

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES



Année : 2014

Thèse 2014/TOU3/2104

THESE

POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

HONTAAS Agathe

Le 27 Novembre 2014

Prise en charge des patients cancéreux à l'officine

Directeur de thèse : LAJOIE-MAZENC /JONCQUEZ Isabelle

JURY

Président : COUDERC Bettina

1^{er} assesseur : BOUTET Elisa

2^{ème} assesseur : PEYRE Nathalie

3^{ème} assesseur : LAJOIE-MAZENC /JONCQUEZ Isabelle

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES



Année : 2014

Thèse 2014/TOU3/2104

THESE

POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

HONTAAS Agathe

Le 27 Novembre 2014

Prise en charge des patients cancéreux à l'officine

Directeur de thèse : LAJOIE-MAZENC /JONCQUEZ Isabelle

JURY

Président : COUDERC Bettina

1^{er} assesseur : BOUTET Elisa

2^{ème} assesseur : PEYRE Nathalie

3^{ème} assesseur : LAJOIE-MAZENC /JONCQUEZ Isabelle



**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014**

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
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

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. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
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 MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
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 GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JULLIARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	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 - Sèmiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
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 GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
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 PHILIBERT C	Toxicologie
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
M. PÉRES M. (**)	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mme Lajoie-Mazenc/Joncquez qui a accepté de diriger cette thèse malgré son emploi du temps très chargé. Elle a su se rendre disponible et pour cela je la remercie très chaleureusement.

Je tiens aussi à remercier Mme Couderc, qui a accepté de présider cette thèse ainsi que Mme Boutet et Mme Peyre qui ont accepté de faire partie du jury.

Je remercie énormément mes parents pour leur encouragement, leur accompagnement et leur soutien total tout au long de mes études.

Je remercie très affectueusement Monique et Florent pour leur soutien.

Je pense bien évidemment à Marlène, ma meilleure amie. Du fond du cœur, merci d'être là.

Je remercie aussi avec beaucoup d'affection Ludo, Aurélie, Julien, Jenny, Jérémy pour tous les moments passés ensemble. Merci à Aurélie, Julien et Jenny pour le coup de pouce en anglais et pour avoir relu ma thèse !

Je salue Laure, Hélène, Nolwenn, Manon, Ludovic et David et les remercie pour ses belles années passées à la fac à leur côté !

Je remercie mon bibi, Fanny, incroyable binôme toujours au top depuis la 2^{ème} année et avec qui j'ai partagé de très bons moments à la fac.

Merci également à Emma, pour sa bonne humeur et sa gaieté toujours au rendez-vous, les fous rires partagés et notre complicité.

Je ne pourrai terminer ces remerciements sans avoir une pensée tendre et émue pour mon grand-père emporté par le cancer le 25 Juillet dernier.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	14
1 LE CANCER : UNE PATHOLOGIE ASSOCIEE A UN DEFAUT DE PROLIFERATION DES CELLULES	15
1.1 CANCEROGENESE.....	17
1.1.1 Description générale de la cancérogénèse.....	17
1.1.2 Bases moléculaires de la cancérogénèse.....	18
1.1.3 Implication du microenvironnement et de l'inflammation.....	20
1.2 LES GENES IMPLIQUES DANS LE CANCER.....	21
1.2.1 Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.....	21
1.2.2 Gènes caretakers, gatekeepers et landscapers.....	23
1.3 CARACTERISTIQUES D'UNE CELLULE CANCEREUSE.....	24
1.3.1 Autosuffisance en facteurs de croissance.....	25
1.3.2 Perte de contrôle du cycle cellulaire.....	26
1.3.3 Echappement à l'apoptose.....	28
1.3.4 Acquisition du caractère immortel.....	29
1.3.5 Angiogénèse.....	31
1.3.6 Capacité d'invasion et de métastases.....	32
1.3.7 Les nouvelles caractéristiques.....	33
1.4 PISTES THERAPEUTIQUES.....	37
2 LES TRAITEMENTS DU CANCER	38
2.1 LA CHIRURGIE.....	39
2.1.1 Chirurgie diagnostique.....	39
2.1.2 Chirurgie à visée curative.....	44
2.1.3 Chirurgie de réduction tumorale.....	45
2.1.4 Chirurgie des métastases.....	45
2.1.5 Chirurgie prophylactique.....	45
2.1.6 Chirurgie réparatrice ou reconstructrice.....	46
2.1.7 Chirurgie palliative.....	46
2.2 LA RADIOTHERAPIE.....	46
2.2.1 Radiothérapie externe.....	47
2.2.2 Radiothérapie interne ou curiethérapie.....	51
2.2.3 Hadronthérapie.....	52
2.3 LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX : PRESENTATION GENERALE.....	53
2.3.1 Chimiothérapie.....	53
2.3.2 Hormonothérapie.....	56
2.3.3 Immunothérapie.....	58
2.3.4 Thérapies ciblées.....	59
3 PRESENTATION DES MOLECULES UTILISEES DANS LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DU CANCER	60
3.1 PRINCIPALES CLASSES DES MEDICAMENTS DE CHIMIOETHERAPIE : CLASSIFICATION PAR LEUR MODE D'ACTION.....	61

3.1.1	Les alkylants	61
3.1.2	Les dérivés du platine.....	62
3.1.3	Les agents intercalants et les agents scindants	64
3.1.4	Les inhibiteurs de topoisomérases	64
3.1.5	Les anti métabolites.....	66
3.1.6	Les anti tubuline.....	70
3.2	MOLECULES UTILISEES EN HORMONOTHERAPIE.....	71
3.2.1	Molécules utilisées pour l'hormonothérapie du cancer de la prostate.....	71
3.2.2	Molécules utilisées pour l'hormonothérapie du cancer du sein	74
3.3	LES MOLECULES UTILISEES EN IMMUNOTHERAPIE	76
3.4	LES MOLECULES UTILISEES EN THERAPIES CIBLEES	77
3.4.1	Les anticorps monoclonaux	77
3.4.2	Les inhibiteurs de tyrosines kinases	79
3.4.3	Les inhibiteurs de mTOR.....	82
3.4.4	Inhibiteur du protéasome	82
3.5	AUTRES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX	84
4	LES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX.....	85
4.1	LES EFFETS SUR LE TUBE DIGESTIF	86
4.2	LES EFFETS CUTANES.....	86
4.3	LES EFFETS HEMATOLOGIQUES.....	86
4.4	LES EFFETS BIOLOGIQUES	87
4.5	LES EFFETS CARDIO-PULMONAIRES.....	87
4.6	LES EFFETS HORMONAUX.....	87
4.7	LES EFFETS NEURO-SENSITIFS	87
4.8	LES EFFETS SUR LES ONGLES ET LES CHEVEUX	87
4.9	LES EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES	88
4.10	LES EFFETS SUR LES ORGANES REPRODUCTEURS	88
5	LE PATIENT CANCEREUX A L'OFFICINE	111
5.1	ACCOMPAGNEMENT ET SOUTIEN DU PATIENT	111
5.1.1	L'écoute.....	111
5.1.2	L'observance du traitement.....	112
5.1.3	La surveillance	112
5.2	CONSEILS ASSOCIES DANS LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES	113
5.3	LES OUTILS PROPOSES POUR FACILITER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS CANCEREUX A L'OFFICINE	
	119	
<u>CONCLUSION</u>		123
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>		124

Liste des figures

Figure 1 : Equilibre entre les signaux régulateurs de la prolifération et les signaux régulateurs de la mort cellulaire..	16
Figure 2 A et B: Différentes étapes de la cancérogénèse.....	18
Figure 3 : Rôle du microenvironnement dans le développement de la cancérogénèse.....	21
Figure 4 : Les mutations sur les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs et leurs effets sur la cancérogénèse.....	22
Figure 5 : Deux mécanismes possibles par lesquels l'épigénétique peut conduire au cancer.....	23
Figure 6 : Représentation schématique des six mécanismes fondamentaux qui permettent à la cellule de devenir cancéreuse.....	24
Figure 7 : La signalisation de la prolifération cellulaire.....	25
Figure 8: Le cycle cellulaire.....	27
Figure 9: Les deux voies de l'apoptose : intrinsèque et extrinsèque.....	29
Figure 10: Les télomères sont représentés en rose à l'extrémité des chromosomes.....	30
Figure 11: Les motifs télomériques et la synthèse par la télomérase.....	31
Figure 12: Angiogénèse tumorale.....	32
Figure 13: L'invasion métastatique.....	33
Figure 14: Dérégulation du métabolisme énergétique.....	35
Figure 15: La surveillance du système immunitaire.....	36
Figure 16: Stratégies d'échappement au système immunitaire par la cellule cancéreuse.....	37
Figure 17: Les nombreuses approches utilisées dans le développement des médicaments anticancéreux à partir des caractéristiques du cancer connues et émergentes.....	38
Figure 18: Les différents types de chirurgie mis à profit au cours de l'évolution de la maladie.....	39
Figure 19 : Exemple d'un compte rendu-fiche standardisé	43
Figure 20: Technique du ganglion sentinelle.....	45
Figure 21: Les différents types de radiothérapie utilisés en cancérologie.....	47

