

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNÉE : 2017**

**THESE 2017/TOU3/2094**

# **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

Présentée et soutenue publiquement  
par

**PALANCADE Chloé**

## **Evaluation de l'accessibilité au Dossier Communicant de Cancérologie aux Pharmaciens d'Officine en Midi-Pyrénées**

**Mardi 12 Décembre 2017**

---

Directeur de thèse : PUISSET Florent

### **JURY**

Président : Professeur, GANDIA Peggy  
1er assesseur : Docteur, PUISSET Florent  
2ème assesseur : Docteur, POMIES Jean-Michel

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 17 Février 2017**

**Professeurs Émérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A	Parasitologie

**Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie galénique
Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAÈVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(\*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury,

**Madame Peggy GANDIA**, de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour vos enseignements à la faculté de pharmacie.

**Monsieur Florent PUISSET**, de m'avoir poussé à travailler sur ce projet, et de m'avoir octroyé votre temps si précieux.

**Monsieur Jean-Michel POMIES**, je suis très honorée de vous compter parmi le jury de cette soutenance. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

### Au réseau Oncomip,

En particulier à **Edvie OUM SACK**, et **Pascale GROSCLAUDE**, sans qui ce projet n'aurait pu voir le jour. Merci pour votre temps et la confiance que vous m'avez accordée.

### A l'ensemble des pharmaciens et leur équipe,

Avec qui j'ai découvert le monde de l'officine, où j'ai pu apprendre, améliorer mes connaissances tout au long de mon cursus universitaire. Merci pour votre bienveillance, votre temps, vos sourires.

### A mes amies de la faculté, « les pharmagirls »,

**Alexia** et **Sophie**, pour votre soutien inconditionnel dans les bons comme dans les mauvais moments. Mention spéciale pour toi Sophie, qui, je l'espère, gardera de bons souvenirs de nos travaux pratiques !

### A mes amies du lycée,

**Elodie** et **Laura**, même si nous avons chacune pris des voies différentes, notre amitié est toujours intacte. Un grand merci.

### A la famille Delon,

**Lucie**, pour cette belle amitié pour laquelle je ne compte plus les années tellement il y en a... Je nous souhaite que cette amitié dure encore longtemps.

**Marie**, ma filleule, pour ta folie et ta présence au cours de ces 2 dernières années.

**Bruno** et **Eliane**, vous ne vous imaginez pas à quel point je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous avez fait et faites encore. Vous êtes des personnes en or et j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

### A ma famille,

Pour vos encouragements, votre patience et votre soutien pendant ces 7 longues années d'études ! Ça y est, j'en vois le bout !

### A mon frangin & Pauline,

Merci d'avoir cru en moi et d'être toujours présents !

### A mes parents,

**Papa**, **Maman**, pour votre soutien infaillible tout au long de mes études, pour votre présence, votre disponibilité, vos encouragements au quotidien qui m'ont été si précieux.

Maman, tu as toujours su trouver les mots justes pour que je me surpasse et réussisse. J'espère que de là où tu es, tu es fière de mon travail, qui, je le sais, te tenait tant à cœur.

### A Tom, « the last but not the least »

Pour ta patience, ton soutien et tous ces moments passés à tes côtés. Je t'aime.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	4
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	7
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	10
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	11
<b>INTRODUCTION</b> .....	12
<b>PARTIE 1 : Rappels en cancérologie</b> .....	13
I. Généralités.....	14
A. Epidémiologie .....	14
B. Variabilité des facteurs de risque.....	14
II. Définition du cancer .....	16
A. Physiopathologie.....	16
B. Classification des tumeurs solides .....	16
III. Outils thérapeutiques .....	17
A. Chirurgie .....	17
B. Radiothérapie .....	17
C. Chimiothérapie.....	18
IV. Principe d'individualisation des traitements.....	32
A. Un cancer, un stade, un traitement.....	32
B. Médecine personnalisée .....	34
C. Variabilité Pharmacocinétique.....	37
V. Large profil des Effets Indésirables (EI) .....	42
A. Cardio- et vasculo- toxicité.....	42
B. Toxicité cutanée .....	43
C. Toxicité digestive.....	45
D. Toxicité hématologique .....	47
E. Toxicité Rénale .....	48
F. Reprotoxicité.....	49
G. Neurotoxicité.....	50
H. Autres toxicités .....	50
VI. Conclusion.....	53
<b>PARTIE 2 : Coordination en cancérologie via les RRC en Midi-Pyrénées</b> .....	54
I. Réseaux régionaux .....	55
A. Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC).....	55
B. Les missions des RRC .....	56
C. Aujourd'hui Oncomip, demain Onco-Occitanie.....	56
II. Organisation du DCC .....	57

<b>PARTIE 3 : Enquêtes sur l'utilisation du DCC et des informations en ligne du réseau Oncomip</b> .....	59
I. Objectifs .....	60
A. Enquête destinée à l'ensemble des pharmaciens de la région Midi-Pyrénées .....	60
B. Evaluation qualitative de l'utilisation du DCC en Midi-Pyrénées.....	60
II. Matériel et méthodes .....	60
A. Contexte .....	60
B. Période .....	61
III. Résultats.....	61
A. Questionnaire destiné à l'ensemble des pharmaciens de Midi-Pyrénées.....	63
B. Questionnaire destiné aux pharmaciens utilisateurs du DCC .....	65
IV. Discussion.....	71
<b>CONCLUSION</b> .....	76
<b>ANNEXES</b> .....	77
Annexe 1 .....	77
Annexe 2 .....	78
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	81
<b>SERMENT DE GALIEN</b> .....	88
<b>ABSTRACT</b> .....	89

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

Ac = Anticorps

Ag = Antigène

AINS = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

Ara-CTP = ara-Cytidine-5'-triphosphate

ARS = Agence Régionale de Santé

ASIP = Agence des Systèmes d'Information Partagés

BHE = Barrière Hémato-Encéphalique

BLMH = Bléomycine Hydrolase

3C = Centres de Coordination en Cancérologie

CBNPC = Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CECOS = Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains

CNIL = Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COX 2 = Cyclo-Oxygénase 2

CPS = Carte Professionnelle de Santé

CRAP = Compte Rendu Anatomo-Pathologique

CROP = Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens

CRP = Protéine C Réactive

CsTRF = Coefficient de saturation de la Transferrine

CTF = Capacité Totale de Fixation de la Transferrine

CV = Coefficient de Variation

DCC = Dossier Communicant de Cancérologie

DHFR = Dihydrofolate Réductase

DMP = Dossier Médical Partagé

DPI = Dossier Patient Informatisé

EGF = Epidermal Growth Factor

EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor

EI = Effet(s) Indésirable(s)

FDA = Food and Drug Administration

FIR = Fonds d'intervention régional

5-FU = 5-Fluoro-Uracile  
5-FdUMP = 5-Fluorodésoxyuridinemonophosphate  
FUTP = Fluorouridine triphosphate  
GIST = Tumeur Stromale Gastro-Intestinale  
HBV = Hepatitis B Virus  
HDAC6 = Histone Désacétylase 6  
HGPRT = Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transférase  
HPV = Human Papilloma Virus  
IFN= Interférons  
IL = Interleukine  
IPP = Inhibiteur de la Pompe à Protons  
ITK = Inhibiteur de Tyrosine Kinase  
IUCT = Institut universitaire du cancer de Toulouse  
LB = Lymphocyte B  
LCM = Lymphome à Cellules du Manteau  
LMC = Leucémie Myéloïde Chronique  
LT = Lymphocytes T  
MIGAC = Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation  
6-MP = 6-Mercaptopurine  
MRP = Multidrug Resistance Protein  
MTX = Méthotrexate  
NAC = N-acétyle cystéine  
NFS = Numération Formule Sanguine  
NGS = Séquençage de Nouvelle Génération  
NIH = National Institutes of Health  
NK = Natural Killer  
NO = Monoxyde d'Azote  
PNN = Polynucléaire neutrophile  
PPS = Programme Personnalisé de Soins  
PSA = Antigène Spécifique Prostatique

RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RRC = Réseau Régional de Cancérologie

6-TGN = 6-Thioguanine

TPMT= Méthylation par la Thiopurine Méthyltransférase

TS = Thymidylate Synthétase

URPS = Union Régionale des Professionnels de Santé

UV = Ultraviolet

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR = Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

XO = Xanthine Oxydase

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1** : La voie des folates

**Figure 2** : Métabolisme des dérivés puriques

**Figure 3** : Voies d'activation et de détoxification du 5-FU

**Figure 4** : Mécanismes de la toxicité pulmonaire sous bléomycine

**Figure 5** : Agencement des pharmacies d'officine en Midi-Pyrénées par département

**Figure 6** : Répartition des réponses aux 2 questionnaires, pourcentage fonction du N respectif de chaque enquête, selon la localisation des pharmaciens dans la région Midi-Pyrénées

**Figure 7** : Données trouvées/non trouvées par les pharmaciens ayant accès au DCC (N=10)

**Figure 8** : Différents éléments attendus et devant être présents sur le DCC selon les pharmaciens (N=54)

**Figure 9** : Répartition des pharmaciens ayant trouvé au moins un patient après l'avoir recherché dans le DCC (N=41)

**Figure 10** : Capacité du DCC à informer le pharmacien sur la prise en charge des patients (N=41)

**Figure 11** : Difficultés auxquelles se heurtent les pharmaciens lors de la prise en charge des patients via le DCC (N=17)

**Figure 12** : Ensemble des missions réalisées par le pharmacien et permises par les données présentes sur le site d'Oncomip et le DCC (N=41)

**Figure 13** : Répartition des pharmaciens souhaitant faire remonter des informations dans le DCC (N=41)

**Figure 14** : Différentes informations devant être inscrites dans le DCC d'après les pharmaciens (N=14)

**Figure 15** : Professionnels de santé ayant déjà été contactés par les pharmaciens d'officine (N=9)

**Figure 16** : Questions concernant les patients à faire remonter dans le DCC d'après les pharmaciens (N=14)

**Figure 17** : Ensemble des données attendues par les pharmaciens d'officine et présentes dans le DCC (N=30)

**Figure 18** : Données non trouvées, mais utiles, dans le DCC par les pharmaciens (N=22)

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1 :** Liens entre les facteurs de risque modifiables et la survenue de cancers sélectionnés

**Tableau 2 :** Exemple de mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les agents anticancéreux oraux

**Tableau 3 :** Principaux inducteurs et inhibiteurs perturbant la pharmacocinétique des anticancéreux oraux

**Tableau 4 :** Gestion des prises des Ac monoclonaux et des ITK chez les sujets hémodialysés

**Tableau 5 :** Potentiel émétisant des différents anticancéreux

**Tableau 6 :** Différents mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des différentes classes thérapeutiques en cancérologie

**Tableau 7 :** Ensemble des mesures générales à réaliser en pratique afin de prévenir l'atteinte rénale sous anticancéreux

## **INTRODUCTION**

L'existence du cancer est connue d'aussi loin que remontent les connaissances sur l'Homme : les traces de cancer les plus anciennes ont été retrouvées sur des fragments de squelettes humains datant de la préhistoire. Ces connaissances ont fortement progressé au cours des siècles avec l'évolution des moyens techniques.

Le cancer figure parmi les principales causes de décès dans le monde. Depuis les années 2000 il existe un regain d'espoir quant à l'évolution de l'impact du cancer avec le traitement révolutionnaire per os : le Glivec®, thérapie ciblée spécifique d'une anomalie cancéreuse.

L'individualisation des traitements avec l'objectif in fine, «un cancer, un malade, un traitement», devient la règle pour de plus en plus de patients au vu de l'avancée des connaissances sur le cancer, son origine, son développement et ses différentes altérations. Cette individualisation des thérapies rend la prise en charge de plus en plus complexe et nécessite un accompagnement important des patients dans le suivi de leur traitement.

La place du pharmacien d'officine connaît un fort tournant dans le domaine de la cancérologie, avec l'évolution des thérapies ciblées, des traitements préventifs et des soins de support. Il est et sera de plus en plus impliqué dans la prise en charge des patients cancéreux, en raison de l'augmentation de l'incidence du cancer au cours de ces dernières années. Afin d'assurer une prise en charge de qualité et renforcer la confiance des patients, une coordination entre les établissements hospitaliers et le pharmacien d'officine s'impose. Ce lien doit permettre au professionnel libéral d'être suffisamment informé au sujet de ses patients.

Ce travail expose avant tout la complexité de la maladie dans sa globalité. De nos jours, celle-ci conduit nécessairement à l'instauration d'une coordination entre les acteurs de santé de l'hôpital et de la ville. C'est pourquoi, dans une première partie, nous ferons un rappel global de la cancérologie en abordant la physiopathologie, les divers outils assurant la prise en charge des patients, le principe d'individualisation des traitements pour conclure sur l'hétérogénéité des effets indésirables. Dans une deuxième partie sera abordée la question des réseaux de santé qui sont au cœur des échanges hôpital/ville mais également à l'origine de l'émergence du Dossier Communicant de Cancérologie (DCC). Enfin, nous terminerons avec les 2 enquêtes menées en Midi-Pyrénées auprès des pharmaciens d'officine qui visent à faire un état des lieux de la connaissance et de l'utilisation du DCC.

# **PARTIE 1 : Rappels en cancérologie**

## **I. Généralités**

### **A. Epidémiologie**

En cancérologie les indicateurs principaux sont l'incidence, la mortalité, la survie et la prévalence.

En 2012, dans le monde, 14 millions de nouveaux cas par an étaient recensés avec une forte augmentation prévisible dans les vingt prochaines années. Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans le monde, soit un décès sur 6 lié au cancer. Plus des deux tiers des décès liés au cancer surviennent dans les pays au niveau de revenu faible ou intermédiaire. Nous comptons plus de 8 millions de décès pour l'année 2012. [1]

Dans l'Union Européenne, en 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer était de l'ordre de 2 612 000. Quant à la mortalité elle était de l'ordre de 1.263 millions. [2]

En France, en 2015, nous estimons à environ 385 000 le nombre de nouveaux cas de cancer et la mortalité est de 150 000. Le cancer du sein chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme restent actuellement les plus fréquents. Il est à noter que la survie nette à 5 ans a augmenté entre le début des années 1990 et les années 2010. Outre les évolutions démographiques, force est de constater que l'extension du dépistage joue un rôle dans l'évolution de ces chiffres. [3]

La survie est très variable d'un cancer à un autre (par exemple chez l'homme, elle varie de 4% pour le mésothéliome pleural à 96% pour le testicule [3]), d'un pays à un autre (par exemple la présence de services de traitement dans les pays à faible revenu est de 30% alors que dans les pays à revenu élevé ces services sont présents dans plus de 90% de cas). [1]

Pour la région Midi Pyrénées, globalement le nombre de nouveaux cas est estimé à 16 000 par an alors que la mortalité est significativement inférieure à la moyenne nationale qui a augmenté ces 10 dernières années en rapport avec l'augmentation et le vieillissement de la population. [4]

### **B. Variabilité des facteurs de risque**

#### **1. Facteurs de Risque Modifiables**

Les liens entre les facteurs de risque modifiables et la survenue de cancers sont résumés dans le tableau 1. La survenue d'un cancer peut être évitée en limitant la consommation de tabac par exemple. En effet, facteur de risque connu depuis fort longtemps, le tabac est la première cause de cancer du poumon en particulier dans les pays à niveau de revenu élevé. Par ailleurs, l'ensemble des organes exposés directement à la fumée de cigarettes (larynx) ou indirectement via le passage systémique des particules sont à risque de cancer. Ce risque est d'autant plus augmenté que la quantité de cigarettes par jour et la durée de consommation dans une vie est importante. [5]

Depuis la fin des années 1980 [6], nous savons qu'il existe un lien entre la consommation d'alcool (principalement liée à son métabolite, l'aldéhyde) et la survenue de divers cancers tels que celui de la bouche, du pharynx, du larynx, du foie, de l'estomac ou encore du pancréas.

L'excès de tissus adipeux est un facteur de risque démontré par des essais randomisés. A contrario, des études montrent qu'à long terme les sujets ayant subi une chirurgie bariatrique voient leur risque de développer un cancer diminué. L'activité physique est un moyen de prévention à la fois primaire et tertiaire ayant un impact sur l'inflammation et l'immunité. [5]

Les facteurs environnementaux sont également des facteurs de risque évitables. Les rayonnements solaires, ultraviolets (UV) A et B altèrent l'ADN en empêchant les mécanismes de réparation de fonctionner correctement ce qui favorise le développement de lésions précancéreuses. Les UV C sont arrêtés par la couche d'ozone de la stratosphère. [7]

Les virus HPV 16 et 18 principalement responsables de cancer du col de l'utérus, du vagin, de la vulve et le virus HBV responsable de cirrhoses, voire de cancers hépatocellulaires qui touchent plus de 257 millions de personnes dans le monde sont 2 virus pour lesquels la vaccination permet d'éviter la transmission. [8]

	Body fatness	Physical activity	Dietary fat	Red / Processed meat	Fruits / Vegetables	Dietary fibre	Alcoholic drinks	Smoking
Mouth, pharynx, larynx					Convincing decreased risk		Convincing increased risk	Convincing increased risk
Oesophagus	Convincing increased risk			Probable increased risk	Convincing decreased risk	Limited-suggestive decreased risk	Convincing increased risk	Convincing increased risk
Lung		Limited-suggestive decreased risk		Probable increased risk	Convincing decreased risk			Convincing increased risk
Stomach				Probable increased risk	Convincing decreased risk			Convincing increased risk
Pancreas	Convincing increased risk			Probable increased risk			Probable increased risk	Convincing increased risk
Liver	Probable increased risk				Convincing decreased risk		Convincing increased risk	Convincing increased risk
Colorectum	Convincing increased risk	Limited-suggestive decreased risk		Convincing increased risk	Convincing decreased risk	Limited-suggestive decreased risk	Convincing increased risk	Convincing increased risk
Breast, prem.	Limited-suggestive decreased risk	Limited-suggestive decreased risk					Convincing increased risk	
Breast, postm.	Convincing increased risk	Convincing decreased risk	Probable increased risk				Convincing increased risk	
Endometrium	Convincing increased risk	Convincing decreased risk						
Prostate*	Convincing increased risk							

\*Only advanced, high-grade, and fatal prostate cancers, limited evidence for nonadvanced prostate cancers.

Limited-suggestive increased risk  
 Probable increased risk  
 Convincing increased risk  
 Limited-suggestive decreased risk  
 Probable decreased risk  
 Convincing decreased risk

Data from the WCRF<sup>74,77-79,90,93</sup> and Samet et al.<sup>12</sup>

Tableau 1 : Liens entre les facteurs de risque modifiables et la survenue de cancers sélectionnés [5]

## 2. Facteurs de Risque Non Modifiables

Parmi les facteurs de risque non modifiables, nous pouvons citer l'âge et le sexe. Par exemple, dans le cas du cancer du pancréas, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 71 ans. Rares sont les cas chez les sujets jeunes. Par ailleurs, ce cancer touche plus les hommes que les femmes. [9]

Ces facteurs de risque reposent également sur la susceptibilité génétique individuelle. Des études menées sur des échantillons féminins de carcinome mammaire canalaire montrent que les femmes d'origine africaine expriment moins de gènes associés au cancer du sein que les femmes d'origine caucasienne. [10]

Une autre étude suggère que les allèles du groupe sanguin ABO sont un déterminant génétique pour le cancer du pancréas. Bien que les mécanismes soient inconnus, il semblerait en effet que les sujets porteurs des allèles de groupe sanguin A et B aient un risque significativement supérieur de développer un cancer du pancréas que ceux du groupe O. [11]

Autre exemple, la présence de mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 – intervenant dans la réparation de l'ADN – prédisposent les femmes porteuses au syndrome seins-ovaires. Ces altérations font l'objet d'une transmission autosomique dominante. [12]

## **II. Définition du cancer**

### **A. Physiopathologie**

La cancérogénèse est un processus en plusieurs étapes complexes au cours desquelles la cellule développe des anomalies de la différenciation terminale, des anomalies du contrôle de la croissance, une résistance à la cytotoxicité et des anomalies de l'apoptose.

Les mutations de l'ADN des gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire peuvent être héritées ou acquises. En effet, ces étapes résultent soit de l'inactivation de gènes dits suppresseurs de tumeurs, soit de l'activation de proto-oncogènes en oncogènes via un virus ou une action chimique directe.

Suite à ces mutations, la multiplication des cellules se fait sans contrôle. L'angiogenèse est stimulée, les télomérases sont fortement exprimées, les cellules résistent à l'apoptose et il persiste des anomalies au niveau des facteurs de croissance, des récepteurs et de la cascade signalétique.

Le cancer est donc à la fois une maladie génétique où l'ADN est modifié avec transformation d'un phénotype normal à un phénotype tumoral via l'acquisition de propriétés cellulaires, mais également une maladie moléculaire de la signalisation cellulaire, ainsi qu'une maladie où l'homéostasie cellulaire et tissulaire subissent des modifications. [13]

A ce jour, nous distinguons 2 grands types de cancer :

- Les cancers « solides », touchant les tissus solides et les organes.
- Les tumeurs « liquides », appelées aussi cancer hématologique, touchant les cellules issues de la moelle osseuse.

### **B. Classification des tumeurs solides**

L'analyse anatomopathologique d'une tumeur solide nous renseigne sur le stade (extension de la tumeur) et le grade (aspect histologique).

Les tumeurs cancéreuses solides sont classées selon le système international TNM. Il permet de décrire la tumeur selon les critères suivant [13] :

- T : taille de la tumeur primitive
- N : ganglions lymphatiques régionaux envahis
- M : présence de métastases à distance

A ces critères sont ajoutés des chiffres permettant d'évaluer la présence, l'absence de la maladie et de sa gravité. Par exemple, pour un cancer du sein classé T1N0M0, cela signifie que la tumeur a une dimension inférieure à 2 cm, qu'il n'y a aucun envahissement ganglionnaire, ni métastases. Cette classification permet d'évaluer l'état de la tumeur, d'informer sur le pronostic et d'envisager la meilleure stratégie thérapeutique à mettre en place.

Le grade tumoral plus communément utilisé en France s'appuie sur le degré de différenciation tumorale, l'activité mitotique (quantité et qualité) et les anomalies cytonucléaires. Le grade est différent pour chaque tumeur. [14]

### **III. Outils thérapeutiques**

Les traitements anticancéreux visent à supprimer les cellules cancéreuses. L'objectif de ces traitements est d'assurer la guérison, de réduire les risques de récurrence, d'augmenter la durée de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

En cancérologie, il existe plusieurs approches de thérapie en fonction du stade d'évolution de la pathologie.

#### **A. Chirurgie**

La chirurgie est un traitement très localisé du cancer et a plusieurs indications. Elle peut intervenir dans le cadre de la confirmation d'un diagnostic (biopsie) ou bien d'un traitement curatif d'une tumeur solide.

La chirurgie est la seule méthode capable d'éradiquer les masses tumorales et de supprimer les masses peu vascularisées difficiles d'accès pour les chimiothérapies. En les réduisant de façon significative, la chirurgie permet de lutter contre la dissémination de cellules cancéreuses.

Cependant, la chirurgie impose un délai de cicatrisation s'accompagnant ainsi d'une libération de facteurs de croissance qui initie la réparation tissulaire. Or, les cellules tumorales proches d'une cicatrice ont une capacité de prolifération plus grande que des cellules tumorales éloignées de la cicatrice. Ceci nécessite donc de recourir très souvent à une chimiothérapie postopératoire immédiate. [15] [16]

La chirurgie peut être prophylactique comme par exemple dans la polyposse adénomateuse familiale asymptomatique.

Elle peut être curative, comme dans les cancers de l'estomac où la gastrectomie aboutit à une amélioration de survie à 5 ans et une réduction de la mortalité.

Enfin, la chirurgie palliative permet de supprimer les symptômes invalidants en particulier lorsque la tumeur exerce une compression sur les vaisseaux sanguins. [17]

#### **B. Radiothérapie**

La radiothérapie peut être envisagée aussi bien en soins curatifs que palliatifs permettant ainsi de soulager les patients. Le principe repose sur l'utilisation de radiations ionisantes sur

les tumeurs. Le rayonnement ionisant provoque la formation de radicaux libres, de diverses lésions cellulaires en particulier des acides nucléiques. Sous l'effet de ces rayonnements nous assistons donc à une modification de base : cassures simples ou doubles brins. Dès lors, les mécanismes de réparation sont déclenchés mais sont souvent inefficaces devant les dommages créés. Les rayonnements ionisants provoquent donc la mort cellulaire.

Cependant, ces radiations peuvent porter atteinte aux tissus périphériques sains exposant ces derniers à des effets secondaires : les membranes et muqueuses sont œdémateuses, douloureuses et ulcéreuses laissant place à des cicatrices. Par exemple, l'irradiation abdominale exposera à des vomissements et diarrhées nécessitant une prophylaxie en amont. [18]

## **C. Chimiothérapie**

### **1. Classification**

Ces traitements médicamenteux s'appuient sur les différentes caractéristiques de la cellule cancéreuse.

Il existe :

- La chimiothérapie curative dont l'objectif est de permettre la rémission complète du patient. En hématologie elle constitue la seule option et comprend une phase d'attaque dite « d'induction » et une phase « d'entretien ».
- La chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, complémentaire à un autre traitement. En effet dans les cancers solides, elle complète un acte chirurgical ou des séances de radiothérapie. Elle peut être administrée avant ou après l'acte radio-chirurgical.
- La chimiothérapie palliative, contrairement à la curative, ne permet pas la rémission mais améliore la qualité de vie et augmente l'espérance de vie du patient. [19]

### **2. Principe**

La difficulté des traitements réside dans l'origine de l'altération des cellules saines devenues cancéreuses les rendant ainsi sensibles aux traitements par rapport à une cellule saine. De ce fait, l'efficacité et les effets indésirables du traitement dépendront du degré de différenciation entre cellule saine et cellule cancéreuse. Par ailleurs, cette efficacité est aussi dépendante des phénotypes acquis par les cellules cancéreuses : toutes les cellules cancéreuses n'acquièrent pas le même phénotype, rendant ainsi la prise en charge plus complexe et exposant davantage aux effets indésirables. [19]

Il existe différents mécanismes d'actions des anticancéreux qui peuvent être centrés ou non sur l'ADN.

Parmi les agents ayant une action sur l'ADN nous retrouvons les antimétabolites (anti folates et analogues nucléosidiques), les inhibiteurs de topoisomérases 1 & 2, les agents alkylants et les poisons du fuseau.

Parmi les actions non centrées sur l'ADN, nous retrouvons les cytokines, les anticorps (Ac) monoclonaux ainsi que les traitements par hormonothérapie.

Par ailleurs, depuis les années 2000, une nouvelle stratégie thérapeutique a vu le jour : la thérapie ciblée. Elle consiste à étudier les anomalies moléculaires spécifiques de la cellule cancéreuse responsables de la pathologie afin de développer une molécule qui module cette anomalie. Nous parlons plus communément des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Les mécanismes d'action moléculaires sont pour la plupart relativement bien connus. Cependant, nous constatons des échecs thérapeutiques, des rechutes qui s'expliquent principalement par le développement aléatoire de résistances aux thérapies et donc d'une variabilité des réponses d'un patient à un autre.

### **3. Action sur l'ADN**

#### **a. Les agents alkylants**

Les agents alkylants furent les premiers agents non hormonaux à être utilisés pour traiter les cancers. Ils sont représentés par un très grand nombre de molécules : dérivés platine, moutarde à l'azote, dérivés nitroso-urées, triazènes.

Le cyclophosphamide est la moutarde à l'azote la plus couramment utilisée. Il s'agit d'une prodrogue qui nécessite d'être métabolisée par les cytochromes P450 hépatique pour être active. Les deux principaux métabolites sont la moutarde phosphoramidée, agent alkylant responsable de l'action cytotoxique et l'acroléine, agent inactif mais responsable d'effets indésirables comme les cystites hémorragiques compliquant la prise en charge des patients par le cyclophosphamide. L'augmentation de la diurèse et l'administration de mesna permettent de prévenir cet effet indésirable. En effet, le mesna se lie à la double liaison de l'acroléine éliminée dans les urines et dans un second temps, il inhibe la dégradation du métabolite hydroxy-4, intermédiaire avant la formation de l'acroléine, dans l'urine.

Parmi les agents alkylants, les dérivés « platines » sont aussi couramment utilisés pour traiter les cancers de la vessie, de la tête, du cou, du poumon, de l'ovaire et du testicule. Actuellement 3 agents sont couramment utilisés : le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine administrés par voie intraveineuse.

Les agents alkylants interagissent de la même façon avec l'ADN. En effet, une fois dans la cellule ils sont hydrolysés et deviennent fortement réactifs avec des structures nucléophiles parmi lesquelles les atomes d'azote des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Des liaisons covalentes sous forme de ponts inter- ou intra-caténares se forment alors entre les bases de l'ADN et les dérivés platine formant des adduits. Il en découle une cellule avec un ADN altéré – structure de la double hélice anormale – et donc une altération du transfert d'information entre ADN et ARN. [20]

Des cellules malignes développent des résistances au cisplatine provoquant des échecs thérapeutiques et des rechutes. Par exemple, ces cellules absorbent moins, éliminent et dégradent davantage le cisplatine. Nous observons une faible expression des transporteurs de cuivre permettant le passage membranaire plasmique du cisplatine.

