence avec la chimiothérapie, les thérapies ciblées se prenant majoritairement par voie orale et non par voie intraveineuse. L'observance est un facteur important pour la réussite du traitement. Le pharmacien a donc un rôle important dans la bonne adhésion du patient à son traitement mais également sur la gestion des effets indésirables.

L'objectif de ce travail sera d'étudier la place du pharmacien d'officine dans ce contexte de nouvelles thérapeutiques dont l'importance est croissante au sein de la stratégie thérapeutique actuelle des cancers.

Dans la première partie de ce mémoire, les thérapies ciblées seront présentées dans leur globalité dans une sous-première partie. Une partie plus spécifique sera consacrée aux thérapies ciblées en officine et aux formations disponibles pour les pharmaciens d'officines.

Une seconde partie exposera l'étude réalisée sur la place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin des patients avec une thérapie ciblée, conduite sur l'ensemble des pharmacies d'officine en Bourgogne ainsi que la description des principaux effets indésirables et leur gestion.

PARTIE I : GENERALITES SUR LES THERAPIES CIBLEES

1. Définition

Les thérapies ciblées sont utilisées pour le traitement des cancers. Elles peuvent cibler soit des molécules solubles soit des récepteurs membranaires qui sont impliqués dans le développement des cellules cancéreuses. De ce fait, les cellules saines ne sont en théories que peu touchées, par conséquent il y a moins d'effets indésirables. Les thérapies ciblées sont disponibles par voie orale ou injectable⁽³⁾.

Les thérapies ciblées utilisent deux grandes catégories de molécules, les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Dans l'organisme, les anticorps sont des protéines essentielles du système immunitaire produites par les cellules B pour lutter contre les substances étrangères. Les anticorps agissent au niveau extracellulaire. On parle d'AcMc car ceux-ci sont synthétisés par des hybridomes. Ces cellules sont le résultat de la fusion d'une cellule B splénique d'une souris et d'une cellule B tumorale (myélome). La cellule B splénique de la souris produit les anticorps car elle a été immunisée contre un antigène spécifique. La cellule B tumorale apporte une immortalité et une division cellulaire rapide. Les AcMc synthétisés sont donc dirigés contre une cible spécifique⁽⁴⁾. Au cours du temps, la méthode de production des AcMc a évolué pour faire disparaître progressivement la partie murine et les rendre plus « humain ». Ceci a permis de les rendre moins immunogènes et plus spécifiques. La nomenclature des AcMc et plus particulièrement le suffixe permet de déterminer leur origine. Tous les AcMc se terminent par -mab ce qui signifie *monoclonal anti-bodies*. Et ce qui précède le suffixe -mab concerne son origine⁽⁵⁾ :

Suffixe	Origine	Constitution	Exemple
-omab	AcMc murin	Entièrement murin	
-ximab	AcMc chimérique	Chaîne variable d'origine murine, régions constantes d'origine humaine	Cetuximab ERBITUX®
-zumab	AcMc humanisé	Régions hypervariables murines greffées sur des anticorps humains	Bevacizumab AVASTIN®
-mumab	AcMc humain	Entièrement humain	Panitumumab VECTIBIX®

Tableau I : Nomenclature des Anticorps Monoclonaux

Les ITK constituent la deuxième grande classe de molécule utilisée dans les thérapies ciblées. En effet, la majorité des récepteurs mis en jeu dans les processus de cancérisation sont des récepteurs à activité tyrosine kinase. Lors de la fixation du ligand sur son récepteur, il se dimérise. Cette dimérisation entraîne une autophosphorylation sur le domaine intracellulaire. Chaque kinase, phosphoryle la tyrosine du récepteur en face en association avec l'adénosine triphosphate et active des voies de transductions. Cette activation entraîne la prolifération des cellules.

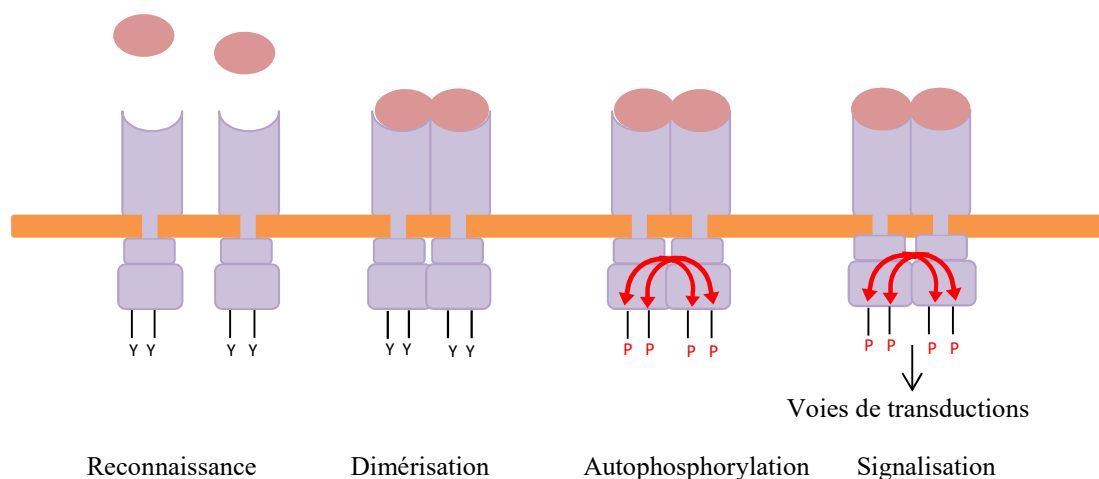


Figure 1 : Schéma général d'activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase

Pour lutter contre la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses, les scientifiques ont créé les ITK. Contrairement aux AcMc, ils agissent au niveau intracellulaire. Les ITK sont de petites molécules qui ont la capacité de traverser la membrane plasmique et de se fixer sur le site de fixation de l'ATP. Ce blocage empêche la phosphorylation de la tyrosine et donc la prolifération des cellules cancéreuses. Comme pour les AcMc, les ITK sont reconnaissables par leur suffixe. Tous les noms de molécules d'ITK se terminent par le suffixe -inib⁽⁶⁾.

En parallèle de la recherche sur les thérapies ciblées, il y a également une avancée dans le développement de l'immunothérapie. Les thérapies ciblées bloquent les mécanismes de développement des cellules cancéreuses alors que l'immunothérapie stimule les défenses immunitaires pour lutter contre le développement de ces cellules en les détruisant. Les médicaments utilisés en immunothérapie sont des AcMc et ils ont pour cibles :

- CTLA-4 : Récepteur membranaire se trouvant sur les lymphocytes T qui inhibe les voies de signalisations du lymphocyte T
- PD1 : Récepteur membranaires présent sur les lymphocytes T qui inhibe l'activation et l'expansion des lymphocytes T.
- PDL-1 : Ligand des récepteurs PD1.

Les principaux médicaments sont l'ipilimumab YERVOY® qui est un anti-CTLA-4, le nivolumab OPDIVO® qui est un anti-PD1 et le pembrolizumab KEYTRUDA® qui agit sur le ligand PDL-1 en bloquant sa liaison avec son récepteur. Ce sont des spécialités réservées à l'usage hospitalier qui se présentent sous la forme injectable. Ils sont indiqués dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatiques⁽⁷⁾ et pour OPDIVO®, en plus de cette indication, il est indiqué dans le cancer bronchique non à petite cellule localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure et dans le carcinome à cellules rénales avancées après un traitement antérieur⁽⁸⁾.

2. Les différentes cibles

a. Les récepteurs à l'Epidermal Growth Factors

Les récepteurs à l'EGF sont les plus représentés et les plus étudiés dans les cellules cancéreuses. Le récepteur est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs Human Epidermal growth factor Receptor à activité tyrosine kinase. Cette famille comporte 4 récepteurs : HER1 ou EGFR, HER2 ou HER2/neu, HER3 et HER4.

La structure globale de ces 4 récepteurs est proche. Elle comporte 3 domaines :

- un domaine extracellulaire qui est le site de fixation du ligand,
- un domaine transmembranaire qui permet l'ancrage dans la membrane plasmique,
- un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase⁽⁹⁾.

Le récepteur EGFR est le mieux caractérisé et connu de la famille. Contrairement aux autres récepteurs, HER3 n'a pas de fonction tyrosine kinase. Concernant les ligands, EGF et Transforming Growth Factor α sont les deux principaux ligands pour EGFR. En tout, il existe onze ligands qui ont une plus ou moins grande affinité pour les différents récepteurs. Le récepteur HER2 n'a quant à lui pas de ligand connu⁽¹⁰⁾.

Ces récepteurs se présentent sous la forme inactive à l'état de monomère. Lors de la fixation du ligand sur le domaine extracellulaire, ceci va entraîner l'association de deux monomères, formant ainsi un dimère actif. Ces dimères actifs peuvent être des homodimères composés de deux monomères identiques ou hétérodimères composés de deux monomères différents. HER2 est le partenaire préférentiel dans la formation d'hétérodimères, se sont les plus actifs. Paradoxalement HER2 n'a pas de ligand connu mais il va être activé lors de son association à un autre monomère de la famille HER. Cette dimérisation entraîne une autophosphorylation des domaines intracellulaires des récepteurs qui aboutit à une tyrosine phosphorylée. Il en découle un recrutement de différents effecteurs et la phosphorylation en cascade des voies de transductions intracellulaires. Ces voies de transductions sont notamment :

- la voie des Mitogen Activated Protein Kinase avec Ras/Raf/MEK/ERK qui a un rôle essentiel dans la prolifération et la différenciation cellulaire
- la voie de la phosphatidyl-inositol-3 kinase avec l'activation de la protéine kinase AkT et mTOR, qui contrôle les voies anti-apoptotiques
- La voie de STAT 3 qui est impliquée dans la prolifération, l'apoptose et l'angiogenèse⁽¹¹⁾.

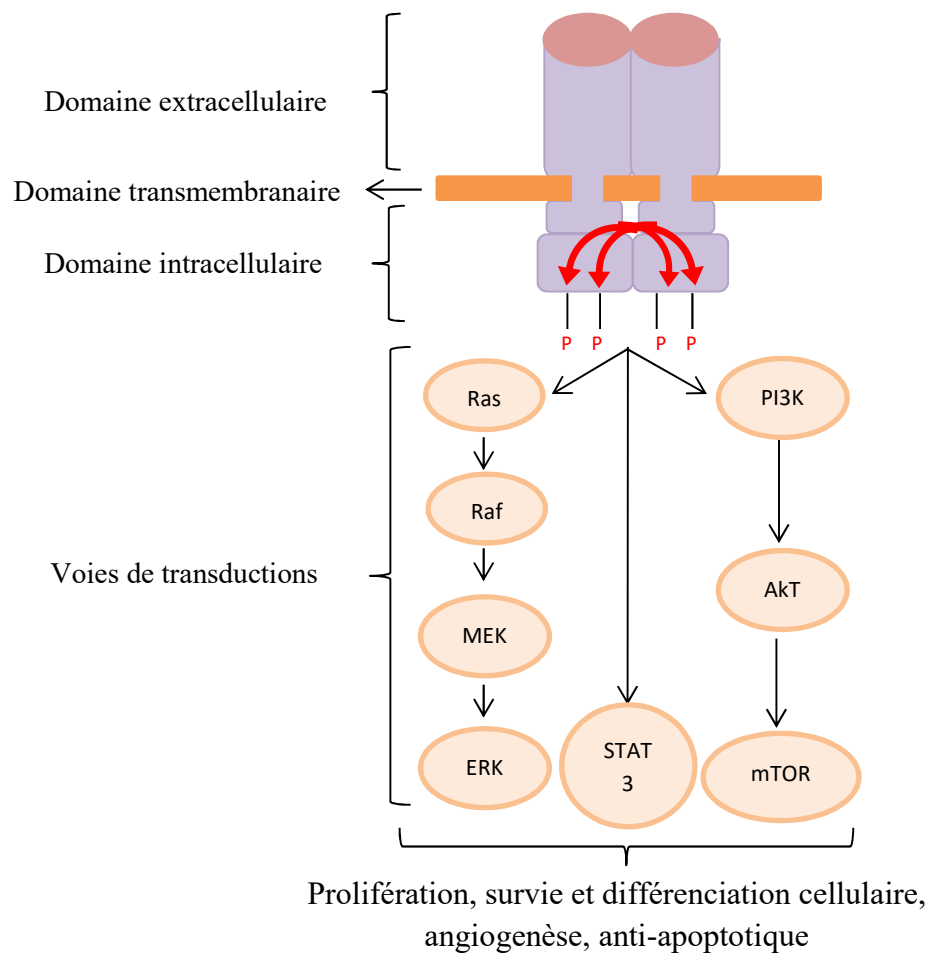


Figure 2 : Schéma d'un récepteur à l'EGF

L'EGFR est le récepteur le plus impliqué dans la cancérogénèse et le plus étudié. En effet dans les cellules cancéreuses, on retrouve une surexpression des récepteurs au niveau de la membrane cellulaire ou une augmentation de l'expression du ligand. Ces modifications d'expression sont à l'origine de l'inhibition de l'apoptose, la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, la mobilité cellulaire et la progression métastatique⁽¹¹⁾.

Dans la stratégie thérapeutique, on retrouve les deux grandes catégories de molécules. On trouve les AcMc anti-EGFR et AcMc anti-HER2 qui se lient au domaine extracellulaire et entrent en compétition avec le ligand. Ceci entraîne le blocage de la dimérisation et par conséquent l'autophosphorylation des tyrosines. Après la fixation de l'AcMc, le complexe s'internalise dans la cellule, où il est dégradé. Les représentants des AcMc anti-EGFR sont cetuximab ERBITUX® et Panitumumab VECTIBIX®. Ils sont administrés par voie intraveineuse. Concernant les AcMc anti-HER2, il y a trastuzumab HERCEPTIN® et pertuzumab PERJETA®. Ils sont également administrés par voie intraveineuse. Par contre trastuzumab-emtansine KADCYLA® est administré par voie sous-cutanée. Les récepteurs à l'EGF sont également les cibles des ITK. Suivant les molécules, ils ne se fixent pas sur les mêmes récepteurs. L'erlotinib TARCEVA®, géfitinib IRESSA®, vandétanib CAPRELSA® et afatinib GIOTRIF® agissent sur le récepteur EGFR uniquement. Alors que le lapatinib TYVERB® agit sur EGFR et HER2. Ces cinq molécules sont administrées par voie orale⁽⁶⁾⁽¹¹⁾.

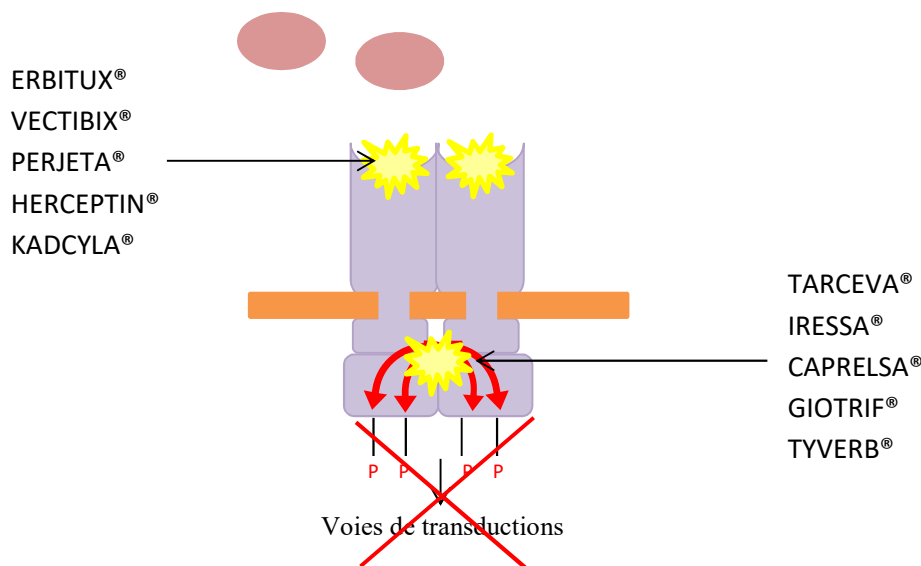


Figure 3 : Cibles des médicaments sur le récepteur EGF

b. Les récepteurs à Vascular Endothelial Growth Factor

Les récepteurs à VEGF, sont les deuxièmes récepteurs mis en évidence dans le processus de développement d'un cancer. Ils se trouvent majoritairement sur les cellules endothéliales. En effet, l'activation de ces récepteurs entraîne une néoangiogénèse qui est indispensable pour l'apport d'oxygène et des nutriments à la croissance des cellules cancéreuses. Cette néoangiogénèse est un phénomène qui permet de générer de nouveaux vaisseaux à partir de ceux déjà existants. Les récepteurs à VEGF ont la même structure que les récepteurs à EGF. Ils comportent un domaine extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire à activité tyrosine kinase. Cette famille comporte trois récepteurs VEGFR et deux récepteurs neuropiline avec des actions différentes :

- VEGFR-1 est impliqué dans la migration et la différenciation des cellules endothéliales.
- VEGFR-2 est responsable de la perméabilité, de la prolifération des cellules endothéliales, de l'invasion, de la migration et de la survie.
- VEGFR-3 est plus impliqué dans la lymphangiogenèse.
- NRP-1 et NRP-2 sont des corécepteurs qui augmentent l'affinité des ligands pour les récepteurs VEGFR⁽¹²⁾.

Concernant les ligands de ces récepteurs, il s'agit de glycoprotéine dont VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, Placenta Growth Factor 1 et 2. VEGF-A représente le principal facteur de régulation dans la vascularisation des tumeurs. Ces ligands se lient avec plus ou moins de spécificité aux différents récepteurs. La fixation du ligand sur le domaine extracellulaire entraîne l'activation du domaine tyrosine kinase intracellulaire. Ce qui induit l'activation du signal de transduction intracellulaire et permet l'activation de certaines voies. Les principales voies mis en jeu sont la voie des MAPK qui est responsable de la prolifération cellulaire et la voie PI3K-AKT responsable de la survie cellulaire⁽¹⁰⁾.

A l'état stable dans l'organisme, il existe une prédominance pour les facteurs anti-angiogéniques. Lors d'une agression, la réaction inflammatoire engendre la sécrétion de facteur pro-angiogénique dont de VEGF-A pour favoriser la cicatrisation. Quand celle-ci est achevée, les facteurs anti-angiogéniques redeviennent prédominants. Concernant, la croissance des cellules cancéreuses, cette balance est désorganisée et les facteurs pro-angiogéniques sont sécrétés en permanence. En effet sans angiogenèse, la tumeur ne peut pas croître. L'hypoxie engendrée par cette absence de vascularisation, va entraîner la synthèse du précurseur de VEGF-A, Hypoxia Inductible Factor-1 et également la synthèse des récepteurs VEGFR et plus particulièrement VEGFR-2⁽¹¹⁾.

Pour lutter contre cette néoangiogénèse, on retrouve les deux grandes catégories de molécules. Contrairement à l'EGF, les AcMc ne se fixent pas sur les récepteurs mais sur les ligands. On parle d'AcMc anti-VEGF-A. Ce complexe ligand-AcMc empêche la fixation du ligand sur son récepteur et donc son activation. Le représentant est le bevacizumab AVASTIN®. Il s'administre par voie intraveineuse. Concernant, les ITK, ils agissent de la même manière que sur les récepteurs à EGF. On retrouve sorafénib NEXAVAR® et vandétanib CAPRELSA® qui inhibent VEGFR-2 et -3, sunitinib SUTENT®, pazopanib VOTRIENT® et regorafenib STIVARGA® qui inhibent les trois récepteurs VEGFR et axitinib INLYTA® qui inhibe VEGFR-1 et -2. Ces ITK, se présentent sous la forme de comprimé pour la voie orale⁽⁶⁾.