Figure 22: Les effets directs et indirects des rayonnements.	48
Figure 23: Balistique d'un traitement de la sphère ORL.	50
Figure 24: Casque stéréotaxique.....	51
Figure 25: Courbe de la répartition de la dose d'énergie en fonction de la profondeur..	52
Figure 26: Schéma d'administration du protocole FOLFIRI.....	55
Figure 27: Schéma simplifié de la synthèse de la testostérone, de l'œstradiol et de la progestérone..	57
Figure 28: L'axe hypothalamo-hypophysaire.....	58
Figure 29: L'immunothérapie active et passive..	59
Figure 30: Cible cellulaire des médicaments anticancéreux.....	60
Figure 31: Mode d'action des alkylants..	62
Figure 32: Mode d'action des dérivés du platine	63
Figure 33: Mode d'action de l'étoposide..	65
Figure 34: Représentation des molécules d'ADN et d'ARN.	67
Figure 35: Comparaison entre l'uracile et le 5 fluoro-uracile..	68
Figure 36: Mode d'action des analogues puriques, des analogues pyrimidiques et des anti folates.	70
Figure 37: Mode d'action des traitements utilisés contre le cancer de la prostate. ..	74
Figure 38: Mode d'action des traitements utilisés contre le cancer du sein.	76
Figure 39: Structure des anticorps.....	77
Figure 40: Suffixe des anticorps monoclonaux en fonction de leurs origines.....	78
Figure 41: Activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase et inhibition par les inhibiteurs de tyrosines kinases.....	80
Figure 42: La dégradation des protéines par le complexe du protéasome.....	83
Figure 43: La signalisation de NF-κB.....	84

Liste des tableaux

Tableau 1: Présentation des différents types de tumeurs en fonction du tissu d'origine des cellules tumorales.	16
Tableau 2: Principaux alkylants.	62
Tableau 3: Principaux dérivés du platine.	64
Tableau 4: Principaux agents intercalants et un agent scindant : la bléomycine.....	64
Tableau 5: L'étoposide, inhibiteur de la topoisomérase II.....	66
Tableau 6: Principaux inhibiteurs de la topoisomérase I.	66
Tableau 7: Principaux analogues puriques.....	68
Tableau 8: Principaux analogues pyrimidiques.	69
Tableau 9: Principaux anti folates.....	69
Tableau 10: Principaux dérivés de la vinca.	71
Tableau 11: Principaux dérivés des taxanes.	71
Tableau 12: Les agonistes de la Gn-RH dans le cancer de la prostate.....	72
Tableau 13: Inhibiteur de la synthèse des androgènes.	72
Tableau 14: Anti androgènes non stéroïdiens.	73
Tableau 15: Progestatifs anti androgènes.	73
Tableau 16: Anti androgènes cytostatiques.....	73
Tableau 17: Les œstrogènes.	74
Tableau 18: Les anti-oestrogènes.	75
Tableau 19: Les inhibiteurs de l'aromatase.	75
Tableau 20: Les agonistes de la Gn-RH dans le cancer du sein.....	75
Tableau 21 Les progestatifs.....	76
Tableau 22: Molécule utilisée en immunothérapie.....	77
Tableau 23: Principaux anticorps monoclonaux utilisés en oncologie et leurs cibles.	79
Tableau 24: Principaux inhibiteurs de tyrosines kinases.	81
Tableau 25: Principaux inhibiteurs de tyrosines kinases multi cibles.	81
Tableau 26: Principaux inhibiteurs de mTOR.	82

Tableau 27: L'inhibiteur du protéasome.....	84
Tableau 28: Autres médicaments anticancéreux.....	85
Tableau 29 : Toxicité et effets indésirables des médicaments anticancéreux.	110
Tableau 30: Conseils associés dans la prise en charge des effets indésirables. ...	118
Tableau 31: Fiche de suivi des patients traités par médicaments anticancéreux...	121
Tableau 32: Observance des médicaments anticancéreux délivrés à l'officine.....	122

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

Protéine Rb : protéine du rétinoblastome

EGF : epithelial growth factor

EGF-R : endothelial growth factor receptor

CDK : cyclin dependent kinase

VEGF-A : vascular endothelial growth factor A

VEGF-R : vascular endothelial growth factor receptor

TSP-1 : thrombospondin-1

CO₂ : dioxyde de carbone

ATP : adénosine triphosphate

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

TCR : T cell receptor

RCP: réunion de concertation pluridisciplinaire

HAS : haute autorité de santé

CRFS: comptes rendus-fiches standardisés

IRM : imagerie par résonance magnétique

BRCA-1 et BRCA-2 : breast cancer 1 et 2

Gy : Gray

PET-scan : tomographie par émission de positons (en français)

ONCOMIP : réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées

FOLFIRI : FOL pour acide folinique, F pour 5-fluoro-uracile et IRI pour irinotécan

Gn-RH : hormone de libération des gonadotrophines

FSH : hormone folliculo stimulante

LH : hormone lutéinisante

5-FU : 5-fluoro-uracile

HER2 : human epidermal growth receptor 2

ARS : agence régionale de santé

OMéDIT : observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques

dTTP : désoxythymidine triphosphate

TS : thymidylate synthase

5-FUTP : 5-fluoro-uracile triphosphate

5-FdUTP : 5-fluoro-désoxyuracile triphosphate

MTX : methotrexate

DHFR: dihydrofolate réductase

DHF : dihydrofolates

THF: tétrahydrofolates

Fab : fragment antigen binding

Fc : fragment cristallisable

PDGF : platelet-derived growth factor

MAP kinases : mitogen activated proteins kinases

PI3 kinase : phosphatidylinositol 3-kinase

PDGF-R : platelet-derived growth factor receptor

c-KIT : récepteur de la famille des récepteurs tyrosines kinases

RET-R : récepteur de la famille des récepteurs tyrosines kinases

mTOR : mammalian target of rapamycin

Ub : ubiquitine

NF-κB : nuclear factor kappa B

IκB : Inhibiteur de NF-κB

NK : natural killer

AMM : autorisation de mise sur le marché

SMO : smoothed

GLI : glioma associated oncogene

IV : intra veineux

PO : *per os*

IM : intra musculaire

SC : sous cutanée

HTA : hypertension artérielle

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti vitamine K

SNC : système nerveux central

CYP : cytochrome

CI : contre indication

Introduction

Bien que la mortalité par cancer soit en baisse depuis ces vingt dernières années, en 2012 cette maladie était responsable de 148 000 décès en France. Néanmoins, certains types de cancers tels que le cancer de la prostate, du sein ou de la thyroïde sont qualifiés de cancers de bon pronostic. Sans malheureusement pouvoir en faire une généralité, ce sont des cancers pour lesquels les chances de survie à 5 ans sont supérieures à 80%. (1)

Dans tous les cas, c'est une pathologie très complexe qui représente une étape importante à surmonter sur le plan physique et moral, et dont les conséquences psychologiques sur l'entourage sont très lourdes. Le cancer nécessite une prise en charge particulière et fait intervenir différents professionnels de santé aussi bien en milieu hospitalier qu'en ville pour assurer la continuité des soins. En ville justement, le pharmacien d'officine peut être l'un de ces professionnels de santé que rencontre le patient atteint de cancer et bien que le sujet soit difficile à aborder, le pharmacien peut participer à l'accompagnement et au soutien du patient.

La première partie de cette thèse sera consacrée à la présentation des mécanismes à l'origine du développement du cancer, puis nous verrons dans un second temps les traitements généraux du cancer pour ensuite approfondir sur le mode d'action des molécules utilisées en cancérologie. Enfin, les dernières parties seront axées autour de l'objectif de cette thèse, c'est-à-dire concevoir et proposer des outils d'aide à la prise en charge des patients cancéreux à l'officine, que ce soit pour aider à mieux supporter les effets indésirables ou donner les conseils nécessaires à la prise des médicaments.

1 Le cancer : une pathologie associée à un défaut de prolifération des cellules

Dans cette première grande partie seront présentés les mécanismes qui régissent le développement de la maladie cancéreuse, puis les caractéristiques d'une cellule cancéreuse et pour terminer les pistes thérapeutiques développées à partir des connaissances des mécanismes précédemment abordés.

Avant de rentrer au cœur du développement du cancer et d'en détailler les mécanismes il est primordial de comprendre que notre organisme est constitué de milliers de cellules. La cellule correspond à la plus petite unité qui forme les organes et les tissus.

La multiplication des cellules est indispensable à la croissance du corps humain en début de vie afin de permettre le développement des différents organes et tissus. Ce processus intervient aussi tout au long de notre vie pour réparer ou remplacer des cellules vieillissantes ou endommagées car leur durée de vie varie et est propre à chaque type de cellule. Par exemple, les cellules de la peau se renouvellent très rapidement à l'inverse de celles présentes dans le système nerveux qui se développent très lentement et peuvent même ne plus se diviser à leur maturité. (2)

Normalement la prolifération des cellules et leur mort programmée, appelée aussi apoptose, sont sous contrôle de signaux régulateurs qui permettent d'assurer l'équilibre entre les deux mécanismes (cf figure 1). Cet équilibre est primordial pour assurer le maintien en bonne santé de l'individu.