Ces cellules développent aussi des systèmes de réparation des adduits formés qui sont donc diminués.

Ensuite, nous pouvons assister à une diminution de la mort par apoptose ainsi qu'une modification génétique et épigénétique. En effet, il a été observé dans les lignées cellulaires

cancéreuses la présence de la protéine p53 de type sauvage. Elle assure le contrôle de la réponse cellulaire face au stress ou aux lésions causés à l'ADN. Elle contribue à une réponse positive aux traitements. Or, une modification du gène de p53 conduisant à son inactivation confère un nouveau phénotype néoplasique aux cellules responsable d'une résistance aux traitements. [21] [22]

Parmi les modifications épigénétiques provoquées par les dérivés platines, nous pouvons citer la méthylation de l'ADN qui affecte sa sensibilité aux agents anticancéreux en induisant une modification de l'expression des gènes impliqués dans la réponse aux traitements.

Les modifications des histones qui assurent le maintien de la structure et le fonctionnement de la chromatine peuvent engendrer des résistances. En effet, il a été observé chez les patients surexprimant l'acétyl-transférase et donc une surexpression d'histones acétylées une résistance au cisplatine.

La résistance peut également être liée à la réduction de l'endocytose responsable d'une réduction d'afflux du cisplatine dans la cellule. [23]

La résistance au cisplatine est donc multifactorielle et complexe. Ceci rend difficile le blocage d'un seul mécanisme de résistance et implique donc la mise en place d'une polychimiothérapie.

Les dérivés nitroso-urées sont issus du méthylnitrosourée qui est dégradé spontanément sous forme de 2 radicaux alkylants. Ces 2 intermédiaires réactifs sont responsables de l'alkylation des brins de l'ADN et donc de ses dommages. Les dérivés nitroso-urées sont métabolisés par le foie et sont lipophiles. Ils ont donc la capacité de passer à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et sont utilisés essentiellement pour traiter les tumeurs du système nerveux central (gliomes, glioblastome). Ils sont responsables d'une toxicité médullaire cumulative : les doses administrées doivent être réévaluées selon la numération formule sanguine (NFS). [24] Des résistances aux dérivés nitroso-urées existent aussi telle que l'augmentation du glutathion intracellulaire. [25]

### **b. Les antimétabolites**

Les antimétabolites interfèrent avec les étapes de la synthèse de l'ADN ou de l'ARN par inhibition d'une des enzymes impliquées dans leur synthèse ou par l'inhibition d'une réaction enzymatique ou encore par intégration d'un composé de structure analogue des bases puriques et pyrimidiques.

- **Antifolates**

Parmi les antimétabolites nous retrouvons les antifolates, en particulier le méthotrexate (MTX), fortement utilisé en hématologie, dans les tumeurs du sein, de la vessie, cérébrales et les sarcomes. Ils agissent en inhibant la Dihydrofolate Réductase (DHFR) et en réduisant la quantité de tétrahydrofolate qui est responsable d'une inhibition de la synthèse des bases puriques et donc de celle de l'ADN. Le MTX peut être administré per os, par voie intraveineuse ou intrathécale selon les types de tumeurs. Cependant, des résistances ont été mises en évidence rendant inefficace le MTX dans certains cas : diminution de son entrée ou augmentation de son efflux dans les cellules, diminution de son activation par polyglutamylation, inactivation par hydrolyse ou encore mutation ou amplification de la DHFR.

Afin de pallier au développement de ces mécanismes, de nouvelles molécules ont été développées comme le raltitrexed qui agit sur la Thymidylate Synthétase (TS) ou le pémétrexed qui agit sur plusieurs cibles, « multi-targeted antifolate », dont la TS et la DHFR. [26]

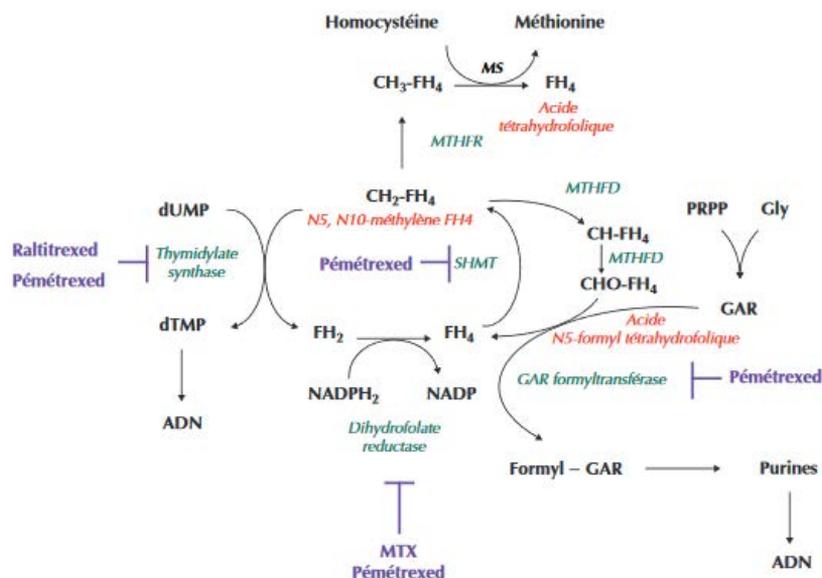


Figure 1 : La voie des folates [26]

- **Bases Puriques**

Les analogues des purines sont essentiellement utilisés dans les cancers du sang. La 6-mercaptopurine (6-MP), la 6-thioguanine (6-TGN) et l'azathioprine sont les principales molécules utilisées. Elles agissent sur la phase S du cycle cellulaire en entrant en compétition avec les bases puriques endogènes lorsque l'ADN est synthétisé. L'ADN et l'ARN sont alors anormaux.

La 6-MP, analogue de l'hypoxanthine, est une prodrogue métabolisée par 3 voies métaboliques principales : la TPMT, l'HGPRT, et la XO. Actuellement, 22 variants de la TPMT ont été identifiés.

La forme sauvage la plus fréquente, expose les patients à une méthylation « rapide » puisque l'activité enzymatique est élevée.

Les autres formes mutées chez les sujets hétérozygotes ou homozygotes ont une activité diminuée et sont répertoriées comme « méthyleurs intermédiaires » voire « méthyleurs lents » (très rare). De plus, une activité de la TPMT basse peut être responsable d'effets indésirables sévères dont la myélosuppression puisque le métabolisme de la 6-MP est diminué et que la concentration en 6-TGN, métabolite cytotoxique, augmente. Un génotypage est donc recommandé avant l'utilisation de cette molécule afin d'adapter les doses administrées.

La résistance au 6-MP peut être liée à une augmentation de la déphosphorylation ou une augmentation de son métabolisme ainsi qu'une diminution de l'HGPRT. [27]

L'azathioprine est métabolisée en 6-MP et en dérivés nitro-imidazolés conduisant à des réactions radicalaires et donc à l'altération de l'ADN. De plus, ces dérivés nitro-imidazolés ont un rôle immunosuppresseur. C'est pourquoi, l'azathioprine est aussi indiquée dans la prévention du rejet dans les greffes d'organes.

Le dosage de l'activité de la TPMT érythrocytaire permet d'évaluer l'activité enzymatique des patients, basse, intermédiaire ou haute afin de prévenir les effets secondaires. De plus, il existe une variabilité ethnique. Les populations noires ont une activité enzymatique plus faible que les populations blanches. [27]

Les métabolites de la 6-TGN perturbent plus fortement la structure de l'ADN que la 6-TGN elle-même. [26]

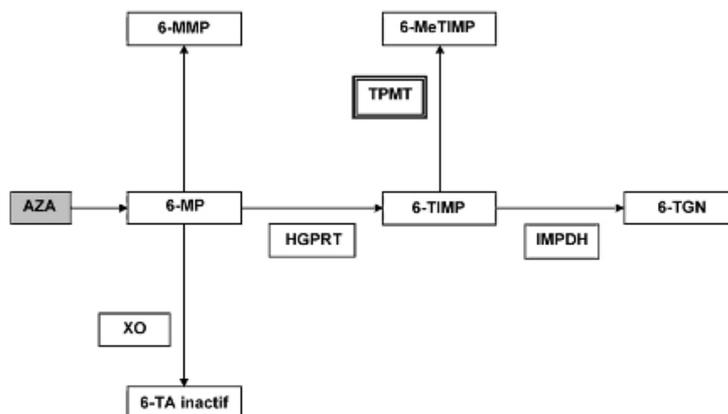


Figure 2 : Métabolisme des dérivés puriques [27]

- **Bases pyrimidiques**

Les analogues pyrimidiques sont représentés principalement par le 5-Fluoro-Uracile (5-FU). Cette molécule connue depuis plus de 50 ans est utilisée dans plus de la moitié des thérapies anticancéreuses. Suite à son métabolisme, il se lie à la TS empêchant la transformation de l'uracile en thymine et donc la synthèse de l'ADN. D'autre part, il subit une phosphorylation. Il est triphosphaté en FUTP qui s'incorpore à la place de l'uracile dans l'ARN ce qui induit une production de protéines anormales, des enzymes inefficaces...

Cependant, de nombreux mécanismes de résistances au 5-FU ont été décrits :

- Augmentation de l'expression génique de la TS responsable d'une augmentation de la synthèse de l'ADN dans la cellule tumorale.
- Diminution de l'affinité entre la TS et le 5-FdUMP.
- Augmentation des voies de secours indépendantes de la TS afin d'assurer la synthèse de l'ADN dans les cellules tumorales.
- Mutation de la protéine p53, comme pour les dérivés platine, permet la poursuite du cycle cellulaire malgré les anomalies présentées par l'ADN. [28]

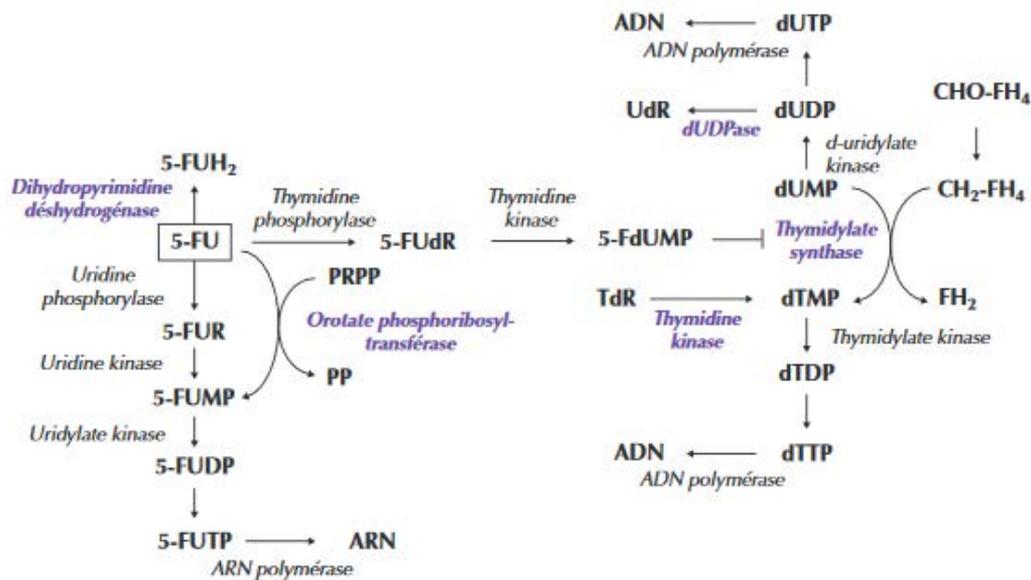


Figure 3 : Voies d'activation et de détoxication du 5-FU [26]

La capécitabine, prodrogue du 5-FU administrée per os, présente le même mécanisme d'action. Cette molécule est retrouvée dans de nombreux protocoles.

La cytarabine, analogue de la cytosine, inhibe l'ADN polymérase après avoir été triphosphatée (ara-CTP) et empêche la transformation de la cytidine en désoxycytidine. Cependant des résistances ont été développées par les cellules malignes :

- Modification de l'affinité entre l'ADN polymérase et l'ara-CTP.
- Modification des taux d'enzymes responsables de la dégradation de la cytarabine ou d'ara-CTP.
- Augmentation intracellulaire de la quantité de la dCTP qui rentre en compétition avec l'ara-CTP.

La gemcitabine, prodrogue, possède 2 actions principales : inhiber la synthèse de l'ADN et des désoxyribonucléides. Ses métabolites sont actifs et s'incorporent dans l'ADN provoquant une diminution de sa synthèse. Alors qu'elle présente une structure et des mécanismes d'action similaires à ceux de la cytarabine, elle se différencie par sa capacité à provoquer une inhibition prolongée de la synthèse de l'ADN. Les métabolites actifs sont issus, entre autres, de l'action de la désoxycytidine kinase dont le déficit témoigne d'une résistance à la gemcitabine. [26] Une étude menée sur des lignées cellulaires de pancréas révèle que l'activité ERK1/2 (protéines kinases) protège les cellules cancéreuses du pancréas contre la gemcitabine. Leur expression est significativement augmentée dans les cellules résistantes. [29] D'autres études menées sur des cellules cancéreuses du pancréas mettent en évidence d'autres mécanismes de résistance à la gemcitabine. En effet, la surexpression de la protéine TM4SF1 à la surface des cellules cancéreuses accroît la résistance à la gemcitabine. [30]

### **c. Inhibiteurs des topoisomérases : les cytotoxiques intercalants**

#### **• Inhibiteurs de la topoisomérase I**

Le topotécan et l'irinotécan sont des inhibiteurs sélectifs de la topoisomérase I qui sont responsables d'une cassure simple brin de l'ADN. [31]

Des mécanismes de résistances ont été développés par les cellules tumorales. Celles-ci peuvent être liées à l'enzyme elle-même : mutations, baisse du niveau d'expression de la topoisomérase I, modifications post-transcriptionnelles, liaison avec d'autres protéines, dysfonctionnements des points de contrôle des phases G1/S et G2/M du cycle cellulaire. Le polymorphisme des protéines de transport, responsables de l'élimination cellulaire de l'irinotécan et du topotécan, peut modifier leur élimination cellulaire et donc modifier les paramètres pharmacocinétiques.

L'irinotécan, contrairement au topotécan, est métabolisé par l'UGT1A1. Or, il existe un polymorphisme génétique de cette enzyme exposant les sujets chez qui l'expression est faible à une forte augmentation des effets indésirables, en particulier gastrointestinaux et hématologiques. Cela suggère une recherche en amont du polymorphisme de ce gène afin d'adapter les doses chez les patients. [32]

#### **• Inhibiteurs de la topoisomérase II**

##### **Les anthracyclines**

Les anthracyclines, les « antibiotiques anticancéreux », empêchent la transcription de l'ADN en s'insérant entre 2 paires de bases consécutives le rendant non fonctionnel. Par ailleurs, ces molécules sont aussi responsables de la production de radicaux libres dans les cellules saines et cancéreuses. En inhibant la topoisomérase II, elles provoquent des cassures mono et bicaténares de l'ADN ce qui altère sa réplication et sa transcription. [31]

Parmi les mécanismes de résistances étudiés, nous observons une altération des mécanismes de transports membranaires médiés principalement par la P-gp. Le haut niveau d'expression de la P-gp est lié à un mauvais pronostic de réponse au traitement. Nous pouvons également observer une surexpression de BCRP dont l'anthracycline est le substrat. De même, une surexpression des transporteurs transmembranaires MRP, responsables de l'efflux de la molécule, est impliquée dans la résistance des cellules cancéreuses à l'anthracycline. [33]

##### **L'étoposide, VP16**

D'origine naturelle, *Podophyllum peltatum*, l'étoposide en inhibant la topoisomérase II, bloque la synthèse de l'ADN en phase S du cycle cellulaire. Il est indiqué principalement dans les cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens en première intention.

Une étude récente, menée sur des lignées de cellules ovariennes cancéreuses, montre une résistance de ces cellules au VP16. Elle porte sur la forte expression de la protéine LRIG1 par les cellules non cancéreuses. A contrario, les cellules résistantes au VP16 expriment très peu cette protéine. De même qu'il a été démontré que l'expression de la protéine par les cellules cancéreuses ayant acquis une résistance au VP16 est d'autant plus diminuée que la concentration en étoposide augmente. Bien que les mécanismes de résistances au VP16 ne soient pas totalement élucidés actuellement, cette étude montre que la protéine LRIG1 joue un

rôle dans la prolifération des cellules cancéreuses de l'ovaire. L'apoptose des cellules tumorales peut être favorisée en réduisant significativement l'expression de la protéine LRIG1 dans le cas des cancers de l'ovaire afin de les rendre plus sensibles au VP16. [34]

### **La bléomycine**

La bléomycine, antibiotique extrait de *Streptomyces verticillus*, cause des cassures simple ou double brin de l'ADN préformé. Elle forme un complexe avec le fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ) en présence d'oxygène qui libère des radicaux libres responsables de l'altération de l'ADN. Elle est principalement indiquée dans les cancers ORL, de la peau, de la vessie, des testicules, les lymphomes et les carcinomes épidermoïdes.

La bléomycine est inactivée par l'action d'une hydrolase (BLMH) absente de certains tissus, cutané et pulmonaire, les exposant à une forte toxicité. Cependant, elle est l'un des rares agents cytotoxiques dépourvus de myélotoxicité.

Les cellules cancéreuses développent des résistances à la bléomycine. Actuellement, des hypothèses concernant ces mécanismes sont émises : modification de l'absorption et de l'efflux de la bléomycine, réparation des dommages de l'ADN induit par la bléomycine, augmentation de l'inactivation de la bléomycine, augmentation du niveau antioxydant et un excès de la BLMH. Une étude menée sur des lignées cellulaires exposées à de fortes doses de bléomycine montre que ces dernières deviennent résistantes. En effet, nous observons des réductions des dommages de l'ADN, du nombre de cellules stoppées en phase G2/M de la mitose ainsi que du nombre de cellules en apoptose. [35]

#### **d. Les poisons du fuseau**

Les poisons du fuseau agissent au cours de la mitose sur le microtubule lors de la migration des chromosomes le long des tubules du fuseau, empêchant la cellule de se diviser. Ces molécules sont caustiques au point d'injection. L'extravasation est donc un risque d'effet indésirable à prendre en compte et à prévenir.

- **Taxanes**

Les dérivés taxanes les plus utilisés sont le docétaxel et le paclitaxel, principalement dans le traitement des cancers du sein. Ils se fixent aux microtubules et empêchent la dépolymérisation de la tubuline.

Suite à une longue exposition aux taxanes à faible concentration, il a été observé une modification de l'expression de la bêta tubuline entraînant une résistance des cellules. [33]

D'autres moyens de résistances sont développés par les cellules cancéreuses. Parmi les mécanismes connus nous pouvons citer l'altération de la dynamique des microtubules, les mutations ponctuelles de la bêta tubuline, des modifications de la composition des alpha tubulines, des modifications post-transcriptionnelles des tubulines donc des structures, des modifications de l'expression – souvent aberrante – des protéines qui régulent les tubulines et les microtubules ou encore les altérations des voies de signalisation des protéines du checkpoint de la mitose et des dysrégulations de l'apoptose. [36]

Les protéines transmembranaires, en particulier celles appartenant à la famille ABC, sont aussi impliquées dans ces résistances. Les niveaux d'expression de l'ARNm des gènes MDR1 et

MDR3 sont augmentés dans les cellules résistantes au paclitaxel mais aussi à la vincristine. De plus, il existe une forte corrélation entre l'expression de MDR3 et la résistance au paclitaxel. Le MDR3 a donc un rôle important dans le développement des résistances. [37]

Les résistances au docétaxel peuvent être mises en évidence dans le cancer de la prostate. En effet, nous constatons une augmentation d'efflux du docétaxel liée à une augmentation de l'expression d'une protéine ABC, la P-gp. On peut aussi observer une augmentation du métabolisme cellulaire de détoxification du docétaxel comme la glutathione-S-transférase, la diminution du pH et le manque d'oxygène dans l'environnement cellulaire. [38]

- **Alcaloïdes de la Pervenche**

La vincristine et la vinblastine sont les dérivés alcaloïdes les plus utilisés, principalement en hématologie. Ils bloquent la formation du fuseau chromatique permettant la séparation des chromosomes lors de la mitose. En se fixant sur la bêta tubuline ils empêchent sa polymérisation avec l'alpha tubuline en microtubules.

Néanmoins, des résistances aux alcaloïdes de la pervenche ont pu être mises en évidence. Par exemple, l'augmentation de la transcription des transporteurs transmembranaires, MDR1 et MDR3 comme vu précédemment, est l'une des méthodes que les cellules cancéreuses développent afin de résister à la vincristine. [37] Une autre étude menée cette fois sur des lignées cellulaires de sarcome humain révèle aussi une forte activation du gène MDR1 par les cellules résistantes à la vinblastine. Des modifications de l'expression de l'isotype bêta tubuline sont impliquées dans les mécanismes de résistances des cellules aux alcaloïdes de la pervenche. [39]

#### **4. Action non centrée sur l'ADN**

##### **a. L'immunothérapie**

Au-delà de l'altération de gènes, les cellules cancéreuses échappent aussi au système immunitaire. La réponse immunitaire est initiée par la présentation des antigènes (Ag) tumoraux qui ne seront finalement que le reflet de l'acquisition de mutations, de réactivation de gènes embryonnaires lors de la cancérogénèse ou de la surexpression anormale de gènes.

L'immunothérapie est une approche relativement récente. En effet, c'est en découvrant comment la cellule cancéreuse échappe à ce système que des thérapies adaptées aux dysfonctionnements cellulaires ont pu être développées. Tout a commencé par l'immunosurveillance au cours du XIX<sup>ème</sup> siècle, puis au fur et à mesure que les moyens technologiques ont été déployés, se sont développées l'immunothérapie passive et active. L'immunothérapie passive consiste à utiliser des réactifs immunologiques apportés *ex vivo*. Produites par le système immunitaire, les cytokines – en particulier les interférons (IFN) et les interleukines (IL) – sont capables de stimuler l'immunité contre les cellules cancéreuses. Elles ont également une action sur d'autres cellules et sont donc responsables d'effets secondaires.

Depuis la fin des années 1990, nous assistons au développement des Ac monoclonaux qui ciblent les Ag exprimés à la surface des cellules ou les récepteurs tyrosines kinases, les facteurs de croissance ou ceux qui contrôlent la néo-angiogenèse. [40]

L'immunothérapie active s'est développée dans un second temps et a pour objectif de stimuler la production d'Ac. En effet, les checkpoints immunologiques sont des protéines exprimées à la surface des lymphocytes T (LT) qui assurent le maintien de la tolérance du soi et la modulation de la réponse immunitaire physiologique. Ce sont des modulateurs de l'activation lymphocytaire. Ces checkpoints infiltrent les cancers. L'objectif thérapeutique est d'induire une réponse immunitaire antitumorale en développant des Ac capables de bloquer ou de moduler les interactions entre ces checkpoints et leur ligand. Le blocage des checkpoints immunologiques favorise alors l'activation des LT qui jouent leur rôle dans la réponse immunitaire contre la cellule cancéreuse. [41]

Au milieu des années 1980 P. Golstein identifie une protéine, CTLA-4, exprimée à la surface des LT activés, qui, après s'être liée à son ligand bloque l'activation lymphocytaire. De ce fait, un Ac anti-CTLA-4 empêche cette liaison, laissant libre les LT au sein de la tumeur et permettant le rejet du cancer. [42] [43] Le CTLA-4 inhibe les lymphocytes cytotoxiques et helpers et favorise l'activité immunosuppressive des T régulateurs. Son expression dépend du degré d'affinité entre les LT et leur ligand. Plus l'affinité est grande plus le CTLA-4 sera exprimé. Actuellement l'ipilimumab cible le CTLA-4. Il est indiqué dans le traitement des mélanomes.

PD-1 est aussi un récepteur de la famille des checkpoints présent à la surface des LT, LB, NK. Il a pour fonction de réguler les réponses inflammatoires des tissus liées aux cellules T effectrices ayant reconnu les Ag dans les tissus. L'expression de PD-1 est augmentée par l'activation des cellules T alors que les signaux inflammatoires tissulaires augmentent l'expression du ligand de PD-1. Ces activations provoquent donc une diminution de l'activation des LT et par conséquent, limitent une réponse immunitaire excessive. Les anti-PD-1 sont le nivolumab, le pembrolizumab indiqués dans le traitement de nombreuses tumeurs solides, en particulier les mélanomes métastatiques, les cancers bronchiques non à petites cellules et les cancers du rein métastatiques. [43]

- **Anticorps monoclonaux**

Les Ac produits naturellement par le système immunitaire ont pour fonction de cibler un agent étranger à l'organisme. De ce fait, en cancérologie, les Ac ont pour fonction de repérer les cellules tumorales mais aussi de bloquer leur prolifération. C'est le cas du trastuzumab qui cible les protéines HER2 exprimées à la surface des cellules tumorales dans les cancers du sein par exemple. Par la suite, ont été développés des Ac qui ciblent le facteur de croissance épidermique, EGF, comme le cetuximab et le panitumumab indiqués principalement dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. L'autre indication de ces Ac est le cancer colorectal métastatique en l'absence de mutations du gène KRAS. Les mutations du gène KRAS, proto-oncogène, sont reconnues comme responsables de résistances aux Ac anti-EGF. Des modifications du récepteur de l'EGF (diminution du nombre de copies de gènes) ainsi que de ses ligands (diminution de leur expression) peuvent expliquer l'absence de réponse à ces thérapies. Des mutations des effecteurs en aval du réseau de signalisation d'EGFR peuvent aussi être responsables de résistances, comme c'est le cas de la mutation de BRAF V600E ou encore des altérations moléculaires de la voie PIK3CA/PTEN (perte d'expression de PTEN et activation de PIK3CA). [44]

D'autres Ac ciblent d'autres facteurs de croissances : celui de l'endothélium vasculaire, le VEGF. Le bévacicumab, Ac le plus couramment utilisé, est indiqué dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), les cancers du rein, du sein, colorectaux métastasés entre autres. Le VEGF augmente aussi l'expression du NO responsable de vasodilatation. Les antagonistes des récepteurs au VEGF empêchent donc la formation de nouveaux vaisseaux indispensables au développement des tumeurs mais agissent aussi sur les vaisseaux tumoraux et sur la structure vasculaire. [45] Les résistances aux anti-VEGF sont liées entre autres à l'augmentation de l'hypoxie tumorale, de l'augmentation de l'expression des facteurs de croissance du VEGF, de l'activation d'autres voies de la néo-angiogenèse et de l'inhibition du récepteur au VEGF. [46]

Le développement des Ac permet aussi de véhiculer des thérapies.

Le couple trastuzumab/T-DM1 permet d'agir sur les protéines HER2 mais aussi de délivrer la chimiothérapie directement à l'intérieur de la cellule cancéreuse permettant ainsi d'éviter les effets secondaires. [47]

Cependant, attention car certains patients voient leur pronostic s'effondrer sous immunothérapie.

- **Modificateurs de la réponse biologique**

Par modificateurs de la réponse biologique nous entendons cytokines. Ce sont des messagers moléculaires – produits par les cellules de la lignée blanche – qui permettent aux cellules du système immunitaire de communiquer entre elles afin de produire une réponse coordonnée et adaptée à un Ag. Leur administration se fait par voie systémique comme pour les Ac : intraveineuse pour les IL et sous-cutanée ou intra-musculaire pour les IFN.

Les cytokines les plus couramment rencontrées en immunothérapie sont les IFN et IL.

Les IFN ont à la fois une activité anti-virale, anti-mitotique et immuno-modulatrice. En cancérologie l'IFN alpha est utilisé comme traitement adjuvant dans les mélanomes de stade II, III mais également dans les leucémies en particulier la leucémie myéloïde chronique (LMC). A faible dose l'IFN alpha augmente l'activité cytotoxique des LT.

Parmi les IL utilisées en thérapie cancéreuse, les IL-2 sont indiquées dans les mélanomes avec métastases et les carcinomes rénaux. Les IL-2 interagissent avec ces récepteurs en induisant la prolifération et la différenciation des LT en LT-helper et LT-cytotoxique. Elles induisent aussi la prolifération des LB, stimulent l'activité des macrophages et sont responsables de l'augmentation de la toxicité des cellules NK. L'IL-2 est également inductrice de l'IFN alpha. [48]

- **Vaccinothérapie**

Actuellement, il existe 2 types de vaccins : les vaccins prophylactiques et les vaccins thérapeutiques. L'objectif de la vaccination anticancéreuse est d'empêcher la croissance tumorale et de lutter contre les récurrences grâce à la mémoire immunitaire.

Pour le moment, l'approche prophylactique est possible dès lors que l'origine cancéreuse est virale. C'est le cas pour 2 cancers. Les cancers du col de l'utérus liés au papillomavirus ainsi que certains cancers du foie liés à une infection par HBV.