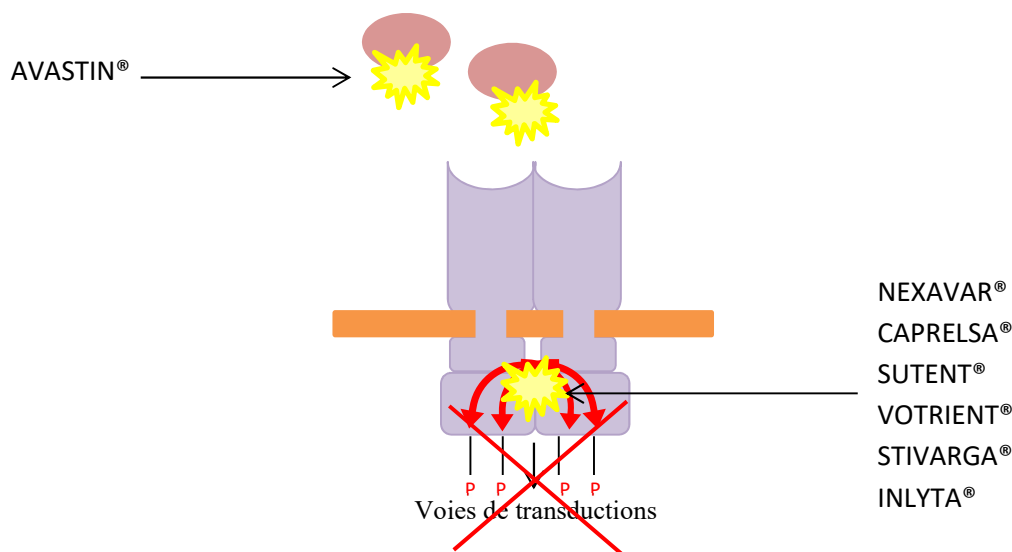


Figure 4 : Cibles des médicaments sur le récepteur VEGF

c. Les autres cibles

Il existe d'autres cibles pour les thérapies ciblées mais celles-ci sont des cibles plus spécifiques de certains cancers. Ces cibles peuvent être soit des récepteurs membranaires soit des molécules solubles à activité tyrosine.

Tout d'abord, on peut retrouver comme cible la tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL. Cette protéine résulte de la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 conduisant à la création d'un gène qui code cette protéine avec une activité tyrosine kinase. Ce chromosome est appelé Philadelphie. Cette translocation se retrouve dans les cellules de la

moelle osseuse et est à l'origine d'une hyperprolifération des cellules myéloïdes. Pour lutter contre cette protéine, on utilise les ITK. Les 3 représentants majeurs sont l'imatinib GLIVEC®, dasatinib SPRYCEL® et nilotinib TASIGNA®. Ils sont administrés par voie orale⁽¹³⁾.

Ensuite, les récepteurs c-kit et PDGFRA à activité tyrosine kinase sont également des cibles pour les thérapies ciblées et plus particulièrement pour les ITK. A l'état normal, l'activation de ces récepteurs par fixation de leurs ligands, entraîne une dimérisation des récepteurs et la phosphorylation des tyrosines. On retrouve les mêmes voies de transduction activées que pour les récepteurs à l'EGF. Des mutations sur les gènes codant ces récepteurs entraînent donc une augmentation de la survie, de la prolifération et de l'adhésion cellulaire ainsi qu'une diminution de l'apoptose. Les ITK qui agissent sur ces récepteurs sont l'imatinib GLIVEC® et le sunitinib SUTENT®⁽¹⁴⁾.

De plus, les thérapies ciblées peuvent interagir sur certains effecteurs des voies de transductions MAPK et PI3K. En agissant sur ces effecteurs, on bloque les voies de transductions et par conséquent leur activité vue précédemment. Le premier effecteur ciblé est mTOR avec le temsirolimus TORISEL® administré par voie intraveineuse et l'évérolimus AFINITOR® administré par voie orale. Ces molécules forment un complexe avec la protéine FKBP-12 et c'est ce complexe qui se lie à la protéine mTOR et l'inhibe⁽¹⁰⁾. La protéine kinase RAF est le deuxième effecteur ciblé de ces voies de transductions. Elle se présente sous trois isoformes : A-RAF, B-RAF et RAF-1⁽¹⁰⁾. Les médicaments vont avoir une affinité supérieure pour une isoforme donnée. Le sorafénib NEXAVAR® inhibe principalement RAF-1⁽¹⁵⁾. Une mutation sur B-RAF entraîne un blocage de la kinase en configuration active et donc une activité accrue qui décuplera les effets en aval vu précédemment. La mutation, la plus fréquente est appelée V600E. Les médicaments qui agissent sur cette mutation sont le Vémurafénib ZELBORAF® et Dabrafénib TAFINLAR®. Ce sont des ITK qui se présentent sous forme de comprimé pour la voie orale⁽¹⁶⁾. Le troisième effecteur touché est la protéine kinase MEK inhibé par les thérapies ciblées. Le cobimétinib COTELLIC® et le tramétinib MEKINIST® sont les deux ITK qui agissent sur la protéine kinase MEK⁽¹⁶⁾.

Le Receptor Activator for Nuclear factor Kappa B est également une cible pour les thérapies ciblées. Le système RANK/RANK ligand a été identifié comme un des médiateurs essentiels de la formation, de la fonction et de la survie des ostéoclastes. Le squelette de l'adulte est en perpétuel remodelage avec les ostéoclastes qui résorbent l'os et les ostéoblastes qui le synthétisent. Le RANK ligand appartenant à la famille des Tumor Necrosis Factor est sécrété par les ostéoclastes. Il se fixe sur son récepteur qui se trouve également sur des ostéoclastes et pré-ostéoclastes Cette activation entraîne une résorption osseuse. Les cellules cancéreuses produisent des médiateurs qui se fixent sur les ostéoclastes et favorisent l'expression de RANK ligand. Il en résulte une résorption osseuse accrue. Pour lutter contre ce phénomène, il existe un AcMc anti-RANK ligand. Il s'agit du dénosumab XGEVA®. Il se présente sous la forme d'une solution pour injection sous cutanée⁽¹⁷⁾.

Une autre protéine résultant d'un réarrangement chromosomique peut-être à l'origine d'un phénomène oncologique. Cette protéine résulte d'une fusion sur le chromosome 2 du

gène EML4 et ALK. La protéine EML4-ALK produite a une activité tyrosine kinase entraînant la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose. Pour inhiber l'activité tyrosine kinase de cette protéine, la molécule active est le crizotinib XALKORI®. Il se présente sous la forme de comprimé⁽¹⁸⁾.

3. Les cancers concernés

a. Tractus digestif

Le premier site du tractus digestif pouvant être touché est les voies aérodigestives supérieures. Dans 90% des cas, les tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes et expriment le plus souvent une surexpression des récepteurs à l'EGF. La chirurgie et la radiothérapie représentent le traitement de référence dans les formes localisées. Par contre pour les formes localement évoluées, récidivantes ou métastatiques, l'association de deux traitements entre la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées semblent avoir un meilleur intérêt. Concernant les thérapies ciblées, la seule molécule à faire partie de la stratégie thérapeutique est le cetuximab⁽¹⁹⁾. Le cetuximab est associé à la radiothérapie dans les carcinomes localement avancés. Cette association a amélioré de 19,7 mois la médiane de la survie globale par rapport à l'utilisation de la radiothérapie seule⁽²⁰⁾. Mais le cetuximab a aussi une indication dans le carcinome épidermoïde récidivant et/ou métastatiques en association avec la chimiothérapie à base de platine. Cette association a mis en évidence un gain de 2,7 mois pour la médiane de SG et un gain de 2,6 mois pour la médiane de survie sans progression par rapport au groupe à la chimiothérapie seule dans l'étude EXTREME⁽²¹⁾.

Le cancer du foie ou carcinome hépatocellulaire, est le 3^{ème} cancer en France par sa mortalité. La majorité des patients subissent une chimioembolisation et dans le cas où cela est possible une transplantation ou une résection. Les traitements systémiques ont une efficacité modeste⁽²²⁾. Seul le sorafénib a démontré une efficacité. Il est indiqué dans le CHC avancé non opérable chez des patients de stade Child A. L'essai SHARP⁽²³⁾, randomisé en double aveugle, versus placebo a mis en évidence un gain de 2,8 mois pour médiane de SG et un gain de 2,7 mois pour le temps médian jusqu'à progression radiologique.

Le cancer gastrique ou adénocarcinome gastrique est le 4^{ème} cancer digestif en France en fréquence. Le traitement chirurgical est le traitement de référence pour les cancers pris à un stade précoce. Pour les cancers à un stade avancé ou métastatique, la chimiothérapie et les thérapies ciblées sont le traitement de base. En effet, environ 15 à 20% des adénocarcinomes gastriques surexpriment le récepteur HER2⁽²⁴⁾. Le trastuzumab est le seul à avoir une autorisation de mise sur le marché dans le cancer gastrique. L'étude ToGA⁽²⁵⁾ a mis en évidence un gain de 2,7 mois pour la médiane de SG dans le groupe trastuzumab associé à la chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule et le pourcentage de réponse complète ou partielle est de 47,3%. Il est indiqué dans l'adénocarcinome gastrique avancé ou métastatique surexprimant HER2, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro uracile et au cisplatine⁽²⁶⁾.

Le tube digestif peut-être également le siège de tumeurs stromales gastro-intestinales. Elles sont localisées généralement au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle. Pour les

formes localisées, la chirurgie est le traitement de base. Par contre pour les tumeurs non résécables ou métastatiques, les thérapies ciblées ont leur place dans la stratégie thérapeutique. En effet, ces tumeurs expriment la mutation du gène codant le récepteur KIT dans 85% des cas et dans environ 6% des cas une mutation du gène codant le récepteur PDGFRA. L'imatinib et le sunitinib sont les seuls à avoir une AMM dans l'indication des GIST⁽²⁷⁾. L'imatinib est indiqué dans les GIST localement avancées, non résécables ou métastatiques KIT positive. L'étude⁽²⁸⁾ a montré une réponse partielle chez 53,7% des patients et chez 27,9% des patients, une stabilité de la maladie sous imatinib. Le sunitinib est utilisé en 2^{ème} intention après échec d'un traitement par imatinib pour les GIST non résécables et/ou métastatiques. L'étude de phase III⁽²⁹⁾ qui permis d'obtenir l'AMM, a mis en évidence un temps médian jusqu'à progression de 6,8 mois dans le groupe sunitinib versus 1,6 mois dans le groupe placebo.

Le pancréas peut être le siège de différents types de cancer. L'adénocarcinome canalaire pancréatique représente 90% des cancers du pancréas. Il se situe généralement à la tête du pancréas⁽³⁰⁾. Le traitement de référence pour l'adénocarcinome du pancréas avancé ou métastatique est la gemcitabine. Dans de nombreux cancers du pancréas avancés, le récepteur à l'EGF est surexprimé. L'erlotinib est la seule molécule des thérapies ciblées à avoir obtenu une AMM dans l'indication cancer du pancréas métastatique associé à la gemcitabine. L'association erlotinib plus gemcitabine a mis en évidence un allongement de la SG et de la SSP par rapport à la gemcitabine seule⁽³¹⁾. Le pancréas peut également être le site de carcinome neuroendocrine qui représente 2 à 3% de tous les cancers du pancréas. Il se développe à partir des cellules endocrines⁽³⁰⁾. Dans l'indication, tumeurs neuroendocrines du pancréas à un stade avancé, non résécables ou métastatique, deux molécules ont obtenu une AMM. Il s'agit du sunitinib et de l'évérolimus. Le sunitinib apporte un gain de 5,9 mois pour la médiane de SSP par rapport au groupe placebo⁽³²⁾ et l'évérolimus a mis en évidence une augmentation de 6,4 mois pour la médiane de SSP par rapport au groupe placebo⁽³³⁾.

Le cancer colorectal est le deuxième cancer en termes de mortalité en France. Lors du diagnostic, un quart des CCR sont métastatiques. Le site des métastases est généralement hépatique voir pulmonaire. Les thérapies ciblées entrent dans la stratégie thérapeutique lors de CCR métastatiques et principalement en association avec la chimiothérapie. La chimiothérapie utilise généralement deux protocoles en particulier, l'association 5-fluorouracile, acide folinique et irinotécan ou oxaliplatine. Parmi les molécules des thérapies ciblées, quatre ont une AMM dans le CCR métastatique. Il s'agit du bevacizumab, du cetuximab, du panitumumab et du regorafenib⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾.

Concernant le bevacizumab, l'association avec le protocole FOLFIRI a montré une amélioration de la médiane de la SG de 8,8 mois et un taux de réponse de 63% par rapport au FOLFIRI seul⁽³⁶⁾. Et l'association avec un protocole à base d'oxaliplatine, a mis en évidence un gain de 1,4 mois pour la SSP par rapport au protocole à base d'oxaliplatine seul⁽³⁷⁾. Ces deux études ont montré l'importance de l'utilisation du bevacizumab en association avec un protocole en 1^{ère} ligne. Mais le bevacizumab peut être également prescrit en 2nd ligne après échec d'un protocole FOLFORI seul. Cette association a montré un gain de 2,1 mois pour la médiane de la SG par rapport au FOLFIRI seul et un taux de réponse de 22,7%⁽³⁸⁾.

Concernant l'utilisation du cetuximab et du panitumumab, le statut KRAS est important. Lorsque KRAS est muté, l'efficacité de ces deux molécules est faible. En 1^{ère} ligne, l'utilisation du cetuximab associé au FOLFIRI apporte un gain de 1,5 mois pour la médiane de SSP⁽³⁹⁾ et associé au FOLFOX apporte un gain de 1,5 mois pour la médiane de la SSP par rapport au protocole seul⁽⁴⁰⁾. Seule l'association panitumumab, FOLFOX a montré un intérêt en 1^{ère} ligne avec une augmentation de la médiane de la SSP de 1,6 mois par rapport au FOLFOX seul⁽⁴¹⁾. En 2^{ème} ligne, on retrouve seulement l'association panitumumab, FOLFIRI après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine. Cette association a montré un gain de 2 mois par rapport au FOLFIRI seul⁽⁴²⁾. En troisième ligne après échec d'un traitement à base d'irinotécan et d'oxaliplatine, le cetuximab et le panitumumab sont utilisés en monothérapie. Le cetuximab a montré une augmentation de la médiane de la SG de 1,5 mois par rapport à un placebo⁽⁴³⁾ et le panitumumab a mis en évidence un gain de 5,3 mois pour la médiane de la SSP par rapport à un placebo⁽⁴⁴⁾.

Le regorafenib a quant à lui une AMM en monothérapie dans l'indication CCR après échec d'une chimiothérapie, d'un traitement par anti-VEGF et anti-EGFR⁽³⁵⁾. Il a démontré son efficacité dans l'étude CORRECT⁽⁴⁵⁾, en augmentant la médiane de la SG de 1,4 mois par rapport à un placebo.

b. Poumon

Concernant les cancers du poumon, seul le type de cancer bronchique à non petites cellules est concerné par l'utilisation des thérapies ciblées. En effet, on retrouve dans 10% des CBNPC des mutations d'EGFR et dans 5% une translocation EML4-ALK. Pour les autres types de cancer bronchique, les stratégies thérapeutiques comprennent la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.

Dans la prise en charge des CBNPC, les ITK sont prescrits en 1^{ère} intention. On retrouve l'erlotinib, le géfitinib et l'afatinib qui ont une AMM pour l'indication CBNPC localement avancée ou métastatique avec présence de mutations activatrices de l'EGFR. Seul l'erlotinib peut être prescrit sans mutation d'EGFR mais en 2^{ème} ou 3^{ème} intention après échec d'une chimiothérapie. Les études réalisées montrent une efficacité supérieure des traitements par ITK par rapport aux chimiothérapies standards avec un taux de réponse supérieur à 60% et la probabilité de progression réduite de plus de 50%⁽⁴⁶⁾. Pour les CBNPC possédant un réarrangement du gène EML4-ALK, le crizotinib est prescrit en 2^{ème} intention pour les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur. Dans l'étude menée qui a permis d'obtenir l'AMM, le taux de réponse est de 65% avec le crizotinib par rapport à 20% avec la chimiothérapie et la médiane de SSP était de 7,7 mois avec le crizotinib et de 3,0 mois avec chimiothérapie standard à base de sel de platine⁽⁴⁷⁾ (26)

c. Sein/ Appareil génital féminin

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il est caractérisé par la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou une surexpression des récepteurs HER2. Dans environ 15% des cancers du sein, le récepteur HER2 est surexprimé. La prise en charge du cancer du sein localisé repose sur la chirurgie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. Par

contre pour les cancers avancés ou métastatiques, l'utilisation de la chimiothérapie ou de thérapie ciblée est préconisée⁽⁴⁸⁾.

La prise en charge des patients dont le cancer du sein exprime le récepteur HER2, s'appuie sur le trastuzumab, le pertuzumab, le trastuzumab-emtansine et le lapatinib. Le trastuzumab a été le 1^{er} AcMc développé ciblant HER2. Il est indiqué dans le cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne associé à la capécitabine lorsque le traitement par anthracycline ou taxane n'est pas approprié ou en 3^{ème} ligne en monothérapie après échec de 2 protocoles de chimiothérapie avec des anthracyclines et taxanes. Le trastuzumab peut être également indiqué en traitement adjuvant après une chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie⁽⁴⁹⁾. Concernant le pertuzumab, il a obtenu une AMM en association au trastuzumab et docétaxel dans le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable. L'essai CLEOPATRA⁽⁵⁰⁾ a montré une augmentation de 6,3 mois pour la médiane de la SSP par rapport à l'association trastuzumab et docétaxel seule. Le lapatinib n'est jamais utilisé seul mais toujours en association. Il a une AMM en association avec la capécitabine en 2^{ème} ligne métastatique (après échec d'un traitement comportant le trastuzumab, un taxane et une anthracycline), en association avec un inhibiteur de l'aromatase en 1^{ère} ligne (où la chimiothérapie n'est pas envisagée) et en association avec le trastuzumab (après un échec de l'association trastuzumab chimiothérapie)⁽⁴⁹⁾. Concernant le trastuzumab-emtansine, l'étude EMILIA⁽⁵¹⁾ a montré un gain de 3,6 mois pour la médiane de la SSP par rapport à l'association capécitabine-lapatinib. Ces résultats ont permis l'obtention de l'AMM en monothérapie après échec d'un traitement à base de trastuzumab et/ou d'un taxane.

Pour les patients dont le cancer n'exprime pas HER2, deux molécules ont obtenu une AMM. Il s'agit de l'évérolimus et du bevacizumab. L'évérolimus a une AMM dans l'indication du cancer du sein avancé exprimant les récepteurs hormonaux, en association à l'exemestane chez la femme ménopausée préalablement traitée par inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. L'étude BOLERO 2⁽⁵²⁾, ayant évalué l'ajout de l'évérolimus à l'exemestane a montré un doublement de la médiane de la SSP lors de l'ajout de la thérapie ciblée. Elle est passée de 3,2 mois à 7,8 mois. Le bevacizumab a une AMM dans le cancer du sein métastatique. Il est utilisé en association avec le paclitaxel ou à la capécitabine en 1^{ère} ligne⁽⁴⁹⁾. L'étude RIBBON-1⁽⁵³⁾, a mis en évidence un gain de 2,9 mois pour la médiane de la SSP pour l'association bevacizumab-capécitabine par rapport à la capécitabine seule.