Lorsque celui-ci est rompu et que la balance penche en faveur de la prolifération, les cellules vont se multiplier de manière importante et former une masse appelée tumeur bénigne, confinée dans une région précise d'un tissu. Cette tumeur est qualifiée de bénigne car à ce stade les cellules sont caractérisées par une seule anomalie : la perte du signal de prolifération. Elles n'ont pas encore la caractéristique qui va leur permettre d'envahir le reste du tissu. Si le développement d'une tumeur bénigne n'est pas stoppé et que les mutations s'accumulent, cela permet aux cellules qui la composent de poursuivre leur expansion et d'acquérir la capacité à coloniser les tissus environnants, la tumeur devient maligne. Il est alors possible que les cellules parviennent à franchir la membrane qui délimite l'organe du reste de l'organisme. La cellule peut alors se disséminer par la circulation sanguine ou lymphatique et s'implanter dans un nouvel organe. Dès lors, si cette cellule cancéreuse se multiplie comme elle l'a fait dans son site primaire, elle forme une nouvelle tumeur appelée métastase. (3)

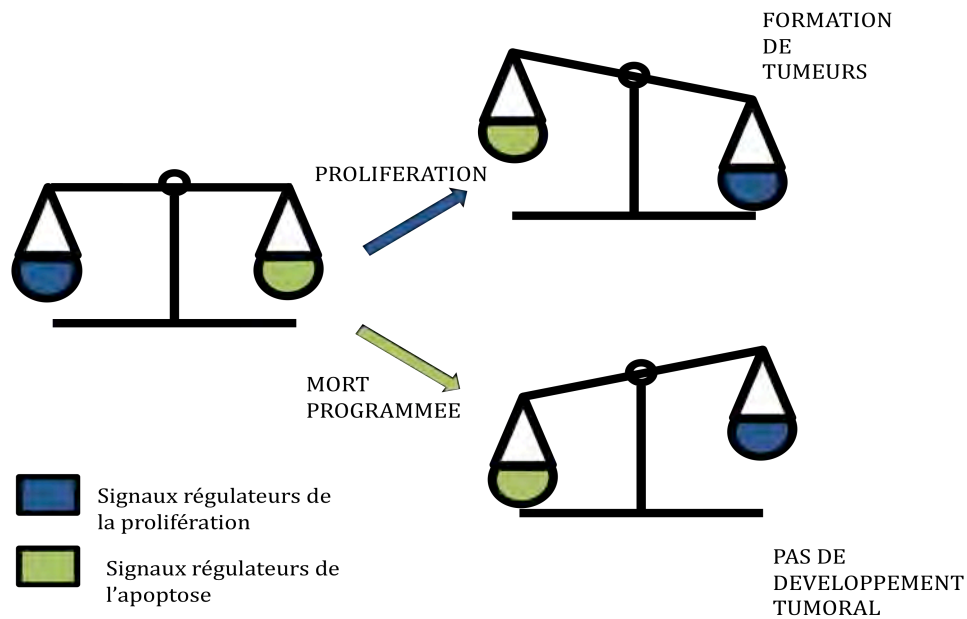


Figure 1 : Equilibre entre les signaux régulateurs de la prolifération et les signaux régulateurs de la mort cellulaire. Selon le type de signaux régulateurs reçus par la cellule celle-ci va être orientée vers la prolifération ou la mort. Si les signaux sont en faveur de la prolifération, une des conséquences pourra être la formation de tumeur.

Les différents types de cancers sont classés en fonction du type cellulaire à l'origine de la tumeur qui se développe (cf tableau 1).

Types de cancers	Dénomination en fonction du type cellulaire d'origine		Exemples
Cancers « solides »	Carcinomes	Cellules épithéliales	Cancer du sein, poumon, prostate
	Sarcomes	Cellules mésenchymateuses, musculaires, osseuses	Cancer des os, du cartilage
	Cancers Neuroectodermiques	Cellules nerveuses	Tumeurs astrocytaires, méningées
Cancers hématopoïétiques ou « liquides »	Leucémies	Précurseurs des cellules sanguines	Cancer de la moelle osseuse
	Lymphomes	Lymphocytes	Cancer du système lymphatique

Tableau 1: Présentation des différents types de tumeurs en fonction du tissu d'origine des cellules tumorales.

1.1 Cancérogénèse

1.1.1 Description générale de la cancérogénèse

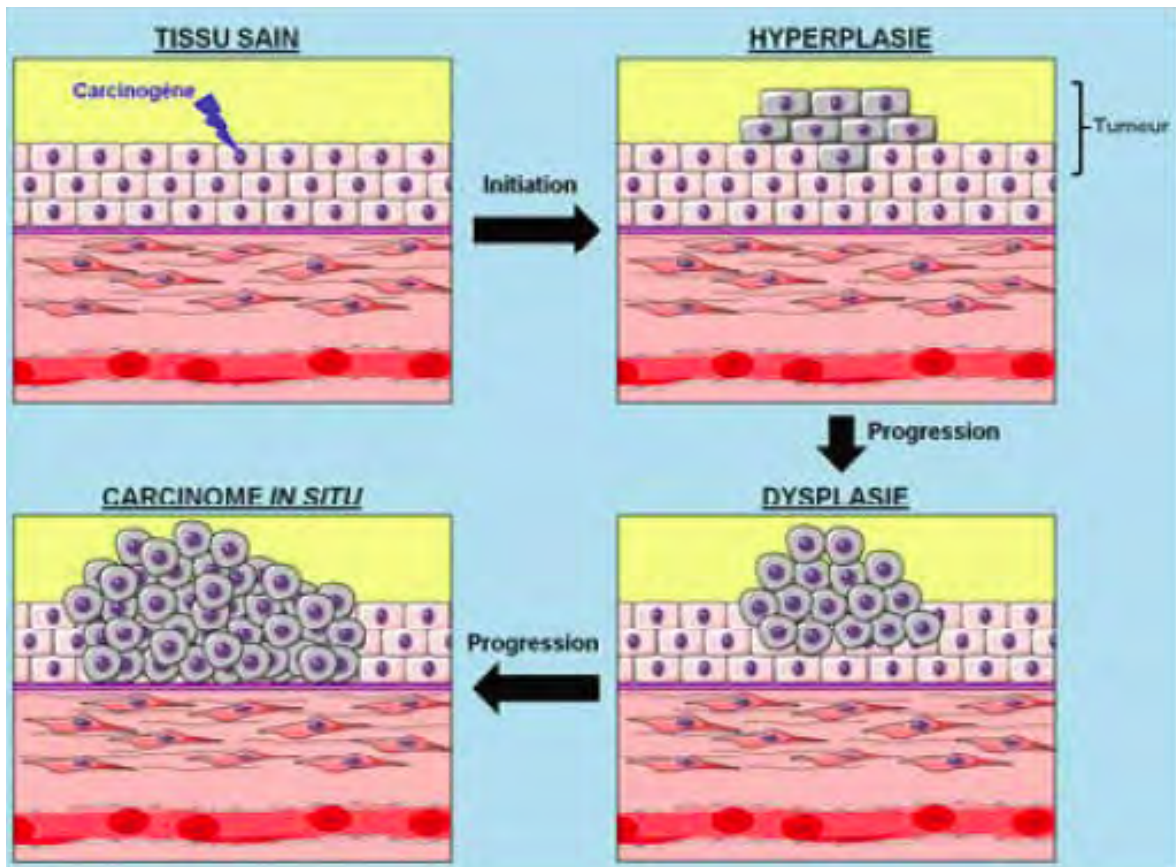
La cancérogénèse ou l'oncogénèse regroupe l'ensemble des mécanismes qui mènent à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse (cf figure 2 A et B).

La lésion cancéreuse provient d'une cellule unique, issue de n'importe quels tissus ou organes. Cette cellule est normale au départ, c'est-à-dire que le matériel génétique qui la compose est intact, identique à celui de la cellule mère dont elle provient et composé de 23 paires de chromosomes constitués d'ADN.

La première étape d'initiation de la cancérogénèse correspond à la transformation d'une cellule par un agent carcinogène qui va causer des mutations sur l'ADN cellulaire. Cette cellule transformée voit son matériel génétique modifié, mais toutes ses fonctions d'origines ne sont pas altérées car à ce stade, seule sa capacité à proliférer sous l'effet d'un signal de prolifération est perdue. Les mutations permettent à la cellule transformée de proliférer intensément pour engendrer de nombreuses cellules transformées qui vont s'accumuler pour former une hyperplasie appelée tumeur. Petit à petit, de nouvelles mutations vont survenir et permettre aux cellules qui présentent un avantage prolifératif de prendre le dessus sur celles qui prolifèrent moins intensément. Ce phénomène de sélection naturelle permet à la tumeur d'évoluer et d'entrer dans l'étape de progression de la cancérogénèse. Les cellules transformées vont ensuite changer complètement de morphologie, elles vont perdre leur caractère différencié qui faisait d'elles des cellules douées de fonctions bien particulières et former une dysplasie. Le développement de la dysplasie abouti à la formation d'une tumeur qui, à ce moment là reste confinée dans l'organe dans lequel elle s'est développée et constitue un cancer *in situ*. Ces deux premières étapes correspondent aux stades précancéreux de la cancérogénèse où la membrane basale n'est pas franchie (cf figure 2A). Cette membrane sépare l'épithélium, qui assure les fonctions d'un organe donné, et le mésenchyme qui lui constitue un tissu de soutien et de nutrition car il est traversé par des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Les étapes suivantes correspondent aux stades cancéreux de la cancérogénèse, dans lesquels premièrement les cellules franchissent la membrane basale pour rejoindre le mésenchyme et former un cancer invasif, et ensuite parviennent à rejoindre les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour devenir un cancer métastatique. Les cellules auront désormais la possibilité d'envahir de nouveaux organes et de s'y implanter pour former des métastases (cf figure 2B).