La vaccination anticancéreuse thérapeutique consiste à induire une réponse immunitaire et à empêcher la croissance tumorale afin de lutter contre les récurrences grâce à la mémoire immunitaire. Pour cela, il faut que l'activation du système immunitaire puisse reconnaître les cellules tumorales comme étant des intrus mais aussi un danger. Le principe repose sur la production d'Ac via les LB ou l'activation des LT réagissant uniquement avec les cellules tumorales.

Aux Etats-Unis, la FDA a autorisé la mise sur le marché de Sipuleucel-T®, vaccin indiqué dans le traitement de certains cancers métastatiques de la prostate hormono-dépendants et hormono-indépendants, qui permet d'améliorer la survie des patients. L'injection de cellules dendritiques « boostées » ciblent l'Ag spécifique de la prostate, le PSA. Le schéma d'administration est de 3 injections sur 1 mois.

Actuellement de nombreuses stratégies sont à l'essai. Les vaccins ne doivent être envisagés que si les cellules tumorales diffèrent des cellules saines de l'organisme et si le système immunitaire du malade est suffisamment réactif. [49] [47]

### **b. Inhibiteurs de Protéines Kinases**

La thérapie ciblée a vu le jour au milieu des années 1990. Ce sont de nouvelles petites molécules capables de traverser la membrane plasmique qui ciblent spécifiquement les caractéristiques de la cellule cancéreuse :

- Une protéine.
- Un mécanisme d'action.

En effet, les protéines kinases catalysent le transfert de la fonction phosphate aux protéines via l'ATP ayant un rôle dans le processus de transduction du signal. Ces signaux sont générés par l'activation de facteurs de croissance, de récepteurs membranaires ou des oncogènes. La thérapie ciblée engendre moins d'effets secondaires en agissant spécifiquement sur la cellule cancéreuse par rapport aux agents qui ciblent l'ADN. [50]

Le premier médicament qui a été développé est le glivec®, l'imatinib, dans la LMC et les tumeurs stromales (GIST) ayant une mutation de KIT. Il a été démontré 2 anomalies chez ces patients. La première correspond à la translocation entre les chromosomes 9 et 22 conduisant à une « réduction » du chromosome 22, le chromosome Philadelphie. La deuxième, découverte plus récemment, porte sur le gène BCR-ABL qui code pour une oncoprotéine ayant une activité tyrosine kinase dont la phosphorylation est responsable de l'effet mitogène. D'autres molécules ont été développées afin de pallier aux résistances à l'imatinib, comme le nilotinib, le dasatinib, le bosutinib ou le ponatinib.

Par la suite, d'autres inhibiteurs ont été développés ciblant d'autres anomalies et ayant d'autres indications. C'est le cas des tyrosines kinases liées au VEGFR comme le sunitinib, l'axitinib, le sorafénib ou le pazopanib indiqués principalement dans le cancer du rein. Les tyrosines kinases liées à l'EGFR sont aussi la cible d'autres molécules comme l'erlotinib ou le géfitinib indiqués dans les CBNPC chez les patients présentant une mutation activatrice d'EGFR.

Le cabozantinib et le crizotinib ciblent le récepteur MET ayant une activité tyrosine kinase. Or, une dérégulation provoquant une activation aberrante de ce récepteur s'accompagne de

cancers (hépatiques, gastriques...). Dans de nombreux cas, cette activation aberrante est observée lors de rechute, suite à un traitement ou à des conditions de stress liées à l'environnement.

Par ailleurs, les tyrosines kinases ne sont pas les seules cibles ayant fait l'objet du développement de nouvelles molécules. Des mutations du gène BRAF de la sérine-thréonine kinase BRAF provoquent une prolifération cellulaire même en l'absence de facteurs de croissance. Le vémurafénib cible cette mutation, BRAF V600, afin de traiter le mélanome non résecable ou métastatique.

Cependant, la thérapie ciblée a ses limites : les cellules cancéreuses n'acquièrent pas une seule anomalie mais plusieurs. Or, ces nouvelles molécules agissent sur une cible spécifique. Ainsi, la prise en charge des patients nécessite de combiner plusieurs approches thérapeutiques. Par ailleurs, bien que ces thérapies soient généralement mieux tolérées que la chimiothérapie classique, de nombreux effets secondaires ont été décrits. Ceci était prévisible puisque les inhibiteurs des protéines kinases agissent sur la même cible exprimée par plusieurs types cellulaires. De plus, l'exposition prolongée aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) favorise l'émergence de résistances, nécessitant un switch de molécule. C'est notamment le cas des anti-BRAF V600.

Afin d'échapper aux résistances telles que l'amplification génique responsable d'une augmentation de protéines actives, les modifications structurales des sites catalytiques des protéines kinases, les altérations géniques en amont des voies ciblées ou encore l'activation des voies de signalisations alternes, il semblerait que combiner les thérapies ciblées permette d'assurer la survie des patients chez qui ces résistances émergent (anti-BRAF, anti-MEK, anti-PI3K/Akt/mTOR). [51]

L'émergence de ces résistances est principalement liée à la plasticité et à l'adaptabilité des cellules tumorales qui utilisent des voies de signalisation parallèles par rapport à l'inhibition initiale. Les thérapies combinatoires sont ainsi très prometteuses. Dans de nombreux cas nous observons que l'inhibition de MET permet de pallier aux résistances de l'anti-HER2 par exemple. En effet, il a été démontré que les lignées cellulaires présentant une surexpression de HER2 ont une meilleure sensibilité au trastuzumab lorsque ce dernier est donné en même temps qu'un anti-MET et si les cellules sont résistantes à l'anti-HER2, elles continuent de proliférer via l'activation de MET. Des essais cliniques dans lesquels sont administrés aux patientes un anti-HER2 et un anti-MET sont réalisés actuellement. L'inhibition de MET permet de pallier à d'autres résistances telles que les thérapies ciblant l'EGFR comme c'est le cas dans les CBNPC où l'amplification de MET est responsable de la résistance aux anti-EGFR. [52]

### **c. Hormonothérapie**

Les hormones sont des substances produites physiologiquement par les glandes endocrines. Elles circulent dans le sang et sont reconnues par des récepteurs. Dans les cancers hormonodépendants, la prolifération non contrôlée des cellules est liée à leur stimulation par les hormones. Les organes les plus souvent touchés sont les seins, la prostate ou la thyroïde.

L'hormonothérapie consiste donc à empêcher la prolifération des cellules cancéreuses soit en agissant directement sur les récepteurs sur lesquels les hormones agissent soit en empêchant la production des hormones. [53]

- **Cancer de la prostate**

Le traitement du cancer de la prostate dépend de son stade, localisé ou avancé, mais aussi de l'espérance de vie du patient.

Dans le cas d'un cancer localisé, l'hormonothérapie peut être utilisée comme traitement néoadjuvant afin de limiter l'envahissement ganglionnaire ou bien comme traitement adjuvant pour lutter contre la récurrence biologique avec un anti-androgène et/ou un agoniste de la LH-RH. Aussi, l'utilisation d'analogues de la LH-RH néoadjuvante associée à la radiothérapie permet d'assurer une meilleure survie par rapport à la radiothérapie seule, en particulier chez les patients ayant une espérance de vie supérieure à 5 ans et présentant une tumeur de faible agressivité.

Dans le cas où le cancer est à un stade avancé, l'hormonothérapie repose sur plusieurs modalités : soit le sujet subit une ablation des testicules provoquant une suppression définitive de la production d'androgène par les testicules soit une castration chimique via l'utilisation d'analogues de LH-RH qui est réversible. Par ailleurs, afin d'éviter une élévation trop importante de la testostéronémie en début de traitement et les complications qui en résultent, l'administration d'analogues de la LH-RH se fait de façon concomitante avec un anti-androgène. La castration chimique peut également être réalisée par administration d'un antagoniste de la LH-RH ne provoquant pas de *flare up* comme c'est le cas avec les analogues de la LH-RH. Parmi les anti-androgènes utilisés, certains peuvent être stéroïdiens, comme l'acétate de cyprotérone agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et en périphérie, ou non stéroïdiens, comme le bicalutamide et le flutamide, n'agissant qu'en périphérie. Il a été observé que les effets secondaires de type gynécomastie ou bouffées de chaleurs étaient moins importants par castration chimique que par castration chirurgicale.

Depuis peu, de nouvelles molécules ont été développées : l'acétate d'abiraterone qui inhibe de façon irréversible et spécifique la synthèse d'androgène et le MDV 3100, antagoniste des récepteurs aux androgènes qui empêche la translocation du complexe androgène/récepteur aux androgènes. [54]

- **Cancer du sein**

Dans 2 cas sur 3, les cancers du sein sont hormonodépendants. De même que pour le cancer de la prostate, la prise en charge thérapeutique dépend du stade du cancer. Selon les recommandations de la conférence internationale de consensus de St. Gallen et l'European Society for Medical Oncology (ESMO), les traitements sont adaptés aux sous-groupes de cancer du sein. [55]

L'hormonothérapie est indiquée si la tumeur présente au moins 2 récepteurs hormonaux. Le traitement hormonal a pour objectif de réduire le risque de rechute et donc d'augmenter la survie à long terme.

Parmi les molécules présentes sur le marché, nous retrouvons les anti-estrogènes, le tamoxifène dont les propriétés sont connues depuis plus de 40 ans. C'est un standard des traitements adjuvants des cancers du sein hormonodépendants (récepteurs aux estrogènes et/ou progestérone) chez la femme non ménopausée et ménopausée. Il peut aussi être utilisé dans les formes avancées. Cependant, le tamoxifène a un effet agoniste « faible » sur les récepteurs aux

estrogènes en périphérie. Il agit en particulier sur la synthèse lipidique exposant à des effets bénéfiques. En effet, il a été observé chez les femmes ménopausées recevant du tamoxifène, une baisse du taux du LDL-cholestérol réduisant significativement le risque de pathologie coronarienne. [56]

Le fulvestrant est aussi un antagoniste des récepteurs aux estrogènes « pur » qui n'a pas d'effet agoniste « faible » contrairement au tamoxifène. Ses effets sont similaires à ceux du tamoxifène hormis qu'il régule négativement la synthèse des récepteurs aux estrogènes. [56]

Le traitement adjuvant par les antagonistes aux récepteurs estrogéniques peut être administré chez la femme ménopausée ainsi que chez la femme non ménopausée sur une période de 5 ans.

Des études ont montré la présence de fortes concentrations plasmatiques d'hormones estrogéniques chez les femmes ménopausées alors que la fonction ovarienne est rompue. En effet, la production d'estrogènes est faite par aromatisation des androgènes produits par les glandes surrénaliennes via une enzyme, l'aromatase, produite dans le tissu adipeux, la peau, les os... mais aussi par le tissu mammaire tumoral. Les inhibiteurs d'aromatase, anastrozole, létrozole, exémestane sont administrés chez les femmes ménopausées sur une durée de 5 ans. [56]

Cependant, des résistances peuvent se développer plus ou moins rapidement après l'initiation thérapeutique. Parmi ces mécanismes de résistances il y a la perte d'expression et de fonction des récepteurs aux estrogènes, la modulation de leur expression, la tolérance pharmacologique, l'altération des protéines qui régulent l'expression des récepteurs aux estrogènes et l'implication des voies d'activation cellulaires, notamment HER2 et HER1, PI3K. [57]

#### **d. Les IMiDs**

Les IMiDs sont une nouvelle classe thérapeutique. Ils ont des propriétés immunomodulatrices et anti-angiogéniques. Les principales molécules sont le thalidomide – responsable du scandale sanitaire à la fin des années 1950, début des années 1960 – et le lénalidomide, principalement indiqués en hématologie. [58]

L'utilisation des IMiDs expose à un risque d'évènements thrombotiques en particulier chez les sujets atteints de myélomes. Ce risque est d'autant plus augmenté que le IMiDs sont associés à d'autres chimiothérapies comme par exemple les anthracyclines. C'est la raison pour laquelle, un traitement prophylactique doit être mis en place : HBPM à dose préventive ou aspirine à faible dose (bien que ses effets soient controversés) ou encore les AVK. [59]

### **IV. Principe d'individualisation des traitements**

#### **A. Un cancer, un stade, un traitement**

Pour une même pathologie, la prise en charge et le pronostic peuvent être totalement différents d'un individu à un autre. Nous pouvons l'illustrer dans les 2 exemples suivants :

##### **1. Cancer solide**

Parmi les cancers bronchiques nous distinguons :

- Les cancers à petites cellules rares mais de pronostic sombre.
- Les CBNPC, les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, plus fréquents.

Les traitements diffèrent d'un cancer à l'autre et la prise en charge dépend du stade de la maladie ainsi que de l'état de santé des patients.

La chirurgie peut être envisagée dans les formes localisées. Si le patient n'est pas opérable, la radiothérapie est réalisée en association à un traitement de chimiothérapie. Si le patient est opérable, il peut recevoir une chimiothérapie adjuvante associant cisplatine et vinorelbine sur 4 cycles. L'association carboplatine-paclitaxel se substitue au cisplatine si le sujet présente une contre-indication à ce dernier.

Les formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, IIIC) peuvent être réséquées chez les patients opérables, en particulier pour les stades IIIA. En l'absence de chirurgie, l'association chimiothérapie/radiothérapie est envisagée selon l'état du patient :

- Âge < 70 ans : chimio-radiothérapie concomitante associant un sel de platine et la vinorelbine ou l'étoposide ou le paclitaxel.
- Âge > 70 ans : chimio-radiothérapie séquentielle.
- Patient fragile : radiothérapie ou chimiothérapie seule selon les contre-indications.

Pour les formes métastatiques de CBNPC non épidermoïdes une recherche systématique de mutations des gènes de EGFR, KRAS, BRAF, cMET, ALK sur les prélèvements histocytologiques est réalisée. En l'absence de mutation activatrice d'EGFR ou d'altération d'ALK, le protocole de première ligne associera un sel de platine (cisplatine ou carboplatine si contre-indication au cisplatine) avec la vinorelbine ou le gemcitabine ou le paclitaxel ou le docetaxel ou le pemetrexed. 4 à 6 cycles sont réalisés selon la progression de la maladie, l'intolérance des patients aux traitements. En présence de mutation activatrice d'EGFR, un ITK peut être envisagé : erlotinib ou géfitinib ou en encore afatinib. Une mutation d'ALK, entraînera un traitement par un ITK comme le crizotinib ou bien le ceritinib en cas de résistance au crizotinib.

Très souvent, les traitements de seconde et troisième ligne des formes métastatiques reposent sur l'utilisation du nivolumab tous les 15 jours ou le docetaxel tous les 21 jours ou l'erlotinib au quotidien. Les formes métastatiques de cancers non-épidermoïdes peuvent également être prises en charge par le pemetrexed ou le paclitaxel. [60]

Nous constatons que les stratégies thérapeutiques dépendent de paramètres liés à l'état du patient ainsi qu'au développement du cancer.

## **2. Cancer hématologique**

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est un cancer où les précurseurs des polynucléaires ou des monocytes prolifèrent anormalement. Les LAM sont classées selon la classification internationale FAB (French-American-British) en fonction de l'aspect des blastes et de l'analyse des chromosomes. Les traitements dépendent donc de leur classification.

Une LAM 3 (où la translocation des chromosomes englobe le gène codant pour le récepteur de l'acide rétinoïque alpha) est une urgence vitale. Le traitement débute par l'instauration de Vesanoïd® (acide tout-trans-rétinoïque).

Le traitement dépend aussi de l'éligibilité des patients aux chimiothérapies intensives : un sujet non éligible ou de plus de 60 ans présentant des comorbidités sera traité avec des doses de cytarabine et d'anthracycline plus faibles ou participera à des essais cliniques ou recevra des traitements symptomatiques.

L'induction se fait via l'association de la cytarabine et l'anthracycline à haute dose. En cas de rémission complète et si la LAM est de bon pronostic, le patient passe en phase de consolidation sur 3 cycles de cytarabine à haute dose.

Si la LAM est de pronostic intermédiaire voire mauvais, 1 à 2 cycles sont réalisés en fonction du délai de la réalisation d'une allogreffe.

En cas d'échec de la phase d'induction une cure de rattrapage est réalisée. Si cette cure est une réussite, dans ce cas le patient continuera la thérapie avec une phase de consolidation de 3 cycles de cytarabine à haute dose.

Cependant, si la cure de rattrapage échoue, un traitement symptomatique est initié et la participation à des essais cliniques est proposée au patient.

Le trioxyde d'arsenic est utilisé pour les patients atteints de LAM 3 qui rechutent. [61]

La prise en charge des leucémies est donc conditionnée par l'état du patient et les anomalies moléculaires associées.

## **B. Médecine personnalisée**

La connaissance des mécanismes d'action des thérapies et des résistances développées par les cellules cancéreuses permet une approche plus personnalisée des thérapeutiques à envisager.

La variabilité des effets d'un médicament d'un individu à un autre conduit aujourd'hui à la notion de médecine personnalisée.

La médecine personnalisée est définie par l'Institut national de la santé américain (NIH) comme « une pratique émergente de la médecine qui utilise le profil génétique des individus pour guider les décisions concernant la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies ». [62] L'objectif est de segmenter les patients selon leur pathologie et son mécanisme d'action ainsi que leur réponse aux thérapies.

Cette segmentation repose sur des données biologiques :

- Le séquençage du génome des cellules cancéreuses.
- Les biomarqueurs.

### **1. La génétique**

Le cancer est caractérisé par un génome anormal : mutations constitutionnelles ou germinales, acquises ou somatiques.

Les oncogènes, gènes normaux, participent à la stimulation des voies de croissance mais sont anormalement activés dans un cancer. Les gènes suppresseurs de tumeurs qui inhibent la croissance des cellules et favorisent leur différenciation sont inactivés dans les cancers. C'est le cas du gène codant pour la protéine p53 impliquée dans de nombreuses résistances comme vu précédemment. Les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN jouent un rôle dans la survenue du cancer. Lorsqu'ils sont inactivés, la cellule est plus vulnérable à l'accumulation de mutations et donc à risque de cancer. Les gènes du métabolisme des agents carcinogènes endogènes et exogènes peuvent aussi avoir un rôle dans le développement du cancer. Enfin, le patrimoine génétique est aussi très certainement impliqué dans le développement du cancer.

La majorité des cancers se développe en l'absence de prédisposition héréditaire : on parle de cas sporadique. La prédisposition au cancer réside principalement en une altération germinale.

En effet, la transmission d'une mutation germinale se fait soit selon un mode dominant ou soit selon un mode récessif. L'hérédité dominante signifie qu'un seul allèle est muté. Il est transmis par un des 2 parents. Alors que dans l'hérédité récessive, le patient hérite de 2 copies de la mutation génétique, chacune d'elle venant de chaque parent.

Actuellement, des séquençages intégraux à haut débit, via des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) des cellules cancéreuses sont réalisés afin de déterminer les mutations responsables des altérations de la cellule. L'objectif est de réaliser « la carte d'identité » de la tumeur et d'en connaître les mécanismes moléculaires mis en jeu. Disposer du profil génomique de la tumeur permet de proposer des traitements plus adaptés aux patients. Le séquençage peut être ciblé permettant de séquencer un grand nombre d'échantillons. Alors que le séquençage intégral du génome permet de détecter les variants structuraux et non codants, celui des exomes détecte seulement les régions codantes. [63]

Le polymorphisme génétique réside en plusieurs facteurs : les transporteurs des médicaments, les cibles moléculaires et les mécanismes d'activation/d'inactivation des cibles. Les altérations ponctuelles de séquences sont nombreuses dans le génome humain. Certaines sont silencieuses, d'autres provoquent une perte d'activité de la protéine codée. Le génome des cellules cancéreuses subit un grand nombre d'altérations : amplifications, délétions, mutations, remaniements chromosomiques à l'origine de la cancérogénèse. Ces altérations sont connues depuis plusieurs années sur un plan général et non sur un plan individuel. Par exemple, la thiopurine méthyltransférase détoxifie la 6-MP et la 6-TGN. Or, cette enzyme fait l'objet d'un polymorphisme génétique : 8 allèles mutés sont identifiés ! Les hétérozygotes ont donc une activité enzymatique diminuée de moitié et les homozygotes une activité nulle. Ceci expose à un fort risque de toxicité de ces molécules.

Les sujets atteints du syndrome de Gilbert – anomalie du promoteur de l'enzyme – ont une activité enzymatique, UGT1A1, diminuée exposant à un risque de toxicité de l'irinotécan plus important qu'un sujet non porteur de l'anomalie. En effet, l'UGT1A1 est une enzyme de détoxification du métabolite actif de l'irinotécan. [64]

L'objectif est d'élaborer une base de données sous forme de catalogue où l'ensemble des génomes de cancer seront référencés. Ceci permettra à la recherche scientifique d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées aux nouveaux mécanismes de la cancérogénèse étudiés, mais aussi de proposer de nouvelles stratégies de prévention et de diagnostic. A terme, il ne sera plus question de traiter un cancer, mais de traiter une anomalie moléculaire responsable du cancer. [63] De plus, les informations fournies par le génome des cellules cancéreuses permettent d'envisager le pronostic des patients.

## **2. Les biomarqueurs**

Selon le NIH, un biomarqueur est défini comme « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ». Cette définition comprend 2 notions importantes : le biomarqueur est mesuré avec précision et fiabilité et doit caractériser un état physiologique ou pathologique.

En cancérologie, ces biomarqueurs peuvent être pronostiques ou prédictifs de la réponse aux traitements. Ils ont pour objectif d'assurer l'efficacité des thérapies et de les personnaliser afin

d'optimiser la survie des patients, de permettre des économies en ciblant les traitements onéreux aux situations appropriées et de prévenir les effets secondaires évitables. Le statut du biomarqueur est systématiquement déterminé avant la mise en place d'une prescription par thérapie ciblée.

Dans le cas des cancers colorectaux métastatiques, l'utilisation d'Ac monoclonaux ciblant l'EGFR, cétuximab ou panitumumab, doit faire l'objet d'un génotypage de l'exon 2 du gène KRAS en amont. En effet, les études montrent qu'une mutation sur cet exon provoque une résistance à l'anti-EGFR. L'essai PRIME a quant à lui mis en évidence une augmentation significative de survie des sujets n'ayant aucune mutation des gènes KRAS et NRAS, ce qui conduit au génotypage systématique de ces derniers avant toute prescription de panitumumab.

La recherche de mutations du gène de l'EGFR est systématique chez les sujets atteints d'adénocarcinome pulmonaire avant la prescription d'ITK, erlotinib, afatinib et gefitinib. Les patients ayant une mutation activatrice sur les exons 17, 19, 20 ou 21 du gène de l'EGFR répondront positivement à l'erlotinib ou à l'afatinib ou au géfitinib. [65]

Le vémurafénib, inhibiteur de BRAF, ne sera efficace que chez les patients présentant une mutation du gène BRAF en position 600 de l'exon 15. La recherche de la mutation BRAF V600 est donc systématique avant d'envisager la mise en place du vémurafénib.

La recherche de mutations génétiques se heurte cependant à des difficultés de prélèvements, parfois trop invasifs, responsables d'une faible quantité de matériel tumoral disponible. De plus, les prélèvements doivent être réalisés avant la mise en place d'une stratégie thérapeutique. C'est pourquoi, de nouvelles approches émergent comme les biopsies liquides où l'ADN tumoral circulant dans le sang est recherché. [66]

En revanche, les biomarqueurs sanguins ont pour avantage d'être plus accessibles. Chez les patients traités par ipilimumab, dans le cadre d'un mélanome avancé ou métastatique, nous constatons une augmentation des lymphocytes circulants ainsi que des marqueurs d'activation des LT : Ki67 et ICOS, ayant un impact positif sur la survie des patients. De même qu'une faible valeur de la CRP, marqueur de l'inflammation, signe une réponse à l'ipilimumab. [67]

Des biomarqueurs du microenvironnement de la tumeur peuvent être également révélateurs de la réponse au traitement. C'est le cas de PD-L1 qui peut être exprimé aussi bien par les cellules tumorales que par les cellules périphériques comme les macrophages, les fibroblastes... La réponse au traitement par un anti-PD-L1 dans le cas des CBNPC sera analysée principalement sur les cellules du stroma où seule l'expression de PD-L1 sera révélatrice de cette réponse. Parmi ces biomarqueurs environnementaux, certains ont un intérêt dans le pronostic de la maladie. En effet, il a été démontré que dans les tumeurs solides il y avait une infiltration des cellules de l'immunité innée et acquise. La présence de cellules de l'immunité, les LT cytotoxiques, dans les cellules tumorales colorectales jouent un rôle positif dans la prévention de la récurrence. Les LT mémoires intra-tumoraux sont ici un facteur de bon pronostic et plus performant que les données histopathologiques. [68]

La radiothérapie, domaine dans lequel de nombreux marqueurs ont été développés, permet de prédire l'efficacité, le risque des toxicités des traitements et donc d'adapter les protocoles. Ces biomarqueurs ont l'avantage de prendre en compte l'hétérogénéité de la tumeur dans l'espace

et dans le temps. Par exemple, l'hypoxie tumorale est un marqueur de résistance à la radiothérapie. De nombreux marqueurs de l'hypoxie, radiologiques ou biologiques, sont exprimés par le tissu tumoral et peuvent être intéressants à étudier dans les essais cliniques évaluant les molécules radio-sensibilisatrices. Cependant, actuellement, leur utilisation reste difficile car la sensibilité à la radiothérapie dépend d'un grand nombre de paramètres comme l'âge, le tabac, l'anémie... [69]

Les biomarqueurs permettent de sélectionner le bon traitement pour le bon patient afin d'assurer une réponse optimale. Par exemple, le polymorphisme du gène CCR5 est associé à une baisse de survie chez les sujets atteints de mélanome stade 4 ayant reçu de l'IL-2. Dans les cas de carcinomes rénaux, les sujets ayant une forte concentration d'anhydrase répondent mieux au traitement par IL-2. [48]

Les cancers du sein sont le parfait exemple de la médecine personnalisée. Le dépistage personnalisé (patiente informée d'être porteuse d'une mutation de gène impliqué dans la cancérogenèse du cancer du sein, comme BRCA), la mise en place de moyens préventifs personnalisés (imagerie à intervalle de temps adapté) sont des pratiques courantes, de même que l'intégration des biomarqueurs tumoraux, comme les récepteurs aux estrogènes ou la protéine HER2. [70]

De nouvelles études, menées en laboratoires sur des souris, s'attardent aujourd'hui sur le rôle du microbiote dans la réponse aux inhibiteurs de checkpoints et donc de la variabilité interindividuelle. La flore intestinale fera-t-elle un jour l'objet d'analyse avant l'instauration d'une thérapie ciblée ? [67]

En revanche, bien que la recherche de biomarqueurs soit un tournant primordial dans la prise en charge des patients atteints de cancer, des difficultés sont rencontrées telles que les différences entre les profils moléculaires et les profils histologiques, l'absence de connaissance concernant l'impact de certaines mutations génétiques observées, l'absence de référence des génomes, les difficultés à définir les seuils de détection ou encore la pureté des échantillons tumoraux. [69]

### **C. Variabilité Pharmacocinétique**

Les paramètres de la pharmacocinétique étudiés sont l'absorption, la métabolisation, la distribution et l'élimination. Ces paramètres font l'objet de variations interindividuelles qui peuvent être expliquées par le polymorphisme génétique.

Les doses de chimiothérapie administrées sont calculées selon le poids et la taille de chaque patient, soit la surface corporelle.

Le paramètre étudié pour mettre en évidence la variabilité pharmacocinétique est le coefficient de variation (CV). Plus le CV est élevé, plus la pharmacocinétique de l'individu est imprévisible. De plus, la variabilité pharmacocinétique est plus importante lorsque la thérapie est prise per os que par voie intraveineuse. [71]

#### **1. Absorption**

L'absorption dépend de plusieurs paramètres : la surface d'absorption, le temps de transit dans l'intestin, le flux sanguin vers le site d'absorption et le pH gastrique et intestinal. Autant de

paramètres différents d'un individu à un autre qui sont responsables de variabilités interindividuelles et donc de réponses aux thérapies.

La P-gp, codée par le gène ABCB1, qui fait l'objet d'un fort polymorphisme génétique est impliquée dans les résistances aux thérapies. Cette protéine d'efflux est aussi exprimée par les épithéliums intestinaux et s'oppose à l'absorption de nombreux médicaments dont une grande partie des ITK.

La majorité des ITK atteignent leur pic de concentration plasmatique maximale entre 3 et 6 heures. Seul le sunitinib atteint ce pic entre 6 et 12 heures. Ceci signifie qu'ils agissent rapidement.