L'appareil génital féminin est touché par des cancers et les thérapies ciblées ont une efficacité sur le cancer épithéliale de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif. La seule molécule à avoir une AMM dans cette indication est le bevacizumab. Deux études ont prouvé son efficacité. Tout d'abord l'étude OCEAN⁽⁵⁴⁾ qui évaluait l'apport du bevacizumab à une chimiothérapie à base de carboplatine et de gemcitabine chez des patientes sensibles au sel de platine. Cette étude a mis en évidence un gain de 4 mois pour la médiane SSP pour le groupe avec le bevacizumab et le taux de réponse objective était de 78,5% dans le groupe bevacizumab contre 57,4% dans le groupe chimiothérapie seul. La deuxième étude consistait à montrer l'apport bénéfique du bevacizumab par rapport à une monochimiothérapie chez des patientes résistantes aux sels de platine. Il s'agit de l'étude AURELIA⁽⁵⁵⁾. La médiane de SSP était de 6,7 mois dans le groupe bevacizumab contre 3,4

mois dans le groupe avec la chimiothérapie seule. Soit un gain de 3,3 mois. Et le taux de réponse objective pour le groupe avec le bevacizumab était de 30,9% contre 12,6%.

d. Rein

Les thérapies ciblées sont utilisées pour le traitement du cancer du rein métastatique. Et plus particulièrement pour les carcinomes rénaux à cellules claires. Avant l'arrivée des thérapies ciblées, on utilisait l'immunothérapie avec l'interféron alpha et l'interleukine 2. Dans le cancer du rein métastatique, les thérapies ciblées agissent sur la voie de l'angiogenèse à différents niveaux. La stratégie thérapeutique est adaptée suivant le pronostic du patient ⁽⁵⁶⁾.

Pour les patients avec un pronostic bon ou intermédiaire, en 1^{ère} intention on retrouve le sunitinib, le pazopanib et le bevacizumab en association avec un interféron. Concernant le sunitinib, l'étude de phase III⁽⁵⁷⁾, a montré un gain 6,3 mois pour la médiane de la SSP par rapport à l'interféron alpha. Pour le pazopanib, l'étude de phase III⁽⁵⁸⁾ a mis en évidence, une amélioration de 5 mois pour la médiane de la SSP par rapport au groupe placebo et un pourcentage de réponse de 30%. L'association bevacizumab et interféron a montré un gain de 4,8 mois pour la médiane de SSP par rapport à l'interféron seul⁽⁵⁹⁾. En 2^{ème} intention, on retrouve l'axitinib et l'évérolimus en cas d'échec des traitements de 1^{ère} ligne et sorafénib après échec de l'immunothérapie. L'axitinib a prouvé son efficacité dans l'étude AXIS⁽⁶⁰⁾ en montrant un gain de 2 mois pour la médiane de la SSP par rapport au groupe recevant le sorafénib. L'utilisation de l'évérolimus a mis en évidence un gain de 3 mois pour la médiane de la SSP par rapport au placebo dans l'étude RECORD-1⁽⁶¹⁾. L'étude TARGET⁽⁶²⁾, a montré l'efficacité du sorafénib en augmentant la médiane de la SSP de 2,7 mois par rapport à un placebo. Si l'utilisation de 2 ITK successives n'a pas démontré d'efficacité, l'utilisation de l'évérolimus est le médicament de 3^{ème} intention. Par contre si le patient a reçu un ITK puis l'évérolimus, la 3^{ème} intention de traitement sera d'utiliser de nouveau le premier ITK ou un autre ITK.

Pour les patients dont le pronostic est mauvais, le temsirolimus est le traitement de référence⁽⁵⁶⁾. Il a prouvé son efficacité en montrant un gain de 3,6 mois pour la médiane de la SG par rapport à l'interféron alpha et un gain de 2,5 mois par rapport à l'association temsirolimus plus interféron alpha⁽⁶³⁾.

e. Thyroïde

Le cancer de la thyroïde se développe à partir de différentes cellules de la thyroïde. Le plus courant est celui qui se développe à partir des cellules folliculaires dit cancer de la thyroïde différencié. Mais les thérapies ciblées agissent sur le cancer qui se développe à partir des cellules C ou parafolliculaires. On parle de cancer médullaire de la thyroïde. Il représente moins de 5% des cancers de la thyroïde et la quasi-totalité de ces cancers est associé à une mutation activatrice du proto-oncogène RET⁽⁶⁴⁾.

Dans la prise en charge des CMT, un seul ITK a obtenu l'AMM. Il s'agit du vandétanib dans le CMT localement avancé non opérable ou métastatique. D'après l'étude de phase III vandétanib versus placebo, on observe une augmentation de la médiane de SSP. En effet, avec le vandétanib, il y a eu un gain d'environ de 11 mois. Par contre, pour la survie

globale, il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes⁽⁶⁵⁾. Récemment, un ITK a obtenu une AMM dans l'indication de carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié réfractaire à l'iode radioactif⁽⁶⁶⁾, il s'agit du sorafénib. L'étude DECISION⁽⁶⁷⁾, multicentrique, randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo a montré un gain de 5 mois pour la médiane de SSP mais la survie globale n'a pas différé entre les deux groupes.

f. Leucémie myéloïde chronique

La Leucémie Myéloïde Chronique a été l'une des premières maladies à bénéficier des thérapies ciblées avec l'utilisation de l'imatinib. Il a révolutionné la prise en charge de la LMC en la faisant passer d'une maladie toujours mortelle à une maladie chronique mais gérable. Avant la découverte de l'imatinib, les traitements pour les LMC qui montraient une certaine efficacité étaient l'interféron alpha, la cytarabine et la greffe de cellule souche⁽¹³⁾. L'imatinib a été montré son efficacité dans l'étude IRIS⁽⁶⁸⁾, en ayant un taux de réponse cytogénétique majeure de 85,2% par rapport à 22,1% pour les patients recevant l'interféron alpha et la cytarabine. Et à 12 mois, la maladie n'a pas progressé dans environ 96,6% contre 79,9%. L'imatinib est utilisé en 1^{ère} ligne dans la LMC en phase chronique, accélérée ou en crise blastique. Mais au fil du temps, 20 à 30% des patients ont commencé de développer une résistance à l'imatinib. Des ITK de seconde génération ont été développés pour lutter contre cette résistance. Il s'agit du nilotinib et du dasatinib. Au départ, ils étaient utilisés en 2^{ème} ligne après échec ou intolérance à l'imatinib mais de récentes études ont montré leurs intérêts en 1^{ère} ligne dans la LMC en phase chronique, accélérée ou en crise blastique. L'étude ENESTnd⁽⁶⁹⁾, a montré un taux de réponse moléculaire majeure de 44% pour le nilotinib contre 22% pour l'imatinib à 12 mois. Le taux de réponse cytogénétique complète à 12 mois était de 80% contre 65%. L'étude DASISION⁽⁷⁰⁾, a mis en évidence une efficacité supérieure du dasatinib par rapport à l'imatinib. Le taux de réponse cytogénétique complète était de 77% pour le dasatinib contre 66% pour l'imatinib à 12 mois. Et le taux de réponse moléculaire majeur à 12 mois était de 46% contre 28%. Des ITK de 3^{ème} génération, ont été récemment développé, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux 3 molécules précédentes.

g. Mélanome

Le mélanome fait partis des cancers cutanés. Il représente moins de 10% des cancers cutanés mais est responsable de 90% de décès liés aux cancers cutanés. Le mélanome métastatique a un pronostic sombre et les chimiothérapies n'ont pas réellement montré une amélioration de la survie des patients. L'immunothérapie est aussi utilisée dans le traitement des mélanomes métastatiques. Les thérapies ciblées ont un intérêt dans le traitement du mélanome métastatique car 50% d'entre eux présentent une mutation de B-RAF et majoritairement la mutation V600E et une surexpression de la protéine kinase MEK⁽¹⁶⁾.

Les molécules de thérapie ciblée qui ont une AMM sont le vémurafénib, le dabrafénib, le tramétinib et le cobimétinib dans le mélanome non résecable ou métastatique. Les inhibiteurs de B-RAF sont utilisés en monothérapie en 1^{ère} intention et les inhibiteurs de MEK sont toujours utilisés en association. L'étude BRIM-3⁽⁷¹⁾ qui comparait le vémurafénib à la chimiothérapie dacarbazine, a mis en évidence un gain de 3,9 mois pour la médiane de SG

pour groupe avec le vémurafénib et une amélioration 5,3 mois pour la médiane de la SSP. L'étude de phase III, qui évaluait l'utilisation dabrafénib par rapport à la chimiothérapie dacarbazine a montré une supériorité. Le groupe recevant le dabrafénib a montré un gain de 2,4 mois pour la médiane de la SSP⁽⁷²⁾. L'association des inhibiteurs de MEK avec les inhibiteurs de B-RAF permet de diminuer les résistances et les échappements aux traitements. Le tramétinib est associé au dabrafénib. Cette association a montré un gain de 0,5 mois pour la médiane de SSP par rapport au dabrafénib seul dans l'étude COMBI-D⁽⁷³⁾. Quant au cobimétinib, il est associé au vémurafénib. L'étude de phase III⁽⁷⁴⁾ qui comparait cette association au vémurafénib seul a mis en évidence un gain de 3,7 mois pour la médiane de SSP et un taux de réponse de 68% par rapport à 45% pour le groupe avec le vémurafénib seul.

h. Métastases osseuses

Le squelette est un site privilégié pour les métastases des cancers. Dans 80%, les métastases osseuses proviennent des cancers du sein, broncho-pulmonaires, de la prostate, de la thyroïde et du rein. Les sites les plus touchés sont la colonne vertébrale, les côtes et le bassin. Le traitement médicamenteux repose sur les biphosphonates et sur le dénosumab⁽⁷⁵⁾. Le dénosumab a montré une efficacité supérieure par rapport aux biphosphonates. En effet 3 études de phase III ont mis en évidence un retard dans la survenue du premier événement osseux à 27,7 mois versus 19,4 mois pour le groupe avec l'acide zolédronique⁽⁷⁶⁾.

i. Récapitulatif

Voici un tableau récapitulatif des différents médicaments vu par rapport à leurs différentes indications.

	Tête et cou	Foie	Gastrique	GI/ST	Pancréas	Colorectal	Poumon	Sein	Appareil génital	Rein	Thyroïde	LMC	Mélanome	Métastases osseuses
ERBITUX®	X				X									
NEXAVAR®		X								X	X			
HERCEPTIN®			X				X							
GLIVEC®				X								X		
SUTENT®			X	X					X					
TARCEVA®				X		X								
AFINITOR®				X			X			X				
INLYTA®										X				
AVASTIN®					X		X	X	X					
VECTIBIX®					X									
STIVARGA®					X									
IRESSA®						X								
GIOTRIF®						X								
XALKORI®						X								
PERJECTA®							X							
TYVERB®							X							
KADCYLA®							X							
VOTRIENT®									X					
TORISEL®									X					
CAPRELSA®										X				
TASIGNA®											X			
SPRYCEL®											X			
ZELBORAF®												X		
TAFINLAR®												X		
COTELLIC®												X		
MEKINIST®												X		
XGEVA®													X	

Tableau II : Classification des médicaments suivant leurs indications

4. Les thérapies ciblées en officine

a. Disponible en ville

Les thérapies ciblées ne se retrouvent pas toutes disponibles en officine. Concernant les AcMc, ils se présentent tous sauf XGEVA® sous la forme de poudre pour solution pour perfusion. Leur utilisation est réservée à l'usage hospitalier. Pour le XGEVA®, lui se présente sous la forme de solution injectable et il est disponible en officine. Quant aux ITK, ils sont administrés par la voie orale et leurs délivrances s'effectuent en officine. Sauf pour le COTELLIC® et le MEKINIST® qui ne sont pas encore disponible en pharmacie de ville.

b. Chiffre de délivrance

L'Open Medic est une base de données qui regroupe l'ensemble des informations sur la dispensation des médicaments remboursables délivrés en pharmacie de ville. Les données sont extraites du système national interrégimes de l'assurance maladie. L'Agence Régionale de Santé de Bourgogne nous a donné les chiffres de délivrances des thérapies ciblées pour l'année 2014 suivant les différentes régions. Le tableau identifie les thérapies ciblées délivrées sur l'ensemble de la région Bourgogne-Franche Comté.

Thérapies ciblées	BFC
GLIVEC®	4956 (41,8%)
TARCEVA®	1568 (13,2%)
SUTENT®	1125 (9,5%)
AFFINITOR®	837 (7,1%)
NEXAVAR®	670 (5,6%)
INLYTA®	515 (4,3%)
SPRYCEL®	433 (3,6%)
TASIGNA®	430 (3,6%)
IRESSA®	416 (3,5%)
ZELBORAF®	406 (3,4%)
TYVERB®	298 (2,5%)
VOTRIENT®	216 (1,8%)
CAPRELSA®	0
GIOTRIF®	0
XALKORI®	0
STIVARGA®	0
TAFINLAR®	0
TOTAL	11870 (100%)

Tableau III : Thérapies ciblées délivrées en BFC

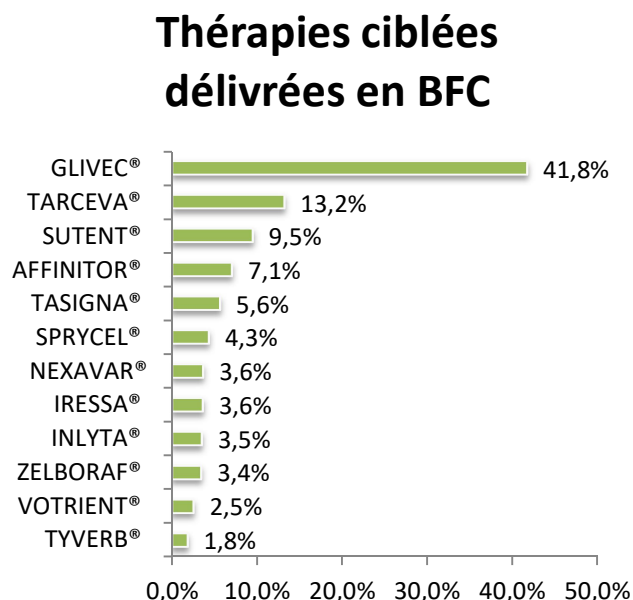


Figure 5 : Thérapies ciblées délivrées en BFC

Concernant la région BFC, la thérapie ciblée la plus dispensée est le GLIVEC® (41,1%). Ensuite on retrouve, TARCEVA® (13,2%), SUTENT® (9,5%), AFFINITOR® (7,1%) et NEXAVAR® (5,6%) avec plus de 5% de dispensation. Pour SPRYCEL®, TASIGNA®, IRESSA® et ZELBORAF®, leur dispensation représente environ 3,5% des dispensations des thérapies ciblées. TYVERB® (2,5%) et VOTRIENT® (1,8%) sont les thérapies les moins dispensées parmi celles dispensées. Dans la région BFC, CAPRELSA®, Giotrif®, Xalkori®, Stivarga®, TAFINLAR® n'ont pas été délivré pendant l'année 2014.

c. Condition de prescription et de délivrance

Les thérapies ciblées disponibles en officine sont soumises à une prescription hospitalière. Suivant la thérapie ciblée, les médecins spécialistes pouvant prescrire appartiennent soit au service de cancérologie, d'hématologie, d'oncologie médicale, d'hépatogastro-entérologie et de médecine interne. Le tableau suivant indique quel médecin spécialiste peut prescrire quelle thérapie ciblée⁽⁷⁷⁾.

Médicaments	Prescription réservée au service					Durée maximale de prescription
	Cancérologie	Hématologie	Oncologie médicale	Hépatogastro-entérologie	Médecine interne	
AFINITOR®	X	X	X			1 an
CAPRELSA®	X		X			4 semaines
GIOTRIF®	X		X			1 an
GLIVEC®	X	X	X	X	X	6 mois
INLYTA®	X		X			1 an
IRESSA®	X	X	X			1 an
NEXAVAR®	X	X	X			1 an
SPRYCEL®	X	X	X			6 mois
STIVARGA®	X		X			1 an
SUTENT®	X	X	X			1 an
TAFINLAR®	X		X			1 an
TARCEVA®	X	X	X			1 an
TASIGNA®	X	X	X			6 mois
TYVERB®	X	X	X			1 an
VOTRIENT®	X	X	X			1 an
XALKORI®	X		X			1 an
XGEVA®	X	X	X			1 an
ZELBORAF®	X		X			1 an

Tableau IV : Les différents prescripteurs des thérapies ciblées et la durée maximale de prescription

La majorité des thérapies ciblées ont une durée maximale de prescription de 1 an comme pour les autres médicaments listés sans condition de délivrance particulière⁽⁷⁸⁾. Les thérapies ciblées indiquées dans la LMC, ont une particularité car leur durée de prescription maximale est de seulement 6 mois. Ce sont des médicaments à prescription initiale hospitalière semestrielle. Le renouvellement peut s'effectuer par un médecin de la même spécialité que celui de l'hôpital mais en ville sous présentation de la prescription initiale hospitalière. Concernant la prescription de CAPRELSA®, elle est limitée à 4 semaines. Tous les mois, le patient doit retourner à l'hôpital pour une nouvelle prescription.

Les patients ont un délai de 3 mois pour présenter l'ordonnance où est prescrite la thérapie ciblée. Cette durée est la même que pour les autres médicaments listés sans condition de délivrance particulière⁽⁷⁹⁾. Lors de la présentation de l'ordonnance au pharmacien d'officine, celui-ci peut délivrer le médicament pour une durée de 4 semaines comme pour les autres médicaments listés sans condition de délivrance particulière⁽⁸⁰⁾.

5. Formations disponibles

Le domaine des thérapies ciblées est un domaine qui évolue rapidement dans le temps avec le développement de nouvelles molécules. De ce fait les pharmaciens d'officine doivent se tenir à jour dans leurs connaissances pour pouvoir assurer dans les meilleures conditions leur métier. Le pharmacien d'officine a, à sa disposition plusieurs outils pour se perfectionner.

Le pharmacien d'officine peut améliorer ces connaissances et compétences en participant au développement professionnel continu. Le DPC est un dispositif de formation créée par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires en 2009⁽⁸¹⁾ pour les professionnels de santé. Le DPC a pour objectif d'améliorer la qualité et la sécurité des soins ainsi que la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. La participation au DPC est obligatoire pour tous pharmaciens en activités. Le pharmacien d'officine va devoir effectuer au moins une formation tous les trois ans suite à une modification des textes réglementaires avec le décret 2016-942 du 8 juillet 2016⁽⁸²⁾. Sur le thème des cancers, il existe quatre-vingt-douze formations disponibles pour les pharmaciens d'officine. Et parmi ces formations, douze sont spécifiques aux thérapies ciblées⁽⁸³⁾ :

- Accompagnement des patients sous thérapies anticancéreux orale
- Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient sous anticancéreux
- Prise en charge thérapeutique et éducative des patients atteints de cancer et traité par des anticancéreux oraux
- Rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux
- Parcours de soins en cancérologie : thérapies ciblées
- Accompagnement de patient cancéreux à l'officine
- Bonnes pratiques de dispensations d'anticancéreux oraux
- Les médicaments anticancéreux à l'officine
- Les nouveautés thérapeutiques en pratiques et focus sur les thérapies ciblées anticancéreux
- Pretora : traitements anticancéreux par voie orale
- Les anticancéreux à l'officine : pharmacologie et accompagnement des patients

Lors de la délivrance de thérapie ciblée, le pharmacien peut s'appuyer sur des fiches élaborées par le réseau Onco-Normand et l'observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique de Haute-Normandie. Devant le développement important des chimiothérapies orales, ils ont mis en place un projet pour améliorer la communication entre la ville et l'hôpital. Un des outils élaborés sont des fiches qui reprennent les indications AMM, les conditions de prescription et de délivrance, les présentations, les posologies, les interactions médicamenteuses et les principaux effets indésirables. La majorité des thérapies ciblées font l'objet d'une fiche (exemple annexe 1) à l'exception de CAPRELSA® et d'XGEVA®⁽⁸⁴⁾.