A



B

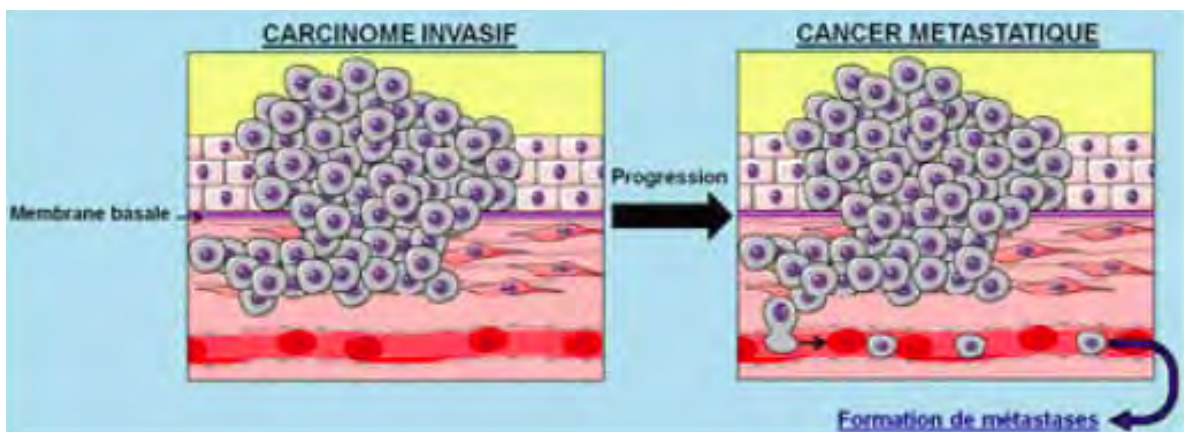


Figure 2 A et B: Différentes étapes de la cancérogénèse. A : stades pré-cancéreux. Transformation des cellules qui vont se multiplier pour former un cancer *in situ*. B : stades cancéreux. Les cellules franchissent la membrane basale, le cancer devient invasif et les cellules cancéreuses vont métastaser. D'après (3).

1.1.2 Bases moléculaires de la cancérogénèse

L'ensemble du processus de cancérogénèse correspond à l'accumulation d'altérations géniques conduisant à la dérégulation de la prolifération cellulaire, et à l'acquisition pour la cellule cancéreuse, de la propriété d'échapper aux signaux régulant la prolifération, et de coloniser les tissus réservés à d'autres cellules. Au niveau de la cellule, 3 étapes sont classiquement définies : l'initiation, la promotion et la progression. (4)

1.1.2.1 Initiation

La phase d'initiation commence par l'action d'un agent carcinogène qui va entraîner des mutations au niveau de l'ADN d'une cellule et la transformer. Différents agents, appelés carcinogènes, peuvent être à l'origine d'anomalies au niveau de l'ADN. Ses substances peuvent être des toxiques tels le benzopyrène contenu dans la fumée de cigarette, des rayonnements ionisants ou des ultra-violets ou encore des espèces oxygénées réactives issues du métabolisme cellulaire. (3)

Cette transformation est l'étape clé de l'initiation de la cancérogenèse. Ces mutations vont se traduire par l'acquisition au niveau de la cellule de nouvelles caractéristiques lui donnant son caractère de malignité. Il est à noter que ces mutations participent à la transformation tumorale et ont échappé au système de réparation de l'ADN qui permet, normalement, de protéger le matériel génétique.

1.1.2.2 Prolifération ou promotion

La phase de promotion se caractérise par la multiplication de la cellule ayant subi la mutation initiatrice pour donner de nouvelles cellules filles identiques. Il se forme alors une nouvelle population monoclonale. Des mutations aléatoires surviennent aussi au cours de l'évolution des cellules mais lorsque plusieurs populations cellulaires cohabitent, c'est celle qui présente un avantage sélectif en termes de prolifération et de survie des cellules qui persiste. (3)

A côté de ces mutations, des modifications épigénétiques peuvent survenir. L'épigénétique est un processus qui n'intervient pas directement sur le matériel génétique, mais qui aura pour effet de modifier l'expression de certains gènes par modification de la méthylation de l'ADN ou modifications de protéines liées à l'ADN, les histones. L'ensemble de ces modifications conduit progressivement à la perte de l'identité de la cellule, et à une instabilité génétique qui favorisera l'apparition de nouvelles mutations dans les cellules. (3)

1.1.2.3 Progression

La phase de progression est caractérisée par l'apparition des lésions malignes pouvant se disséminer dans l'organisme. L'accumulation des anomalies génétiques confère aux cellules des propriétés d'agressivité ce qui leur permet de continuer à

proliférer, et d'envahir les tissus environnants. Au sein des tumeurs les cellules sont différentes et cette hétérogénéité génétique est favorable au développement tumoral. Les altérations de l'ADN peuvent se traduire par des anomalies quantitatives ou qualitatives au niveau des chromosomes. Dans le premier cas, il s'agit le plus souvent de polyploïdie, c'est-à-dire que les noyaux des cellules vont contenir un multiple de 46 chromosomes. Les anomalies qualitatives vont altérer le chromosome en lui-même. Ainsi, une partie peut être délétée et se traduire par la répression de l'expression de gènes, ou amplifiée et entraîner une surexpression de gènes dans la cellule. Une translocation d'une partie d'un chromosome pour former un nouveau chromosome peut aussi être observée.(4)

1.1.3 Implication du microenvironnement et de l'inflammation

Le cancer ne se résume pas à la prolifération incontrôlée des cellules ni aux diverses anomalies génétiques qui les caractérisent. Il est désormais admis que le microenvironnement qui entoure les cellules cancéreuses joue un rôle tout aussi important dans le développement de la maladie.

Le microenvironnement regroupe les cellules saines et génétiquement stables qui entourent les cellules cancéreuses et participent au développement de la cancérogénèse. Dans un premier temps, les cellules cancéreuses vont sécréter des facteurs inflammatoires pour attirer les cellules saines. Ensuite, l'environnement inflammatoire va stimuler les mécanismes de la cancérogénèse tels que la prolifération, l'angiogénèse ou l'infiltration par les cellules de l'immunité. Ainsi, des cellules endothéliales, des macrophages, des plaquettes, des fibroblastes ou encore des cellules de l'immunité vont jouer un rôle très important. Les cellules cancéreuses vont utiliser les propriétés de ces différentes cellules et les mettre à profit pour se développer, disséminer dans l'organisme, s'implanter dans de nouveaux organes et former une nouvelle tumeur. Les cellules endothéliales vont permettre la vascularisation de la tumeur, indispensable à la nutrition des cellules. Les macrophages vont favoriser la survie et la prolifération des cellules. Les fibroblastes vont participer à l'implantation des cellules cancéreuses au niveau du site métastatique et les cellules immunitaires vont aider les cellules cancéreuses à échapper au système immunitaire (cf figure 3). (5) (3)

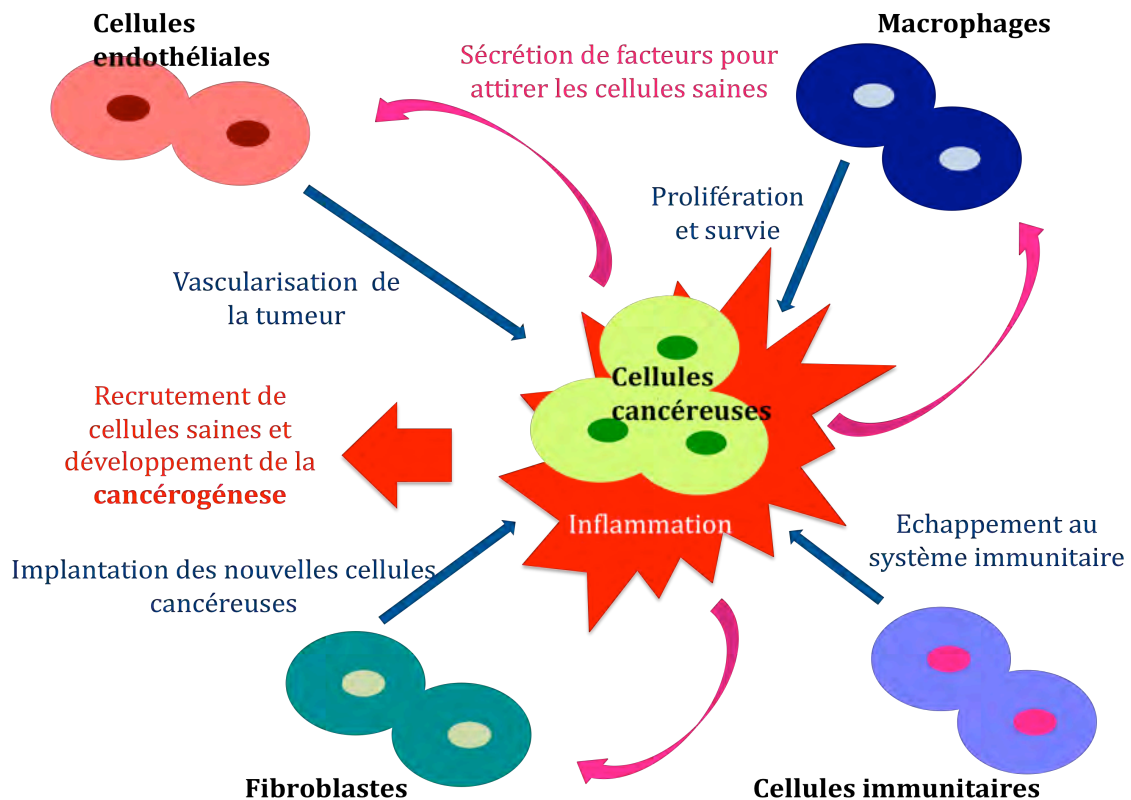


Figure 3 : Rôle du microenvironnement dans le développement de la cancérogénèse. Les cellules cancéreuses interagissent avec les cellules saines qui les entourent.