Les ITK sont biodisponibles per os contrairement aux Ac monoclonaux dont l'administration par voie parentérale. De plus, actuellement, seuls l'imatinib, le géfitinib et l'erlotinib ont une biodisponibilité absolue connue. [72] Néanmoins, cette biodisponibilité peut varier selon certains paramètres. Une alimentation riche en lipide peut perturber la biodisponibilité et donc l'efficacité de l'imatinib ou le lapatinib par exemple. De même que le sorafénib doit être pris à distance de repas riches en graisses. La biodisponibilité du nilotinib est significativement augmentée par l'alimentation. [73] Les ITK sont pour la plupart solubles en milieu acide : la solubilité diminue quand le pH devient supérieur à 4. Par exemple, l'ensemble des anti-EGFR est moins soluble si le pH est supérieur à 5, donc moins bien absorbé. Il est donc recommandé de les prendre au cours des repas. [74] Les médicaments diminuant l'acidité, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), sont responsables d'une diminution de la solubilité des bases faibles et donc de leur absorption et de leur efficacité. Or, ils ont une durée moyenne d'action de 24 heures. Il est donc souhaitable de trouver une autre alternative à la prise en charge des douleurs gastriques tels que les topiques antiacides, les hydroxydes d'aluminium et de magnésium à prendre à distance de l'anticancéreux, soit 2 heures minimum, afin d'éviter cette interaction. Par ailleurs, l'oméprazole et l'ésoméprazole, IPP très fortement prescrits, inhibent le CYP2C19 et le transporteur BCRP, exposant aussi à un risque d'interaction.

Mécanisme	Conséquences cinétiques	Conséquences cliniques potentielles	Exemple
<b>Augmentation pH digestif</b>	Baisse de la solubilité, baisse de l'absorption digestive, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Oméprazole et dasatinib
<b>Repas</b>	Augmentation de la solubilité, augmentation de l'absorption, augmentation des concentrations	Optimisation de l'activité	Repas et bosutinib
		Augmentation de la toxicité	Repas et abiratérone acétate
	Baisse de la perméabilité, baisse de l'absorption, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Repas et sorafénib
<b>Inducteurs enzymes, transporteurs</b>	Augmentation de l'élimination, baisse des concentrations	Baisse de l'activité	Rifampicine et imatinib
<b>Inhibiteurs enzymes, transporteurs</b>	Augmentation de l'absorption, diminution de l'élimination, augmentation des concentrations	Augmentation de la toxicité	Kétoconazole et lapatinib
	Diminution de l'absorption, diminution des concentrations	Baisse de l'activité	Pas d'exemple à ce jour
	Diminution des concentrations du métabolite actif	Baisse de l'activité ?	Fluoxétine et tamoxifène

Tableau 2 : Exemple de mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les agents anticancéreux oraux. [75]

## **2. Distribution**

La distribution se fait via des protéines de transport, comme l'albumine, produites par le foie. Ce système est saturable. Selon les individus, l'état de leur foie, leur état nutritif, l'état inflammatoire, l'expression de ces protéines est variable d'où une distribution variable d'un individu à un autre. Les modifications des liaisons entre médicaments et protéines de transport peuvent être responsables de bouleversements des paramètres pharmacocinétiques et donc de la réponse thérapeutique.

La liaison aux protéines plasmatiques, en particulier à l'alpha 1 glycoprotéine pour laquelle un grand nombre d'ITK ont une affinité, peut être perturbée. En effet, il a été démontré que cette protéine est fortement exprimée chez les sujets cancéreux. [73]

## **3. Métabolisme**

Lorsque l'administration de la thérapie se fait per os, elle subit le métabolisme intestinal et hépatique via les cytochromes P450 exprimés à la fois par les entérocytes et par les hépatocytes. Une variabilité interindividuelle de l'activité du cytochrome 3A4 de l'épithélium intestinal a été mise en évidence [76] suite à une biopsie de cellules intestinales. De même, le cytochrome 2D6 exprimé par le foie et pour lequel il existe un polymorphisme génétique, métabolise certains anticancéreux dont le tamoxifène. Nous distinguons les métaboliseurs « lents » des métaboliseurs « rapides ». [77]

De plus, le métabolisme peut être impliqué dans l'élimination, de la même façon que les protéines d'efflux produites par le foie comme c'est le cas du docétaxel ou du 5-FU. Ceci nécessite donc une bonne fonction hépatique afin d'éviter l'accumulation et les effets secondaires des molécules. [78]

Par ailleurs, ces voies métaboliques peuvent faire l'objet de mutation génétique. La 6-MP subit une réaction de S-méthylation catalysée par la TPMT. Or, comme vu précédemment, la TPMT peut être mutée, provoquant une réponse aléatoire selon son statut génétique acquis. Une variabilité interindividuelle existe et conduit à une exploration de la TPMT avant l'instauration du traitement. [78]

Le dabrafénib, le vémurafénib, le cobimétinib et l'imatinib sont métabolisés par le CYP3A4. Leur concentration plasmatique et/ou le risque de survenue d'effets secondaires sont augmentés avec la prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, comme l'amiodarone, les inhibiteurs de protéase... Inversement, si la prise de l'ITK se fait en même temps que la prise d'inducteurs enzymatiques, comme la rifampicine, nous assistons à la diminution de leur concentration et donc une perte d'efficacité. L'imatinib est métabolisé en métabolite actif. Ceci nécessite une prudence vis-à-vis des inducteurs et des inhibiteurs.

A contrario, la prise de médicaments anticancéreux peut altérer l'efficacité d'autres traitements pris par le patient. C'est pourquoi, les traitements à faible marge thérapeutique doivent faire l'objet d'une attention particulière lors de l'instauration du traitement anticancéreux. C'est le cas de la warfarine avec la prise concomitante de dabrafénib, ou de vémurafénib. [79]

Inducteurs	Inhibiteurs
Rifampicine	Kétoconazole <sup>1</sup> , voriconazole <sup>1</sup> , posaconazole <sup>1</sup> , itraconazole, fluconazole, miconazole
Phénytoïne, carbamazépine	Clarithromycine, érythromycine, télichromycine
Bosentan <sup>1</sup>	Ciprofloxacine
Efavirenz <sup>1</sup>	Ciclosporine
Montélukast	Fluoxétine, paroxétine, duloxétine, fluvoxamine
	Quinidine
	Diltiazem, vérapamil, amiodarone
	Cobicistat <sup>1</sup> , ritonavir <sup>1</sup> , lopinavir <sup>1</sup> , saquinavir <sup>1</sup> , nelfinavir <sup>1</sup> , atazanavir <sup>1</sup> , darunavir <sup>1</sup> , télaprévir <sup>1</sup> , bocéprévir <sup>1</sup>
	Aprépitant

*Tableau 3 : Principaux inducteurs et inhibiteurs perturbant la pharmacocinétique des anticancéreux oraux [75]*

#### 4. Elimination

L'élimination peut se faire par 2 voies principales : hépatique et rénale.

Au-delà du métabolisme, le foie participe à l'élimination des médicaments par le système biliaire. L'excrétion biliaire se fait via les protéines de transport. L'irinotécan est transporté par les protéines ABCB1, ABCC2 et ABCG2 qui font l'objet d'un polymorphisme génétique. Le transport de l'irinotécan du foie vers les voies biliaires peut être différent d'un individu à un autre. De même qu'une atteinte anatomique des voies biliaires, comme une obstruction liée à des métastases par exemple, peut provoquer un trouble d'excrétion responsable des troubles des paramètres de la pharmacocinétique.

Certains anticancéreux, principalement les agents agissant sur l'ADN, sont éliminés dans les urines. Une altération de la fonction rénale (DFG, clairance), aiguë ou chronique, contribue à augmenter la toxicité du cisplatine par exemple. Le pH des urines influence aussi les paramètres de la pharmacocinétique : la consommation de bicarbonate de sodium, alcalinisant les urines, augmente l'excrétion du MTX par exemple. [71]

L'élimination des ITK se fait principalement par les fèces. [73] Cependant, lorsque l'on compare les paramètres pharmacocinétiques de certains ITK chez des sujets insuffisants rénaux, nous nous apercevons qu'ils sont modifiés : une insuffisance rénale légère à modérée affecte les paramètres pharmacocinétiques de l'imatinib, de même que si le patient est atteint d'une insuffisance hépatique sévère, cela affectera les paramètres pharmacocinétiques de l'imatinib. La vigilance est de rigueur chez ces patients, d'autant plus, que ces thérapeutiques peuvent entraîner des atteintes hépatiques et rénales sévères. [73]

Cas particulier pour les sujets insuffisants rénaux sous dialyse : si le patient est sous Ac monoclonal, les posologies n'ont pas besoin d'être modifiées, ni même les plans de prise. En effet, l'insuffisance rénale n'impacte pas l'élimination des Ac. Cependant, pour les thérapies ciblées per os, l'altération de la fonction rénale peut avoir des retentissements sur les paramètres pharmacocinétiques. [80]

Médicament	Principale voie d'élimination	Ajustement posologique Oui/non	Chronoposologie par rapport à la séance d'hémodialyse	Dose recommandée chez le patient hémodialysé
Alemtuzumab	Autre	Non	Après la séance	Dose usuelle
Bévacizumab	Autre	Non	Avant ou après la séance	Dose usuelle
Cétuximab	Autre	Non	Après la séance	Dose usuelle
Dasatinib	Fèces	Pas de données	Après la séance	Pas de données
Erlotinib	Fèces	Non	Après la séance	Dose usuelle
Imatinib	Fèces	Non	Avant ou après la séance	Dose usuelle
Infliximab	Autre	Non	Après la séance	Dose usuelle
Lapatinib	Fèces	Pas de données	Après la séance	Pas de données
Nilotinib	Fèces	Pas de données	Après la séance	Pas de données
Rituximab	Autre	Non	Avant ou après la séance	Dose usuelle
Sorafénib	Fèces	Oui	Après la séance	Réduction de 75 %
Sunitinib	Fèces	Non	Après la séance	Dose usuelle
Trastuzumab	Autre	Non	Après la séance	Dose usuelle

*Tableau 4 : Gestion des prises des Ac monoclonaux et des ITK chez les sujets hémodialysés [80]*

L'étude des paramètres pharmacocinétiques permet d'adapter à chaque patient les traitements afin de limiter les effets secondaires tout en assurant l'efficacité du traitement. Des facteurs de variabilité sont à prendre en compte en amont comme les données physiologiques (antécédents, âge, poids...), les données physiopathologiques (bilan lipidique, fonction rénale, hépatique...) et la polymédication.

Par ailleurs, les agents cytotoxiques ont un faible index thérapeutique. Les contraintes de ces thérapies résident dans leur toxicité ce qui nécessite une adaptation de la dose selon la surface corporelle. Parmi les cytotoxiques éliminés par voie rénale, le MTX, le carboplatine et le topotécan sont administrés à des doses adaptées à la fonction rénale des patients.

Une étude menée sur des patients atteints de cancer colorectal métastaté et traités par le 5-FU, met en évidence une variabilité pharmacocinétique individuelle. En effet, suite à des prélèvements cytoplasmiques, la dose administrée a été adaptée à chacun des patients grâce à la surveillance des paramètres pharmacocinétiques et a montré une amélioration significative de la réponse mais aussi de la toxicité du 5-FU. Cette étude permet donc de mettre en évidence une variabilité interindividuelle optimisant la prise en charge et la tolérance à la molécule. [26] [81]

### **5. Autres paramètres responsables de la variabilité pharmacocinétique**

D'autres paramètres impliqués dans la variabilité des réponses comme l'âge des patients sont à prendre en compte. En effet, avec l'âge, le débit de filtration glomérulaire et les fonctions hépatiques s'altèrent progressivement exposant à un risque de toxicité.

L'interaction avec d'autres médicaments comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine avec la prise concomitante de tamoxifène : tous deux sont métabolisés par le cytochrome 2D6. Or une étude menée chez des femmes prenant ces 2 molécules montre qu'après 4 mois de thérapie la concentration plasmatique de métabolite actif du tamoxifène chute significativement. [71]

La prise de compléments alimentaires ainsi que l'alimentation peuvent perturber les paramètres pharmacocinétiques. Par exemple, l'utilisation du millepertuis, inducteur enzymatique, peut compromettre l'efficacité de certains traitements. Des études ont montré que les concentrations de métabolite actif de l'irinotécan étaient plus faibles lors d'une prise concomitante du millepertuis. [71]

La perte de poids a aussi un impact sur les paramètres pharmacocinétiques. De nombreuses études soulèvent la question de l'accroissement de la toxicité lorsque la masse musculaire diminue. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour déterminer les mécanismes d'action, les seuils de sarcopénie impliqués ainsi qu'une harmonisation concernant l'adaptation de posologie selon la masse musculaire, la surface corporelle... [82]

Le défi pour les années à venir est donc de relier les informations génétiques à la variabilité pharmacocinétique !

## **V. Large profil des Effets Indésirables (EI)**

Le traitement du cancer passe très souvent par la mise en place de plusieurs stratégies thérapeutiques (rayons, chimiothérapies) exposant le patient à un risque accru d'effets secondaires. Ils sont nombreux et variés. Leurs mécanismes d'action ne sont pas toujours connus.

Leur dépistage, leur prévention et leur prise en charge sont nécessaires pour assurer une bonne observance du patient aux traitements.

### **A. Cardio- et vasculo- toxicité**

Il a été mis en évidence une toxicité cardiaque commune à un certain nombre d'anticancéreux.

Les anthracyclines provoquent des lésions myocellulaires progressives et cumulatives, des dégradations des myocytes et des troubles de la contractilité liés à des altérations biochimiques comme la peroxydation des lipides membranaires. Elles sont responsables également de lésions oxydatives, d'altérations de la production de protéines et des échanges de calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique. Ces effets indésirables sont principalement liés à l'accumulation des doses.

Les récepteurs HER2 présents à la surface des myocytes sont cardioprotecteurs et proangiogènes. Le trastuzumab est donc lui aussi responsable de cardiotoxicité.

Les ITK agissant sur les facteurs de croissance endothélial vasculaire (VEGF), sont principalement responsables d'hypertension. Ils engendrent une diminution de la quantité de capillaires dans l'endothélium et une augmentation de production de l'endothéline 1.

Les taxanes, quant à eux, perturbent le transport microtubulaire dans les cardiomyocytes altérant ainsi la configuration de leur cytosquelette. [83]

Le cyclophosphamide est cardiotoxique à dose élevée. La dose administrée est donc un facteur limitant de l'efficacité du traitement. En effet, il a été démontré que le métabolite du cyclophosphamide, à haute dose, agissait sur le myocarde en provoquant une nécrose hémorragique. Cette cardiotoxicité est médiée par l'augmentation de la production de radicaux libres. Par ailleurs, il a été démontré que l'acroléine, autre métabolite du cyclophosphamide,

induit à forte dose une cytotoxicité sur des lignées de cardiomyocytes de rat. Néanmoins, cette même étude montre une atténuation de la cardiotoxicité induite par le cyclophosphamide à haute dose, suite à l'administration de N-acétylcystéine (NAC). [84]

La prise de tamoxifène expose à des troubles thromboemboliques veineux, comme les estrogènes. Son administration est donc contre-indiquée chez les femmes ayant eu des antécédents thromboemboliques. Il est recommandé de suspendre la prise de tamoxifène lors de situation à risque de phlébite tel que l'alitement prolongé. [85]

## **B. Toxicité cutanée**

Les phanères sont la cible d'effets indésirables de plus en plus nombreux induits par les anticancéreux : cytotoxiques et ITK principalement. Les atteintes sont pour la plupart hiérarchisées selon 3 grades de façon croissante.

### **1. Erythrodysthésie palmo-plantaire, EPP**

L'EPP plus connue sous le nom de syndrome palmoplantaire évolue très rapidement. Au début apparaît une sécheresse avec une rougeur voire des fourmillements au niveau des paumes de la main et des plantes de pieds. Progressivement nous observons une évolution sous forme de bulles, de desquamations, conduisant à un rash érythémateux accompagné de douleurs à types de brûlures invalidantes.

L'origine de ce syndrome est toujours méconnue bien que plusieurs hypothèses existent : forte dose, longue exposition aux traitements, prédisposition génétique, rôle des COX 2, impact des traumatismes et de la pression au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. [86]

Il survient aussi bien sous traitement par thérapie ciblée (sorafénib et sunitinib) que sous chimiothérapie (5-FU).

En prévention il est recommandé de réaliser des soins de manucure et pédicure afin d'enlever en douceur les éventuelles callosités (les régions kératosiques prédisposent les patients à la survenue d'une EPP), ainsi qu'une bonne hydratation de l'ensemble du corps via des savons surgras et des crèmes hydratantes permettant à la peau de conserver son rôle de barrière.

L'exposition au soleil et à des sources de chaleur est à proscrire, alors que les bains d'eau froide permettent de soulager la sensation de brûlure. La pression et les frottements sur la peau sont à éviter.

Sa prise en charge est essentiellement symptomatique : antalgiques, dermocorticoïdes forts. Les doses des traitements doivent également être diminuées. [87]

### **2. Eruptions et desquamations**

Il existe différentes manifestations cliniques des éruptions :

- Les éruptions maculopapuleuses se manifestent par des lésions rouges maculeuses ou papuleuses.
- Les éruptions papulopustuleuses, sont remplies de pus et se localisent sur la zone T et le tronc. Le diagnostic différentiel est l'acné.

Ces signes cliniques sont très souvent synonymes de réponses positives aux thérapies ciblées telles que le sorafénib, le sunitinib et le pazopanib. La prévention repose sur l'hydratation du visage et la limitation de l'exposition au soleil. La prise en charge curative repose sur les antibiotiques locaux, comme l'érythromycine, la clindamycine ou des antibiotiques per os, type doxycycline. [88] [89]

### **3. Alopécie**

Les follicules capillaires sont des cellules qui se régénèrent régulièrement. Or, les cibles des cytotoxiques, comme vu précédemment, sont les cellules ayant cette capacité à se multiplier. La radiothérapie localisée au niveau des zones ORL et encéphaliques peut également être responsable d'alopécie. Cet effet dépend de la dose, de la durée du traitement et des prédispositions individuelles.

La qualité, la texture, la couleur et la croissance des cheveux subissent des modifications. Ils deviennent plus fins, cassants, crépus et leur croissance est plus longue. La dépigmentation des phanères est caractéristique du sunitinib qui inhibe la mélanogénèse via la voie c-KIT. [87]

Sous anti-EGFR, une hypertrichose et un hirsutisme sur la lèvre supérieure peuvent se développer. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement. [90]

La prévention repose sur le port d'un casque réfrigéré sur cheveux coupés courts, mouillés, 30 minutes avant la perfusion de la chimiothérapie. L'effet vasoconstricteur du casque limite l'exposition des follicules capillaires aux chimiothérapies. Cependant, les patients rapportent des céphalées et des sensations d'inconfort aux basses températures. [91]

### **4. Onychopathie**

L'atteinte des ongles se révèle par des hémorragies, des perturbations de la pigmentation, décollement/chute de l'ongle, des paronychies et des hyperkératoses subunguéales. Ces lésions peuvent également se surinfecter. [89] Des lignes de Beau-Reil, où la croissance de l'ongle s'arrête, peuvent apparaître sur l'ongle : une ligne correspond à une injection de chimiothérapie.

Les onychopathies surviennent principalement avec les taxanes, en particulier le docétaxel, le paclitaxel mais aussi avec les anti-EGFR.

A l'heure actuelle, les mécanismes d'altération unguéale et péri-unguéale ne sont pas totalement élucidés. L'action inhibitrice de l'angiogenèse des taxanes est mise en question. [91]

Des études récentes menées sur des patientes atteintes de cancer du sein recevant une nouvelle formulation du paclitaxel, nab-paclitaxel, montrent des atteintes bénignes des ongles et une amélioration de leur qualité de vie. Cette observation serait intéressante à développer afin de mieux gérer cet effet indésirable. [92]

L'effet vasoconstricteur du froid permet de prévenir la survenue de ces effets indésirables. [91]

## C. Toxicité digestive

### 1. Les mucites

Il s'agit d'une inflammation des muqueuses de la cavité buccale pouvant s'étendre au pharynx, à l'estomac et à l'intestin. Ces lésions peuvent être associées à des saignements et à des ulcérations voire des surinfections bactériennes (*C.albicans*) ou virales (*Herpés simplex*). La survenue de mucites est très fréquente lorsque les patients sont exposés à la radiothérapie au niveau de la zone oropharyngée ainsi que sous chimiothérapies cytotoxiques. En effet, ces thérapies agissent principalement sur les cellules épithéliales se divisant rapidement qu'elles soient saines ou cancéreuses. Elles sont alors modifiées et altérées.

Le risque de survenue des mucites dépend de plusieurs paramètres significatifs : les molécules (anthracyclines, vinca-alcaloïdes, cyclophosphamide, sels de platine, fludaramide), les voies d'administration des chimiothérapies cytotoxiques, la dose administrée, le nombre de cycles de chimiothérapie, les tumeurs de type hématologique, une neutropénie, une xérostomie pendant la chimiothérapie, les prédispositions individuelles (sexe féminin, les âges extrêmes, faible IMC, statut caucasien), le profil allélique des gènes pro et anti apoptotiques.

Actuellement il n'existe ni traitement préventif ni traitement curatif disposant d'une AMM en France. En revanche, en prévention il est recommandé au patient d'avoir une bonne hygiène buccodentaire via des brossages doux avec une brosse à dents souple, des bains de bouche sans alcool avec du bicarbonate de sodium 1,4%. Sucrer des glaçons pendant 30 minutes lors de la perfusion des chimiothérapies provoque une vasoconstriction des muqueuses réduisant leur exposition aux fortes concentrations des chimiothérapies. La douleur est prise en charge via des antalgiques de pallier III ou des anesthésiants locaux (lidocaïne). [93] Pour les mucites digestives basses, le lopéramide est recommandé sans dépasser 16mg/jour, ainsi qu'une bonne hydratation. [94]

### 2. Les infections

Comme vu précédemment, les mucites peuvent être à l'origine d'une surinfection.

Une prolifération anormale de *Candida*, levure commensale saprophyte du tube digestif, peut être observée sous l'effet de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Cliniquement elle se manifeste sous forme de muguet (plaque blanchâtre sur fond érythémateux), de perlèche (érosion des commissures labiales) et/ou par une atteinte inflammatoire atrophique des muqueuses. La survenue d'une candidose dépend de l'âge extrême, d'une hyposialie, de la prise d'antibiotiques ou de corticoïdes prolongée, du port de prothèses dentaires, d'un terrain immunodéprimé, d'un alcoolisme chronique, d'un tabagisme, de l'état buccodentaire...

Sa prise en charge repose principalement sur l'application de topiques afin d'éviter la survenue de résistance. En l'absence de réponse, le fluconazole est recommandé en première intention, ou le miconazole s'il s'agit des souches *C. krusel* ou *C. glabrata*. [94]

### 3. Les nausées/vomissements

Les nausées, vomissements sont des effets indésirables connus depuis très longtemps. Nous distinguons :

- Les nausées/vomissements anticipés, où la cause principale est le conditionnement des patients comme l'anxiété, l'état général. Dans ce cas des méthodes de relaxation, des anxiolytiques permettront d'éviter la survenue de ces évènements.
- Les nausées/vomissements aigus, chimio-induits, sont liés à une libération de neurotransmetteurs émétisants, tels que la sérotonine, la substance P et la dopamine qui agissent entre autres sur l'area postrema. La prise en charge se fait par l'administration d'antagoniste aux récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, NK1.
- Les nausées/vomissements retardés sont pris en charge par les corticoïdes. Ils assurent les modifications de l'activité cérébrale des prostaglandines, de la barrière cérébro-méningée et l'inhibition des liaisons corticales des centres de vomissements. Leur effet anti-inflammatoire prévient le relargage de la sérotonine. [95]

Toutefois, les antiémétiques peuvent faire l'objet d'interactions : les antagonistes aux récepteurs NK1 (aprépitants) sont métabolisés par le CYP3A4, inhibent le CYP3A4 et sont inducteurs du CYP2C9.

Les vomissements peuvent entrainer des hémorragies digestives, des ulcérations, des déshydratations et des dénutritions.

Par ailleurs, l'effet émétisant varie d'une molécule à l'autre comme le montre le tableau 5. (cisplatine est plus émétisant que le carboplatine par exemple).

<b>Chimiothérapie hautement émétisante (risque émétisant &gt; 90 % sans antiémétique)</b>	
Cisplatine	Pentostatine
Méchloréthamine	Dacarbazine (> 500 mg/m <sup>2</sup> )
Carmustine (> 250 mg/m <sup>2</sup> )	Streptozocine
Cyclophosphamide (> 1 500 mg/m <sup>2</sup> )	Chlorméthine
Lomustine (> 60 mg/m <sup>2</sup> )	Dactinomycine
<b>Chimiothérapie modérément émétisante (risque émétisant compris entre 30 et 90 % sans antiémétique)</b>	
Oxaliplatine	Carmustine (< 250 mg/m <sup>2</sup> )
Cyclophosphamide (< 1 500 mg/m <sup>2</sup> )	Cytarabine (> 1 g/m <sup>2</sup> )
Doxorubicine	Irinotécan
Epirubicine	Melphalan
Idarubicine	Procarbazine
Ifosfamide	Actinomycine D
Hexaméthylamine	Altrétamine
Carboplatine	
<b>Chimiothérapie faiblement émétisante (risque émétisant compris entre 10 et 30 % sans antiémétique)</b>	
Aldesleukine (IL-2)	5-Fluorouracile (< 1 000 mg/m <sup>2</sup> )
Méthotrexate	Gemcitabine
Mitoxantrone	Mitomycine
Temozolomide	Paclitaxel
Etoposide	Thiotépa
Asparaginase	Topotécan
Cytarabine (< 1 g/m <sup>2</sup> )	Bortézomib
Docétaxel	Cétuximab
Doxorubicine (< 20 mg/m <sup>2</sup> )	Tastuzumab
<b>Chimiothérapie très faiblement émétisante (risque émétisant &lt; 10 % sans antiémétique)</b>	
Capécitabine	Bléomycine
Vincristine	Rituximab
Vinblastine	Trastuzumab
Vinorelbine	Busulfan
Etoposide	Bévacizumab

Tableau 5 : Potentiel émétisant des différents anticancéreux [96]

#### **4. Diarrhées**

Les diarrhées sont des effets indésirables fréquents des anticancéreux en général.

Par exemple, les facteurs prédisposant à la survenue de diarrhées sous 5-FU sont le sexe féminin, l'âge, l'IMC normal, la race blanche, le diabète et les modifications d'activités enzymatiques liées aux polymorphismes génétiques.

L'irinotécan, quant à lui, induit des diarrhées doses dépendantes. La pathogénie n'est pas bien connue actuellement même s'il semblerait que cet effet soit principalement lié au métabolite SN-38. Il a été observé que ces diarrhées étaient d'autant plus importantes chez les sujets atteints du syndrome de Gilbert.

Les ITK sont aussi responsables de diarrhées qui surviennent fréquemment et peuvent compromettre la bonne observance des patients car elles affectent leur quotidien. Sous l'effet des anti-EGFR, la dérégulation des EGFR provoque un excès de sécrétion de chlorure responsable de la diarrhée. De même qu'ils empêchent la réparation des cellules épithéliales présentes dans le tractus digestif, conduisant à des diarrhées. D'autres hypothèses sont émises comme l'altération de la motilité intestinale, du métabolisme des nutriments, de l'absorption et de leur transport au côlon, des lésions au niveau du côlon, des modifications du microbiote intestinal. Les anti-VEGF sont aussi responsables de la survenue de diarrhées, mais ce phénomène est actuellement inexplicé.

Il n'existe pas de traitements prophylactiques empêchant la survenue de diarrhées. Des études ont été menées sur l'intérêt des probiotiques, du charbon actif, du racécadotril... mais aucune preuve d'efficacité n'a pu être révélée. Cependant, il est recommandé aux patients d'éviter certains aliments tels que le café, le lait, les boissons glacées, les céréales, l'alcool, les fruits/légumes crus...

La prise en charge médicamenteuse repose en première intention sur l'utilisation du loperamide qui inhibe les contractions gastro-intestinales. L'hydratation doit impérativement être associée à cette prise en charge. [97]

#### **D. Toxicité hématologique**

La moelle osseuse est un tissu fortement sensible à l'action des cytotoxiques. En effet, l'hématopoïèse implique un rythme soutenu de mitoses. L'ensemble des lignées cellulaires est donc touché. Une NFS doit être réalisée avant de débiter chaque cure et systématiquement si la température centrale est supérieure à 38°C. Les cellules sanguines périphériques ont une cinétique différente ce qui explique l'apparition dans un premier temps d'une leucopénie puis d'une thrombopénie et ensuite d'une anémie.