PARTIE II : ENQUETE : LES THERAPIES CIBLEES ET LE PHARMACIEN D'OFFICINE

1. Objectif

L'enquête réalisée a pour objectif de faire un état des lieux sur l'impact que représentent les thérapies ciblées dans la profession du pharmacien d'officine. Elle permet de montrer le rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soin d'un patient sous thérapie ciblée et de montrer sa plus-value dans la prise en charge des effets indésirables. L'enquête permet également de faire un bilan sur les connaissances du pharmacien d'officine dans ce domaine lors de la délivrance et sur celles du patient.

2. Matériel et méthode

a. Enquête

L'enquête envoyée comporte quatre parties : connaissance du médicament, connaissance du patient, effets indésirables et informations complémentaires. L'enquête a été diffusée à l'ensemble des pharmacies de Bourgogne soit 638 officines. L'ensemble de l'équipe officinale pouvait répondre à l'enquête. La diffusion s'est effectuée par le réseau de l'ordre des pharmaciens de Bourgogne sur la période du 3 mars 2016 au 5 mai 2016 avec une relance de l'enquête qui a été effectuée le 4 avril 2016. Sur la période donnée, j'ai récolté cinquante-deux réponses. (annexe 2)

3. Résultats

a. Répartition des personnes ayant répondu

Catégorie	Nombre
Pharmacien	45 (86,5%)
Préparateur	6 (11,5%)
Etudiant	1 (1,9%)
Total	52 (100%)

Tableau V : Catégorie professionnelle des participants

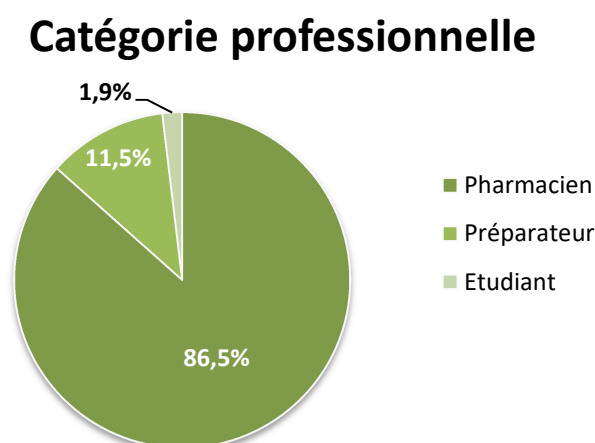


Figure 6 : Catégorie professionnelle des participants

Majoritairement ce sont des pharmaciens qui ont répondu à l'enquête (86,5%) et seulement quelques préparateurs (11,5%) et un seul étudiant (1,9%).

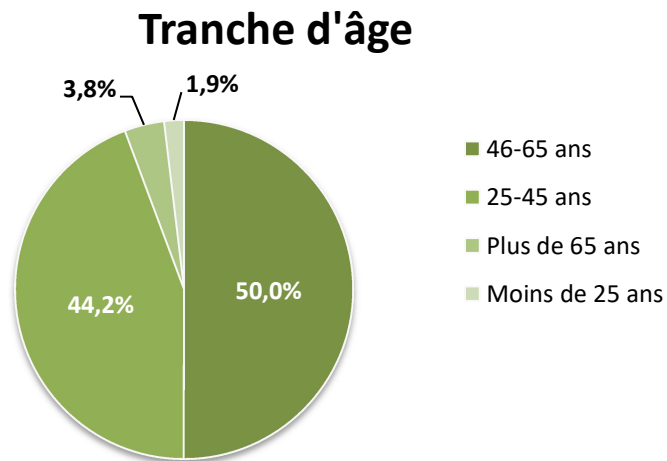


Figure 7 : Tranche d'âge des participants

L'âge moyen des personnes ayant répondu se trouve entre 46-65 ans (50,0%), suivi de ceux entre 25-45 ans (44,2%) puis ceux qui ont plus de 65 ans (2,8%) et seulement une personne avait moins de 25 ans (1,9%).

b. Type d'officine

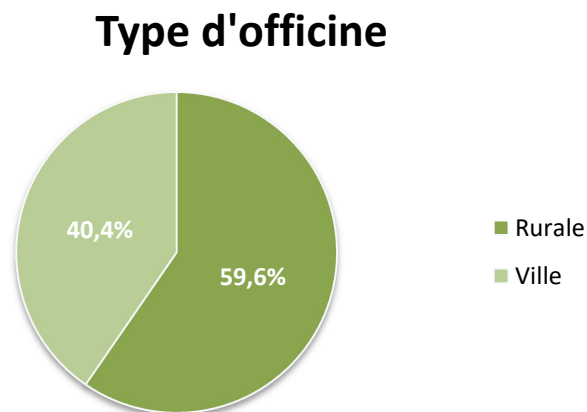


Figure 8 : Type d'officine

La majorité des participants à l'enquête travaillaient dans des officines rurales.

c. Connaissance du médicament

Savez-vous à quoi correspondent les thérapies ciblées ?

Participants totaux	Nombre
Oui	36 (69,2%)
Non	16 (30,8%)
Total	52 (100%)

Tableau VI : Connaissance de la notion de thérapie ciblée par la totalité des participants

Connaissance de la notion de thérapie ciblée

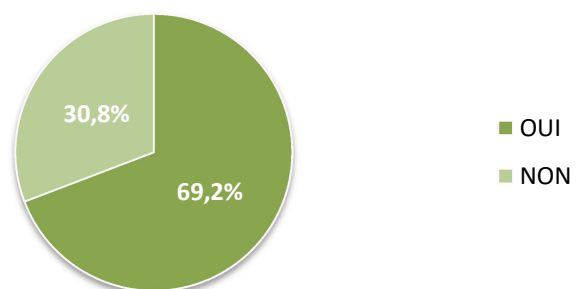


Figure 9 : Connaissance de la notion de thérapie ciblée par la totalité des participants

On remarque que 69,2% des participants à l'enquête savaient à quoi correspondait une thérapie ciblée contrairement à 30,8% qui ne le savaient pas.

Catégories	Réponse	Nombre
Pharmacien	Oui	32 (71,1%)
	Non	13 (28,9%)
Préparateur	Oui	3 (50,0%)
	Non	3 (50,0%)
Etudiant	Oui	1 (100%)
	Non	0
Total		52

Si on compare par rapport à la catégorie professionnelle, on constate que pour les pharmaciens, une majorité (71,1%) connaissait les thérapies ciblées. En ce qui concerne les préparateurs, la moitié d'entre eux savaient à quoi correspondait une thérapie ciblée. Pour l'étudiant, la notion de thérapie ciblée lui était connue.

Tableau VII : Connaissance de la notion de thérapie ciblée suivant la catégorie professionnelle

Si OUI, comment les définiriez-vous ?

Parmi toutes les réponses, pour 60% des participants, les thérapies ciblées ont une *action spécifique sur un mécanisme précis* sur les cellules cancéreuses. Les termes qui reviennent ensuite le plus souvent sont que les thérapies ciblées *n'ont pas d'effet sur les autres cellules et entraînent moins d'effets indésirables*, qu'elles agissent sur des *récepteurs* qui entraînent un *blocage du développement de ces cellules cancéreuses*. Deux participants ont indiqué que les molécules utilisées pour les thérapies ciblées sont *des ITK et des AcMc*. Les notions suivantes n'ont été citées qu'une seule fois parmi toutes les réponses. La notion de thérapies ciblées évoque une *amélioration de l'espérance de vie des patients*, une *petite molécule qui rentre dans les cellules cancéreuses* et un *nouveau traitement extrêmement coûteux*.

Avez-vous déjà délivré une thérapie ciblée ?

Délivrance de thérapies ciblées

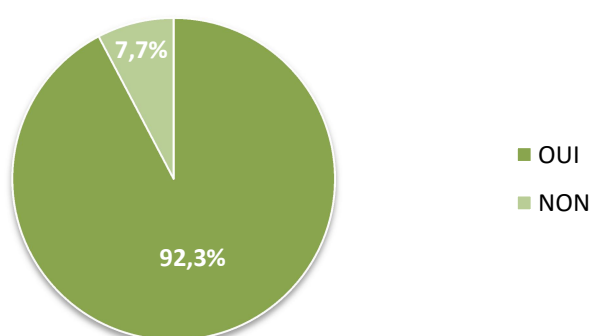


Figure 10 : Délivrance de thérapies ciblées

On remarque que 92,3% des participants à l'enquête, avaient déjà délivré une thérapie ciblée.

Si OUI, lesquelles ?

Thérapies ciblées délivrées

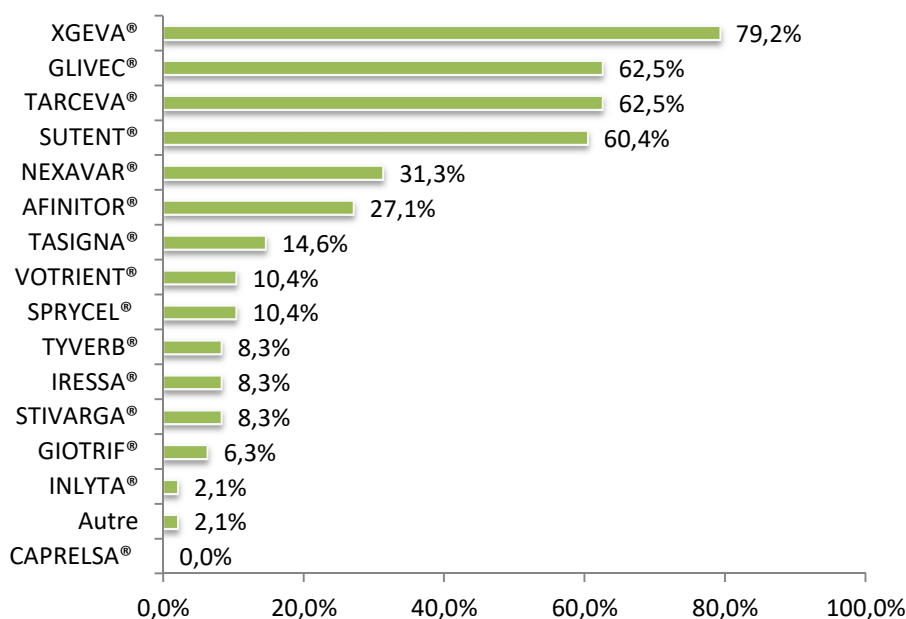


Figure 11 : Thérapies ciblées délivrées

Les thérapies ciblées les plus délivrées avec plus de 60% de délivrance étaient XGEVA® (79,2%), GLIVEC® et TARCEVA (62,5%) et SUTENT® (60,4%). Ensuite on retrouvait NEXAVAR® (31,2%), AFINITOR® (27,1%), TASIGNA® (14,6%), VOTRIENT® et SPRYCEL® (10,4%) avec un pourcentage de délivrance compris entre 10% et 35%. Les thérapies ciblées les moins délivrés avec moins de 10% étaient TYVERB®, IRESSA® et STIVARGA® (8,3%), et INLYTA® (2,1%). Par contre, CAPRESLA n'avait jamais été délivré par les participants à l'enquête. Un pharmacien nous a indiqué, qu'il avait délivré une autre thérapie ciblée qui n'apparaissait pas dans mon enquête, il s'agissait du ZELBORAF®.

En avez-vous en stock ? Si oui, lesquelles ?

Thérapie ciblée en stock

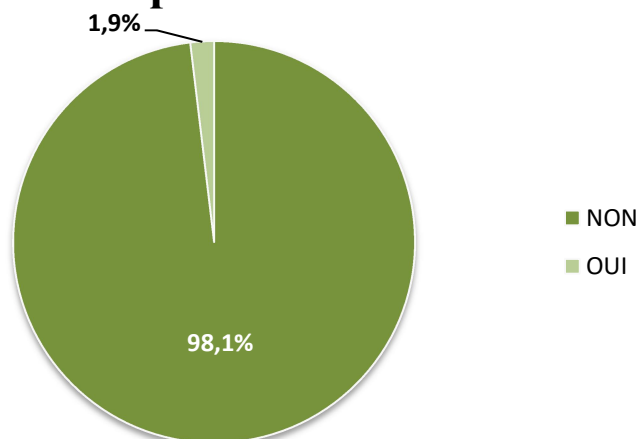


Figure 12 : Thérapie ciblée en stock

On remarque qu'une seule pharmacie avait des thérapies ciblées en stock et il s'agissait du GLIVEC®.

Si non, quel est votre délai d'approvisionnement ?

Délai d'approvisionnement

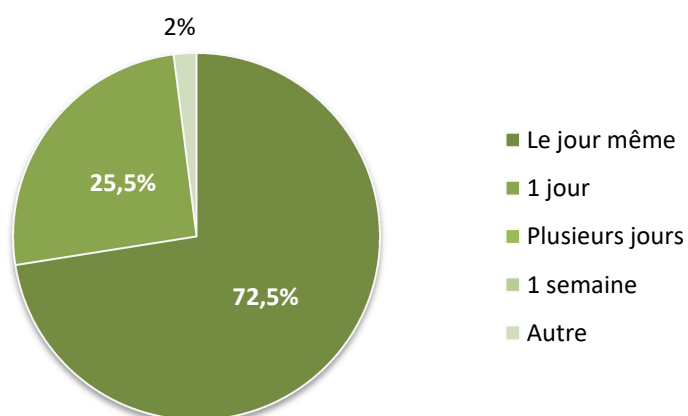


Figure 13 : Délai d'approvisionnement

Quand il faut commander les thérapies ciblées, les délais d'approvisionnement sont courts. Les pharmacies reçoivent soit les thérapies ciblées le jour même (72,5%) soit le lendemain de la commande (25,5%). Un pharmacien, nous a répondu que le délai varie suivant la thérapie ciblée commandée.

Connaissiez-vous le médicament au moment de la délivrance? OU Connaissiez-vous ces médicaments sans en avoir délivré?

Connaissance du médicament

Participants totaux	Nombre
Oui	25 (48,1%)
Non	27 (51,9%)
Total	52 (100%)

Tableau VIII : Connaissance du médicament
de la totalité des participants

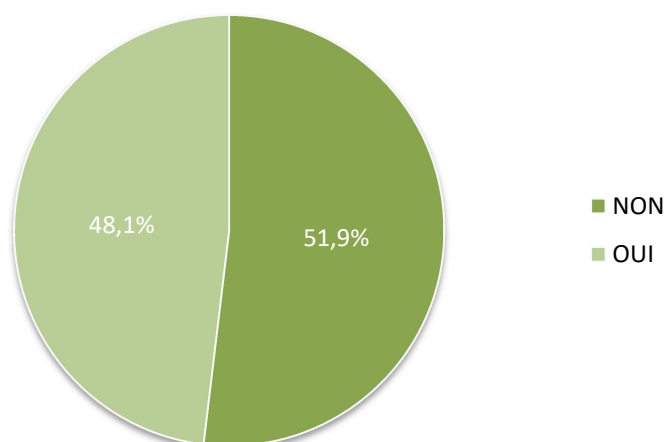


Figure 14 : Connaissance du médicament de la totalité des participants

On remarque que lors d'une délivrance de thérapie ciblée ou même sans en avoir délivrée, 51,9% des participants ne connaissaient pas les médicaments prescrits.

Catégorie	Réponse	Chiffre
Pharmacien	Oui	21 (46,7%)
	Non	24 (53,3%)
Préparateur	Oui	4 (66,7%)
	Non	2 (43,3%)
Etudiant	Non	1 (100%)
Total		52

Tableau IX : Connaissance du médicament suivant la catégorie professionnelle

Si on compare par rapport à la catégorie professionnelle, dans 53,3% les pharmaciens ne connaissaient pas les médicaments. Par contre pour les préparateurs, 66,7% d'entre eux connaissaient les médicaments. Concernant l'étudiant, il ne savait pas l'utilité de ces médicaments.

Si OUI, où avez-vous eu ces informations ?

Informations	Nombres	Informations	Nombres
Presse professionnelle	7 (24,1%)	Site net cancer	1 (3,4%)
Vidal	5 (17,2%)	Internet	1 (3,4%)
Revue prescrire	4 (13,8%)	Fiche INPEX	1 (3,4%)
Formation sur les thérapies ciblées	3 (10,3%)	Recherche documentaire	1 (3,4%)
Courrier laboratoire	2 (6,9%)	Visiteurs médicaux	1 (3,4%)
Faculté	2 (6,9%)	Informé par l'hôpital	1 (3,4%)

Tableau X : Sources d'informations

Sources d'informations

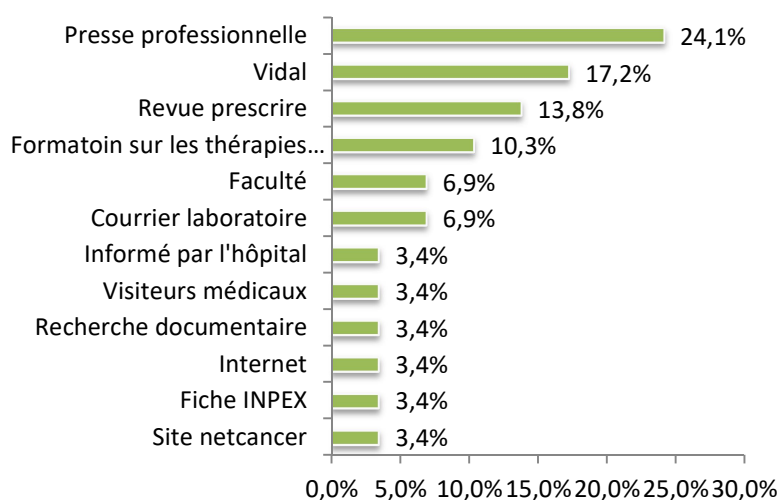


Figure 15 : Sources d'informations

Les participants à l'enquête qui connaissaient les médicaments des thérapies ciblées avaient trouvé leurs informations dans la presse professionnelle (24,1%), dans le Vidal (17,2%), dans la revue prescrire (13,8%) et avec des formations sur les thérapies ciblées

(10,3%) dans plus de 10% des réponses. Ensuite avec 6,9% des réponses, les participants avaient pris connaissance de ces médicaments avec des courriers de laboratoires ou lors de cours à la faculté de pharmacie. Les réponses suivantes n'ont été citées qu'une seule fois par les participants comme source d'information sur les thérapies ciblées : le site net cancer, internet, fiche INPEX, recherche documentaire, visiteurs médicaux et informé par l'hôpital.

Si NON, où cherchez-vous les informations ?