1.2 Les gènes impliqués dans le cancer

1.2.1 Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

Certains gènes interviennent tout particulièrement dans l'oncogénèse, et seront les gènes touchés par les mutations ou par les modifications épigénétiques. En effet, deux types de gènes, les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs influencent l'oncogénèse et déterminent le passage vers la cancérisation ou non.

Les oncogènes vont dans le sens de la progression tumorale, alors que les gènes suppresseurs de tumeurs ont eux tendance à réprimer cette évolution cancéreuse. Les mutations au niveau de ces gènes, qui favorisent la progression du cancer, sont donc activatrices des oncogènes et inhibitrices des gènes suppresseurs. Pour que les oncogènes exercent leur effet stimulateur de la progression tumorale il suffit qu'un seul des deux allèles du gène soit muté, l'effet est dominant. En revanche, pour les gènes suppresseurs de tumeurs, l'effet est récessif et les deux copies du gène doivent être mutées pour que les protéines soient inactivées afin de lever le frein qu'elles exercent sur la progression tumorale. Le risque d'inactivation de ces gènes suppresseurs de tumeurs est, par conséquent, d'autant plus grand si une mutation d'un des allèles préexiste au niveau des gènes. Dans ce cas, il suffira

qu'une mutation survienne sur l'autre allèle pour entrainer l'inactivation du gène et lui faire perdre sa fonction de suppresseur de tumeur (cf figure 4).

L'activation des oncogènes entraine une hyperproduction de protéines qui agissent sur les mécanismes de la prolifération cellulaire. Ces protéines issues des oncogènes sont appelées oncoprotéines et sont impliquées à différents niveaux :

- La transduction des signaux de prolifération : facteurs de croissance, récepteurs de facteurs de croissance, protéines adaptatrices de la transduction de signaux, facteurs de transcription.
- Le contrôle du cycle cellulaire : cyclines, kinases cyclines dépendantes, phosphatases.
- La régulation négative de l'apoptose.
- L'immortalité cellulaire.
- La dissémination métastatique.
- Le processus de pro-angiogénèse. (6)

L'activation des gènes suppresseurs de tumeurs modifie le rôle de protéines impliquées dans différentes étapes du développement d'une tumeur :

- Régulation négative de la transduction de signaux de prolifération ou d'entrée dans le cycle cellulaire.
- Régulation positive de l'apoptose.
- Réparation de l'ADN endommagé ou induction de l'apoptose. (6)

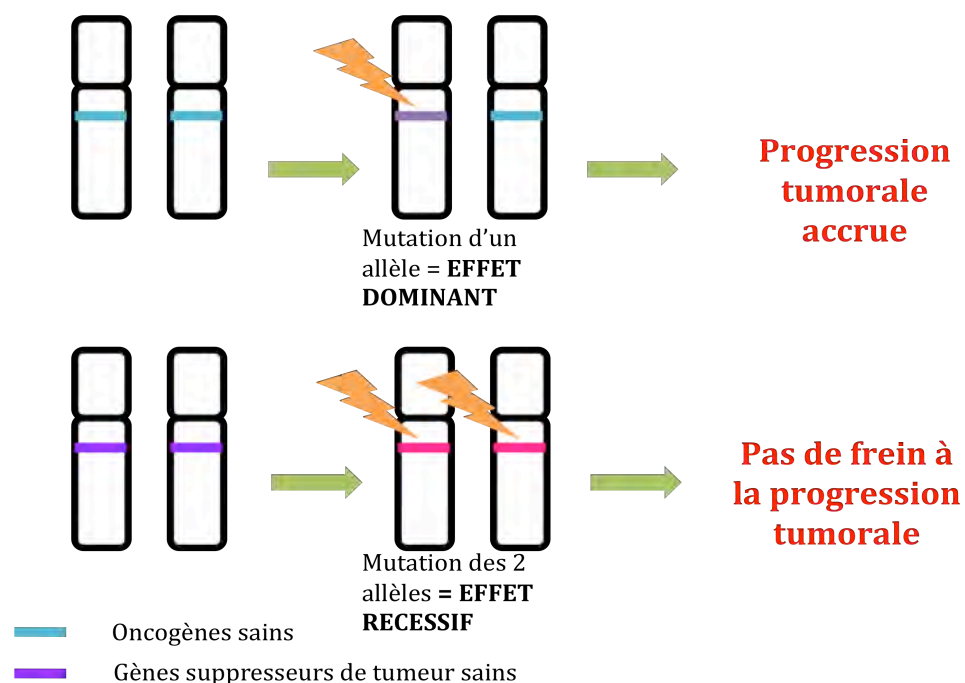


Figure 4 : Les mutations sur les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs et leurs effets sur la cancérogenèse. Les mutations sont favorables au développement tumoral.

Parallèlement à l'apparition des mutations, des mécanismes épigénétiques peuvent intervenir au niveau des oncogènes où ils entraînent une surexpression des gènes, et sur les gènes suppresseurs de tumeur en les réprimant. (cf figure 5) Par exemple, la méthylation d'un gène suppresseur de tumeur va empêcher la liaison d'un facteur de transcription (FT) à la région promotrice. En conséquence, le gène ne sera pas exprimé, et ne pourra pas jouer son rôle de frein de la prolifération. De même, la déméthylation d'un oncogène va permettre aux facteurs de transcription d'initier la transcription et les oncoprotéines seront produites, favorisant la croissance incontrôlée des cellules. (7)

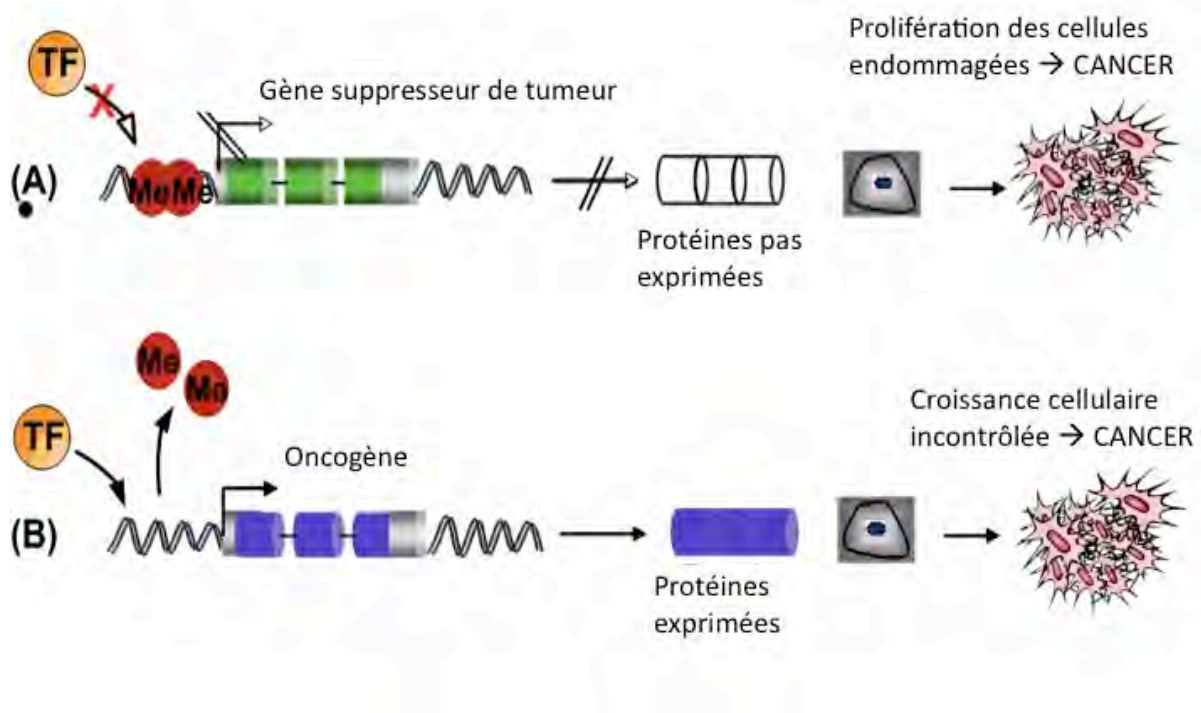


Figure 5 : Deux mécanismes possibles par lesquels l'épigénétique peut conduire au cancer (7). (A) Effet de la méthylation d'un gène suppresseur de tumeur (B) Effet de la déméthylation d'un oncogène. Dans les deux cas il s'en suit une croissance incontrôlée des cellules qui conduit à la formation d'un cancer. (7)

1.2.2 Gènes caretakers, gatekeepers et landscapers

Il a été également proposé une classification des gènes impliqués dans l'oncogénèse par rapport à leur fonction :

- Les gènes qui codent des protéines impliquées dans le contrôle de l'intégrité du génome et qui réparent les erreurs détectées, ils sont appelés les *caretakers*. C'est le cas par exemple du gène codant pour la protéine P53, qui est également un gène considéré comme un gène suppresseur de tumeur.

- Les gènes qui codent des protéines qui interviennent dans la prolifération cellulaire, par exemple le gène codant pour Rb, sont appelés les *gatekeepers*. Ils interviennent dans les premières étapes des voies de signalisation de la prolifération cellulaire. (6)
- Les gènes qui codent des protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération par le microenvironnement sont appelés les *Landscapers*.