La chute de leucocytes entre les cures est prévisible, même attendue. Les taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) sont attentivement observés : s'ils sont inférieurs à 500 éléments/mm<sup>3</sup> et que le patient présente un état fébrile, l'hospitalisation est nécessaire pour mettre en place une antibiothérapie à spectre large. Afin de lutter contre une neutropénie chimio-induite, des facteurs de croissance, Neupogen®, Granocyte®, peuvent être utilisés. Pour limiter les risques d'infection, il est recommandé d'éviter le contact avec les enfants de bas âge, les personnes

infectées, d'éviter les sorties dans les lieux publics, de renforcer les règles d'hygiène, l'alimentation... [98]

Les thrombopénies exposent à un fort risque d'hémorragie. Cliniquement les patients présentent des hématomes, des pétéchies, un purpura, une épistaxis, voire des hémorragies viscérales pouvant engager le pronostic vital. La prise en charge repose sur la transfusion de plaquettes. [98]

La chute de globules rouges est fréquente, provoquant une forte asthénie, un essoufflement, une pâleur, une tachycardie. Un bilan biologique plus poussé est réalisé afin d'identifier d'autres causes éventuelles de l'anémie. Nous pouvons doser la ferritinémie, le CsTRF et selon le contexte, les réticulocytes, la transferrine, la CTF, la CRP, la TSH, les vitamines B12 et B9, l'haptoglobine. La prise en charge repose sur des transfusions sanguines : le seuil transfusionnel est à 7g/dL d'hémoglobine selon les recommandations anglo-saxonnes. [99]

### **E. Toxicité Rénale**

L'atteinte rénale est rare mais grave. Le rein est impliqué dans l'élimination et son altération peut compromettre la stratégie thérapeutique. La déshydratation, la dénutrition, la prise d'AINS et d'antibiotiques peuvent être responsables de l'altération de la fonction rénale.

Elle doit être évaluée avant l'initiation des traitements mais aussi au cours des traitements afin d'adapter les doses.

L'altération de la fonction rénale entraîne un défaut d'élimination et donc un risque de surdosage. Une évaluation précise par le dosage de la clairance de la créatinine est alors nécessaire.

Le cisplatine provoque une insuffisance rénale aiguë, réversible qui dépend de la dose et du nombre de cures réalisées. En effet, des études montrent que le cisplatine entraîne dans un premier temps une diminution du débit sanguin rénal et dans un deuxième temps, une atteinte par accumulation dans les cellules tubulaires. Associées à ces altérations, une hypomagnésémie et une enzymurie sont observées. Le carboplatine a une structure chimique légèrement différente du cisplatine le rendant moins néphrotoxique. Toutefois, l'évaluation de la fonction rénale est exigée en amont du traitement mais aussi au cours des différents cycles puisque l'atteinte rénale est dose dépendante. Pour l'oxaliplatine, autre dérivé platine, les données scientifiques concernant son impact sur les reins sont minces. Sa demi-vie d'élimination est augmentée chez l'insuffisant rénal. Par précaution il est donc recommandé d'adapter les posologies chez les insuffisants rénaux et de surveiller leur fonction rénale. [100]

La prise d'IL-2 peut provoquer une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle liée à un syndrome de fuite capillaire avec augmentation du débit cardiaque, tachycardie, hypotension, baisse des résistances vasculaires et œdèmes. L'IFN-alpha quant à lui, est à risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë associée à un syndrome néphrotique réversible.

Le MTX est lui aussi éliminé par le rein (sécrétion et réabsorption tubulaire). Pour des doses supérieures à 1g/kg il précipite dans les tubules car sa solubilisation dans les urines est saturée. On observe alors une obstruction intra parenchymateuse avec nécrose tubulaire aiguë. A forte

dose, le MTX induit une baisse du débit de filtration glomérulaire. La dose du MTX est à adapter selon la fonction rénale du patient.

Mécanisme physiopathologique impliqué :	Classe thérapeutique ou médicament :
Insuffisance rénale fonctionnelle	Tous les anticancéreux induisant vomissements et diarrhée (cisplatine, cyclophosphamide)
Hypoperfusion rénale par atteinte hémodynamique	Interleukine 2 (par fuite capillaire)
Glomérulopathie	Adriamycine, mitomycine
Toxicité tubulaire directe	Cisplatine, méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses, ifosfamide.
Obstruction intra tubulaire par précipitation du médicament ou de ses métabolites	Méthotrexate
Syndrome hémolytique et urémique	Mitomycine, 5 fluorouracil, gemcitabine
Anomalie du bilan de l'eau-hyponatrémie	Vincristine
Insuffisance rénale chronique par néphropathie interstitielle chronique (avec ou sans nécrose papillaire)	Nitrosourées
Néphropathie immunoallergique	Cisplatine, interféron, cytosine arabinsine

*Tableau 6 : Différents mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des différentes classes thérapeutiques en cancérologie [100]*

Les mesures préventives reposent sur une bonne hydratation et par la surveillance des paramètres biologiques de la fonction rénale : protéinurie, créatinémie, DFG... [100]

<b>Mesures générales</b>	
• Avant la chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation de la fonction rénale (Cockcroft, MDRD, bandelette urinaire confirmée par ECBU et protéinurie des 24 heures avant le début du traitement)</li> <li>• Vérification de l'état d'hydratation (examen clinique, ionogramme urinaire, pression artérielle)</li> </ul>
• Pendant la chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydratation (sérum physiologique 250 ml/heure 6 à 8 heures avant la chimiothérapie)</li> <li>• Prévention des complications digestives (antiémétiques)</li> <li>• Contrôle biologique de la créatininémie, du ionogramme</li> <li>• Magnésémie, kaliémie si CDDP</li> <li>• Surveillance de la diurèse, pression artérielle</li> <li>• Éviter les médicaments néphrotoxiques associés (aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, produits de contraste iodés.)</li> </ul>
• Après la chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si traitement ambulatoire, prescrire un contrôle biologique à distance (5 à 8 jours après)</li> </ul>
• Avant la cure suivante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifier que la fonction rénale est restée normale ou redevenue normale</li> <li>• Noter l'augmentation de créatinine induite par la cure antérieure pour éventuellement adapter la dose suivante</li> </ul>

*Tableau 7 : Ensemble des mesures générales à réaliser en pratique afin de prévenir l'atteinte rénale sous anticancéreux [100]*

## **F. Reprotoxicité**

La radiothérapie et la chimiothérapie génèrent une toxicité gonadique variable selon les molécules. Nous observons que les agents alkylants sont responsables d'une insuffisance ovarienne significativement plus importante que les antimétabolites. Ils détruisent les follicules en croissance et en stock. Cette toxicité est dose dépendante. [101]

La maladie elle-même peut être responsable d'un dysfonctionnement gonadique. Par exemple, la maladie de Hodgkin associe à la fois une augmentation des hormones de stress, du catabolisme et une diminution du taux de gonadotrophines pouvant être responsables d'un trouble gonadique. La libération de cytokines liée au phénomène inflammatoire de la maladie peut expliquer aussi les problèmes de spermatogénèse. [101]

La fonction gonadique peut être préservée grâce à des méthodes de cryoconservation embryonnaire chez les sujets adultes ou d'ovocytes matures chez les adolescentes pubères. Les spermatozoïdes peuvent être recueillis et congelés au CECOS. [101]

## **G. Neurotoxicité**

Les atteintes neurologiques ne sont pas les plus fréquentes mais peuvent perturber la qualité de vie des patients et sont parfois graves. Cette toxicité dépend de la voie d'administration mais aussi de la capacité des molécules à passer la BHE. Elle est la plupart du temps dose-dépendante.

Les agents cytotoxiques sont responsables d'un plus grand nombre d'atteintes neurologiques que les autres thérapeutiques (hormonothérapie, thérapie ciblée). Elles sont pour la majorité périphériques et progressives. Les atteintes centrales, plus rares, sont imprévisibles et réversibles. Selon les agents, les atteintes varient : céphalées, épilepsies, AVC, hémorragie intracérébrale, encéphalopathie, thrombophlébite cérébrale, AIC, syndrome cérébelleux... La pathogénie reste actuellement incomprise. [102] Nous savons par exemple, que le cisplatine porterait atteinte aux fibres de gros diamètres provoquant une polyneuropathie.

Afin de lutter contre les neuropathies chimio-induites sous oxaliplatine, de type paresthésies, de contractions musculaires non contrôlées, le calcium et le magnésium sont inclus à la chimiothérapie. A ce jour, de nombreuses études, dont l'objet est d'évaluer les moyens de prévention pouvant être mis en œuvre afin de minimiser la toxicité des anticancéreux, sont en cours. Les signes cliniques sont systématiquement pris en charge par des antalgiques, des antiépileptiques et des antidépresseurs. Des modifications des doses des chimiothérapies, des temps de perfusion, des fréquences d'administration peuvent également être nécessaires. [93] Dernièrement, l'étude de Bhaskar a mis en évidence l'efficacité et la bonne tolérance de patch à base de capsaïcine 8% sur un faible échantillon de patients. [103]

La radiothérapie peut provoquer des lésions des nerfs crâniens lorsque l'irradiation porte sur les zones tête et cou. [104]

## **H. Autres toxicités**

### **1. Ototoxicité**

L'ototoxicité est principalement due aux sels de platine. Une étude menée sur des rats révèle que le cisplatine induit l'apoptose des cellules cochléaires via le stress du réticulum endoplasmique. [105] Cette toxicité est cumulative et la perte de l'audition est irréversible. C'est pourquoi un audiogramme est recommandé entre chaque cure. Cette toxicité est moindre avec le carboplatine ou l'oxaliplatine. La survenue de ces effets indésirables nécessite une réduction des doses et par conséquent, un fort risque de perte d'efficacité de la thérapie. [22]

### **2. Toxicité Hépatique**

Le MTX est responsable d'hépatotoxicité liée à l'accumulation de métabolites dans le parenchyme hépatique. La consommation d'alcool, l'insulinorésistance et l'obésité sont des facteurs prédisposant à une toxicité hépatique ainsi que l'administration de fortes doses de MTX. Associé à ses métabolites, il induit une inhibition du métabolisme hépatique des folates conduisant à une diminution de la synthèse des nucléotides. Des études menées sur les animaux

recevant du MTX montrent un développement de fibroses hépatique et de cirrhoses. Un bilan biologique (transaminases) est réalisé avant l'initiation du traitement et pendant toute sa durée. De plus, l'administration de folates permet ici de diminuer la fréquence des cytolyses sans altérer l'efficacité du traitement. [106] [107]

La 6-TGN est responsable de la survenue de cytolyses hépatiques et de développement de maladies vasculaires du foie.

Les interférons, IFN et IL-2, peuvent provoquer des dysfonctionnements hépatiques. L'IFN alpha à forte dose entraîne une augmentation des enzymes hépatiques. [48]

### **3. Toxicité pulmonaire**

Les atteintes pulmonaires sont de plusieurs ordres : infection, œdème, hémorragie, embolie. Sous l'effet des rayons, des fibroses radiques (fréquent) doses dépendantes peuvent se développer, ainsi que des pneumonies radiques partiellement doses dépendantes et des bronchiolites oblitérantes avec une pneumonie organisée. Ces effets sont conditionnés par des facteurs liés au patient, à la maladie sous-jacente, aux doses des rayonnements ionisants reçues et aux traitements associés (agents cytotoxiques particulièrement). Le traitement par corticoïdes à fortes doses (2mg/kg/j) est efficace. Les symptômes sont pris en charge par oxygénothérapie et antipyrétiques. En prévention des altérations radio-induites, il est impératif de protéger les tissus sains en fractionnant les doses par exemple. [108]

Les chimiothérapies induisent, comme vu précédemment, une baisse de l'immunité exposant les patients à des risques d'infections pulmonaires tels que des mycoses, des infections bactériennes ou virales. La prise en charge repose sur l'introduction d'antibiotiques à large spectre, comme par exemple l'association entre une bêta lactamine et un aminoglycoside pour agir contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. L'aspergillose est l'une des infections pulmonaires opportunistes la plus fréquente en particulier chez les sujets greffés. La prévention repose sur l'isolement des sujets à risque en zone protégée. Après le diagnostic clinique (toux sèche, pyrexie) et la confirmation par la mise en culture du liquide bronchoalvéolaire, le traitement de choix est l'amphotéricine B. Parmi les autres infections opportunistes nous retrouvons fréquemment la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, en particulier chez les sujets immunodéprimés et greffés atteints de lymphomes et de leucémies. La fièvre, la toux et la dyspnée forment la triade caractéristique de l'infection. Le traitement de première intention est le cotrimoxazole. En cas d'intolérance, l'iséthionate de pentamidine est prescrit.

Les patients qui conservent une altération de leur système immunitaire reçoivent un traitement prophylactique en prévention. La légionellose est fréquemment responsable de pneumonies nosocomiales. Ceci est d'autant plus vrai que les patients ont une immunité en baisse liée aux chimiothérapies. Une antibiothérapie associant rifampicine et macrolide ou fluoroquinolone doit être initiée dès que le diagnostic est posé (cliniques et cultures des expectorations) afin d'éviter toute aggravation. [109]

L'absence d'enzyme métabolisant la bléomycine au niveau pulmonaire expose les patients à de lourdes atteintes fréquentes et potentiellement graves. Le tabac, l'âge, le sexe, les doses cumulées élevées ou l'association à d'autres médicaments cytotoxiques ou l'oxygénothérapie, prédisposent à une toxicité pulmonaire. Dans un premier temps, l'atteinte porte sur

l'endothélium vasculaire associée à une inflammation. Dans un second temps, elle peut conduire au développement d'une fibrose. Cliniquement, cela se manifeste par une dyspnée lentement progressive, une toux sèche, des crépitations qui peuvent apparaître à distance du traitement (jusqu'à 6 mois parfois !). L'introduction de la bléomycine doit prendre en compte les éventuels antécédents de toxicité pulmonaire secondaire à la bléomycine et nécessite un sevrage tabagique. La prise en charge repose essentiellement sur une corticothérapie de longue durée (4 semaines avec réduction de doses) associée à la prise de cotrimoxazole prophylactique afin de palier à l'immunodépression cortico-induite. [110]

Certaines thérapies ciblées comme les ITK ciblant l'EGFR, les inhibiteurs de m-TOR ou encore les anti-PD1 sont également responsables de toxicité pulmonaire à type de pneumopathies interstitielles aseptiques.

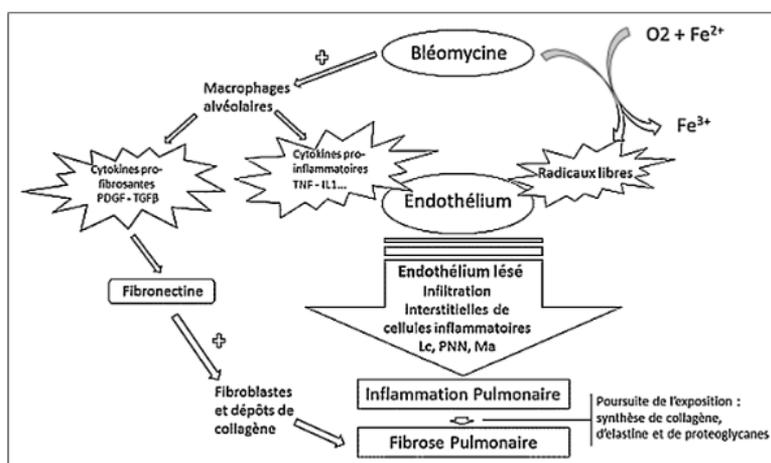


Figure 4 : Mécanismes de la toxicité pulmonaire sous bléomycine [110]

#### 4. Extravasation

L'extravasation est définie comme le passage extravasculaire d'un produit – ici l'agent anticancéreux – et de son dépôt intracellulaire au niveau du site d'injection. Des prédispositions peuvent favoriser la survenue de ce phénomène tel que la fragilité du réseau veineux, l'épaisseur de la peau, l'obésité ou encore une maladie cutanée disséminée comme l'eczéma. Très souvent, l'extravasation est la conséquence de mauvaises manipulations de l'Homme : absence de retour veineux, retrait de l'aiguille... Par ailleurs, les patients ayant des maladies circulatoires et/ou neurologiques sous-jacentes peuvent subir des déficits sensoriels favorisant la survenue de cet effet indésirable. Parmi les agents responsables d'extravasation, les poisons du fuseau sont fortement caustiques et donc à risque de survenue de cet effet. Bien qu'elle soit rare, l'extravasation de cytotoxiques peut conduire à une nécrose profonde nécessitant une greffe. [111].

Les patients à faible masse musculaire sont exposés à une plus grande toxicité. De même une perte de poids avant le début d'un protocole de chimiothérapie entraîne une augmentation de sa toxicité. Il a été observé plus de stomatites, de syndrome pieds-mains chez les sujets ayant une masse musculaire basse.

Ces toxicités entraînent donc des modifications du schéma thérapeutique comme la durée moyenne d'administration et/ou la diminution des doses. Ceci expose à un risque de retard de prise en charge des patients et donc une perte d'efficacité des chimiothérapies. [82]

La gestion des effets indésirables par l'homéopathie par exemple, permet d'améliorer la qualité de vie des patients mais aussi de favoriser l'observance car trop d'effets indésirables peut conduire à l'arrêt total du médicament responsable. Des patients tolérant mal l'imatinib et chez qui a été mis en place un protocole homéopathique adapté à leurs plaintes, ont vu de nettes améliorations sans modifications de leur traitement par ITK. A ce jour, seules des observations cliniques permettent de montrer l'intérêt de l'homéopathie comme traitement de support. Par ailleurs, elle reste une bonne alternative aux pharmaciens d'officine dans la prise en charge des effets secondaires décrits par leur patient. [112]

## **VI. Conclusion**

Le cancer est une pathologie complexe de par ses différents mécanismes qui deviennent alors potentiellement des cibles thérapeutiques. L'arsenal des diverses stratégies à disposition des spécialistes leur permet de choisir les traitements les plus adaptés à leurs patients en fonction de leurs caractéristiques et non de la maladie.

Les effets indésirables induits par les traitements sont nombreux. Ils perturbent la qualité de vie des patients et peuvent être à l'origine d'une mauvaise observance.

La complexité de la pathologie, de ces traitements et de la gestion des effets secondaires impose une coordination entre les différents acteurs hospitaliers et les professionnels de santé de ville de premier recours afin d'assurer une prise en charge globale de qualité.

**PARTIE 2 : Coordination en**  
**cancérologie via les RRC**  
**en Midi-Pyrénées**

Devant l'évolution de la prise en charge en cancérologie, les professionnels de ville et en particulier le pharmacien d'officine sont de plus en plus sollicités. Ce dernier possède un rôle de conseil, d'information et de prévention auprès des patients.

Le troisième plan cancer, 2014-2019, piloté par l'Institut National du Cancer pour le compte de l'Etat, se décline en 17 objectifs. L'objectif 2 est de garantir la qualité et la sécurité des prises en charge du patient. Pour cela, les échanges entre l'hôpital et la ville sont fondamentaux dans le parcours de soins. Inclure les professionnels de premier recours permet d'augmenter leur réactivité, d'assurer une meilleure coordination des soins et par conséquent de rassurer voire d'augmenter la confiance des patients. En retour, ces échanges doivent permettre aux professionnels hospitaliers de connaître l'environnement du patient.

C'est la raison pour laquelle, il était nécessaire de diffuser les différentes procédures hospitalières de soins en cancérologie à la ville via l'informatique. Il était également très important de développer un outil permettant la circulation sécurisée des informations relatives au patient. De cette volonté du partage d'informations, le Dossier Communicant de Cancérologie (DCC) a été déployé aux professionnels de santé de ville.

Afin de répondre à l'objectif 2 du plan cancer, des actions doivent être menées, parmi lesquelles la généralisation du DCC et la mobilisation des outils de communication numérique au service de la coordination ville-hôpital (Action 2.19).

Nous distinguons 4 missions principales :

- Déployer le dossier médical personnel (DMP) et des messageries sécurisées sur l'ensemble du territoire.
- Déployer le DCC sous le pilotage de l'ARS et l'appui de l'ASIP Santé (agence des systèmes d'information partagés de santé).
- Faire du DCC un outil d'observation des cancers et d'évaluation des pratiques.
- Soutenir les expériences d'ouverture sécurisée des systèmes d'information communicants afin de permettre aux médecins traitants d'accéder aux dossiers médicaux hospitaliers et aux pharmaciens d'officine d'accéder aux données des pharmacies hospitalières. [113]

## **I. Réseaux régionaux**

Les réseaux de santé sont des regroupements pluridisciplinaires comprenant à la fois des professionnels de santé, des travailleurs sociaux, du personnel administratif... La majorité de ces réseaux sont constitués sous forme d'association loi 1901. Leur objectif est de promouvoir l'accès aux soins, de permettre la coordination, la continuité ainsi que l'interdisciplinarité des prises en charge.

### **A. Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC)**

L'ensemble du territoire français est couvert par des réseaux régionaux de cancérologie.

Pour la région Midi-Pyrénées, il s'agit du réseau Oncomip, alors que pour la région Languedoc-Roussillon c'est le réseau OncoLR. [114] Oncomip est une association loi 1901 dont les adhérents sont les établissements de santé, les centres de radiothérapie, les réseaux de santé, les

associations de patients et les URPS. Le financement est principalement assuré par le fonds d'intervention régional (FIR), la réponse aux appels à projet de l'Institut National du Cancer et les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC).

### **B. Les missions des RRC**

Les RRC ont pour objectif principal de développer du lien entre les acteurs de santé en décroissant et en améliorant leurs pratiques. Leur structuration se base donc sur la coordination des soins apportés aux patients faisant intervenir le médecin généraliste et la coordination des professionnels de santé à l'échelle régionale afin d'améliorer continuellement les pratiques en cancérologie.

Les missions de ces RRC sont réalisées en complémentarité avec les missions des centres de coordination en cancérologie (3C).

Les RRC assurent la promotion, l'amélioration de la qualité des soins ainsi que la diffusion des bonnes pratiques clinique en cancérologie auprès des professionnels de santé. Ils mettent en place des outils permettant la communication entre professionnels de santé hospitaliers et libéraux, grâce notamment au DCC. Ils facilitent la réalisation des réunions pluridisciplinaires (RCP). Ils participent à l'information des patients, de leurs proches et à la formation continue des acteurs de soins, grâce à la présence de fiches relatives aux effets indésirables présentes sur le site d'Oncomip par exemple. Ils évaluent ainsi les actions menées visant à l'amélioration de la qualité des soins, de la coordination des acteurs et des pratiques professionnelles collectives via le recueil de données.

### **C. Aujourd'hui Oncomip, demain Onco-Occitanie**

Au 1er janvier 2018, Oncomip et OncoLR ne formeront qu'un seul réseau régional, Onco-Occitanie avec une direction commune mais 2 antennes. En effet, dans le cadre de la réforme territoriale adoptée en 2015 qui a donné naissance à la région Occitanie, les RRC ont été amenés à fusionner. Cette collaboration a été initiée dès 2015. L'encadrement de ce nouveau réseau, précisé par l'ARS, se fera autour de 3 axes principaux :

- Un pilotage unique
- Une harmonisation des missions
- Un budget commun

Le projet s'articule autour de 2 volets :

- Un volet stratégique : harmonisation progressive des actions sur les 2 territoires, structuration de la relation entre région et territoires, faire du DCC un moyen de coopération entre les acteurs des ex-régions.
- Un volet médical : déploiement du DCC, coordination ville/hôpital, déploiement des soins oncologiques de support, hématologie, structuration des RCP de recours, recherche clinique, appui de la politique de prévention du tabac et du sevrage tabagique et alcoolique, évaluation/amélioration du dispositif d'annonce et l'accès aux soins de support.

Le projet de fusion doit être définitivement approuvé lors des assemblées générales extraordinaires dans chaque réseau en décembre 2017.

## **II. Organisation du DCC**

Le projet du DCC est issu du plan cancer 2003-2007. C'est un dossier patient informatisé, sécurisé et centralise l'ensemble des informations sur la prise en charge du patient. Après 2 ans d'expérimentation il a été généralisé en 2006 aux établissements de santé.

Le DCC contient au moins :

**Le CRAP (Compte Rendu Anatomo-Pathologique)**, compte rendu fondamental avant d'envisager la RCP. Il permet de faire un bilan diagnostique.

**Les conclusions des RCP**. La RCP est une réunion pluridisciplinaire de professionnels de santé dont l'objectif est de définir, valider en équipe la prise en charge la plus adaptée aux patients, à la pathologie et au pronostic. Elle initie toute l'organisation des soins et sont placées sous la responsabilité des 3C. [4]

**Le compte-rendu opératoire**, si une chirurgie a été nécessaire.

**Le PPS (Programme Personnalisé de Soins)**, qui découle des décisions prises en RCP et constitue le point de départ de la prise en charge du patient.

Les objectifs du DCC sont :

- Piloter la prise en charge des patients via la mise à jour régulière des documents.
- Partager les différents événements survenus dans le parcours de soin.
- Assurer un accès aux protocoles et aux référentiels de bonnes pratiques cliniques.
- Transmettre les informations utiles pour assurer la bonne coordination des activités en cancérologie ainsi que le système de surveillance.
- L'évaluation des programmes de dépistage du cancer. [115]

L'hébergement des données de santé est réalisé par un hébergeur agréé et son utilisation est validée par la CNIL. Le DCC est alimenté grâce à la collecte d'informations par une application web, le MO-Cancers, articulée sur la plateforme de services Medical Objects. L'application assure la gestion du dossier patient de cancérologie, gère la planification des RCP...

Le DCC est déployé depuis plus de 10 ans dans les établissements de santé en Midi-Pyrénées. Cet outil a fortement progressé depuis son lancement. En effet, il était uniquement accessible par les médecins et pharmaciens hospitaliers de la région. L'objectif aujourd'hui est d'en faire un véritable outil de coordination du parcours des patients entre les établissements de santé et la ville. Par exemple, en 2017, les projets portent sur :

- L'ajout d'une section « oncofertilité ».
- La mise en place d'une cellule identito-vigilance.
- L'évolution des fiches RCP.
- La réception de documents venant du dossier patient informatisé (DPI) des établissements.

Pour la région Midi-Pyrénées, les pharmaciens d'officine ont d'abord été sollicités dans le but de connaître leurs principales attentes en 2014 [116], pour, ensuite, conduire à un travail collaboratif entre l'URPS Pharmaciens et Oncomip. L'ensemble de ces travaux a permis l'ouverture du DCC aux pharmaciens d'officine en avril 2016. L'information a été véhiculée

par voie informatique. En 2016, un mail contenant la plaquette d'information du réseau Oncomip et le tutoriel de connexion au DCC ont été envoyés à l'URPS Pharmaciens et au CROP. Le CROP n'a pas fait de retour. L'URPS Pharmaciens a quant à elle relayé l'information par mail dans un premier temps puis dans un second temps dans sa newsletter début 2017.

Le DCC est réservé à l'ensemble des professionnels de santé qui participent à la prise en charge du patient. L'accès se fait depuis un navigateur web. Lors de son premier accès, le pharmacien d'officine doit faire une demande auprès du RRC auquel il est affilié, soit Oncomip pour la région Midi-Pyrénées. Il devra également signer la charte d'utilisateur envoyé par le RRC. L'accès par le pharmacien nécessite ses identifiants et son mot de passe. Chaque pharmacien, qu'il soit titulaire ou adjoint peut accéder au DCC.

L'accès au DCC d'un patient par le pharmacien nécessite obligatoirement son autorisation en amont.

**PARTIE 3 : Enquêtes sur l'utilisation  
du DCC et des informations en ligne  
du réseau Oncomip**

Professionnel de santé de premier recours, le pharmacien d'officine est de plus en plus impliqué dans le suivi des patients cancéreux.

En 2014, une enquête réalisée en Midi-Pyrénées [116] révèle que les pharmaciens sont sollicités par leurs patients afin de les aider dans la gestion de leurs traitements anticancéreux. Or, avec le développement rapide de nouvelles molécules il est difficile de connaître toutes les évolutions récentes. Aussi, il était primordial de mettre à disposition de ces professionnels de santé, les informations relatives aux traitements et également leurs mises à jour.

Un autre élément important ressort de cette enquête : en l'absence d'informations sur la situation clinique des patients, il est très compliqué pour le pharmacien de donner un conseil adapté. Beaucoup d'entre eux souhaitaient connaître la pathologie. En effet, pour assurer la meilleure prise en charge qu'il soit, le pharmacien a nécessairement besoin d'éléments sur son patient (pathologie, traitements, effets indésirables...).

Suite à ces observations, il a été conclu que :

- Les informations sur les médicaments, dont le pharmacien a besoin, étaient disponibles sur le site d'Oncomip.
- Le DCC permettrait de répondre à de nombreuses questions relatives à la prise en charge des patients.

Aujourd'hui, le pharmacien dispose de ces 2 outils (le site d'Oncomip et l'accès au DCC) qui sont vecteurs de données.

Les enquêtes présentées ci-dessous évaluent l'efficacité de ces mesures de mises à disposition d'information dans l'accompagnement des patients cancéreux par le pharmacien d'officine.

## **I. Objectifs**

Ces 2 enquêtes font un état des lieux du DCC dans le but de l'améliorer, de mettre à disposition un outil d'accès facile, instinctif pour les utilisateurs et répondant à leurs attentes pour une prise en charge optimale des patients.

### **A. Enquête destinée à l'ensemble des pharmaciens de la région Midi-Pyrénées**

La première enquête porte sur l'évaluation de la proportion de pharmaciens prenant en charge des patients cancéreux en officine, de leur utilisation du site Oncomip et réalise un état des lieux global de leur connaissance du DCC.

### **B. Evaluation qualitative de l'utilisation du DCC en Midi-Pyrénées**

La seconde enquête porte sur le retour d'expérience des utilisateurs du DCC, ses points forts et ses points faibles, afin de l'améliorer et d'en assurer une meilleure diffusion auprès des officinaux de la région.