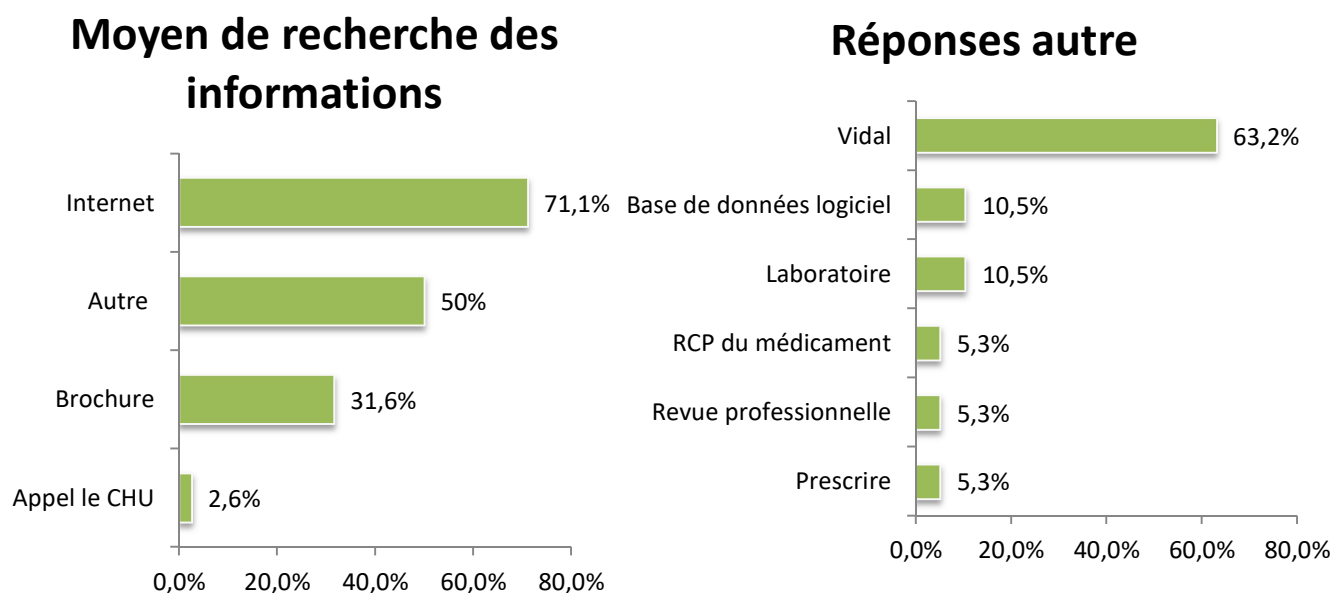


Figure 16 : Sources de recherche des informations

Dans les propositions faites, majoritairement les participants cherchaient des informations sur les médicaments des thérapies ciblées sur internet (71,1%) puis dans des brochures (31,6%) et seulement une personne appelle le CHU (2,6%) d'où vient la prescription pour avoir des informations. En plus des propositions faites, les participants pouvaient indiquer d'autres moyens de recherche d'information. Dans 50% des réponses, ils ont aussi indiqué un autre moyen de recherche. Celui qui est revenu principalement était la recherche sur le Vidal (63,2%). Ensuite, ils recherchaient sur la base de données des logiciels ou dans les documents des laboratoires dans 10,5% des réponses. Et les réponses suivantes n'ont été citées qu'une fois comme moyen de recherche d'information : le RCP du médicament, les revues professionnelles et prescrire.

L'hôpital vous a-t-il appelé pour le précommander?

Appel de l'hôpital

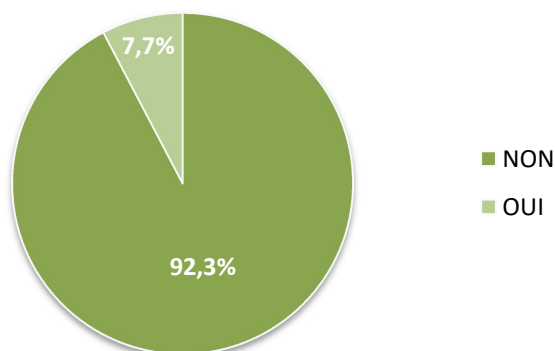


Figure 17 : Appel de l'hôpital

Dans 92,3% des réponses, l'hôpital ne prévenait pas les pharmacies pour précommander les thérapies ciblées.

Seriez-vous intéressé pour avoir des informations sur les thérapies ciblées?

Obtenir des informations sur les thérapies ciblées

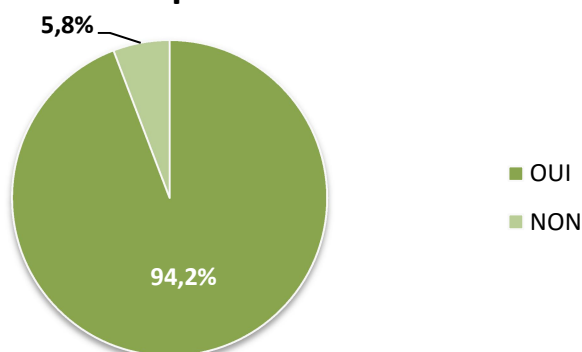
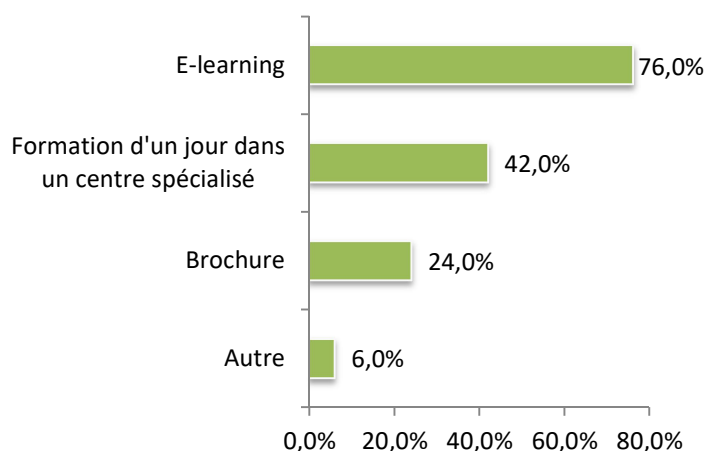


Figure 18 : Obtenir des informations sur les thérapies ciblées

Les participants à l'enquête étaient dans la quasi-totalité (94,2%) intéressé pour avoir des informations sur les thérapies ciblées.

Si OUI, par quels moyens?

Moyens d'informations



Réponses autre

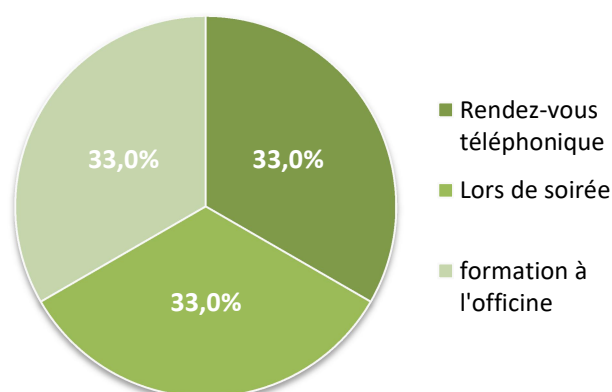


Figure 19 : Moyens d'obtenir des informations sur les thérapies ciblées

Parmi les propositions faites sur les moyens d'obtenir plus d'information sur les thérapies ciblées, celui qui est revenu majoritairement était une formation E-learning (76,0%), puis une formation d'un jour dans un centre spécialisé (42,0%) et l'apport d'information par des brochures spécifiques (24,0%). En plus des propositions faites, les participants pouvaient indiquer d'autres moyens d'informations (6%). Trois autres moyens d'informations ont été indiqués dans les mêmes proportions (33,0%) : Rendez-vous téléphonique, lors de soirée et des formations à l'officine.

d. Connaissance du patient

Le patient connaissait-il le traitement?

Connaissance du traitement

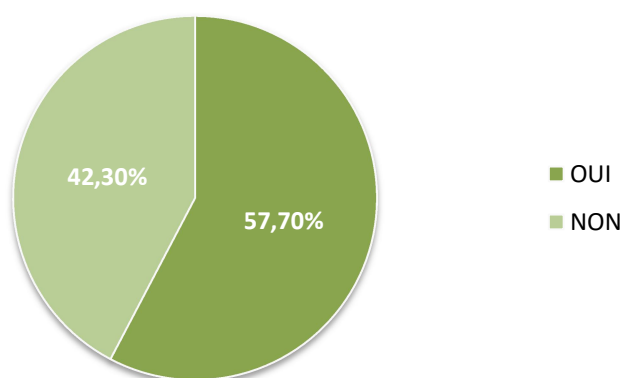


Figure 20 : Connaissance du patient sur son traitement

Lors de la venue du patient à l'officine pour venir chercher son traitement, dans 57,7% des cas, les patients connaissaient les médicaments de thérapie ciblée qui lui étaient prescrits.

Si oui, où avait-il trouvé les informations ?

Sources d'informations du patient

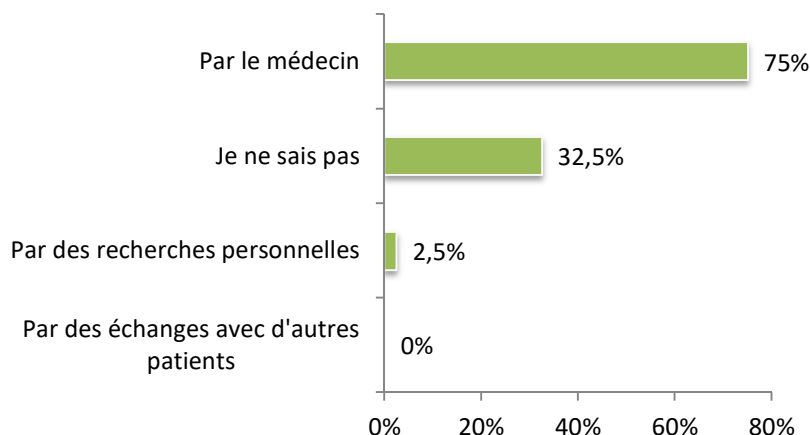


Figure 21 : Sources d'informations du patient sur son médicament

Pour les patients qui avaient des connaissances sur les médicaments qui lui étaient prescrits, ceux-ci avaient eu majoritairement leurs informations par le médecin (75,0%). Par contre dans 32,5% des patients qui avaient des informations sur les médicaments, les participants ne savaient pas où ils avaient eu ces informations. Et seulement un participant a indiqué que le patient avait fait des recherches personnelles sur son traitement. Et aucun participant ne nous a indiqué que le patient avait eu des informations par des échanges avec d'autres patients sur son traitement.

e. Connaissance des effets indésirables

Quel type d'effets indésirables avez-vous le plus couramment constatés?

Effets indésirables recensés

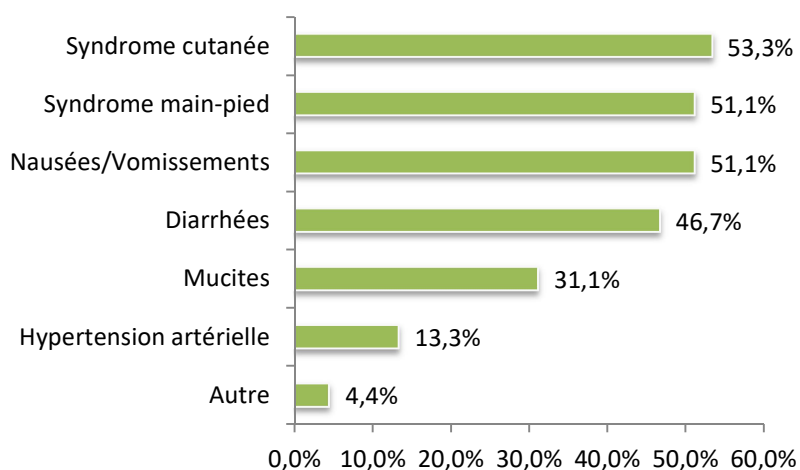


Figure 22 : Effets indésirables recensés

Les effets indésirables les plus couramment constatés par les participants étaient les syndromes cutanés (53,3%), les nausées/vomissements (51,1%), le syndrome main pied (51,1%), les diarrhées (46,7%), les mucites (31,1%) et l'hypertension artérielle (13,3%). En plus des effets indésirables proposés, deux participants nous ont indiqué deux autres réponses. L'effet indésirable indiqué était la fatigue et un participant nous a indiqué que ces patients n'avaient pas eu d'effets indésirables.

Savez-vous comment les gérer?

Gestion des effets indésirables

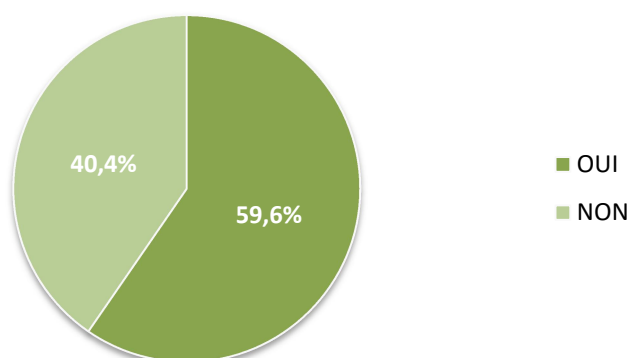


Figure 23 : Gestion des effets indésirables

Quand un effet indésirable survient chez un patient, dans 59,6% des cas, les participants à l'enquête savaient le gérer.

Le patient était-il informé des éventuels effets indésirables qu'il pouvait avoir?

Patient informé sur les éventuels effets indésirables

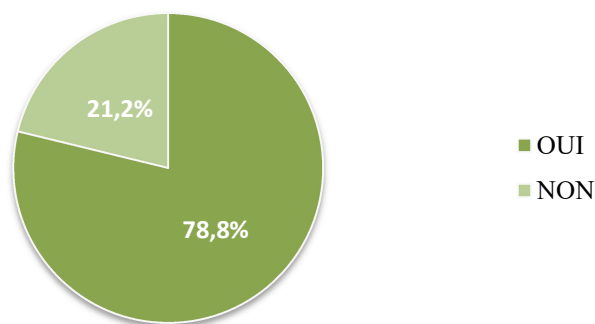


Figure 24 : Patient informé sur les éventuels effets indésirables

Dans 78,8% des prescriptions de thérapies ciblées, les patients étaient informés des éventuels effets indésirables que ces médicaments pouvaient induire.

Si OUI, où avait-il trouvé les informations?

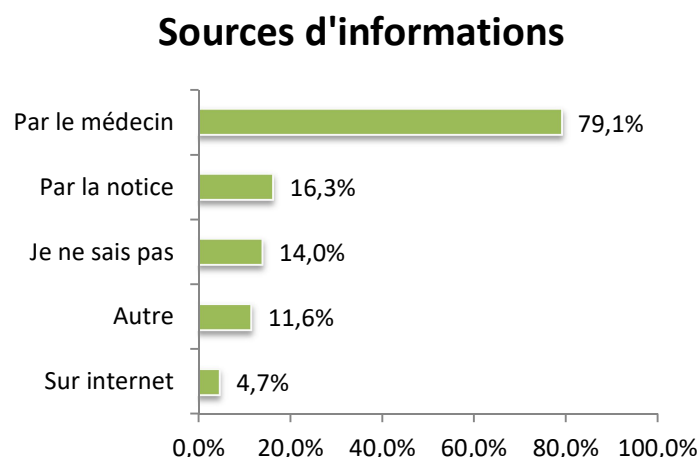


Figure 25 : Sources d'informations du patient sur les effets indésirables

Les patients ont été informés des effets indésirables majoritairement par leur médecin (79,1%). Dans 16,3% des réponses, les patients ont regardé la notice des médicaments pour se renseigner sur les effets indésirables. Par contre, 14% des participants ne savaient pas où leurs patients avaient trouvé ces informations. Et seulement 4,7% des patients ont fait des recherches sur internet pour s'informer. En plus des propositions faites, les participants pouvaient s'exprimer et parmi les participants, cinq d'entre eux ont donné une autre source d'information. Tous ont cité que c'était le pharmacien qui avait informé le patient sur les éventuels effets indésirables des médicaments prescrit.

Seriez-vous intéressé pour avoir des informations sur les effets indésirables les plus fréquents?

Obtenir des informations sur les effets indésirables les plus fréquents

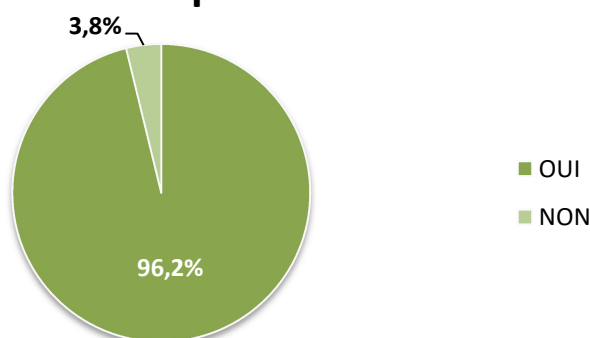


Figure 26 : Obtenir des informations sur les effets indésirables les plus fréquents

Les participants à l'enquête étaient dans la quasi-totalité (96,2%) intéressés pour avoir des informations sur les effets indésirables les plus fréquents.

Si OUI, par quels moyens?

Moyens d'informations

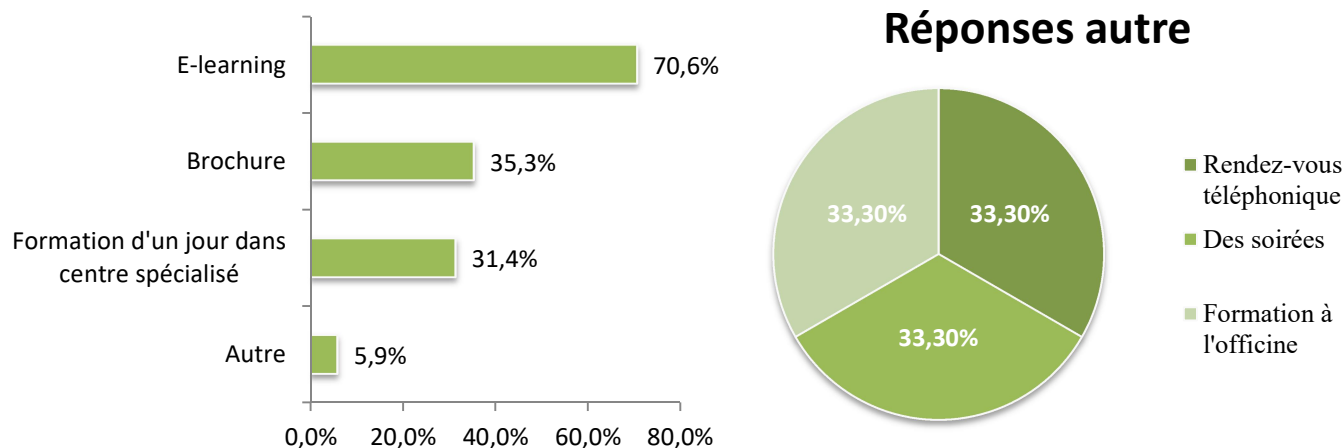


Figure 27 : Moyens d'obtenir des informations sur les effets indésirables

Parmi les propositions faites sur les moyens d'obtenir plus d'information sur les effets indésirables des thérapies ciblées, celui qui est revenu majoritairement était une formation E-learning (70,6%), puis l'apport d'information par des brochures spécifique (35,3%) et une formation d'un jour dans un centre spécialisé (31,4%). En plus des propositions faites, les participants pouvaient indiquer d'autres moyens d'informations (5,9%). Trois autres moyens d'informations ont été indiqués dans les mêmes proportions (33,0%) : Rendez-vous téléphonique, lors de soirée et des formations à l'officine.