1.3 Caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Depuis les années 2000 les principales caractéristiques d'une cellule cancéreuse ont été énumérées par R.A.Weinberg et D.Hanahan et sont maintenant bien connues. (8) Ces caractéristiques correspondent aux différentes propriétés que les cellules acquièrent pour devenir tout d'abord tumorales puis malignes et métastatiques (cf figure 6). Ce sont ces mêmes caractéristiques qui seront présentées dans les paragraphes suivants mais il est à noter que ces publications ont été revisitées et complétées. (9)

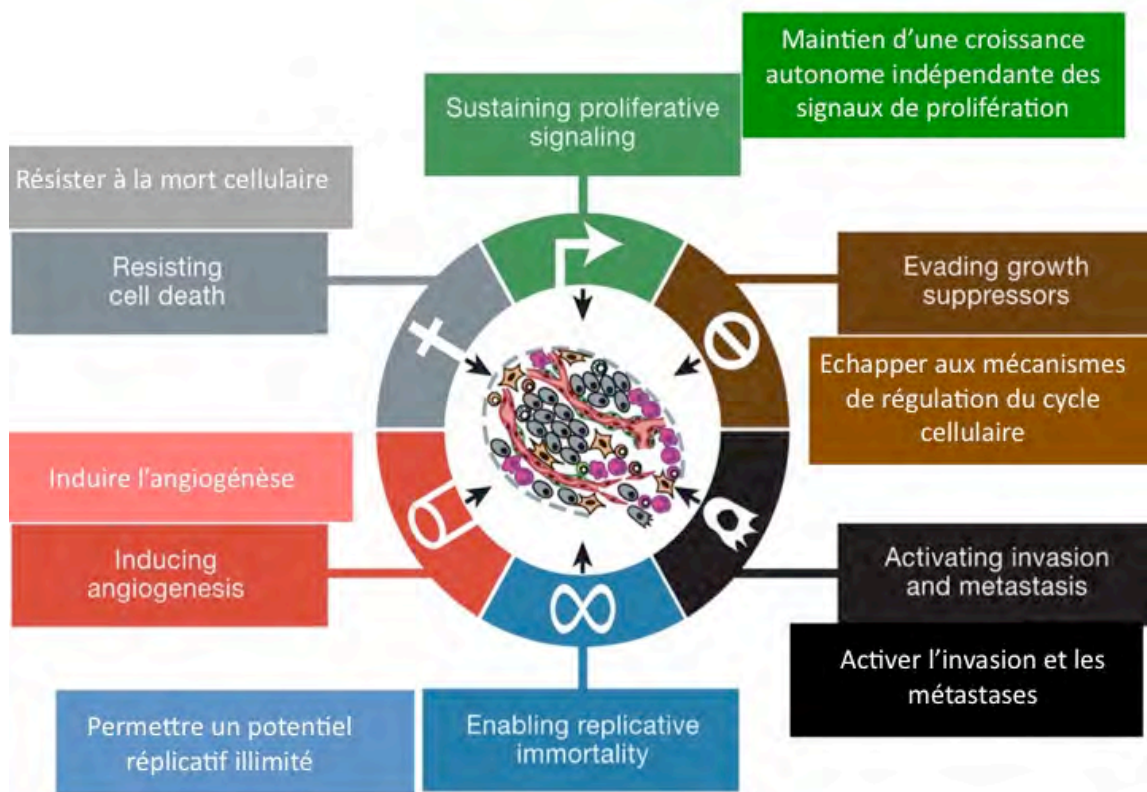


Figure 6 : Représentation schématique des six mécanismes fondamentaux qui permettent à la cellule de devenir cancéreuse (8). Dans le sens des aiguilles d'une montre et en commençant par le rectangle sur fond vert, la cellule cancéreuse évolue en : maintenant une croissance autonome indépendante des signaux de prolifération, échappant aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire, activant l'invasion et les métastases, permettant un potentiel répliatif illimité, induisant l'angiogénèse et enfin en résistant à la mort cellulaire.

1.3.1 Autosuffisance en facteurs de croissance

Dans une cellule normale, le signal de prolifération est déclenché par la fixation d'un facteur de croissance ici représenté par l'EGF (epithelial growth factor). Il active son récepteur, l'EGF-R et s'en suit le déclenchement de la voie mitogène qui est une cascade de signalisation (cf figure 7). Ce signal de prolifération parvient jusqu'au noyau où la transcription de gènes codant pour des protéines intervenant dans la prolifération va être activée. Lorsque les protéines sont synthétisées la cellule est prête et elle peut se multiplier (3)

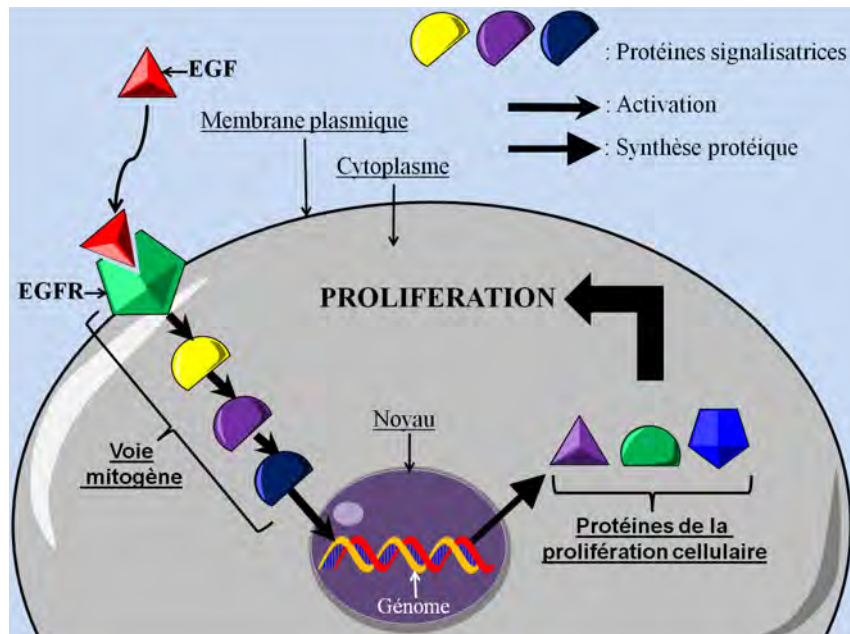


Figure 7 : La signalisation de la prolifération cellulaire (3) La fixation du facteur de croissance sur son récepteur déclenche la voie mitogène à l'origine de la production de protéines de la prolifération.

Les cellules cancéreuses sont capables d'acquérir la possibilité de se multiplier indépendamment des signaux de prolifération et utilisent différentes stratégies pour cela :

- Les cellules peuvent produire elles-mêmes des signaux de prolifération et en réponse en exprimer les récepteurs membranaires pour en quelque sorte auto stimuler la croissance cellulaire. Ce mécanisme correspond à une stimulation autocrine de la prolifération.
- Les cellules peuvent envoyer des signaux aux cellules normales qui l'entourent pour recevoir en réponse différents facteurs de croissance.
- Les cellules peuvent surexprimer les récepteurs membranaires des facteurs de croissance pour entraîner une réponse massive à la fixation des ligands sur ces récepteurs.

- Enfin, il est possible qu'une voie de signalisation soit rendue constitutivement active et ne dépende plus de la fixation d'un ligand sur son récepteur pour activer une cascade de signalisation.

Dans tous les cas, la cellule devient alors complètement autonome pour proliférer. (9)

1.3.2 Perte de contrôle du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire correspond aux quatre phases successives de la vie d'une cellule conduisant à la division cellulaire, et à la formation de deux cellules filles identiques. Chaque étape est finement orchestrée et contrôlée de sorte qu'une cellule ne puisse se répliquer que si son matériel génétique est intact afin de donner deux cellules filles identiques. Chaque phase possède un rôle bien précis et un point de contrôle de son bon déroulement (cf figure 8):

- G1 : c'est la première phase du cycle dans laquelle la cellule rentre quand elle reçoit les signaux de prolifération. Durant cette phase, elle croît et se prépare à la phase suivante.
- S : c'est la phase de synthèse de l'ADN. Celui-ci se duplique en deux copies identiques.
- G2 : la cellule poursuit sa croissance, répare les éventuelles erreurs commises pendant la réplication de l'ADN et se prépare à la division cellulaire.
- M : elle correspond à la mitose, c'est la phase de division. La cellule mère se divise pour donner naissance à deux cellules filles identiques, qui rentrent à leur tour dans la phase G1 du cycle cellulaire.