## **II. Matériel et méthodes**

### **A. Contexte**

Deux questionnaires ont été rédigés à destination des pharmaciens d'officine de Midi-Pyrénées, soit un total de 8 départements. Le premier questionnaire (annexe 1) était destiné à l'ensemble

des pharmaciens. Alors que le second (annexe 2) s'adressait uniquement aux pharmaciens ayant des identifiants d'accès au DCC.

L'élaboration des questionnaires s'est faite en collaboration avec le réseau Oncomip. Ils devaient être à la fois concis, précis et explicites pour ne pas décourager les pharmaciens et obtenir un taux de participation maximal. La mise en ligne des questionnaires a permis également de faciliter le retour et le traitement des données.

Des questions ouvertes permettaient aux sondés de s'exprimer et d'étayer leurs réponses. L'analyse de ces questions s'est portée principalement sur les réponses récurrentes sans pour autant oublier les commentaires isolés. L'analyse des résultats a été réalisée grâce au logiciel Excel.

## **B. Période**

Les enquêtes ont été ouvertes d'Avril à Octobre 2017.

En Avril, un premier envoi s'est fait par voie électronique via l'URPS Pharmaciens qui disposait de l'ensemble des coordonnées de pharmacies de la région. De plus, l'enquête était concomitante au stage de fin d'étude des 6<sup>èmes</sup> année, ce qui m'a permis d'élargir la communication en sensibilisant les étudiants à l'outil et à son intérêt.

En Mai, une première relance a été réalisée par la même voie afin d'augmenter le nombre de réponses.

Un appel téléphonique aux pharmaciens disposant d'identifiants a été réalisé afin de compléter les données.

## **III. Résultats**

A la clôture de l'enquête nous obtenons :

- Enquête 1 : 60 réponses complètes (équivalent à 60 pharmacies), sur 141 réponses incomplètes.
- Enquête 2 : 41 réponses complètes pour 95 ouvertures du questionnaire.

Nos analyses porteront donc uniquement sur les enquêtes complètes.

Au 1<sup>er</sup> Octobre 2017, Midi-Pyrénées compte 1038 pharmacies, ce qui équivaut à un taux de réponses complètes pour la première enquête de 5.80 %.

Le réseau Oncomip chiffre le nombre de pharmaciens disposant d'identifiants à 156 au 1<sup>er</sup> Octobre 2017, soit un taux de réponses de 26,3% pour la seconde enquête.

La répartition des pharmacies dans la région Midi-Pyrénées est représentée sur la figure 5.



Figure 5 : Agencement des pharmacies d'officine en Midi-Pyrénées par département

La répartition des pharmaciens ayant répondu à l'enquête 1 et à l'enquête 2 est mise en évidence sur la figure 6.

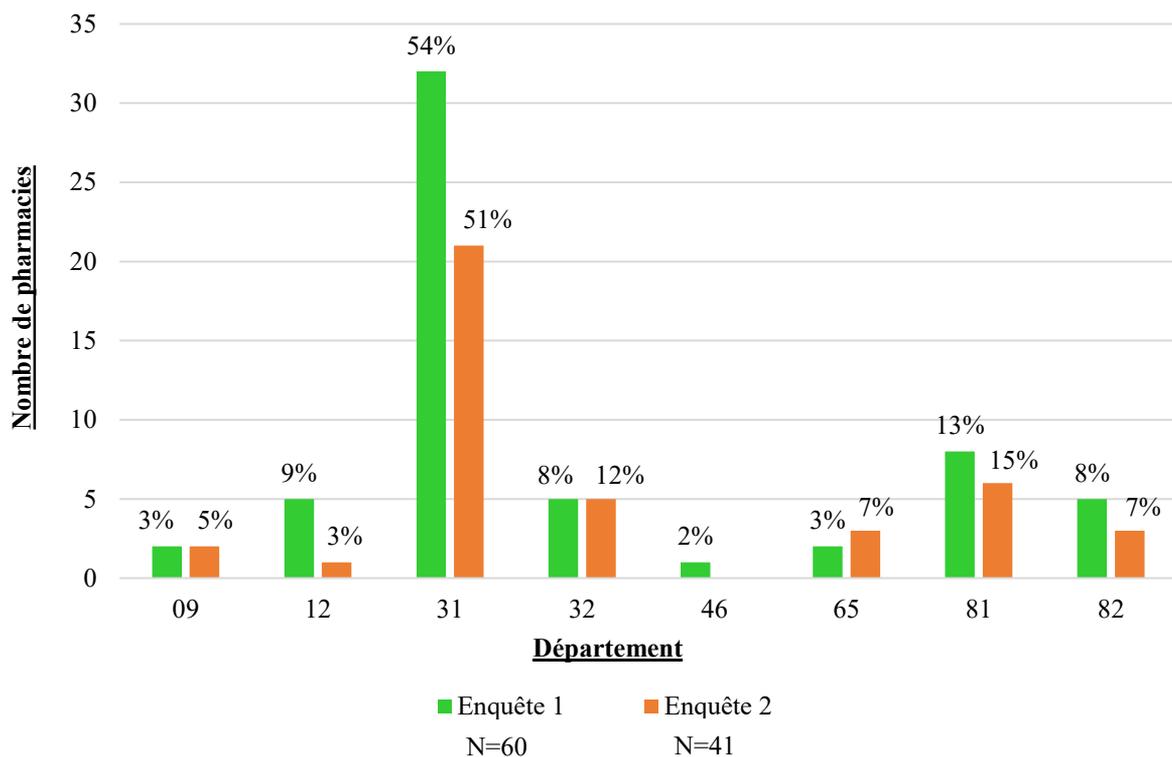


Figure 6 : Répartition des réponses aux 2 questionnaires, pourcentage fonction du N respectif de chaque enquête, selon la localisation des pharmaciens dans la région Midi-Pyrénées

Dans les 2 enquêtes la majorité des réponses proviennent de la Haute-Garonne. Le taux de réponse est corrélé au nombre de pharmacies par département (cf figure 5). La Haute-Garonne est le département où le nombre est le plus important. Les départements où le nombre de pharmacies est moindre ont un taux de réponses plus faible.

### A. Questionnaire destiné à l'ensemble des pharmaciens de Midi-Pyrénées

Les premières questions, fermées, en rapport avec l'activité de délivrance de médicaments, montrent que :

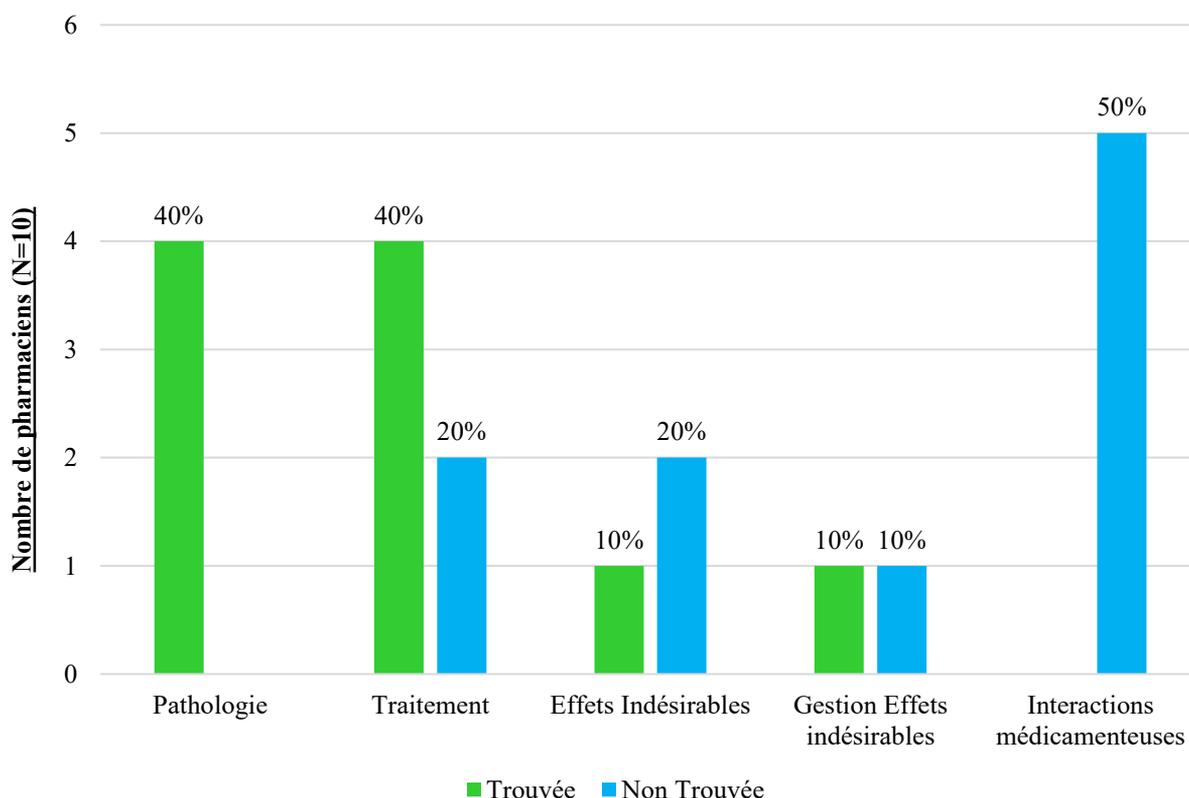
- 100 % des pharmaciens ont des patients suivis en cancérologie.
- Un peu plus de 88% délivrent des chimiothérapies per os.

Les questions suivantes portent sur le site du réseau Oncomip et la connaissance de l'existence du DCC par les officinaux.

- 66.6% ont consulté au moins une fois le site.
- Parmi eux (N=40), 25% ont déjà utilisé le DCC, soit 16.7% des sondés (N=60).

Il est important de noter ici que sur ces 10 pharmaciens, seulement 2 ont répondu à la seconde enquête.

Parmi les pharmaciens ayant consulté le DCC (N=10), une majorité a retrouvé des informations relatives à la pathologie ou au traitement. En revanche, beaucoup déclarent ne pas avoir retrouvé de données sur les interactions médicamenteuses comme l'indique la figure 7.

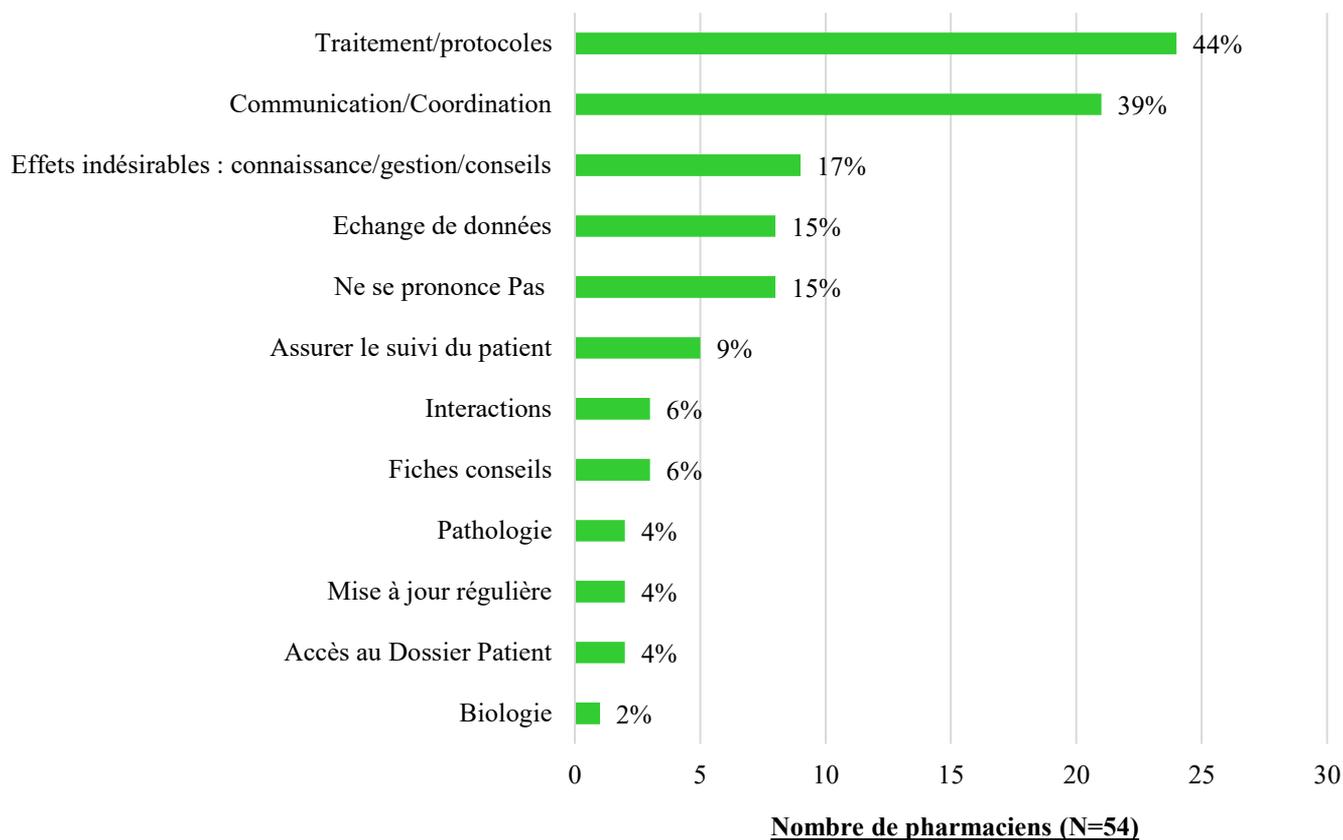


*Figure 7 : Données trouvées/non trouvées par les pharmaciens ayant accès au DCC (N=10)*

La pathologie est trouvée systématiquement par le pharmacien contrairement aux interactions médicamenteuses.

Les traitements, les effets indésirables et leur gestion ne sont pas toujours retrouvés.

La dernière question ouverte porte sur les attentes des officinaux concernant le DDC. Les résultats sont reportés dans la figure 8.



*Figure 8 : Différents éléments attendus et devant être présents sur le DCC selon les pharmaciens (N=54)*

Les pharmaciens souhaitent en majorité connaître les traitements et protocoles mis en place dans les établissements de santé.

Ils manifestent un besoin de coordination afin de tenir le même langage aux patients ainsi que la nécessité de pouvoir correspondre facilement avec les acteurs de santé du milieu hospitalier c'est-à-dire avoir un numéro de téléphone de référence du prescripteur ou du pharmacien joignables à tout moment, être informés de la sortie du patient par médimail par exemple afin d'avoir les traitements disponibles lorsque celui-ci se présente à l'officine.

La connaissance des effets secondaires attendus est un point important pour eux de même que les échanges bidirectionnels de données.

Moins de 10% des répondants formulent le souhait d'assurer le suivi des patients grâce au DCC. 5% d'entre eux attendent du DCC qu'il mette à disposition des fiches permettant de conseiller les patients et de répondre à leurs interrogations. De même que le DCC doit faire ressortir les éventuelles interactions médicamenteuses.

Un peu plus de 3% des pharmaciens désirent accéder au dossier patient complet avec une mise à jour régulière de celui-ci.

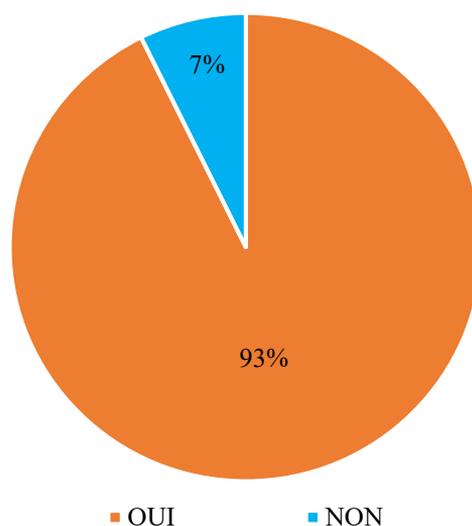
Enfin, 13% des pharmaciens interrogés n'ont pas d'avis précis concernant le DCC.

### **B. Questionnaire destiné aux pharmaciens utilisateurs du DCC**

50% des questions étaient fermées.

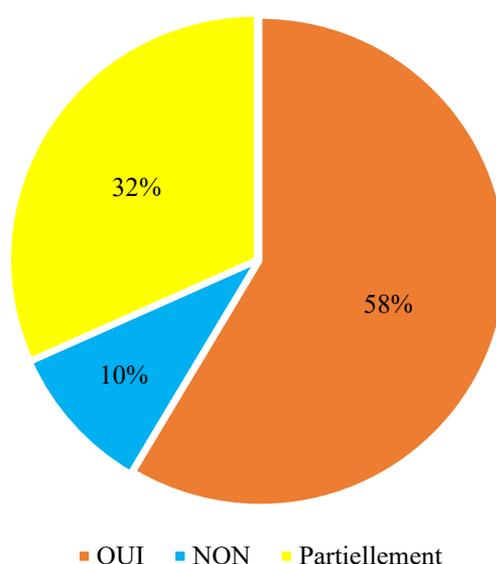
50% des questions étaient ouvertes afin de pouvoir recueillir des avis détaillés, des idées nouvelles mais aussi d'explicitier et/ou compléter les réponses aux questions fermées.

A la question, avez-vous trouvé au moins un patient dans le DCC, 38 pharmaciens sur 41 ont répondu positivement (cf. figure 9).



*Figure 9 : Répartition des pharmaciens ayant trouvé au moins un patient après l'avoir recherché dans le DCC (N=41)*

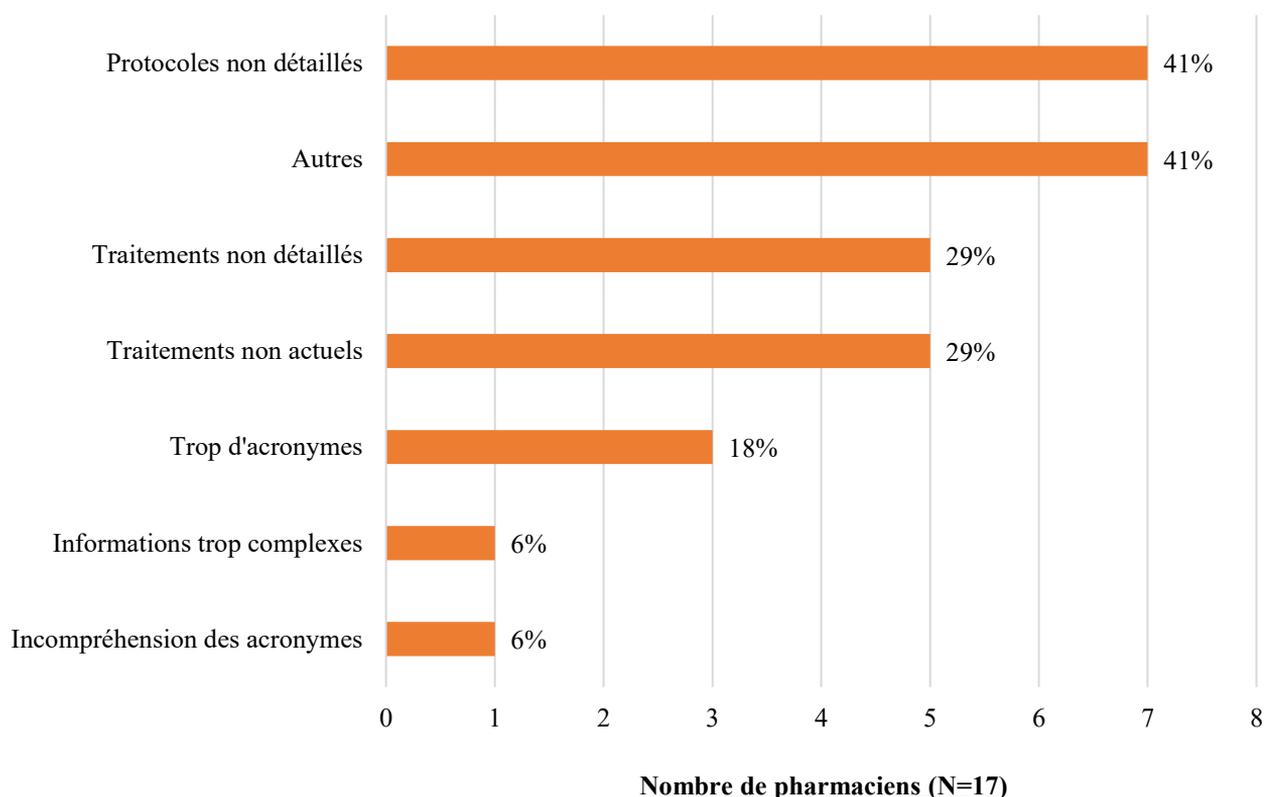
La capacité du DCC à améliorer la prise en charge des patients à l'officine est évaluée dans un second point, comme l'indique la figure 10.



*Figure 10 : Capacité du DCC à informer le pharmacien sur la prise en charge des patients (N=41)*

58% des pharmaciens, IC95 [43 ; 74], ont pu prendre en charge leur patient grâce à la connaissance du DCC. Cependant, pour 17 pharmaciens le DCC ne permet pas systématiquement de connaître la prise en charge des patients.

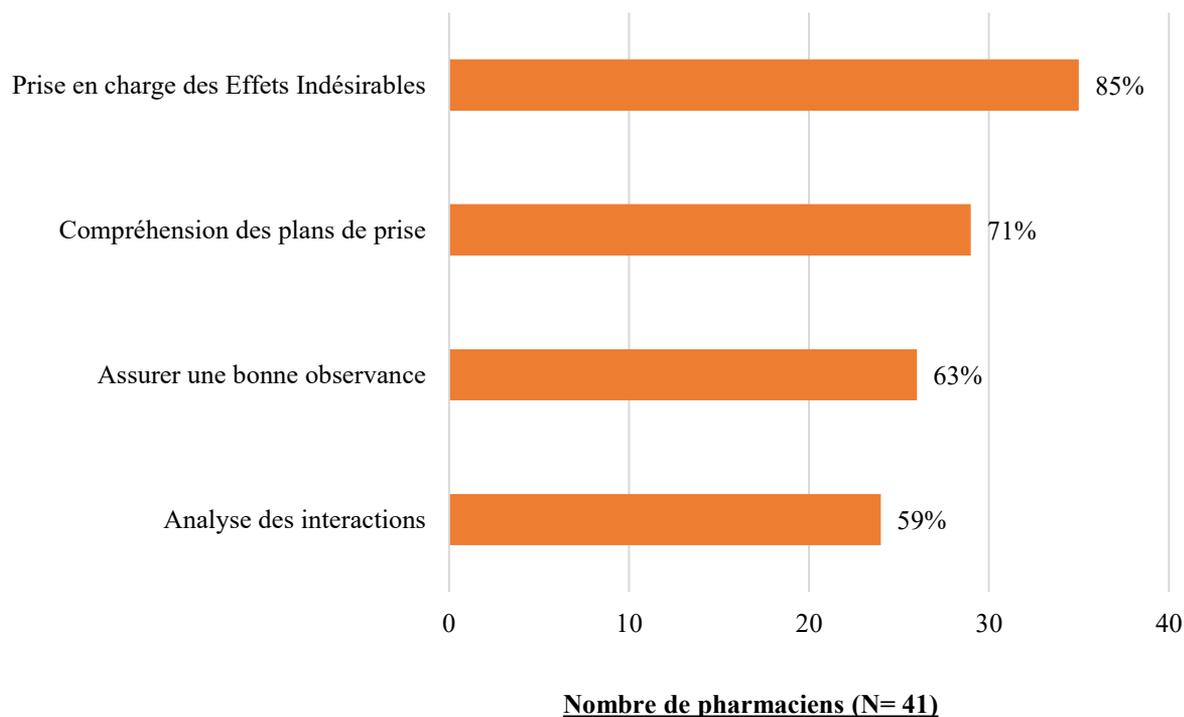
La figure 11 illustre alors les problèmes rencontrés par ces derniers.



*Figure 11 : Difficultés auxquelles se heurtent les pharmaciens lors de la prise en charge des patients via le DCC (N=17)*

Les principaux problèmes rencontrés sont l'absence de détails des protocoles, des traitements et de leur mise à jour. Parmi les autres difficultés, l'impossibilité de retrouver les patients (5 réponses) est fortement contraignante. L'absence de la biologie et de l'évolution de la maladie sont d'autres problématiques rencontrées.

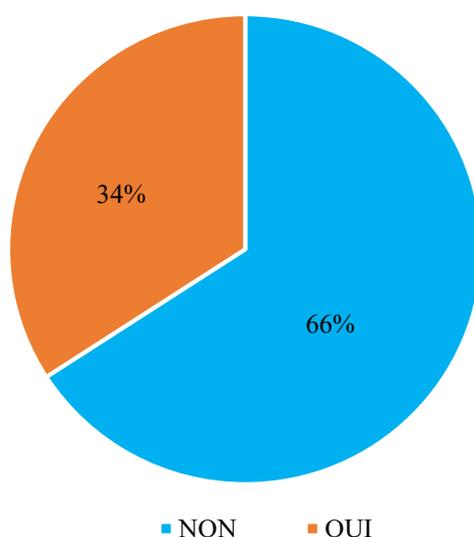
Le troisième point évalué est l'ensemble des informations présentes à la fois sur le site d'Oncomip et sur le DCC. La figure 12 illustre les compétences de ces 2 outils à assurer une prise en charge globale des patients.



*Figure 12.: Ensemble des missions réalisées par le pharmacien et permises par les données présentes sur le site d'Oncomip et le DCC (N=41)*

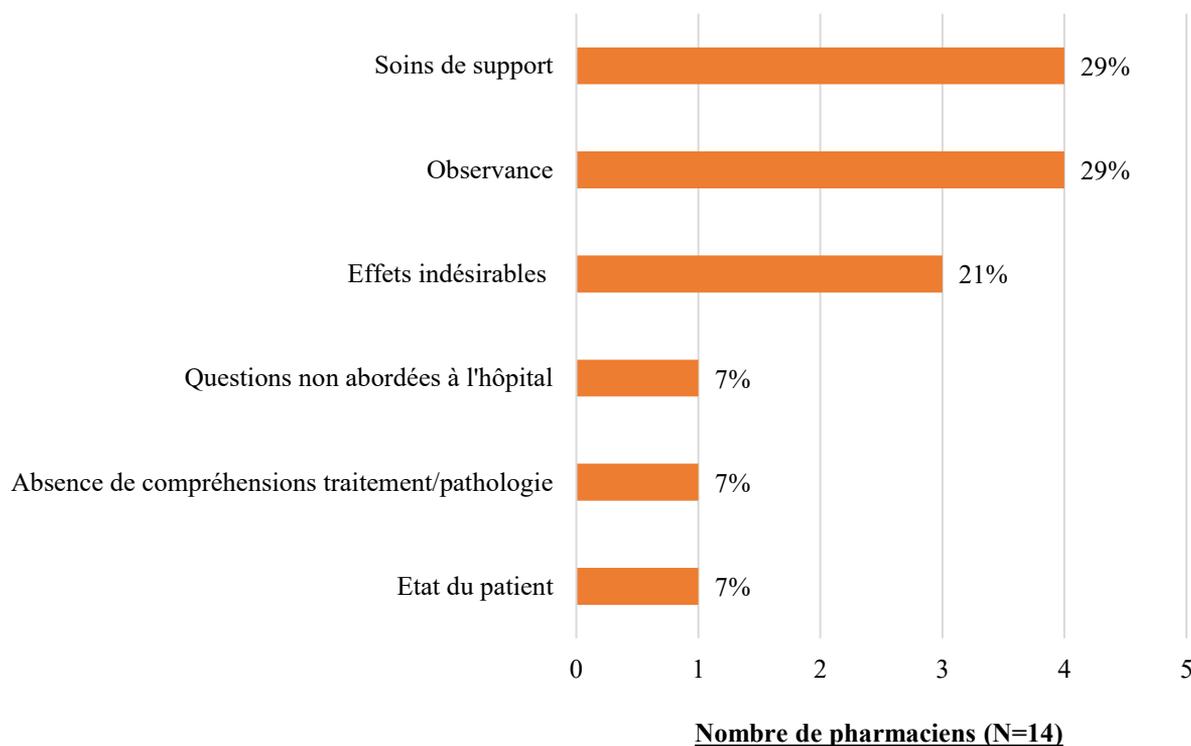
Les informations présentes à la fois sur le site d'Oncomip et sur le DCC sont favorables à la prise en charge des effets indésirables et à la compréhension des plans de prise selon les pharmaciens. L'analyse des interactions médicamenteuses et l'assurance de la bonne observance leur sont également permises grâce aux données présentes sur le site d'Oncomip et le DCC.

Un autre point s'attarde à connaître la volonté des pharmaciens à faire remonter des informations concernant leurs patients, comme le montre la figure 13.