4. Discussion

L'ensemble de l'équipe officinale pouvait répondre à l'enquête diffusé par mail à toutes les pharmacies de Bourgogne. Mais dans les officines, la diffusion à l'équipe officinale n'a pas été optimale ce qui a entraîné un nombre restreint de réponse. Cependant, les participants à l'enquête sont majoritairement des pharmaciens ce qui rend les réponses intéressantes.

On constate que 30% des participants ne connaissaient pas la notion de thérapie ciblée mais que 92,3%, en avait déjà délivrée. Ceci signifie que les participants connaissaient de nom les médicaments de thérapies ciblées mais ils ne savaient pas à quelle classe ils appartenaient et le mécanisme d'action de ces médicaments.

Les thérapies ciblées les plus délivrées qui sont ressortis de l'enquête sont les mêmes que celles que les chiffres de l'ARS de Bourgogne m'a communiqué. Il s'agit du GLIVEC®, TARCEVA® et SUTENT®. Ceci confirme, la bonne place des thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique des cancers et de leurs efficacités. On voit qu'en 2014, STIVARGA® et GIOTRIF® n'avaient pas été délivrés en Bourgogne d'après les données de l'ARS. En 2016, avec l'enquête, on peut constater que ces deux thérapies ciblées ont été délivrées. Ceci montre

l'évolution des prescriptions dans la prise en charge des cancers pour favoriser les nouvelles thérapies.

Cette enquête a permis de mettre en évidence que les pharmacies ne détiennent pas les thérapies ciblées en stock. Ceci peut s'expliquer par le fait que les thérapies ciblées sont peu prescrites par rapport aux autres médicaments donc il y a une plus faible rotation dans les stocks. Mais également, ces médicaments ont un coût important ce qui ne permet pas aux pharmaciens titulaires de les tenir en stock en permanence. Le coût des thérapies peuvent aller jusqu'à 7132,57€ pour un mois de traitement.

Médicaments	Coût pour un mois de traitement	Médicaments	Coût pour un mois de traitement
AFINITOR®	1408,95 € - 3500,11€	SUTENT®	1166,47€ - 4388,25€
CAPRELSA®	1553,16€ - 4418,09€	TAFINLAR®	4798,34€ - 7132,57€
GIOTRIF®	1870,48€	TARCEVA®	525,34€ - 2195,88€
GLIVEC®	1172,8 € - 2270,05€	TASIGNA®	772,85 - 3827,17€
INLYTA®	738,46€ - 5052,74€	TYVERB®	1545,28€ - 2499,70€
IRESSA®	2249,48€	VOTRIENT®	749,29€ - 1460,57€
NEXAVAR®	3261,64€	XALKORI®	5541,19€
SPRYCEL®	1825,95€ - 3521,17€	XGEVA®	280,25€
STIVARGA®	2553,09€	ZELBORAF®	1772,68€

Tableau XI : Coût des thérapies ciblées pour un mois de traitement

Mais le fait que les pharmacies ne détiennent pas les thérapies ciblées n'est pas trop préjudiciable pour les patients car dans la majorité des pharmacies la livraison de ces médicaments est rapide mais cela fait revenir le patient deux fois à la pharmacie. Le ZELBORAF® a une particularité dans le moyen de le commander par rapport aux autres thérapies. Il se commande directement au laboratoire Roche alors que pour les autres, il suffit de passer commande auprès des grossistes-répartiteurs pharmaceutiques de la pharmacie. Un moyen pour limiter ce désagrément pour le patient, serait que l'hôpital prévienne les pharmacies pour qu'ils puissent précommander ces médicaments. Mais les résultats de l'enquête, ont montré que les hôpitaux dans la globalité ne préviennent pas les pharmacies.

L'appel de l'hôpital pourrait être bénéfique sur un autre point. Lorsque l'hôpital appelle la pharmacie du patient pour commander le médicament, le pharmacien pourrait se renseigner sur le médicament concerné. En effet, 51,9% des participants ne connaissaient pas le médicament prescrit lors de la délivrance. Ce manque de connaissance peut avoir des conséquences plus ou moins importantes sur le suivi du traitement par le patient. Lors de la délivrance du médicament le pharmacien ne peut pas transmettre les points clés aux patients. Le manque d'explication sur le médicament au patient peut se répercuter sur l'observance qui est un facteur important sur la réussite du traitement. Une étude s'est intéressée à l'observance de l'erlotinib chez des patients souffrants de CBNPC. Cette étude a mis en évidence, une meilleure observance chez les patients qui suivaient un programme de suivi de traitement sur l'observance par rapport à des patients sans ce soutien. Avec une meilleure observance, cette étude a montré également que le taux de contrôle de la maladie était plus élevé⁽⁸⁵⁾. Mais pour

le moment très peu d'étude ont été réalisées sur l'évaluation de l'observation des patients sous thérapies ciblées. Le manque de connaissance du médicament peut se répercuter, sur une mauvaise communication sur les éventuels effets indésirables des médicaments qui peut entraîner l'arrêt du traitement. Cet arrêt serait dommageable pour le patient car le développement du cancer ne serait plus contrôlé.

Ce manque de connaissance peut s'expliquer par le fait que la majorité des participants sont âgés de 46-65 ans. Les thérapies ciblées étant des nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge des cancers, elles ne faisaient pas partie du cursus dans les études pharmaceutiques. Seulement deux participants, avaient eu des informations sur ces médicaments à la faculté. Depuis la réforme des études de santé avec la mise en place de la Première Année Commune aux Etudes de Santé en 2009, les thérapies ciblées sont abordées dans le cursus pharmaceutique. Elles sont étudiées dans l'unité d'enseignement médicament anticancéreux en 4^{ème} année et en 6^{ème} année dans le module prise en charge à l'officine des patients atteints de cancer. (Annexe 3)

De plus cet appel, renforcera le lien hôpital-ville et intégrera de la meilleure manière le pharmacien d'officine dans le parcours de soin des patients sous thérapie ciblée orale. Ce lien permettrait aux pharmaciens de mieux comprendre la pathologie et les traitements de son patient pour avoir un suivi optimal au comptoir et faire le relais de l'hôpital.

Les participants à l'enquête qui avaient des connaissances sur les thérapies ciblées, ont trouvé leurs informations dans des revues professionnelles et sur le Vidal. Ces réponses nous montrent de nouveau qu'un seul participant avait eu ces informations par l'hôpital. On peut constater qu'aucun participant n'avait trouvé ces informations sur le site de l'Institut National du Cancer et de l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui sont les principaux sites d'informations sur le cancer et les médicaments. De plus, peu de participants, ont participé à des formations sur les thérapies ciblées pour combler leurs lacunes dans ce domaine.

Pour les participants qui n'avaient pas de connaissances sur les thérapies ciblées, on retrouve également comme moyen préférentiel le Vidal et Internet pour trouver des renseignements. Le Vidal étant la base de données sur les médicaments qui est complète, fiable et facile d'accès. Pour trouver des informations sur les médicaments de thérapies ciblées, un seul participant a appelé l'hôpital pour se renseigner sur ce médicament. Cela confirme bien qu'il y a un manque de relation entre les pharmacies de ville et les hôpitaux.

Un pharmacien a indiqué que ces connaissances étaient trop lacunaires pour une délivrance dans ces conditions et que des formations étaient nécessaires pour les compléter. Son commentaire rejoint l'avis de la quasi-totalité des participants sur le fait qu'ils sont intéressés pour avoir des informations complémentaires sur les thérapies ciblées. Le moyen qui leur conviendrait le mieux est une formation e-learning qui peut s'effectuer directement à l'officine et est facile d'utilisation. Mais ils sont également intéressés pour avoir des formations dans un centre spécialisé pour rencontrer directement les professionnels de santé concernés et accroître l'interprofessionnalité.

Lors de la venue du patient à l'officine pour venir chercher son traitement, il y a 42,3% des patients qui ne savaient pas à quoi correspondait leur médicament. La non connaissance du médicament peut entraîner, une mauvaise prise du traitement et une observance non optimale. A ce moment-là, le pharmacien a un rôle important à jouer pour transmettre les informations nécessaires au patient. Quand le patient connaissait son traitement, le médecin était le principal interlocuteur pour donner ses informations à son patient. Par contre, on peut constater que pour un tiers des patients qui avaient des connaissances, les participants à l'enquête ne savaient pas où ils les avaient trouvés. Ceci est le reflet d'une discussion avec le patient incomplète lors de la délivrance. A ce moment-là, le pharmacien transmet des informations au patient mais il faut également écouter le discours du patient pour savoir quelles sont ses connaissances et où est ce qu'il les a trouvées pour déterminer leurs fiabilités.

On observe qu'aucun patient n'avait eu d'information sur son traitement par des échanges avec d'autres patients. Depuis la loi HPST avec l'article 84 est plus précisément avec les articles L.1161-1 à L.1161-6⁽⁸⁶⁾ du code de la santé publique, les patients peuvent bénéficier d'éducation thérapeutique du patient. Ces séances collectives permettent d'aider les patients à acquérir ou maintenir des compétences pour gérer au mieux leur vie avec leur maladie et traitement. De plus, ces séances permettent aussi aux patients de partager leurs expériences, leur gestion de la maladie mais également des traitements. Ces échanges entre patients sont bénéfiques dans l'acceptation des traitements et dans la gestion des effets indésirables pour eux. Le pharmacien a un rôle notable dans l'ETP sur la partie concernant les traitements pour transmettre les informations quand le temps au comptoir est insuffisant. Une des bases de l'ETP est l'interprofessionnalité. Ceci pourrait renforcer les liens entre les médecins oncologues et le pharmacien de ville pour insister sur le fait que les pharmaciens font partis intégrante du parcours de soin de leur patient⁽⁸⁷⁾.

A l'heure actuelle, en Bourgogne aucun projet n'a été construit pour les patients sous thérapies ciblées orales en ville. Mais le troisième plan cancer 2014-2016⁽⁸⁸⁾, veut promouvoir l'ETP pour les thérapie ciblée oral car c'est l'avenir des traitements dans la stratégie thérapeutique des cancers. En 2020, ils estiment que les thérapies ciblées pourraient représenter 50% des traitements anticancéreux. Mais aussi, sur la nécessité d'une observance optimale permettant d'atteindre les objectifs thérapeutiques. Dans ce plan cancer, on retrouve également la volonté de renforcer les liens entre hôpital-ville. Mais avec l'enquête, on voit qu'il y a encore des améliorations à faire dans ce domaine. La mise en place du dossier communicant de cancérologie en fin 2017 devrait permettre d'améliorer cette relation⁽⁸⁹⁾. Ce plan vise aussi, à favoriser la formation continue des professionnels de santé pour permettre de suivre l'évolution des traitements et répondre au mieux aux besoins de leurs patients.

Malgré une meilleure spécificité pour les cellules cancéreuses par rapport aux chimiothérapies par voie intraveineuse, les thérapies ciblées engendrent elles aussi des effets indésirables. Lors de l'enquête, on constate que les patients souffrent dans la plupart du temps de multiples effets indésirables. Les principaux effets indésirables recensés sont des syndromes cutanés, syndrome main-pied, nausées/vomissements, diarrhées, mucites et dans une moindre mesure une hypertension artérielle. La survenue de ces effets indésirables peut

entraîner l'arrêt du traitement ou une mauvaise observance. La gestion de la survenue de ces effets secondaires est donc primordiale pour la prise et la réussite du traitement. Le pharmacien a de nouveau un rôle très important à jouer à ce niveau-là car c'est le premier professionnel de santé que les patients vont consulter. L'enquête met en évidence ce point car la majorité des participants savent les gérer. Le pharmacien doit promulguer les conseils pour les gérer au mieux mais également au préalable pour essayer de les limiter. Lors de la prescription médicale, le médecin oncologue prescrit les médicaments nécessaires en cas d'apparition d'effets indésirables. (annexe 4) Le pharmacien doit s'assurer que le patient prend ses médicaments au bon moment et de la meilleure manière pour lutter contre l'apparition de ses effets secondaires mais également les moyens de prévention.

Les syndromes cutanés peuvent se traduire par des folliculites, une xérose/eczéma et des fissures. De manière générale, la prévention de ces syndromes cutanés s'effectue par trois moyens :

- Le nettoyage de la peau avec une base lavante sans parfum, de pH voisin de la peau (pH = 5.5) avec par exemple un pain ou un syndet dermatologique.
- L'hydratation de la peau avec un émollient de type DEXERYL®.
- La protection solaire avec au moins indice de protection supérieur à 30⁽⁹⁰⁾.

La folliculite est une éruption papulo-pustuleuse de type acnéiforme. Elle touche toute les zones séborrhéiques du visage, le haut du tronc, le cuir chevelu et apparaît entre 7 à 10 après le début du traitement⁽⁹¹⁾. Suivant l'étendue des papules et pustules sur la surface corporelle, la prise en charge sera différente.

Grade	Surface corporelle touchée
I	Moins de 10%
II	Entre 10 et 30%
III	Supérieur à 30%

Tableau XII : Sévérité de l'atteinte cutanée pour la folliculite et la xérose

La prescription d'un dermocorticoïde par voie locale ou d'un antiacnéique local et d'un antibiotique par voie orale de la famille des cyclines et macrolides peut être envisagée suivant le grade de toxicité. Concernant les antiacnéiques locaux et les antibiotiques de la famille des cyclines, leur utilisation doit se faire avec prudence car ils sont photosensibilisants. Le pharmacien doit s'assurer de transmettre le bon message. Pour l'antiacnéique local son application doit s'effectuer le soir pour limiter cet effet et durant la journée le patient doit se protéger la peau avec une crème solaire avec un indice de protection 50+ et porter un chapeau. Si les symptômes cutanés ne sont pas suffisamment contrôlés, après avis du cancérologue le patient peut arrêter transitoirement son traitement et le reprendre ultérieurement à dose réduite quand la sévérité de la toxicité aura diminuée. En plus de la prise en charge des effets cutanés, il faut aussi faire attention à l'impact psychosocial que peut entraîner ce rash acnéiforme. Le pharmacien est le premier interlocuteur que les patients viennent voir. Il faut les écouter pour comprendre leur inquiétude, les rassurer et si l'impact est trop important, le patient doit prendre contact avec son cancérologue pour discuter avec lui d'un arrêt provisoire du traitement le temps que l'éruption cutanée diminue d'intensité. Les médicaments responsables

de ces phénomènes sont majoritairement les ITK de l'EGFR⁽⁹⁰⁾ et les inhibiteurs ciblant BCR-ABL⁽⁹²⁾. Cependant, il faut également expliquer au patient que l'apparition de ce rash acnéiforme est le signe d'une efficacité de la thérapie ciblée en question et qu'au cours du traitement, l'évolution est favorable malgré la poursuite du traitement mais que cela reste imprévisible⁽⁹³⁾.

La xérose peut se manifester par une simple peau sèche mais également par de grande plaque d'eczéma dans les cas les plus graves. La xérose touche principalement les personnes atopiques ou souffrantes au préalable d'une xérose ou ayant déjà été traitées antérieurement par chimiothérapie⁽⁹¹⁾. La prise en charge s'effectue avec l'utilisation d'un émollient. Si la zone touchée est très étendue de grade 3, la possibilité d'arrêter le traitement provisoirement après avis du cancérologue peut être envisagée. Si en plus de la sécheresse, le patient souffre de manifestations inflammatoires l'utilisation d'un dermocorticoïde peut être utile dans ce cas-là.⁽⁹⁰⁾ Les médicaments entraînant ces effets sont les ITK de l'EGFR, les médicaments ciblant BCR-ABL, les ITK de VEGFR et les inhibiteurs de mTOR⁽⁹⁴⁾.

La sécheresse cutanée peut être la cause de fissures au niveau des doigts et des talons. La douleur n'est pas proportionnelle par rapport à la taille⁽⁹¹⁾. Pour lutter contre ces fissures, il n'y a pas vraiment de traitements efficaces. Le patient a plusieurs options pour essayer de lutter contre ces fissures. Il peut effectuer des bains antiseptiques, appliquer des émollients, des crèmes cicatrisantes, des pansements occlusifs, de la colle cutanée cyanoacrylate, appliquer localement du nitrate d'argent en solution, une crème à base d'oxyde de zinc et voir même des antibiotiques oraux si nécessaire. C'est au patient de choisir la moyen qui lui convient le mieux. Les thérapies ciblées responsables de ces fissures sont les ITK de l'EGFR⁽⁹⁰⁾ et les inhibiteurs de B-Raf et MEK⁽⁹⁵⁾.

La folliculite et la xérose s'accompagnent généralement d'un prurit intense. La prise en charge de celui-ci, repose sur l'utilisation d'une crème émolliente et des compresses de froid pour limiter la démangeaison. Si les traitements locaux ne suffisant pas, la prise d'antihistaminique par voie orale est recommandée⁽⁹⁰⁾.

Le syndrome main-pied se présente sous la forme de lésions hyperkératosiques inflammatoires bilatérales. Il se localise préférentiellement sur les zones de pressions du pied et de préhension de la main car ces zones sont le lieu de microtraumatismes. Le SMP apparaît précocement dans le premier mois et évolue vers la desquamation où les récurrences ont tendance à s'atténuer avec le temps⁽⁹⁶⁾. Pour prévenir ce syndrome, avant de débiter le traitement il faut rechercher une éventuelle hyperkératose plantaire préexistante et orienter le patient chez une pédicure. Le pharmacien a également un rôle à jouer dans la transmission des mesures préventives. Il doit conseiller à son patient de porter des chaussures larges et confortables, des chaussettes en coton et d'éviter de marcher pieds nus. Au niveau des mains, le port de gant lors de certaines tâches à risque et traumatisantes peuvent permettre de limiter l'apparition du SMP et le contact avec de l'eau trop chaude. L'application de crème hydratantes aide à prévenir le SMP. Si malgré toutes ces mesures préventives, le SMP apparaît, suivant le grade d'évolution la prise en charge sera différente⁽⁹⁷⁾.

Grade	Atteinte cutanée	Traitement	Thérapie ciblée
1	Modifications cutanées minimales sans douleur	Crème hydratante kératolytique à base d'urée (20 à 40%) ou d'acide salicylique (6%).	Poursuite de la thérapie ciblée
2	Modifications cutanées avec douleurs et retentissement sur les activités quotidiennes	En plus : Dermocorticoïde Lidocaïne local à 2% Antalgique par voie orale	Diminution de 50% de la dose pendant sept à huit si nécessaire jusqu'à amélioration des symptômes
3	Modifications cutanées sévères avec douleurs importantes et retentissement sur les activités quotidiennes indispensables	Même traitement que pour le grade 2	Arrêt de la thérapie ciblée jusqu'à évolution favorable. Reprise à 50% de la dose initiale et augmentation progressive

Tableau XIII : Prise en charge du SMP suivant le grade d'évolution

Les thérapies ciblées responsables du SMP sont majoritairement le sunitinib dans 30 à 60% des patients et le sorafénib dans une moindre mesure. Dans moins de 10% des cas, le pazopanib entraîne un SMP⁽⁹⁶⁾. Les inhibiteurs de B-Raf et MEK peuvent eux aussi être responsables d'un SMP⁽⁹⁵⁾.

Les thérapies ciblées peuvent aussi entraîner des effets indésirables digestifs de type nausées/vomissements, diarrhées et mucites. Ces effets indésirables sont communs aux chimiothérapies par voie intraveineuse.