Le bon déroulement du cycle cellulaire est contrôlé par des protéines kinases appelées kinases cyclines dépendantes ou CDK. Les CDK sont actives lorsqu'elles forment un complexe avec les cyclines. Ainsi, un complexe actif est composé d'une sous-unité catalytique représentée par la CDK et d'une sous-unité régulatrice représentée par une cycline. Les CDK et les cyclines sont très diverses et vont s'assembler transitoirement afin de contrôler la progression du cycle cellulaire. L'action séquentielle de ces complexes est contrôlée par différents mécanismes de régulation, par exemple : inhibiteurs protéiques qui se fixent sur les complexes et les inactivent, durée de vie courte des cyclines. (10)

Pour s'assurer du bon déroulement du cycle cellulaire, il existe trois points de contrôle. Ils permettent de vérifier si à la fin de chaque étape aucune anomalie n'est détectée et d'autoriser la poursuite du cycle. Ainsi, le premier point de contrôle s'effectue en phase G1 par la protéine Rb (protéine du rétinoblastome). Rb est activée si elle détecte une insuffisance en signaux de prolifération ou au contraire désactivée si ces signaux sont suffisamment intenses et que la cellule peut poursuivre son cycle. Ce point de contrôle est appelé point de restriction car il est déterminant pour la poursuite du cycle cellulaire. Le second point de contrôle est situé en phase S, il permet de surveiller les éventuelles anomalies qui se seraient produites pendant la réplication de l'ADN afin d'éviter la transmission d'un matériel

génétique erroné aux cellules filles. Si une erreur est détectée le cycle est interrompu et il ne reprendra que lorsque l'intégrité du génome sera garantie. Enfin, le dernier point de contrôle entre la phase G2 et M assure les dernières vérifications de l'ADN avant la séparation en deux de la cellule et la répartition du matériel génétique. (3)

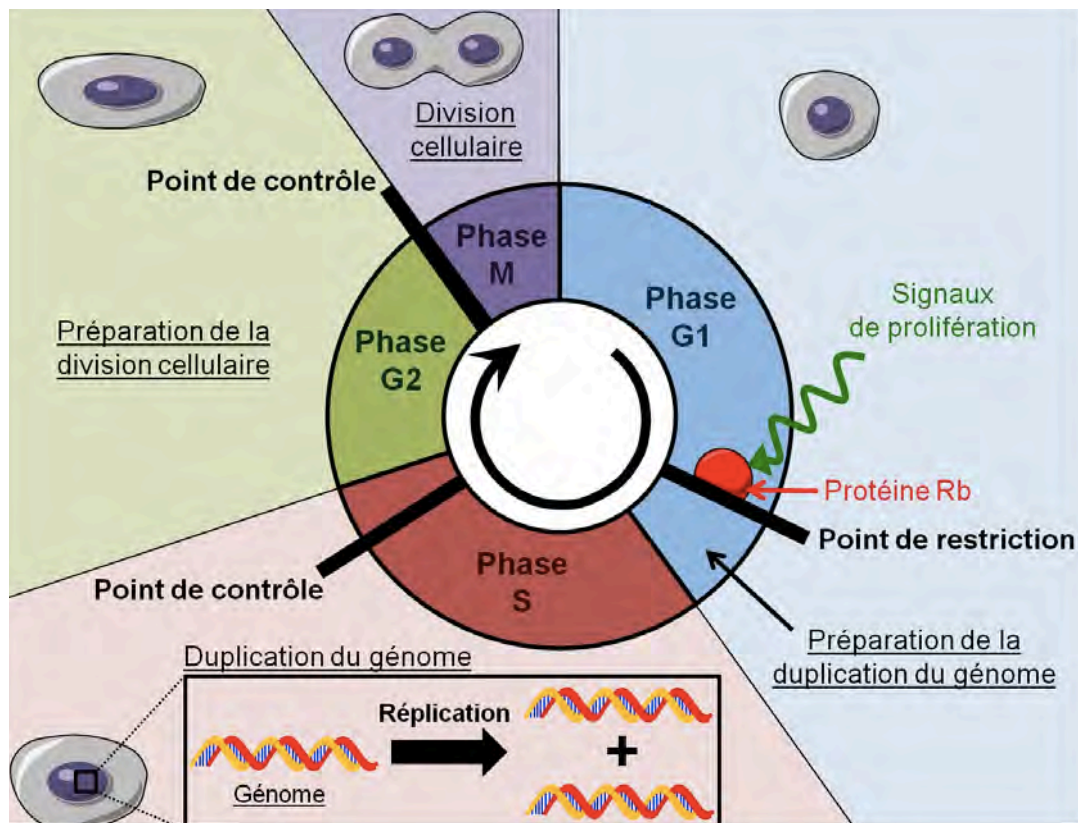


Figure 8: Le cycle cellulaire (3) Pour passer d'une phase à la suivante la cellule doit passer les points de contrôle.

Les cellules cancéreuses sont capables d'échapper aux mécanismes garants du bon déroulement du cycle cellulaire. Premièrement, elles peuvent échapper aux mécanismes qui régulent la progression dans le cycle (CDK/cyclines). Elles vont alors être caractérisées par une :

- Surexpression des cyclines.
- Mutation des CDK.
- Mutation ou une délétion des inhibiteurs des complexes. (10)

Deuxièmement, les cellules cancéreuses vont échapper aux points de contrôle du cycle cellulaire pour proliférer de façon incontrôlée. Pour cela elles doivent franchir le point de restriction qui gouverne l'entrée ou non d'une cellule dans le cycle cellulaire. Ce point de contrôle est représenté par la protéine Rb, qui s'inactive pour autoriser l'entrée d'une cellule dans le cycle que si elle détecte suffisamment de signaux de prolifération. Pour une cellule cancéreuse, il s'agit d'entrer dans le cycle cellulaire le plus rapidement possible et donc de suractiver ces signaux pour inactiver Rb. Pour y parvenir la cellule cancéreuse va alors :

- Mettre à profit une mutation sur un oncogène, qui aura pour conséquence de produire en permanence des protéines impliquées dans la transmission d'un signal de prolifération. La cellule s'affranchit alors de la stimulation par un facteur de croissance et prolifère de façon autonome et incontrôlée.
- Surproduire le facteur de croissance nécessaire au déclenchement du signal de prolifération.
- Mettre à profit une mutation sur un gène suppresseur de tumeur, dont fait partie le gène codant pour la protéine Rb. Il en résulte une inactivation de la protéine Rb qui l'empêche d'exercer sa fonction de gardien du point de restriction. (3)

1.3.3 Echappement à l'apoptose

Il existe chez toutes les cellules deux voies d'induction à l'apoptose (ou mort cellulaire programmée). La voie extrinsèque qui est activée par des signaux extracellulaires comme par exemple ceux produits par la liaison de Fas ligand sur son récepteur Fas. L'autre voie est intrinsèque, elle fait intervenir la mitochondrie et est sensible à des signaux provenant du milieu intracellulaire. Dans les deux cas, il en résulte l'activation de protéases : la caspase 8 pour la voie extrinsèque et la caspase 9 pour la voie intrinsèque qui vont induire une cascade de protéolyse conduisant à la destruction de la cellule (cf figure 9).

Au niveau de la mitochondrie, ce sont les protéines Bak et Bax situées sur la membrane externe, qui sont impliquées dans l'apoptose. Elles peuvent entraîner la rupture de cette membrane pour permettre la libération de signaux pro-apoptotiques dont le plus connu est le cytochrome c. Celui-ci va ensuite activer une autre cascade de caspases protéolytiques qui vont participer à l'apoptose. Bak et Bax sont régulées par des facteurs de survie telles que les protéines de la famille de Bcl-2, elles sont inhibitrices de l'apoptose c'est-à-dire que leur liaison à Bak et Bax maintient la cellule en vie mais dès qu'elles vont rompre leur liaison, Bak et Bax vont déclencher la dislocation de la membrane externe de la mitochondrie.

Le gène codant pour la protéine P53 est un gène suppresseur de tumeurs. Cette protéine intervient au niveau des points de contrôle du cycle cellulaire. P53 est sensible aux signaux provenant du milieu intracellulaire et caractéristiques d'anomalies telles que la présence de dommage au niveau du génome, des variations du niveau du pool de nucléotides, des taux de glucose ou d'oxygène anormaux par exemple. Habituellement, P53 intervient pour stopper le cycle cellulaire jusqu'à ce que les paramètres détectés comme anormaux soient rétablis et que les conditions optimales soient réunies à nouveau pour que la cellule puisse poursuivre son cycle cellulaire. Si le retour à la normale n'est pas assuré ou que le génome est trop endommagé et que les anomalies se sont accumulées, alors P53 peut rediriger la cellule vers l'apoptose pour éviter la prolifération d'une cellule anormale. (9)

La cellule cancéreuse dispose de plusieurs stratégies pour contrecarrer les mécanismes physiologiques de mort cellulaire. La plus connue est la mutation de la protéine P53 lui faisant perdre sa fonction de véritable gardien de l'intégrité du génome. Ainsi, lorsque la voie de signalisation de P53 est altérée et qu'elle ne peut plus assurer ses fonctions, les altérations du génome ne sont pas corrigées, les

mutations persistent et les cellules cancéreuses peuvent proliférer et continuer à acquérir de nouvelles mutations. Elle peut aussi y échapper en favorisant l'expression de protéines inhibitrices de l'apoptose telles que celles de la famille de Bcl-2 ou au contraire en régulant négativement l'expression de protéines pro-apoptotiques (Bax ou Bak). Enfin, la cellule peut court-circuiter la voie extrinsèque de l'apoptose. (9)