*Figure 13.: Répartition des pharmaciens souhaitant faire remonter des informations dans le DCC (N=41)*

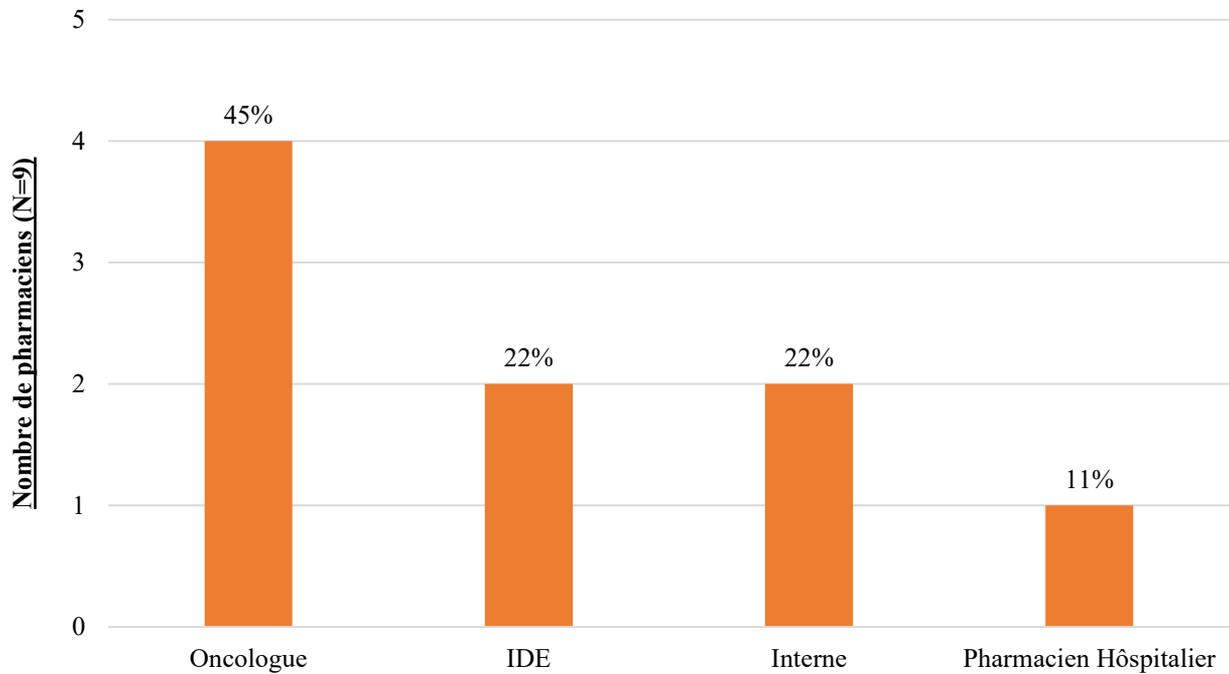
Un peu plus de 34 %, IC95 [20 ; 49], des officinaux désirent faire remonter des informations. La figure suivante illustre les données que souhaiteraient faire remonter les pharmaciens.



*Figure 14 : Différentes informations devant être inscrites dans le DCC d'après les pharmaciens (N=14)*

Les principaux éléments à faire remonter sont les soins de support (protocoles homéopathiques, phytothérapie) mis en place par l'officinal, l'observance ainsi que les effets indésirables décrits par les patients.

A la question avez-vous déjà été amené à faire remonter des informations, 22% des pharmaciens déclarent que oui. Dès lors, les différents acteurs contactés sont référencés dans la figure 15.

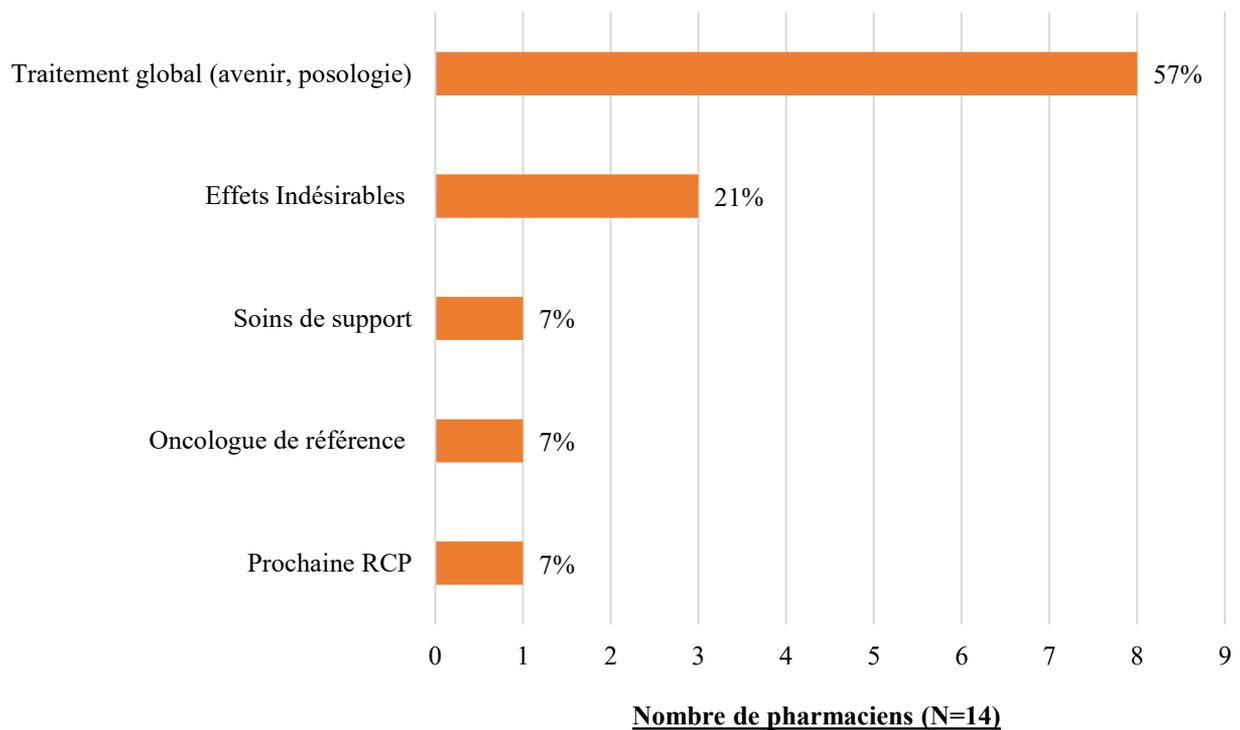


IDE = Infirmière Diplômée d'Etat

*Figure 15 : Professionnels de santé ayant déjà été contactés par les pharmaciens d'officine (N=9)*

La majorité des pharmaciens ayant eu à faire remonter des informations ont contacté l'oncologue. Le pharmacien hospitalier est très peu sollicité.

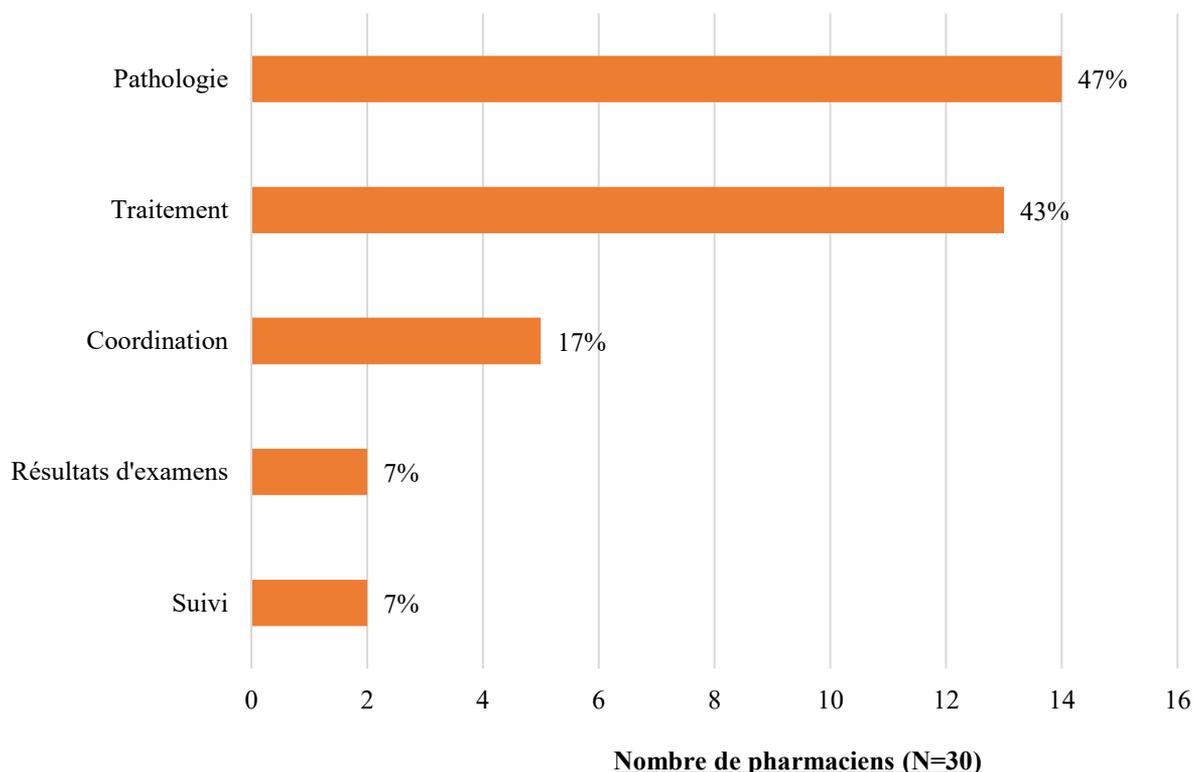
Un peu moins du tiers des sondés, s'ils en avaient l'occasion, auraient des questions concernant leur patient à faire retranscrire sur le DCC. La figure 16 dévoile l'ensemble de ces éléments.



*Figure 16 : Questions concernant les patients à faire remonter dans le DCC d'après les pharmaciens (N=14)*

La majorité des réponses concernent principalement les traitements dans leur globalité, c'est-à-dire les chimiothérapies et les autres traitements associés, ainsi que les posologies. Dans cette notion de traitement s'entend également le devenir de ce dernier.

La figure 17 met en évidence l'évaluation des attentes et la capacité du DCC à répondre aux questions des pharmaciens.

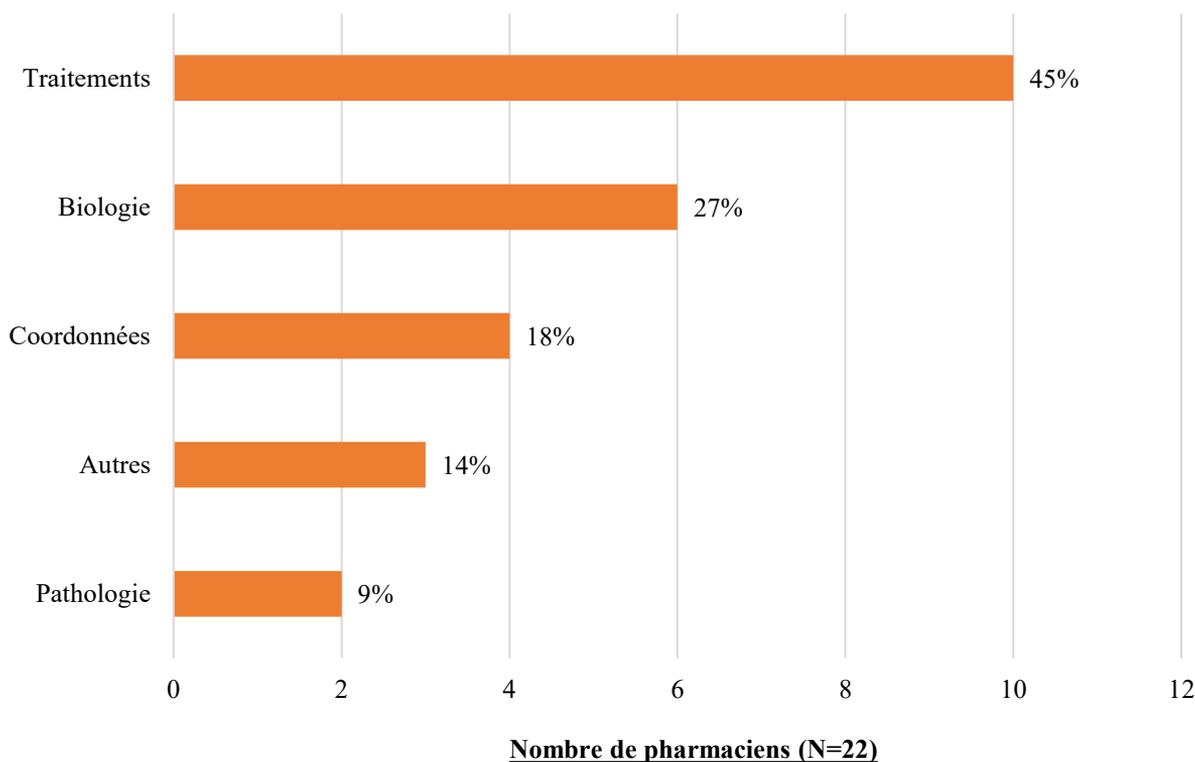


*Figure 17 : Ensemble des données attendues par les pharmaciens d'officine et présentes dans le DCC (N=30)*

Les principales données attendues par les officinaux sont par ordre de fréquence :

- 47%, IC95 [29 ; 65], des pharmaciens sont en attente de connaître la pathologie dans sa globalité : diagnostic, pronostic, histoire, évolution.
- 43%, IC95 [26 ; 61], des pharmaciens souhaitent connaître le traitement suivi par le patient : protocoles de chimiothérapies et traitements associés.
- La collaboration avec l'hôpital.

En revanche, la moitié des sondés s'accordent à dire que certaines données leur auraient été utiles si elles avaient été présentes dans le DCC. La figure 18 révèle quels sont ces éléments non trouvés.



*Figure 18 : Données non trouvées, mais utiles, dans le DCC par les pharmaciens (N=22)*

La majorité des pharmaciens a eu des difficultés à trouver des informations relatives aux traitements, en particulier ceux associés aux chimiothérapies ainsi que la réactualisation de ces dernières. La biologie est un paramètre que souhaiteraient voir figurer les officinaux dans le DCC, ainsi que les coordonnées des oncologues référents et des numéros joignables même lors des week-ends.

#### **IV. Discussion**

Il est important de souligner la faible participation aux 2 enquêtes. En effet, la première destinée à l'ensemble des pharmacies de la région n'a récolté que 60 réponses complètes pour 141 ouvertures en ligne du sondage alors que l'on compte 1038 officines dans la région. La seconde destinée aux officinaux disposant d'identifiants d'accès au DCC a fait l'objet de 95 ouvertures en ligne contre 41 réponses complètes. Actuellement, 156 pharmaciens de la région, titulaires et adjoints, disposent d'identifiants. De plus, le logiciel ne nous permet pas de savoir si les ouvertures des enquêtes ont été réalisées par une seule et même personne ou non.

Le faible taux de réponses obtenues proportionnellement au nombre de pharmacies en Midi-Pyrénées est donc la principale limite de ces 2 enquêtes.

De nombreuses et diverses raisons peuvent expliquer ce faible taux de participation : enquêtes perdues au milieu d'un grand nombre de mails, manque de temps pour répondre, difficulté d'accès aux mails par les pharmaciens adjoints ou tout simplement absence d'investissement. L'autre mode de diffusion par les étudiants en stage de fin d'études n'a malheureusement pas permis d'obtenir un nombre de réponses plus important malgré mes diverses interventions. Ce manque d'investissements est très certainement le reflet d'un désintéressement à la cancérologie, qui pour l'heure n'est pas une discipline rencontrée fréquemment aux comptoirs.

De plus, nous pouvons supposer que si la durée de l'enquête avait été plus longue et les relances plus régulières, nous aurions obtenu davantage de réponses pour l'enquête 2.

Pour que ces résultats soient significatifs il aurait fallu bien évidemment un nombre de sondés plus important.

De plus il est important de prendre en compte qu'une partie des enquêtes s'est faite par téléphone. Certaines réponses ont donc pu être involontairement influencées.

Néanmoins elles nous permettent de faire un premier bilan auprès des officinaux, de leur approche en cancérologie et de leur ressenti par rapport au DCC.

➤ Evolution du nombre d'utilisateurs

Dans un premier temps, je constate une évolution entre le début de la mise en place de l'enquête et sa clôture où le nombre de pharmaciens ayant fait la démarche d'accès au DCC est passé de 113 inscrits à 156 inscrits.

➤ Fort taux de réponses dans le 31

Le fort taux de réponses dans le département de la Haute-Garonne peut s'expliquer par le nombre d'officines mais également par l'implantation de l'institut universitaire du cancer de Toulouse (IUCT) sur ce territoire. J'ai pu constater lors de mes échanges téléphoniques qu'il y avait une ambiguïté à propos du DCC. Certains officinaux pensaient que le DCC ne concernait que les patients suivis au cancéropôle. Ce quiproquo peut être une des explications à l'absence de réponses de certains pharmaciens. Il faudrait également lever toute ambiguïté entre Oncopole et Oncomip qui sont 2 entités différentes.

➤ Difficulté dans la recherche du patient

Nous retrouvons 3 principales explications à la difficulté que rencontrent les pharmaciens dans la recherche du patient :

- Soit le patient n'est pas passé en RCP, dans ce cas-là c'est normal qu'il n'ait pas de DCC et qu'en ville son dossier ne soit pas retrouvé.
- Soit le patient est à un stade avancé de la maladie et n'est pas présenté en RCP.
- Soit le pharmacien n'a pas élargi sa recherche sur l'ensemble du réseau (par exemple : un patient suivi à l'IUCT résidant et pris en charge par son pharmacien dans le 65)

➤ Connaissance de la pathologie

D'après la figure 17, 47% des pharmaciens considèrent que le DCC répond à leurs attentes, en particulier la pathologie dans son intégralité (diagnostic, pronostic, historique, évolution). D'après la première enquête, les sondés ne rencontrent aucune difficulté à être renseignés sur l'état de leur patient, alors que dans la seconde enquête certains déclarent ne pas avoir trouvé cette information. Il peut s'agir des pharmaciens n'ayant pas trouvé leur patient. En effet, si l'on compare les figures 17 et 18, nous pouvons conclure que la présence de la pathologie sur le DCC, qui est l'une des attentes des officinaux, est rarement non trouvée. De même que la figure 7 confirme cette observation. J'ai pu constater lors de mes échanges téléphoniques, que les pharmaciens avaient des difficultés à connaître le type précis de la pathologie de leurs patients. Les patients sont vagues ou ce sont leurs proches qui se rendent à l'officine et ils ne

possèdent pas tous les éléments. C'est un sujet délicat, beaucoup de sondés m'ont avoué que le DCC leur avait permis d'ouvrir le dialogue avec leurs patients.

➤ Connaissance des traitements

Si l'on compare les figures 16, 17 et 18 je constate que la connaissance des traitements est un point fondamental pour les officinaux. Cependant, il fait partie majoritairement des éléments non trouvés. Il faut distinguer les traitements anticancéreux et les autres traitements. Les traitements anticancéreux ne sont pas systématiquement mis à jour. En effet, la mise à jour du DCC se fait principalement lors des RCP. De plus, selon les disciplines, les DCC sont plus ou moins bien complétés et détaillés. Par exemple, le service d'hématologie du canceropôle a pendant très longtemps travaillé sur des supports papiers, indépendamment de l'outil informatique. De plus, tous les traitements ne sont pas référencés dans le DCC, en particulier les autres traitements pris par le patient lors de son hospitalisation. Ces informations sont en effet référencées dans le DMP qui est plus général que le DCC centré sur la cancérologie. Le développement d'une interface entre le DCC et le DPI des établissements de santé permettra de répondre au besoin de mise à jour des données du DCC.

➤ L'interaction médicamenteuse

L'interaction médicamenteuse n'est pas trouvée dans le DCC. Ce n'est effectivement pas une donnée attendue dans le DCC. L'enquête 1 révèle que le DCC ne comporte pas d'informations relatives aux interactions médicamenteuses. Néanmoins, la seconde enquête révèle que 58.5% des pharmaciens sont en capacité d'analyser les interactions médicamenteuses via les informations présentes dans le DCC et le site Oncomip. Les informations présentes sur le site d'Oncomip permettent cette analyse.

➤ Gestion des EI

La volonté de connaître les effets indésirables ainsi que leur gestion et les conseils à donner aux patients afin d'éviter leur survenue sont fortement espérés. Ces éléments ne sont pas systématiquement trouvés dans le DCC car le réseau met à disposition des fiches relatives aux produits, aux effets indésirables et des recommandations pour les patients. De même que les plans de prise sont détaillés sur ces fiches afin d'éviter les erreurs lors de la délivrance des traitements. En revanche, ces observations sont intéressantes pour l'amélioration de l'outil. Il serait intéressant de rajouter des liens qui renvoient directement à ces fiches afin de répondre aux attentes des pharmaciens.

➤ Connaissance de la biologie

La biologie n'est pas une donnée attendue dans la première enquête alors que la seconde révèle le contraire. Ceci peut s'expliquer par l'expérience des utilisateurs dans la manipulation du DCC qui leur permet d'avoir davantage de recul par rapport aux sondés n'ayant jamais utilisé l'outil. La biologie évolue constamment, la faire rajouter par les praticiens sur le DCC serait chronophage et très certainement rarement à jour. De plus, la biologie des patients qui sont en hospitalisation de jour est réalisée par les laboratoires d'analyses en ville et non par l'hôpital qui rencontre des difficultés à obtenir ces résultats.

➤ Coordonnées

Les coordonnées des référents (IDE, oncologues) assurant la prise en charge des patients sont difficilement obtenues à partir du DCC. Intégrer un onglet « coordonnées » où figurent les numéros du service, de l'IDE coordinatrice, du pharmacien hospitalier, joignables aussi bien en semaine que le week-end pourrait être envisagé afin de faciliter la communication entre le pharmacien et l'établissement de santé.

➤ Actualisation du DCC

L'actualisation des données est également un véritable problème que rencontrent les officinaux. Comme le montre la figure 18, les pharmaciens déclarent ne pas avoir trouvé le traitement anticancéreux en cours. Le DCC doit être mis à jour régulièrement par les professionnels hospitaliers. Un outil qui n'est pas mis à jour est un outil inutile et à risque qu'il ne serve pas.

➤ Et pour demain ?

Actuellement le DCC ne permet pas aux pharmaciens de le compléter en ajoutant des informations relatives aux patients ou de poser des questions. Les questions sur le DCC resteraient très certainement sans réponses. Il faudrait qu'une notification soit systématiquement envoyée aux référents du patient. Là encore, comment définir le référent : oncologue ? IDE coordinatrice ? En revanche, faire remonter les informations comme l'observance, la manifestation d'effets indésirables ou encore les soins de support mis en place en officine permettrait d'enrichir le DCC et d'en informer indirectement les acteurs des établissements de santé en charge des patients.

Le DCC a encore un grand nombre de défis à relever afin de répondre aux attentes globales des officinaux. Bien qu'actuellement le nombre de pharmaciens ayant des identifiants soit encore faible, il ne faut pas abandonner cette idée qui vise à favoriser la coordination des soins et la qualité de la prise en charge. En effet, ce chiffre a augmenté entre le début et la fin de l'enquête, ce qui est encourageant. Si 100% des pharmaciens ont au moins un patient suivi en cancérologie, le DCC a toute sa place au sein des officines. De plus, lors de mes échanges téléphoniques j'ai souvent pu relever un réel enthousiasme des officinaux face à l'émergence d'un tel outil, malgré les difficultés rencontrées. Le pharmacien reste le professionnel de santé de premier recours et le partage de données renforce la confiance de leurs patients. Néanmoins, certains pharmaciens m'ont confié que leur patient n'était absolument pas au courant de l'existence d'un tel dossier et ne voyait pas l'intérêt que le pharmacien y ait accès. En particulier, une pharmacienne qui a voulu accéder au DCC en présence du patient pour le regarder ensemble, m'a dit que le DCC n'était pas complet et que les informations déjà présentes lui avait déjà été données par le patient. De plus, grand nombre de pharmaciens m'ont avoué que la demande d'autorisation auprès du patient les freine dans l'utilisation du DCC, surtout lorsque le patient ne se déplace pas à la pharmacie.

Il aurait été intéressant d'évaluer l'âge moyen des pharmaciens. En effet, les nouvelles générations contrairement aux anciennes ont reçu un enseignement en cancérologie au cours de leurs études. La précision sur le lieu d'exercice en milieu urbain ou rural aurait été intéressante afin d'évaluer l'origine principale de la demande.

➤ Qu'en est-il de la région Languedoc-Roussillon ?

Le DCC a été déployé en 2016 à la fois dans les établissements de santé et les officines. Très peu d'officinaux disposent d'identifiants. La fusion des régions et l'état des lieux réalisé par ces enquêtes doivent être un nouveau point de départ afin d'améliorer l'outil mais aussi de le promouvoir auprès des pharmaciens d'officine. Il serait pertinent de fusionner les outils (DMP, DP...) et de permettre au pharmacien un accès direct depuis son logiciel de travail.

Rappelons que l'information auprès des officinaux de la région a été réalisée par voie informatique via l'URPS Pharmaciens qui a servi de messenger pour le réseau Oncomip. De plus, l'objet de ces mails n'était pas explicite. Les officinaux n'ont eu pour formation que le support du tutoriel envoyé en même temps que le mail de l'URPS. Ceci peut également expliquer le faible nombre d'identifiants. Proposer une formation sur l'outil dans chaque département permettrait sûrement d'augmenter le nombre d'utilisateurs.

Si nous résumons, 4 axes sont à améliorer pour demain :

- La formation initiale et continue du pharmacien sur la prise en charge des patients.
- La connaissance du DCC en favorisant sa promotion auprès des pharmaciens.
- L'accès au DCC qui doit être simplifié.
- Le contenu du DCC suffisamment fourni pour répondre aux interrogations des officinaux.

Actuellement, le groupe de travail « chimiothérapie » au sein du réseau Oncomip qui réunit différents professionnels de santé s'attarde sur les échanges entre le DCC et les logiciels de chimiothérapie. L'objectif est de faire figurer sur le DCC, les protocoles, les inclusions, les prescriptions et les administrations réalisées dans les différents établissements de la région Occitanie mais également en dehors du milieu hospitalier (à domicile par exemple).

## **CONCLUSION**

Ce travail nous a permis de pointer les difficultés dans la prise en charge du cancer. C'est une maladie dont l'étiologie est multifactorielle pour laquelle il existe un large arsenal thérapeutique, conduisant très souvent aux « poly » chimiothérapies. Cet arsenal thérapeutique évolue constamment en fonction de la progression de la maladie mais aussi de l'émergence de résistances chez les malades. En effet, les cancers développent de plus en plus de résistances qui engendrent des modifications des protocoles de soins. De la même façon nous assistons à l'émergence de nouveaux cancers nécessitant de nouveaux traitements. L'ensemble de ces outils thérapeutiques expose également à un fort risque de survenue d'effets secondaires. Ce risque s'accroît avec le nombre de molécules auxquelles sont exposés les patients. Le large éventail de ces effets secondaires fait aussi partie de la complexité de la prise en charge du malade. Toutes ces difficultés nécessitent donc une bonne coordination entre les différents acteurs de santé intervenant auprès des patients.

Cette coordination, volonté du Plan cancer 2014-2019 et assurée par Oncomip en Midi-Pyrénées jusqu'à présent, a conduit récemment à l'ouverture du DCC aux pharmaciens d'officine.

En dépit du faible taux de participation, les enquêtes menées nous permettent de tirer quelques conclusions. Nous retiendrons que 58% des sondés ayant déjà eu accès au DCC sont globalement satisfaits malgré les difficultés rencontrées. En effet, pour le pharmacien d'officine, l'accès au DCC remplit l'objectif fixé dans plus de la moitié des cas.

Professionnel de santé de premier recours, le pharmacien d'officine a au moins un patient cancéreux dans sa patientèle. Cela le conduit forcément, dans sa pratique, à être confronté à des interrogations du patient, à l'analyse d'interactions médicamenteuses et à la gestion d'effets indésirables. Dès lors, la connaissance des protocoles, l'évolution de la maladie sont des informations qui lui sont nécessaires pour pouvoir mener à bien ses missions. Cela est d'autant plus vrai que chaque patient est unique et nécessite des adaptations des protocoles en fonction de ses propres caractéristiques.

Il est donc impératif de promouvoir cet outil auprès des pharmaciens mais également des patients lors de leur hospitalisation.

La fusion des régions, Midi-Pyrénées/Languedoc-Roussillon en 2018, doit conduire à l'amélioration du DCC grâce aux données recueillies par les enquêtes. Les axes d'amélioration devront porter sur la formation initiale et continue du pharmacien, sa connaissance du DCC, son accès mais également son contenu.

## ANNEXES

### Annexe 1

Pharmacien (s) Titulaire(s) : .....  
Code Postal : .....  
Ville : .....