Les nausées et vomissement induits par les thérapies ciblées ont un potentiel émétisant beaucoup plus faible que celui induit par les chimiothérapies. L'imatinib est le seul à avoir un potentiel émétisant moyen tous les autres ont un potentiel émétisant faible voir très faible. De ce fait, dans la majorité des prescriptions, il n'y a pas besoin de prémédication⁽⁹⁸⁾. La prévention de ces N/V repose sur des mesures hygiéno-diététiques. Le patient doit identifier les aliments ou odeurs déclenchants des nausées. Il doit privilégier les repas fréquents et peu abondant au cours de la journée avec des aliments faciles à digérer et frais.

A privilégier	A éviter
La fraîcheur : soupes et potages frais, salade composées,...	L'acidité : jus d'orange et agrumes, ...
Les saveurs peu prononcées : féculents, volailles, ...	Les goûts prononcés : viandes marinées, viandes rouges, ...
Une texture homogène : purée de pomme de terre, flans, ...	Une texture hétérogène et les aliments trop gras : aliments riches en fibres et en gros morceaux
Les odeurs neutres	Les odeurs fortes : ail, oignon, choux, ...

Tableau XIV : Aliments conseillées ou déconseillées en cas de N/V

La mastication lente permet aussi de limiter les N/V. Ainsi qu'une bonne hydratation par petite quantité toute la journée permet d'éviter une déshydratation qui peut être responsable de vomissements. Ces N/V peuvent entraîner une mauvaise alimentation et par conséquent une perte de poids. Le pharmacien doit être vigilant sur ce point pour éviter que le patient ne perde trop de muscle et de force. Il peut proposer au patient des compléments nutritionnels

oraux pour compléter son alimentation lorsque celle-ci devient difficile⁽⁹⁹⁾. Si les mesures hygiéno-diététiques ne permettent pas de limiter ces N/V, un traitement médicamenteux sera instauré. Le traitement repose sur des antiémétiques à prendre soit avant les repas soit lors de nausées. Les principaux médicaments utilisés sont le métoclopramine et le métopimazine. Ils sont généralement prescrits sur la même ordonnance que la thérapie ciblée.

Les diarrhées se manifestent généralement dans le premier mois de traitement. Mais il peut y avoir plusieurs épisodes de diarrhées espacés dans le temps. Les diarrhées se caractérisent par une augmentation du nombre et/ou d'une diminution de la consistance des selles⁽¹⁰⁰⁾. La prévention passe par des mesures hygiéno-diététiques adaptées que le pharmacien transmet au comptoir. Les aliments riches en fibres sont à éviter car ils augmentent le volume des selles et accentuent la diarrhée. Les aliments entraînant une mauvaise tolérance sont aussi à proscrire comme les matières grasses cuites, les aliments gras, frits et les produits laitiers. A l'inverse, les aliments ralentissant le transit, sont à favoriser comme les féculents⁽¹⁰¹⁾.

Aliments à éviter	Aliments à favoriser
Aliments riches en fibres : légumes verts	Les féculents : riz, pomme de terre, ...
Aliments laxatifs naturels : rhubarbe, pruneaux, ...	Certains fruits et légumes : banane, compote de pomme, carottes, courgettes, ...
Légumineuses : lentilles, haricots secs, ...	Les viandes et poissons les moins gras : veau, poulet, poissons, ...
Les produits laitiers : lait, yaourts, fromage blanc, ...	Eau de cuisson du riz
Les matières grasses : beurre, mayonnaise, ...	
Les fruits et légumes crus	

Tableau XV : Mesure hygiéno-diététique recommandée

Si ces mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, un traitement médicamenteux doit être mis en place. Lors de la venue du patient à l'officine pour venir chercher ce traitement, le pharmacien doit s'assurer que le patient ne présente pas de signes de gravités. Ceux-ci sont une rectorragie, de fortes douleurs abdominales, une fièvre, une déshydratation, des vomissements et une fréquence des selles supérieurs à six par jour. En plus, il doit insister sur le fait que lors de diarrhée, la déshydratation est possible donc il doit maintenir une bonne hydratation⁽¹⁰¹⁾. Lorsque le nombre de selles quotidiens est inférieur à 6, la prise en charge s'effectue soit par la prise d'analogues structuraux des opiacés (exemple : lopéramide), d'anti sécrétoire intestinaux (exemple : racécadotril) et/ou des pansements absorbants (exemple : diosmectine). Les pansements absorbants doivent être pris à distance de la thérapie ciblée pour ne pas diminuer son absorption. Ces médicaments sont prescrits sur la même ordonnance que la thérapie ciblée. A ce stade, il n'y a pas d'interruption ou d'adaptation de la dose de la thérapie ciblée. Par contre, si les selles quotidiennes sont supérieures à sept, le traitement par la thérapie ciblée est interrompu jusqu'au retour à une émission de selle quotidienne inférieur à quatre. Lors de la reprise, une adaptation de la dose peut-être envisagée avec l'avis de l'oncologue. Le patient utilise les mêmes traitements anti-diarrhéiques vu précédemment⁽⁹⁰⁾. Les thérapies ciblées les plus susceptibles d'engendrer des diarrhées sont les ITK de l'EGFR et du VEGFR et les médicaments ciblant BCR-ABL⁽¹⁰⁰⁾ et les ITK de ALK⁽¹⁰²⁾.

L'atteinte de la muqueuse buccale se manifestant le plus couramment chez toutes les thérapies ciblées sont les mucites. Ces lésions sont moins fréquentes et profondes que celles sous chimiothérapie. Les mucites se caractérisent par une ulcération de la muqueuse buccale. La prévention de ces mucites repose sur une bonne hygiène bucco-dentaire. Le pharmacien a alors un rôle important dans la transmission des conseils adaptés. Le nettoyage des dents doit s'effectuer avec une brosse à dent souple pour ne pas irriter les gencives et un nettoyage inter-dentaires avec des brossettes adaptées à l'espace. L'utilisation de bain de bouche sans alcool ou à base de bicarbonate de sodium à 1,4% après chaque repas permet d'éviter l'apparition de ces mucites. L'alimentation a un rôle dans l'apparition des mucites. Les aliments trop chauds, épicés, blessants et acides sont à éviter⁽¹⁰³⁾. Et certains aliments favorisant l'apparition des mucites sont à proscrire comme les fromages acides à pâte dur, les fruits secs, fruits cru non pelés et les microtraumatismes mécaniques comme une morsure, une prothèse inadaptée⁽¹⁰⁴⁾... La prise en charge des mucites dépend de l'impact que cela apporte sur l'alimentation. Suivant le grade, elle repose sur une hydratation de la muqueuse orale, un traitement local de la douleur avec un gel anesthésique avant l'alimentation et un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium. Un traitement contre les infections peut être associé. L'adaptation de la dose ou l'arrêt de la thérapie ciblée peut être envisagé si l'impact sur l'alimentation est trop important⁽⁹⁰⁾. Les mucites mal soignées peuvent entraîner une mauvaise alimentation qui peut conduire à une dénutrition du patient. La prévention et la prise en charge de ces mucites sont donc primordiales. Les thérapies ciblées responsables sont les ITK de l'EGFR et de VEGFR et les inhibiteurs de mTOR⁽¹⁰³⁾.

L'apparition d'une hypertension artérielle sous thérapie ciblée est fréquente et se retrouve principalement avec les ITK du VEGFR. Pour maîtriser au mieux cette HTA, avant l'instauration du traitement, le patient doit faire un bilan initial de sa tension artérielle un mois avant. Ce suivi des chiffres tensionnels s'effectue soit par son médecin traitant soit par lui-même à la maison. Ces chiffres tensionnels seront les valeurs de références pour évaluer une éventuelle HTA sous thérapie ciblée. Après l'instauration du traitement, le patient doit surveiller régulièrement sa tension qu'il peut effectuer à la maison⁽¹⁰⁵⁾. Le pharmacien a un rôle important à jouer car c'est lui qui délivre le tensiomètre au patient pour réaliser son auto-mesure. Il doit expliquer le bon fonctionnement de l'appareil et la bonne utilisation⁽¹⁰⁶⁾. Le pharmacien promulgue aussi des conseils sur l'alimentation et plus spécifiquement sur le sel qui est un constituant favorisant l'HTA. Mais également sur le fait que le surpoids, l'alcool et le tabac sont des facteurs favorisant de l'HTA. La prise en charge de ces facteurs permet de diminuer la pression artérielle. Ainsi que la pratique d'une activité physique qui permet de réguler la tension artérielle⁽¹⁰⁷⁾. Le pharmacien doit indiquer au patient les signes cliniques d'une HTA comme une fatigue, des maux de tête, une épistaxis, des troubles visuels, des acouphènes, des vertiges⁽¹⁰⁶⁾. Malgré ces conseils, si une HTA apparaît, la prise en charge est la même que pour une HTA essentielle avec les mêmes classes de médicaments⁽¹⁰⁸⁾.

Les effets indésirables vus précédemment sont ceux retrouvés le plus couramment avec les différentes molécules de thérapies ciblées. Mais certains effets indésirables sont plus spécifiques de certaines classes comme les troubles hématologiques avec les ITK de BCR-ABL⁽⁹²⁾ ou la toxicité unguéale des ITK de l'EGFR⁽⁹⁰⁾,...

La gestion des effets indésirables est donc primordiale pour la bonne conduite des médicaments des thérapies ciblées. Une mauvaise gestion, peut entraîner l'arrêt du traitement et par conséquent un mauvais contrôle du cancer. Or l'enquête a mis en évidence que la majorité des participants savaient les gérer mais qu'il y avait quand même 40,4% d'entre eux qui n'avaient pas les compétences nécessaires pour les gérer. Pour combler ce manque de connaissance, ils sont dans la quasi-totalité intéressée pour avoir des informations supplémentaires. Le moyen leur paraissant le plus intéressant est la formation e-learning. L'avantage de cette formation c'est qu'elle peut s'effectuer à la pharmacie et est facile d'utilisation. Cependant le fait de discuter, d'échanger d'avec des personnes permet de mieux comprendre et de retenir les points importants. C'est pour cela que 31,4% des participants souhaitent obtenir des informations sur les effets indésirables lors de formation d'un jour dans un centre spécialisé. Les brochures permettent de retrouver plus rapidement les informations lors d'une délivrance de thérapie ciblée.

Concernant la connaissance des patients sur les éventuels effets indésirables engendrés par les thérapies ciblées, ils sont majoritairement informés. Les informations leurs ont été transmises par leur médecin. Cependant, on constate que 16,3% d'entre eux ont trouvé ces informations sur la notice du médicament. Ceci est le reflet, d'un manque de transmission de message et de communication avec le pharmacien du fait de son manque de connaissance sur la thérapie ciblée prescrite. Le patient cherche des informations sur la notice alors que celles-ci auraient dû être transmises par le médecin et le pharmacien. Cependant 11,6% des participants, ont répondu que c'est le pharmacien qui informe le patient sur les effets indésirables et que c'est leur rôle d'éduquer le patient lorsqu'ils viennent chercher leur médicament.

CONCLUSIONS

Les thérapies ciblées ont apporté un véritable renouveau dans la prise en charge des cancers depuis quelques années. Leurs spécificités permettent de mieux cibler les cellules cancéreuses mais celles-ci ne limitent pas leurs champs d'action à certains cancers. En effet, de nombreux cancers intègrent les thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique. Leur développement a permis d'améliorer le confort thérapeutique du patient. Ces nouvelles thérapies donnent au patient une plus grande autonomie et responsabilité dans la gestion de son traitement. Les thérapies ciblées placent d'avantage le pharmacien d'officine dans le parcours de soins d'un patient cancéreux lors du renouvellement des médicaments. Ainsi, il contribue à assurer une bonne observance et contribue également à gérer au mieux les effets indésirables susceptibles de survenir.

L'enquête réalisée avait pour objectif de situer la place du pharmacien d'officine dans le domaine des thérapies ciblées orales. Elle a permis de montrer que le pharmacien d'officine assure un rôle important dans la transmission de la connaissance des médicaments mais que celle-ci reste insuffisante à l'heure actuelle chez la majorité des participants à l'enquête. Ceux-ci souhaitent approfondir leur connaissance de la thérapeutique lors de formations appropriées. Le pharmacien est également le maillon qui permet de faire le lien entre l'hôpital et la ville même si ce lien reste à ce jour encore faible. La délivrance de thérapies ciblées à ce jour, représente un faible taux d'ordonnance dans les pharmacies de ville.

Dans les années à venir, les thérapies ciblées tendront à remplacer la chimiothérapie actuelle dans la prise en charge des cancers et la dispensation en officine sera de fait majorée. De nouvelles molécules sont en cours de développement afin d'évaluer leur intérêt par rapport au traitement de référence. Le pharmacien sera plus encore sollicité dans le parcours de soins des patients cancéreux pour que ceux-ci ne se retrouvent pas seuls avec leur traitement chez lui.

Le Directeur de thèse,


SALICRUES Sébastien.

Le Président,



Vu pour l'autorisation de
Soutenance

Dijon, le 18/10/2016
Le Vice-Doyen



BIBLIOGRAPHIE

1. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
2. Kahn A, Cailliot C, Farcy S, Thévenin M, Dorniol R, École de Formation Européenne en Cancérologie, et al. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie [Internet]. 2007 [cited 2016 Jul 28]. Available from: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3317941>
3. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? INCA; 2015.
4. 1. Anticorps monoclonaux: attaque des anticorps contre le cancer | Interpharma Centre didactique en biotechnologie [Internet]. [cited 2015 Dec 15]. Available from: <http://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3066-1-anticorps-monoclonaux-attaque-des-anticorps-contre-le-cancer>
5. Bardet C, Cook-Moreau J. Les anticorps monoclonaux : apprenons à les connaître. Actual Pharm. 2013 Nov;52(530):18–22.
6. Robert J. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Bull Cancer (Paris). 2011 Nov;98(11):1321–34.
7. Kroemer M, Turco C, Galaine J, Deschamps M, Limat S, Borg C. Nouvelles approches d'immunothérapie en onco-hématologie. Transfus Clin Biol. 2015 Aug;22(3):132–40.
8. OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf - indications - Vidal.fr [Internet]. [cited 2016 Jul 7]. Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/opdivo-157963-indications.htm>
9. Hubert P. Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs. Bull Cancer hors série; 2006.
10. Vignot S, Soria J-C. Thérapies moléculaires ciblées: de la biologie aux applications cliniques. Paris: John Libbey Eurotext; 2008.
11. Des Guetz G. Les thérapies ciblées [Internet]. [S.l.]: Springer; 2008 [cited 2015 Dec 15]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36008-4>
12. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. FASEB J. 1999 Jan 1;13(1):9–22.
13. Nasr R, Bazarbachi A. Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés. Pathol Biol. 2012 Aug;60(4):239–45.
14. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. Histopathology. 2008 Sep 1;53(3):245–66.
15. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. Cancer Res. 2004 Oct 1;64(19):7099–109.

16. Roux J, Pages C, Lebbé C. Thérapies moléculaires ciblées (hors immunothérapie). *Bull Cancer (Paris)*. 2014 Dec;101(2, Supplement):S25–36.
17. Castellano D, Sepulveda JM, García-Escobar I, Rodríguez-Antolín A, Sundlöv A, Cortes-Funes H. The Role of RANK-Ligand Inhibition in Cancer: The Story of Denosumab. *The Oncologist*. 2011 Feb 1;16(2):136–45.
18. Fallet V, Toper C, Antoine M, Cadranet J, Wislez M. Crizotinib, modalités pratiques d'untraitement personnalisé [Internet]. 2012 [cited 2016 Mar 28]. Available from: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/showarticlefile/964763/main.pdf>
19. Védrine L, Chargari C, Le Moulec S, Fayolle M, Ceccaldi B, Bauduceau O. Chimiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. 2008 Mar;12(2):110–9.
20. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):567–78.
21. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116–27.
22. Ruiz I, Féray C. Prise en charge du carcinome hépatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie*. 2015 Oct;19(6–7):410–5.
23. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378–90.
24. Aparicio T, Martin A, Aflalo V, Wind P. Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraiteses09-62891](http://www.em-premium.com/data/traitements/09-62891) [Internet]. 2015 Apr 3 [cited 2016 Mar 26]; Available from: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/959479/resultatrecherche/1>
25. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [Internet]. [cited 2016 Jul 30]. Available from: http://ac.els-cdn.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/S014067361061121X/1-s2.0-S014067361061121X-main.pdf?_tid=3d4279f6-5668-11e6-9185-00000aacb35f&acdnat=1469891818_6d54d45ee5af27357e11c62b4b1e8687
26. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeunne C. Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine; 2014.
27. Scaglia é., Jazeron J-F, Diebold M-D, Bouché O. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *EMC - Gastro-Entérologie*. 2010 Jan;5(1):1–10.
28. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):472–80.

29. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006 Oct 20;368(9544):1329–38.
30. Cancers et tumeurs du pancréas - Cancer du pancréas | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Mar 27]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Cancers-et-tumeurs-du-pancreas>
31. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960–6.
32. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):501–13.
33. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):514–23.
34. Cacheux W, Le Tourneau C, Baranger B, Mignot L, Mariani P. Thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques : place actuelle. *J Chir Viscérale*. 2011 Feb;148(1):12–9.
35. André T, Dumont SN. Régorafénib et autorisation de mise sur le marché dans le cancer colorectal métastatique avancé. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Oct;100(10):1027–9.
36. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4779–86.
37. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013–9.
38. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539–44.
39. Cutsem EV, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011–9.

40. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F de, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):663–71.
41. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697–705.
42. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4706–13.
43. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2040–8.
44. Cutsem EV, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658–64.
45. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013 Feb 1;381(9863):303–12.
46. Hamard C, Ruppert A-M, Lavole A, Rozensztajn N, Antoine M, Cadranel J, et al. Actualités sur les thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, hors immunothérapie. *Ann Pathol*. 2016 Jan;36(1):63–72.
47. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385–94.
48. Mériaux E, Colombié M, Houdebine S. Prise en charge du cancer du sein, avancées et perspectives. *Médecine Nucl*. 2014 Oct;38(5):299–302.
49. Coussy F, Teixeira L, Giacchetti S, Cuvier C, Hocini H, Espié M. Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2014 Nov;42(11):787–94.
50. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomised Phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461–71.
51. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783–91.

52. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR+ Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis. *Adv Ther.* 2013;30(10):870–84.
53. Miles D, Zielinski C, Martin M, Vrdoljak E, Robert N. Combining capecitabine and bevacizumab in metastatic breast cancer: A comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2012 Mar 1;48(4):482–91.
54. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10;30(17):2039–45.
55. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1302–8.
56. Patard J-J, Baumert H, Bensalah K, Bernhard J-C, Bigot P, Escudier B, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer du rein. *Prog En Urol.* 2013 Nov;23:S177–204.
57. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115–24.
58. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):1061–8.
59. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet Lond Engl.* 2007 Dec 22;370(9605):2103–11.
60. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet.* 2011 Dec 9;378(9807):1931–9.
61. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet.* 2008 Aug 15;372(9637):449–56.
62. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125–34.
63. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271–81.

64. Chougnnet CN, Schlumberger M, Leboulleux S, Baudin E. Vandétanib, modalités pratiques d'utilisation dans le traitement des patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde. *Bull Cancer (Paris)*. 2014 Sep;101(9):891–5.
65. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):134–41.
66. HAS. Commission de la transparence NEXAVAR cancer thyroïde différencié [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 23]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14166_NEXAVAR_PIC_EI_Avis2_CT14166.pdf
67. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319–28.
68. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994–1004.
69. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251–9.
70. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2260–70.
71. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):323–32.
72. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Aug 3;380(9839):358–65.
73. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877–88.
74. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867–76.
75. Durand J-P, Karoubi M, Anract P, Goldwasser F. Métastases osseuses : prise en charge multidisciplinaire, approche diagnostique et thérapeutique. *EMC - Appar Locomoteur*. 2012 Oct;7(4):1–15.