*L'échange d'informations et de données médicales entre l'hôpital et la ville, est devenu un des facteurs importants d'amélioration de la qualité des soins et de la continuité de la prise en charge du patient sur le terrain. Dans ce cadre, le dossier communicant de cancérologie (DCC) a été développé par les réseaux régionaux de cancérologie dont fait partie Oncomip.*

### QUESTIONNAIRE DESTINE AUX PHARMACIENS D'OFFICINE DE MIDI-PYRENEES

- Délivrez-vous des médicaments pour des patients suivis en cancérologie ?  
NON  OUI
- Avez-vous délivré une chimiothérapie orale au cours des 6 derniers mois ?  
NON  OUI
- Etes-vous déjà allé sur le site Oncomip ? (<http://oncomip.org/>)  
NON  OUI
- Avez-vous déjà utilisé le DCC (Dossier Communicant en Cancérologie) ?  
NON  OUI
- Y avez-vous trouvé les informations que vous recherchez concernant :
  - La pathologie de votre patient : NON  OUI
  - Le traitement de votre patient : NON  OUI
  - Les effets indésirables : NON  OUI
  - La gestion des effets indésirables : NON  OUI
  - Les interactions médicamenteuses : NON  OUI
- Qu'attendez-vous du DCC ?  
.....  
.....  
.....

## Annexe 2

Pharmacien (s) Titulaire(s) : .....  
Code Postal : .....  
Ville : .....



*Depuis le mois d'avril 2016, l'accès au Dossier Communicant de Cancérologie (DCC) a été ouvert aux pharmaciens d'officines afin d'assurer la qualité, et la continuité des soins de vos patients. Après avoir fait une demande d'accès et signé la charte du réseau, vous avez pu vous connecter au DCC. Cet accès aux données personnelles concernant la prise en charge de vos patients, vient compléter les informations déjà présentes sur le site Oncomip (traitements anticancéreux : fiches d'informations, divers référentiels). Actuellement, les informations partagées dans le DCC sont une première étape de partage d'informations entre l'hôpital et la ville dans le domaine de la cancérologie. Afin d'améliorer l'utilisation du DCC, nous vous remercions de répondre à ce questionnaire.*

### **QUESTIONNAIRE DESTINE A L'ENSEMBLE DES PHARMACIENS AYANT DEJA ACCEDE AU DCC**

Quand vous avez utilisé le DCC, avez-vous trouvé le patient que vous recherchez ?

*NON*  *OUI*

- Le DCC vous a-t-il permis de connaître la prise en charge de vos patients ?

*NON*  *PARTIELLEMENT*  *OUI*

Si *NON* ou *PARTIELLEMENT*, quels sont les problèmes rencontrés :

- Protocole non détaillé
- Traitements non détaillés
- Trop d'acronymes
- Incompréhension des acronymes utilisés
- Informations trop complexes
- Le traitement ne correspond plus au traitement actuel
- Autres : .....

- La consultation du DCC et les informations présentes sur le site Oncomip sont-elles suffisamment explicites pour vous permettre :

- de comprendre les plans de prise des traitements ?

*NON*  *OUI*

- de vous assurer de la bonne observance de vos patients ?

*NON*  *OUI*

- d'analyser les différentes interactions médicamenteuses, lorsque le patient sort de l'hôpital avec sa nouvelle ordonnance ?

*NON*   

*OUI*   

- de prendre en charge les effets indésirables connus/inconnus, décrits par vos patients ?

*NON*   

*OUI*   

- Dans ce cas, les fiches d'informations sur les effets secondaires vous ont-elles permis de les prendre en charge ?

*NON*   

*OUI*   

- Auriez-vous des informations sur vos patients à faire remonter ? Si oui quelles seraient-elles ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

- Si vous avez déjà fait remonter des informations, à qui et comment les avez-vous transmises ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

- Quelles questions auriez-vous à poser concernant vos patients ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

- Le DCC répond-il à certaines de vos attentes, questions ? Si oui, quelles sont-elles ?

.....

.....

.....

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

- Quelles informations n'avez-vous pas trouvées alors qu'elles vous auraient été utiles ?

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

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] WHO Media Centre, «Centre des Médias, Aide-mémoire, Cancer,» Mars 2017. [En ligne]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>. [Accès le 22 Septembre 2017].
- [2] NACRe, «Estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en France, en Europe et dans le monde,» 23 Mai 2016. [En ligne]. Available: <https://www6.inra.fr/nacre/>. [Accès le 22 Septembre 2017].
- [3] Institut National du Cancer, «Epidémiologie,» 21 Septembre 2017. [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/>. [Accès le 22 Septembre 2017].
- [4] L. Daubisse-Marliac, M. Astorg, C. Lagadic et al, «Dossier Epidémiologique : Les cancers en Midi-Pyrénées,» 2014.
- [5] V. Katzke, R. Kaaks et T. Kühn, «Lifestyle and Cancer Risk,» *The Cancer Journal*, vol. 21, n°12, pp. 104 -110, March/April 2015.
- [6] IARC, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans/World Health Organization, International Agency for Research on Cancer*, Lyon, 1988.
- [7] T. Douki, M. Leccia, J. Béani et al, «Effets néfastes du rayonnement UVA solaire : De nouveaux indices dans l'ADN,» 2007.
- [8] M. Stanley, «Tumour virus vaccines : hepatitis B virus and uman papillomavirus,» *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2017.
- [9] S. Midha, S. Chawla et P. Kumar Garg, «Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer : A review,» *Cancer Letters*, pp. 1-9, 2016.
- [10] J. Grunda et al, «Differential expression of breast cancer-associated genes between stage- and age-matched tumor specimens from African- and Caucasian-American Women diagnosed with breast cancer,» *BMC Research Notes*, vol. 5, n°1248, pp. 1-13, 22 May 2012.
- [11] B. Wolpin et al, «Genotype-Derived ABO Blood Group Alleles and the Risk of Pancreatic Cancer: Data from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium,» *Cancer Res.*, vol. 70, n°13, pp. 1015-1023, February 2010.
- [12] D. Ford et al, «Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families,» *The American Journal of Human Genetics*, vol. 62, pp. 676 - 689, March 1998.
- [13] IARC, *Mechanisms of tumour development*, B. Stewart et P. Kleihues, Éd., Lyon, 2003, pp. 84 - 127.
- [14] Collège Français des Pathologistes, «Généralités sur les tumeurs,» 2011.
- [15] S. Evrard, F. Guillemin et J. Dauplat, *Chirurgie oncologique : concepts et techniques*, John Libbey Eurotext, 2006.
- [16] I. Kassite, A. Binet et H. Lardy, «Utilisation du robot en chirurgie oncologique pédiatrique,» *Oncologie*, vol. 18, n°15, pp. 332-335, May 2016.
- [17] O. Rixe, «Faculté de médecine Pierre & Marie Curie,» 2002. [En ligne]. Available: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.6.html>. [Accès le 29 Septembre 2017].
- [18] IRSN, «Les principes de la radiothérapie,» [En ligne]. Available: <http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites/Pages/1-principes-radiotherapie.aspx?dId=6e1fc731-1657-4d9e-9fc3-a8d32aa39624&dwId=8356b74d-e023-43be-846b-30ddde57ca7e>. [Accès le 29 Septembre 2017].

- [19] L. Monassier, «Chapitre 22 : chimiothérapie anticancéreuse,» 2012. [En ligne]. Available: <http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/>. [Accès le 29 Septembre 2017].
- [20] B. Rosenberg, «Platinum complex-DNA interactions and anticancer activity,» *Biochimie*, vol. 60, n°19, pp. 859-867, 1978.
- [21] P. May et E. May, «Rôles de p53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer,» *Revue Française des Laboratoires*, vol. 1999, n°1311, pp. 35-42, Mars 1999.
- [22] C. Rancoule et al., «Les 50 ans du cisplatine,» *Bull Cancer*, 2016.
- [23] Shen et al, «Cisplatin Resistance : A cellular Self-Defense Mechanism Resulting from Multiple Epigenetic and Genetic Changes,» *Pharmacol Rev*, vol. 64, n°13, pp. 706-721, 2012.
- [24] A. Brandes, M. Bartolotti, A. Tosoni et E. Franceschi, «Nitrosoureas in the Management of Malignant Gliomas,» *Current Neurology Neuroscience Reports*, vol. 16, n°113, pp. 1-7, 2016.
- [25] D. Belpomme, «Diversité des mécanismes de résistance aux chimiothérapies anticancéreuses,» *Médecine/Sciences*, vol. 7, n°15, pp. 465-472, 1991.
- [26] A. Lansiaux, «Les antimétabolites,» *Bull Cancer*, vol. 98, n°111, pp. 1263-1274, Novembre 2011.
- [27] A. Wolf, P. Burnat, C. Garcia-Hejl et F. Ceppa, «Etude pharmacologique et pharmacogénétique de deux immunomodulateurs : l'azathioprine et la 6-MP. Stratégies de prévention des complications,» *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 33, pp. 176-184, 2009.
- [28] T. Aparicio, M. Ducreux et S. Chaussade, «5-fluorouracile : données sur le métabolisme et place actuelle dans le traitement des cancers digestifs,» *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 26, n°11, pp. 38-47, 2002.
- [29] C. Zheng, X. Jiao, Y. Jiang et al, «ERK1/2 activity contributes to gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells,» *Journal of International Medical Research*, vol. 41, n°12, pp. 300-306, 2013.
- [30] J. Cao, J. Yang, V. Ramachandran et al, «TM4SF1 Promotes Gemcitabine Resistance of Pancreatic Cancer In Vitro and in Vivo,» *PLoS ONE*, vol. 10, n°112, 2015.
- [31] J. Morère, F. Mornex et D. Soulières, *Thérapeutique du Cancer*, 2ème éd., Springer, 2011, pp. 32-35.
- [32] P. Pourquier et A. Lansiaux, «Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse aux inhibiteurs de topo-isomérase I,» *Bull Cancer*, vol. 98, n°111, pp. 1287-1298, Novembre 2011.
- [33] Li et al, «Mechanisms of breast cancer resistance to anthracyclines or taxanes: an overview of the proposed roles of noncoding RNA,» *Current Opinion in Oncology*, vol. 27, n°16, pp. 457-465, November 2015.
- [34] Zhang et al, «Role and mechanism of action of LRIG1 in ovarian cancer cell line and VP16 drug-resistant cell line,» *Oncology Letters*, vol. 14, n°14, pp. 4619-4624, August 2017.
- [35] Q. Wang, K. Cui, O. Espin-Garcia et al, «Resistance to Bleomycin in Cancer Cell Lines Is Characterized by Prolonged Doubling Time, Reduced DNA Damage and Evasion of G2/M Arrest and Apoptosis,» *PLoS One*, vol. 8, n°112, 2013.
- [36] Orr et al, «Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules,» *Oncogene*, vol. 22, n°147, pp. 7280-7295, October 2003.

- [37] R. Januchowski et al, «Expression of MDR1 and MDR3 gene products in paclitaxel, doxorubicin and vincristine resistant cell lines,» *Biomedecine & Pharmacotherapy*, vol. 68, n°11, pp. 111-117, 2014.
- [38] Ganju et al, «Nanoways to Overcome Docetaxel Resistance in Prostate Cancer,» *Drug Resist Updat*, pp. 13-23, April 2014.
- [39] G. Chen et al, «MDR1 activation is the predominant resistance mechanism selected by vinblastine in MES-SA cells,» *British Journal of Cancer*, vol. 7, n°183, pp. 892-898, 2000.
- [40] S. Chouaib, «Au carrefour du cancer,» *Bull Cancer*, vol. 100, n°16, pp. 569-574, 2013.
- [41] E. Ileana et al, «Immune-Checkpoints : les nouvelles immunothérapies anticancéreuses,» *Bull Cancer*, vol. 100, n°16, pp. 601-610, 2013.
- [42] W. Fridman, «Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ?,» *Bull Cancer*, vol. tome 103, n° 1 supplément 1, pp. S122-S126, 2016.
- [43] V. Minard-Colin, «Les anticorps monoclonaux dirigés contre les checkpoints immunologiques : de nouvelles approches d'immunothérapie en onco-hématologie,» *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique*, vol. 4, pp. 5-12, 2016.
- [44] B. Zhao, L. Wang, H. Qiu et al, «Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer,» *Oncotarget*, vol. 8, n°13, pp. 3980-4000, 2017.
- [45] A. Méjean et T. Leuret, «Thérapies ciblées,» *Progrès en Urologie*, vol. Supplément 7, pp. S228-S233, 2008.
- [46] B. Beuselinck, A. Karadimou et S. Oudard, «Mécanismes de résistance aux antiangiogéniques dans le cancer du rein,» *Correspondances en Onco-Urologie*, vol. II, n°11, pp. 28-33, 2011.
- [47] C. Giustranti, «L'immunothérapie,» 23 Mars 2017. [En ligne]. Available: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/vaccinothérapie>. [Accès le 27 Octobre 2017].
- [48] S. Lee et K. Margolin, «Cytokines in Cancer Immunotherapy,» *Cancers*, vol. 3, pp. 3856-3893, 2011.
- [49] E. Benichon, C. Rancoule, A. Vallard et al, «Immunothérapie : après le focus sur les voies de signalisation, l'activation d'un système,» *Bull Cancer*, vol. 104, n°15, pp. 462-475, 2017.
- [50] S. Boutayeb et al, «Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers,» *Pathologie Biologie*, vol. 60, pp. 229-233, 2012.
- [51] M. Capovilla, «Effets secondaires carcinogènes et résistance aux thérapies ciblées anti-BRAF,» *Annales de pathologie*, vol. 33, pp. 375-385, 2013.
- [52] A. Hochart et al, «Inhibition du récepteur MET : un espoir dans la lutte contre les résistances aux thérapies ciblées ?,» *Bull Cancer*, 2016.
- [53] Institut de Cancérologie de Lorraine, «Hormonothérapie,» [En ligne]. Available: <http://www.icl-lorraine.fr/index.php/soigner/hormonotherapie>. [Accès le 27 10 2017].
- [54] E. Xylinas et M. Peyromaure, «Cancer de la prostate : traitements,» *EMC-Urologie*, vol. 5, n°13, pp. 1-19, 2012.
- [55] M. Ignatiadis, M. Buyse et C. Sotiriou, «St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer : an invaluable tool for physicians and scientists,» *Annals of Oncology*, vol. 26, n°18, pp. 1519-1520, 2015.
- [56] P. de Cremoux, «Hormonothérapie des cancers du sein,» *Bull Cancer*, vol. 98, n°111, pp. 1311-1319, 2011.
- [57] P. Heudel, O. Tredan, I. Ray-Coquard et al, «Hormonorésistance des cancers du sein et inhibiteurs de mTOR,» *Bull Cancer*, vol. 98, n°112, pp. 1431-1437, 2011.

- [58] X. Leleu, J. Micol, R. Guieze et al, «Thalidomide : mécanismes d'action et indications en hématologie,» *La revue de médecine interne*, vol. 26, pp. 119-127, 2005.
- [59] E. Boyle, G. Fouquet, S. Manier et al, «Myélomen IMiD et thrombose,» *Hématologie*, vol. 19, n°11, pp. 33-40, 2013.
- [60] P. Souquet, A. Toffart, N. Girard et al, «Référentiel sur le cancer bronchique non à petites cellules : actualisation 2017. ARISTOT,» 2017.
- [61] HAS, «Guide ALD n°30 "Leucémies aiguës de l'adulte",» 2011.
- [62] A. Jemal, F. Bray, M. Center et al, «Global cancer statistics,» *CA Cancer J Clin*, vol. 61, pp. 69-90, 2011.
- [63] Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux, «Séquençage génétique des cancers,» Québec, 2015.
- [64] J. Robert, «Pharmacogénétique et pharmacogénomique des cancers,» *Pathologie Biologie*, vol. 52, pp. 332-337, 2004.
- [65] M. Pérol, D. Arpin et J. Soria, «Biomarqueurs du cancer bronchique non à petites cellules : du concept à la pratique clinique,» *La Lettre du Cancérologue*, vol. XVII, n°15, pp. 210-233, 2008.
- [66] A. Harlé et J. Merlin, «Biomarqueurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées en oncologie,» *Ann Biol Clin*, vol. 71, n°11, pp. 89-97, 2013.
- [67] F. Pagès, C. Granier, A. Kirilovsky et al, «Biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements bloquant les voies de costimulation inhibitrices,» *Bull Cancer*, vol. 103, n°11, pp. 151-159, 2016.
- [68] J. Galon, A. Costes, F. Sanchez-Cabo et al, «Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome,» *Science*, vol. 313, pp. 1960-1964, 2006.
- [69] R. Flippot et al, «Quelle vision des biomarqueurs en 2017 ? Promesses et défis de la médecine personnalisée en oncologie,» *Bull Cancer*, 2017.
- [70] A. Gonçalves, J. Moretta, F. Eisinger et al, «Médecine personnalisée et cancer du sein : médecine anticipatoire, évaluation pronostique et ciblage thérapeutique,» *Bull Cancer*, vol. 100, n°112, pp. 1297-1310, 2013.
- [71] S. Undevia, G. Gomez-Abuin et M. Ratain, «Pharmacokinetic variability of anticancer agents,» *Nature reviews cancer*, vol. 5, pp. 447-458, 2005.
- [72] S. Boutayeb, F. Zakkouri, M. Aitelhaj et al, «Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers,» *Pathologie Biologie* 60, pp. 229-233, 2012.
- [73] N. Van-Erp, H. Gelderblom et H. Guchelaar, «Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors,» *Cancer Treat Rev*, vol. 35, pp. 692-770, 2009.
- [74] S. Faure, «Thérapies ciblées anticancéreuses,» *Actualités pharmaceutiques*, n°1547, pp. 57-60, 2015.
- [75] D. Levêque, C. Duval, C. Poulat et al, «Mécanismes des interactions pharmacocinétiques impliquant les agents anticancéreux oraux,» *Bull Cancer*, vol. 102, n°11, pp. 65-72, 2015.
- [76] K. Lown et al, «Interindividual heterogeneity in expression of CYP3A4 and CYP3A5 in small bowel. Lack of prediction by the erythromycin breath test,» *Drug Metab. Dispos*, vol. 22, pp. 947-955, 1994.
- [77] P. Neafsey, G. Ginsberg, D. Hattis et al, «Genetic Polymorphism in Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): population Distribution of CYP2D6 Activity,» *Journal of Toxicology and Environmental Health*, vol. 12, pp. 334-361, 2009.

- [78] F. Thomas et E. Chatelut, «Individualisation des doses en oncologie,» *La lettre du Pharmacologue*, vol. 22, n°13, 2008.
- [79] J. Merlin, «Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie,» *La lettre du Cancérologue*, vol. XVII, n°17, pp. 334-349, 2008.
- [80] N. Janus, V. Launay-Vacher, G. Deray et al, «Gestion des thérapies ciblées chez les patients hémodialysés,» *Bull Cancer*, vol. 99, n°13, pp. 381-388, 2012.
- [81] E. Gamelin, R. Delva, J. Jacob et al, «Individual Fluorouracil Dose Adjustment Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Dosage: Results of a Multicenter Randomized Trial of Patients With Metastatic Colorectal Cancer,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, n°113, pp. 2099-2105, May 2008.
- [82] S. Chemama, B. Raynard et S. Antoun, «Conséquences de la diminution de la masse musculaire sur la tolérance des traitements anticancéreux,» *Bull Cancer*, pp. 1-8, 2016.
- [83] D. Jain, T. Ahmad, M. Cairo et W. Aronow, «Cardiotoxicity of cancer chemotherapy : identification, prevention and treatment,» *Ann Transl Med*, vol. 5, n°1348, September 2017.
- [84] T. Nishikawa, E. Miyahara, K. K et al, «Mechaniss of Ftal Cardiotoxicity following High-Dose Cyclophosphamide Therapy and a Method for Its Prevention,» *PLoS ONE*, vol. X, n°16, 2015.
- [85] Institut Curie, «Traitement Hormonal du cancer du sein par tamoxifène après la ménopause,» Paris, 2009.
- [86] P. Caquelin-Guyot, *Effets secondaires cutanés des traitements anti-angiogéniques : sorafenib, sunitinib, et bevacizumab. Mise au point sur les réactions acrales*, Nancy, 2010, pp. 62-63.
- [87] V. Sibaud, I. Garrido-Stowhas, E. Cottura et C. Chevreau, «Effets indésirables dermatologiques des thérapies ciblées antiangiogéniques,» *Bull Cancer*, vol. 98, n°110, pp. 1221-1229, 2011.
- [88] C. Robert et P. Gimel, «Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : thérapies ciblées et effets secondaires dermatologiques,» *Bull Cancer*, vol. 98, n°13, pp. S35-S46, 2011.
- [89] M. Pérol et D. Arpin, «Gestion des effets indésirables des thérapeutiques dans le cancer bronchique non à petites cellules,» *La Lettre du Pneumologue*, vol. XII, n°11-2, pp. 14-19, 2009.
- [90] Macdonald et al, «Cutaneous adverse effects of targeted therapies,» *J Am Acad Dermatol*, vol. 72, n°12, pp. 203-218, 2015.
- [91] F. Scotté, S. Marsan et S. Oudard, «Toxicité chimio-induite des phanères,» *La lettre du Cancérologue*, vol. XVI, n°18, pp. 367-371, 2007.
- [92] C. Robert, V. Sibaud, C. Mateus et al, «Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments,» *The Lancet Oncology*, vol. 16, n°14, pp. e181-e189, 2015.
- [93] C. Villatte et al, «Douleurs aiguës et chroniques induites par les traitements médicamenteux du cancer,» *Douleurs : evaluation, diagnostic, traitement*, vol. 18, n°12, pp. 78-86, 2017.
- [94] E. Kempf, F. Scotté et K. I, «Mucites et candidoses oropharyngées : différences et intrications,» *La lettre du Cancérologue*, vol. XX, n°18, pp. 514-518, 2011.
- [95] A. Mailliez et J. Bonneterre, «Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations,» *Bull Cancer*, vol. 97, n°12, pp. 233-243, 2010.

- [96] L. Peyro Saint Paul et al, «Prévention des nausées et vomissements dus aux cytotoxiques : réalisation d'un arbre décisionnel et place de l'aprépitant,» vol. 25, n°12, pp. 79-85, 2006.
- [97] J. Andreyev, P. Ross, C. Donnellan et al, «Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy,» *Lancet Oncol*, vol. 15, pp. e447-e460, 2014.
- [98] Y. Beaussant, «Prise en charge de la toxicité médullaire de la chimiothérapie,» 28 Janvier 2011. [En ligne]. Available: <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2011/02/Dr-Yvan-BEAUSSANT-Toxicit%C3%A9-m%C3%A9dullaire-28.01.11.pdf>. [Accès le 21 Octobre 2017].
- [99] Référentiels Inter régionaux en Soins Oncologiques de Support, «Anémie et cancer,» 16 Novembre 2016. [En ligne]. Available: <http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2012/03/anemie-version-16-12-2016.pdf>. [Accès le 21 Octobre 2017].
- [100] C. Isnard-Bagnis et al, «Toxicité rénale des anticancéreux,» *Néphrologie et thérapeutique*, pp. 101-114, 2005.
- [101] F. Duquesne et J. Dalle, «Effets à long terme sur la fonction gonadique des chimiothérapies administrées chez l'enfant,» *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*, vol. 14, n°12, pp. 69-76, 2012.
- [102] D. Psimaras, F. Bompaire, H. Taillia et al, «Complications neurologiques centrales des chimiothérapies cytotoxiques et des thérapies ciblées,» *Bull Cancer*, vol. 99, n°19, pp. 851-863, 2012.
- [103] A. Bhaskar, J. England et J. Lowe, «Chemotherapy-induced painful neuropathy : treatment with capsaïcïn 8% patch,» *Eur J Cancer*, vol. 47, p. S227, 2011.
- [104] D. Psimaras, F. Bompaire et D. Ricard, «Complications neurologiques périphériques des traitements anticancéreux,» *Neurologie*, vol. 2, n°18, pp. 197-201, 2010.
- [105] S. Zong, T. Liu, F. Wan et al, «Endoplasmic reticulum Stress Is Involved in Cochlear Cell Apoptosis in a Cisplatin-Induced Ototoxicity Rat Model,» *Audiol Neurotol*, vol. 22, pp. 160-168, 2017.
- [106] D. Laharie et al, «Foie et méthotrexate,» *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 32, pp. 134-142, 2008.
- [107] R. Conway et J. Carey, «Risk of liver disease in methotrexate treated patients,» *World Hepatol*, vol. 9, n°126, pp. 1092-1100, 2017.
- [108] W. Jacot, X. Quantin, D. Azria et J. Pujol, «Pathologies bronchopulmonaires radio-induites,» *La Lettre du Pneumologue*, vol. V, n°12, pp. 52-57, 2002.
- [109] M. Aoun et J. Klastersky, «Infections respiratoires au cours des aplasies chimio-induites,» *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 18, n°12, p. 125, 2001.
- [110] J. Biya, A. Stoclin, S. Dury, J. Le Pavec, O. Mir, J. Lazarovici et al, «Consortium de détection et prise en charge des atteintes pulmonaires induites par la bléomycine,» *Bull Cancer*, vol. 103, pp. 651-661, 2016.
- [111] C. Messin, «L'extravasation d'un produit de chimiothérapie,» *Bulletin Infirmier du Cancer*, vol. 4, n°11, pp. 15-16, 2004.
- [112] J. Bagot, «L'homéopathie, une réponse intéressante aux effets secondaires des thérapies ciblées,» *La revue d'Homéopathie*, pp. 1-7, 2017.
- [113] Ministère des affaires sociales et de la santé et Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, «Plan Cancer 2014-2019,» Paris, 2014.
- [114] Institut National du Cancer, «Les réseaux régionaux de cancérologie,» [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Les-reseaux-regionaux-de-cancerologie>. [Accès le 10 Octobre 2017].

- [115] Institut National du Cancer, «Le Dossier Communicant de Cancérologie,» 29 Juin 2016. [En ligne]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>. [Accès le 31 Octobre 2017].
- [116] E. Furbeyre, «Délivrance des anticancéreux oraux à l'officine : place du pharmacien et problème du lien ville-hôpital,» Toulouse, 2014.

## **SERMENT DE GALIEN**

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, et de mes Condisciples :*

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

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

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

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

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

## **ABSTRACT**

### **TITLE :**

EVALUATION OF THE ACCESSIBILITY TO THE COMMUNICANT DOSSIER OF CANCEROLOGY TO PHARMACISTS IN MIDI-PYRENEES

### **SUMMARY :**

There is no doubt, cancer is major growing affliction. True plague, it belongs to the top 10 cause of death in the world.

This master thesis aims at presenting different aspects of the illness: (1) the complexity of the pathogenesis, (2) the variability of the tool ensuring the medical supervision of the patient and (3) the wide profile of the secondary effects that might affect the quality of life of the patient.

Currently, all these fluctuations are driving the health professional to develop a personalized medicine by having the following approach: “One Cancer, One Patient, and One Cure”. The set of difficulties that they are facing requires more than ever a smooth coordination between all the actors involved in the medical supervision of the patient. This coordination that is a willingness of the initiative “Plan Cancer 2014-2019” is ensured by the regional network.

In addition, with the rise of the oral therapy and the premedication of the patient subject to chemotherapy the dispensary pharmacist is more and more involved in this discipline.

That is why, in April 2016, the DCC was opened to the dispensary pharmacists in order to reinforce the coordination between the health professional and the quality of the supervision of the patients. While the Midi Pyrenees and Languedoc Roussillon are merging in a single region, we are performing an assessment of this tool with the community of pharmacists of the Midi Pyrenees region.

## **EVALUATION DE L'ACCESSIBILITE AU DOSSIER COMMUNICANT DE CANCEROLOGIE AUX PHARMACIENS D'OFFICINE EN MIDI-PYRENEES**

---

### **RÉSUMÉ :**

Le cancer est une affection grave dont l'incidence augmente. Véritable fléau, il fait partie des 10 principales causes de décès dans le monde.

Ce travail a pour objectif de mettre en évidence à la fois la complexité de la pathogénie de la maladie, la variabilité des outils assurant la prise en charge des patients et le large profil des effets indésirables susceptibles d'altérer leur qualité de vie. Toutes ces fluctuations conduisent actuellement à développer une médecine personnalisée et à penser « un cancer, un malade, un traitement ». L'ensemble des difficultés auxquelles sont confrontés les professionnels de santé nécessite plus que jamais une coordination entre les différents acteurs intervenant dans le parcours de soin. Cette coordination qui est une volonté du Plan Cancer 2014-2019, est assurée par les réseaux régionaux de cancérologie. Par ailleurs, le pharmacien d'officine est de plus en plus concerné par cette discipline avec l'essor des thérapies orales, la prémédication des patients recevant des chimiothérapies... C'est pourquoi, en avril 2016, le DCC leur a été ouvert afin de renforcer la coordination des professionnels de santé et la qualité de la prise en charge des patients. A l'heure de la fusion entre Midi-Pyrénées et Languedoc-Roussillon, nous faisons un état des lieux de cet outil auprès de l'ensemble des pharmaciens de la région Midi-Pyrénées.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Pharmacie

---

**MOTS-CLÉS :** Cancer – Variabilité – Effets Indésirables – Pharmacien d'officine – Midi-Pyrénées – Dossier Communicant de Cancérologie

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III  
35 chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE Cedex

### **DIRECTEUR DE THESE :**

Docteur PUISSET Florent