76. HAS. Commission de la transparence XGEVA Métastases osseuses [Internet]. 2012 [cited 2016 Mar 27]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/xgeva_11042012_avis_ct11892.pdf
77. Meddispar - Accueil [Internet]. [cited 2016 Jun 10]. Available from: <http://www.meddispar.fr/>
78. Code de la santé publique - Article R5132-21. Code de la santé publique.
79. Code de la santé publique - Article R5132-22. Code de la santé publique.
80. Code de la santé publique - Article R5132-12. Code de la santé publique.
81. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juillet, 2009.
82. Décret n° 2016-942 du 8 juillet 2016 relatif à l'organisation du développement professionnel continu des professionnels de santé. 2016-942 juillet, 2016.
83. Accueil - OGDPC - Organisme Gestionnaire du Développement Professionnel Continu [Internet]. [cited 2016 Jun 12]. Available from: <https://www.ogdpc.fr/ogdpc/home>
84. OMéDIT haute normandie O-N. Fiche de bon usage chimiothérapies orales [Internet]. [cited 2016 Jul 6]. Available from: http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_de_bon_usage_chimiotherapies_orales_412.htm
85. Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, Russo P, Ferraù F, Tralongo P, et al. Treatment Monitoring Program for Implementation of Adherence to Second-Line Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2013 Jul;14(4):390–8.
86. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Article 84. 2009-879 juillet, 2009.
87. HAS. Education thérapeutique du patient : Définition, finalité et organisation [Internet]. 2017 [cited 2016 Aug 19]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
88. Ministère de la santé. Plan cancer 2014-2019 Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France [Internet]. Available from: [file:///C:/Users/User/Downloads/Plan_cancer_2014-2019-PNRT%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Plan_cancer_2014-2019-PNRT%20(1).pdf)
89. Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Aug 19]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>
90. Médicaments ciblant EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib - Ref : PEROSEGFR16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Aug 23]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-EGFR-erlotinib-gefitinib-afatinib>

91. Thécitox (Basse-Normandie). Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Ferney-Voltaire: Potentiel d'action éd.; 2011.
92. Médicaments ciblant BCR-ABL : Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib - Médicament ciblant JAK : Ruxolitinib - Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables - Ref: PEROSBCRJAK15 | Institut Natio [Internet]. [cited 2016 Aug 27]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-BCR-ABL-Imatinib-Dasatinib-Nilotinib-Bosutinib-Ponatinib-Medicament-ciblant-JAK-Ruxolitinib-Anticancereux-par-voie-orale-informer-prevenir-et-gerer-leurs-effets-indesirables>
93. Morse L, Calarese P. EGFR-Targeted Therapy and Related Skin Toxicity. *Semin Oncol Nurs*. 2006 Aug;22(3):152–62.
94. Valentine J, Belum VR, Duran J, Ciccolini K, Schindler K, Wu S, et al. Incidence and risk of xerosis with targeted anticancer therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Apr;72(4):656–67.
95. Médicaments ciblant BRAF en monothérapie : vémurafénib, dabrafénib - Médicaments ciblant BRAF ou MEK en association : vémurafénib + cobimétinib, dabrafénib + tramétinib - Ref: PEROSBRAFMK16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Sep 1]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-BRAF-en-monotherapie-vemurafenib-dabrafenib-Medicaments-ciblant-BRAF-ou-MEK-en-association-vemurafenib-cobimetinib-dabrafenib-trametinib>
96. Sibaud V, Garrido-Stowhas I, Cottura E, Chevreau C. Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques. *Bull Cancer (Paris)*. 2011 Oct;98(10):1221–9.
97. Leroux A, Clere N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. *Actual Pharm*. 2015 Dec;54(551):30–6.
98. Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse [Internet]. [cited 2016 Sep 10]. Available from: http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Antiemetiques_Fevrier-2016.pdf
99. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un adulte présentant des nausées et des vomissements chimio-induits. *Actual Pharm*. 2014 Oct;53(539):53–6.
100. Lorient Y, Perlemuter G, Malka D, Penault-Lorca F, Boige V, Deutsch E, et al. Drug Insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(5):268–78.
101. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une diarrhée chimio-induite. *Actual Pharm*. 2015 Jun;54(547):53–6.
102. Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib - Ref: PEROSALK16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Sep 11]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-ALK-crizotinib-ceritinib>

103. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain J-C. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2014 May;141(5):354–63.
104. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *Presse Médicale*. 2016 Feb;45(2):215–26.
105. Halimi J-M, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Néphrologie Thérapeutique*. 2008 Dec;4(7):602–15.
106. Pillon F, Buxeraud J. L’essentiel sur l’hypertension artérielle. *Actual Pharm*. 2014 Jan;53(532):20–4.
107. Pillon F, Michiels Y, Faure S. Prise en charge de l’hypertension artérielle. *Actual Pharm*. 2014 Jan;53(532):25–9.
108. Prise en charge des patients adultes atteints d’hypertension artérielle essentielle [Internet]. [cited 2016 Sep 11]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hta_patient_adulte_synthese.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche NEXAVAR®

Fiche NEXAVAR® professionnels de santé

version de janvier 2016

NEXAVAR®

Sorafénib

INDICATIONS AMM

Le sorafénib est un inhibiteur de protéine kinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales in vitro, ayant des propriétés antiprolifératives et antiangiogénique. Il est habituellement indiqués dans:

- **carcinomes hépatocellulaires**

- **carcinome rénal** : traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à **prescription hospitalière** (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Remboursement par la SS à 100%.

PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation est disponible sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 112 comprimés pelliculés ronds et rouges dosés à 200 mg.

A conserver à température ambiante, ne dépassant pas 25°C.

POSOLOGIE

La dose de Nexavar® recommandée chez l'adulte est de **400 mg** (2 comprimés de 200 mg) **deux fois par jour** (soit une dose totale journalière de 800 mg). Ce traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Associations déconseillées : inducteurs du CYP 3A4, anti-acides et anti-sécrétoires gastriques. (liste complète des médicaments métabolisés par le CYP3A4 présente à la fin du DOROSZ)
L'utilisation des AVK nécessite une surveillance renforcée de l'INR.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Diarrhée	Eviter les matières grasses, les fruits. Fractionner l'alimentation en petits repas légers entrecoupés de collations. Un traitement préventif anti diarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. Un traitement anti-diarrhéique éventuel peut être mis en place.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments froids, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel.
Stomatite	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée.	Bains de bouche éventuels.

Rédigée par l'OMéDIT de Haute-Normandie

- 1 -

Validée par le Réseau Onco-Normand

Erythème, prurit	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Porter des vêtements amples et lâches.	Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
Syndrome mains-pied	Eviter le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains.	Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche. Appliquer une crème émolliente. Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
Hypertension	Mesure régulière de la TA.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA>150 mm hg ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du Nexavar® si HTA sévère et non contrôlée.
Toxicité pancréatique.	Surveillance régulière de l' amylasémie et de la lipasémie.	
Fatigue	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche) .	Recherche d'anémie, ou d'une hypothyroïdie. Si TSH anormale : traitement substitutif.
Arthralgies, myalgies.	S'hydrater fréquemment, ne pas faire de gestes répétitifs.	Traitement par paracétamol ou AINS.
Troubles hématologiques: neutropénie, thrombopénie, anémie	Réaliser un contrôle hématologique régulier.	Réadaptation du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Il est recommandé d'administrer le sorafénib **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.

- Si le pH>5, la solubilité du sorafénib diminue. Eviter les antiacides, IPP et antiH2.

- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.

- Ne pas laisser à la portée des enfants.

- Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

- **En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante.** Prendre la dose suivante habituellement prescrite et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

- **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis de l'oncologue.**

- Ne pas prendre NEXAVAR® pendant la grossesse et l'allaitement. Utilisez une méthode de contraception pendant toute la durée du traitement.

- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

Contacter rapidement le médecin en cas de :

- signes hémorragiques.
- gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds
- douleur thoracique, en particulier si elle survient pendant un exercice.
- signes infectieux pour réaliser une NFS

Pour une information complète, se reporter au RCP.

Annexe 2 : Enquête

Connaissance du médicament

1. **Savez-vous à quoi correspondent les thérapies ciblées? ***
Une seule réponse possible.

☐ OUI
☐ NON

2. **Si OUI, comment les définiriez-vous?**
.....

3. **Avez-vous déjà délivré une thérapie ciblée? ***
Une seule réponse possible.

☐ OUI
☐ NON

4. **Si OUI, lesquelles**
Plusieurs réponses possibles.

☐ SUTENT
☐ TARCEVA
☐ TYVERB
☐ AFINITOR
☐ IRESSA
☐ GLIVEC
☐ SPRYCEL
☐ TASIGNA
☐ NEXAVAR
☐ CAPRELSA
☐ INLYTA
☐ XGEVA
☐ GIOTRIF
☐ VOTRIENT
☐ STIVARGA
☐ Autre :

5. **En avez-vous en stock? ***
Une seule réponse possible.

☐ OUI
☐ NON

6.

Si OUI, lesquelles

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ SUTENT
- ☐ TARCEVA
- ☐ TYVERB
- ☐ AFINITOR
- ☐ IRESSA
- ☐ GLIVEC
- ☐ SPRYCEL
- ☐ TASIGNA
- ☐ NEXAVAR
- ☐ CAPRELSA
- ☐ INLYTA
- ☐ XGEVA
- ☐ GIOTRIF
- ☐ VOTRIENT
- ☐ STIVARGA
- ☐ Autre :

7.

Si NON, quel est votre délais d'approvisionnement?

Une seule réponse possible.

- ☐ Le jour même
- ☐ 1 jours
- ☐ Plusieurs jours
- ☐ 1 semaine
- ☐ Autre :

8.

**Connaissiez-vous le médicament au moment de la délivrance? OU
Connaissiez-vous ces médicaments sans en avoir délivré? ***

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
- ☐ NON

9.

Si OUI, où avez eu ces informations?

.....

10.

Si NON, où cherchez-vous les informations?

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Internet
- ☐ Brochure
- ☐ Appel le CHU
- ☐ Autre : _____

11.

L'hôpital vous a-t-il appelé pour le précommander? *

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
- ☐ NON

12.

Seriez-vous intéressé pour avoir des informations sur les thérapies ciblées? *

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
- ☐ NON

13.

Si OUI, par quels moyens?

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ E-learning
- ☐ Brochure
- ☐ Formation d'un jour dans un centre spécialisé
- ☐ Autre : _____

Connaissance du patient

14.

Le patient connaissait-il le traitement? *

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
- ☐ NON

15.

Où avait-il trouvé les informations

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Par le médecin
- ☐ Par des recherches personnelles
- ☐ Par échange avec d'autres patients
- ☐ Je ne sais pas
- ☐ Autre :

Effets Indésirables

16.

Quel type d'effets indésirables avez-vous le plus couramment constatés?

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Syndrome cutané (folliculite, Xérose, Eczéma, Fissure, ...)
- ☐ Syndrome main-pied
- ☐ Nausées/Vomissements
- ☐ Diarrhées
- ☐ Mucites
- ☐ Hypertension artérielle
- ☐ Autre :

17.

Savez-vous comment les gérer? *

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
- ☐ NON

18.

Le patient était-il informé des éventuels effets indésirables qu'il pouvait avoir? *

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
- ☐ NON

19.

Si OUI, où avait-il trouvé les informations?

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Par le médecin
- ☐ Sur internet
- ☐ Par la notice
- ☐ Je ne sais pas
- ☐ Autre :

20. **Seriez-vous intéressé pour avoir des informations sur les effets indésirables les plus fréquents? ***

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
- ☐ NON

21. **Si OUI, par quels moyens?**

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ E-learning
- ☐ Brochure
- ☐ Formation d'un jour dans un centre spécialisé
- ☐ Autre :

Informations complémentaires (Statistiques)

22. **Taille de l'officine : Nombre de personne ***

.....

23. **Répartition dans la pharmacie (nombre de pharmaciens, de préparateurs, d'étudiants)**

.....

24. **Votre pharmacie, est une pharmacie de ***

Une seule réponse possible.

- ☐ Ville
- ☐ Rurale

25. **Tranche d'âge ***

Une seule réponse possible.

- ☐ moins de 25 ans
- ☐ 25-45 ans
- ☐ 46-65 ans
- ☐ + de 65 ans

26.

Vous êtes? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Pharmacien
- ☐ Préparateur
- ☐ Etudiant

Annexe 3 : Programme 4^{ème} et 6^{ème} année

intitulé	M1S1 Médicaments anticancéreux	crédits ECTS :	3.5
		Durée (CM,TD, TP) :	(CM 25h ED 5h)
objectifs :		Connaissance scientifique de la chimiothérapie anticancéreuse en milieu hospitalier et à domicile (oncogenèse, traitement, effets secondaires et leur prise en charge)	
langue dans laquelle est dispensé le cours :		français	
contenu, programme :		<u>Cancérogenèse générale</u> A. Schmitt 2h CM Présentation des principales étapes de l'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse : caractéristique d'une cellule tumorale, oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs, caractère multi-étapes de la cancérogenèse ; présentation des principales étapes d'évolution et de dissémination des cancers. Stratégie thérapeutique P. Fagnoni 1h CM - Connaître les bases des stratégies de prise en charge des tumeurs solides et des effets indésirables chimio-induits <u>Oncologie- hématologie-sémiologie-pharmacologie,</u> 11h CM + 3h ED F. Girodon et JP Belon Les syndromes myéloprolifératifs : LMC, utilité des inhibiteurs des tyrosine kinases ; Maladie de Vaquez, thrombocythémie essentielle, myélofibrose idiopathique ; molécules anti-JAK2 Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques : LLC, utilité des anti-CD20, Fludarabine. Lymphome, Myélome, utilité des Inhibiteurs de la voie NFkB, des Imides. Myélodysplasies et leucémies aiguës. Intérêt de l'acide tout trans rétinoïque. Séminaire « nouvelles molécules en hématologie ». Pharmacologie des anticancéreux: mécanismes d'action, indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi. toxicité et sa prise en charge <u>Classification des médicaments anticancéreux</u> MA Lacaille 9h CM+ 2 h ED -Principes actifs issus de microorganismes: anthracyclines et autres antibiotiques anticancéreux -Anticancéreux d'origine végétale. Inhibiteurs de topoisomérase: irinotécan, topotecan; dérivés de la podophyllotoxine Poisons du fuseau: Vinca-alcaloïdes et dérivés hémisynthétiques, Paclitaxel et docetaxel, relation structure/activité -Analogues structuraux 1/2 synthétiques et de synthèse totale. -Nouveaux médicaments: thérapies ciblées, inhibiteurs de tyrosine-kinase, anticorps monoclonaux; origine biotechnologique. <u>Mise en forme des médicaments anticancéreux</u> 2h CM Problématique; Administration par voie orale (stratégies, études de cas) Administration par voie parentérale (intérêt, vectorisation, études de cas)	
Pré-requis		- les bases de pharmacologie et chimie de L3	
		A l'issue de cet enseignement coordonné, l'étudiant sera à même d'appréhender la situation du Pharmacien au sein d'un réseau de soin	

Les traitements adjuvants aux chimiothérapies cytotoxiques			
- Mucites - Anticoagulants - Douleurs	A. Schmitt	CM	1h15
- Troubles digestifs et leur prise en charge	C. Di Martino	CM	0h45
Les thérapies ciblées			
- Principales cibles et principales nouveautés	S. Saliques	CM	1h
Les sources d'information en oncologie			
Les sources d'information en oncologie	S. Saliques	CM	0h30
Les traitements adjuvants aux chimiothérapies cytotoxiques			
- Troubles hématologiques et facteurs de croissance - Traitements adjuvants en onco-hématologie	M. Boulin	CM	1h
Les thérapies ciblées			
- Prévention et gestion des effets indésirables	C. Di Martino	CM	1h30
Pharmacothèque			
Cas pratiques	M. Boulin C. Di Martino S. Saliques A. Schmitt		3h

Annexe 4 : Ordonnance type d'un médicament de thérapie ciblée

CENTRE GEORGES FRANÇOIS LECLERC
1 rue du Professeur Marion
BP 77980
21079 DIJON CEDEX
Tél. : 03 80 73 75 00 Fax : 03 80 73 77 93
FINESSE :

210987731

Prescripteur :

Dijon, le 08 août 2016

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

AFATINIB (GIOTRIF®) 40 mg 1 cp à avaler, avec un grand verre d'eau, le matin 1h avant ou 2h après le repas.

En prévention de l'éruption cutanée :

- DEXERYL Crème 250 ml. 1 application par jour sur tout le corps et le visage
- Base lavante sans parfum, pH neutre pour la toilette: syndet ou pain dermatologique
- Protection solaire, crème solaire SPF>30
- Eviter les parfums et lotions alcooliques

En cas d'éruption cutanée :

- Poursuite des mesures préventives
- DOXYCYCLINE 100 mg 1 comprimé par jour

En l'absence d'amélioration, consultation médicale souhaitable pour prescription éventuelle de dermocorticoïdes (type Tridesonit crème)

SI L'ERUPTION DEVIENT TROP IMPORTANTE ARRETER L'AFATINIB ET ATTENDRE LA CONSULTATION SUIVANTE

En cas de diarrhées :

TIORFAN 100 mg® 1 gélule trois fois par jour, SMECTA sachet 3 par jour
Si TIORFAN insuffisant :
IMODIUM 2 mg® 2 gélules en cas de diarrhées et 1 gélule à chaque selle liquide, maximum 8 gélules par jour.

En cas de nausée

PRIMPERAN 10 mg 1 à 3 par jour si nausées

QSP 3 mois
SUSTITUABLE

TITRE DE LA THESE : Place du pharmacien d'officine au sein du parcours de soins des patients sous thérapies ciblées orales

AUTEUR : Mlle GOY Bérengère

RESUME : Au cours du temps, la prise en charge des cancers a évolué, pour remplacer progressivement les chimiothérapies par les thérapies ciblées. Cette évolution a placé davantage le pharmacien d'officine dans le parcours de soins des patients cancéreux. L'objectif de cette thèse était celui d'étudier l'impact des thérapies ciblées sur le métier de pharmacien d'officine en réalisant un bilan des dispensations et des connaissances des pharmaciens, des patients sur l'ensemble des pharmacies de Bourgogne. L'enquête a mis en évidence que la quasi-totalité des participants avaient déjà délivrée des thérapies ciblées mais que leurs connaissances sur ce domaine étaient restreintes. Ce manque de connaissances peut se répercuter au moment de la dispensation en ne délivrant pas un message complet aux patients. Cependant ces lacunes peuvent se combler en effectuant des formations appropriées. L'étude montre aussi que le pharmacien a une place importante dans le parcours de soins de ses patients. En effet, il permet de faire le relais entre l'hôpital et le domicile du patient au cours du suivi pharmaceutique. Le pharmacien d'officine est en contact avec le patient lors de la première délivrance de médicaments ainsi que chaque mois pour les renouvellements. Il est également souvent le premier interlocuteur en cas d'apparition d'effets indésirables et son rôle est de les gérer. Dans ce parcours des soins des patients sous thérapies ciblées orales, le pharmacien d'officine a un rôle important non seulement pour la dispensation et la délivrance des médicaments mais également dans l'écoute du patient et le conseil thérapeutique.

MOTS-CLES : Thérapies ciblées, Cancer, Pharmacien d'officine, Parcours de soins, Effets indésirables