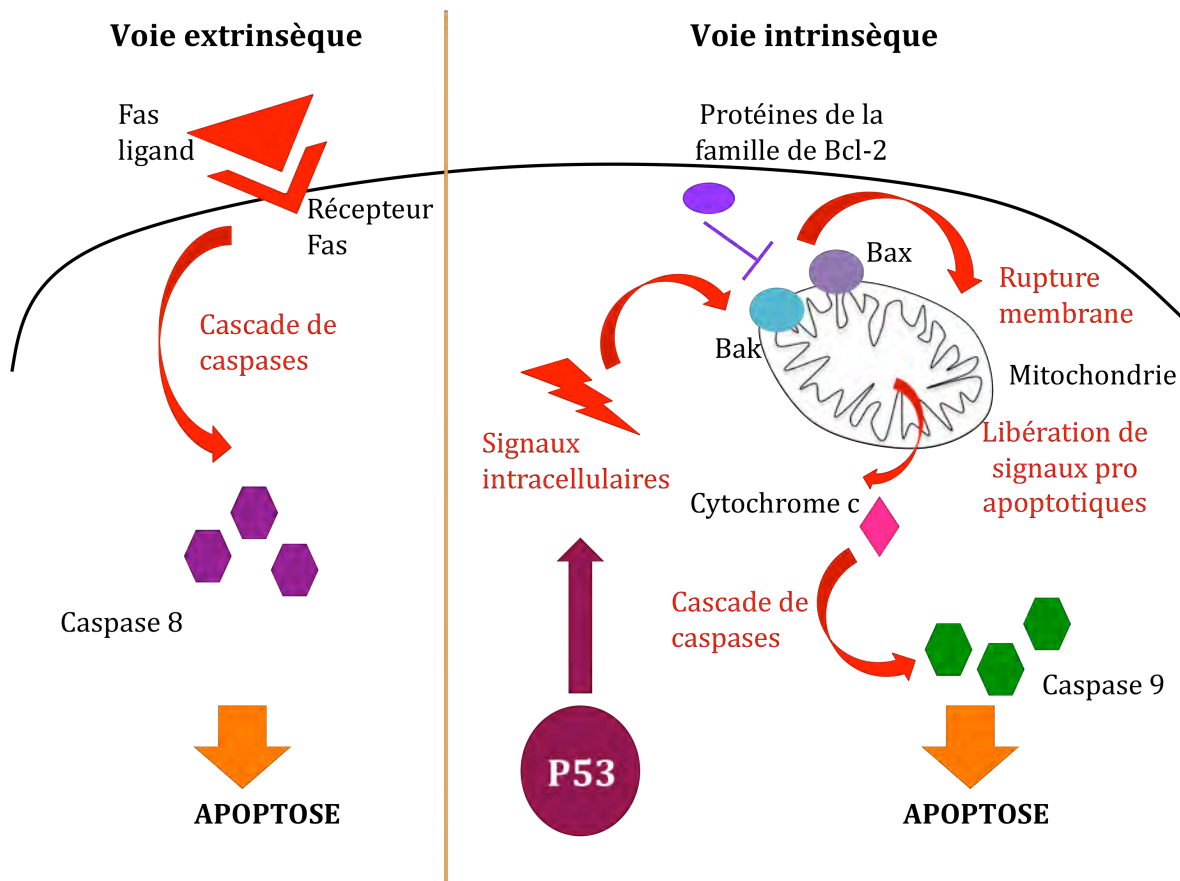


Figure 9: Les deux voies de l'apoptose : intrinsèque et extrinsèque. La voie extrinsèque intervient en réponse à un signal provenant du milieu extracellulaire et déclenche la cascade de caspases suite à la fixation d'un ligand sur son récepteur. La voie intrinsèque est sensible aux signaux provenant du milieu intracellulaire, dont les signaux envoyés par P53 lorsqu'elle détecte une anomalie durant le cycle cellulaire. Par l'intermédiaire de la mitochondrie, une cascade de signalisation est déclenchée et aboutit à l'apoptose.

1.3.4 Acquisition du caractère immortel

Toutes les cellules humaines n'ont pas la même durée de vie. Les cellules somatiques ont un nombre de cycle de réplication limité et après l'accumulation des divisions cellulaires, une cellule saine perd les capacités à continuer de se diviser. A l'extrémité de chaque chromosome, issue de n'importe quelle cellule, se trouvent les télomères, ils sont constitués de répétition de motifs TTAGGG et raccourcissent au fur et à mesure que la cellule se divise (cf figure 10 et 11). Lorsque ces télomères sont trop courts la cellule entre en sénescence répliative. Elle va pouvoir continuer à se diviser mais les télomères vont se détériorer jusqu'à une phase critique appelée la

crise. Durant cette phase, le système de réparation de l'ADN - dont font partie P53 et Rb - est activé et conduit à l'inhibition permanente du cycle cellulaire. Seuls deux types de lignées, les lignées germinales et les lignées cellulaires immortelles - ou cellules souches - peuvent se multiplier sans limite. En effet, elles expriment une protéine particulière : la télomérase, qui a une activité transcriptase inverse, c'est-à-dire qu'elle est capable de synthétiser *de novo* des motifs télomériques TTAGGG constituant les télomères, et donc maintenir le nombre de répétition permettant la multiplication des cellules.

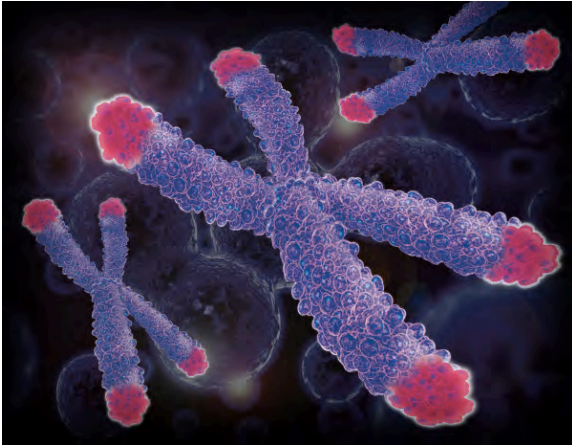


Figure 10: Les télomères sont représentés en rose à l'extrémité des chromosomes. (3)

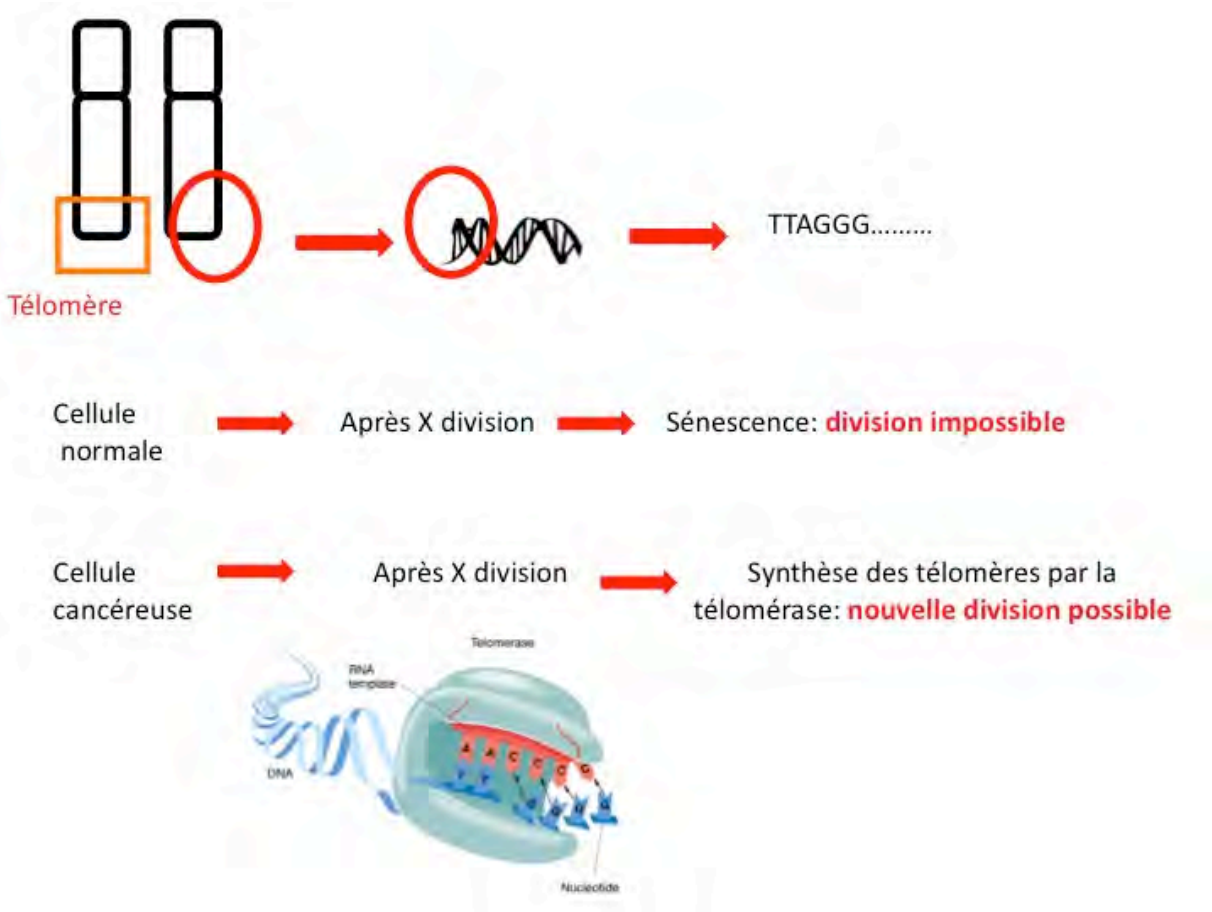


Figure 11: Les motifs télomériques et la synthèse par la télomérase. Les cellules cancéreuses expriment la télomérase pour synthétiser à nouveau ces motifs et continuer à se diviser.

Les cellules cancéreuses ont su s'adapter et déjouer les systèmes qui limitent leur nombre de cycle cellulaire. Presque 90% d'entre elles expriment une télomérase qui leur permet d'échapper à la sénescence et à la crise pour acquérir l'immortalité. De plus, les protéines P53 et Rb sont inactivées dans beaucoup des cellules cancéreuses. (11)

1.3.5 Angiogénèse

A l'image d'un tissu normal, une tumeur a besoin de nutriments et d'oxygène pour se développer. Elle doit pouvoir éliminer ses déchets métaboliques et du dioxyde de carbone. La néo-vascularisation associée à la tumeur, générée par le processus d'angiogénèse va lui permettre de répondre à ses besoins métaboliques.

Les vaisseaux et l'ensemble du système vasculaire se forment durant l'embryogénèse en deux étapes. Première étape, la vasculogénèse : les cellules endothéliales se multiplient pour former les vaisseaux à partir desquels de nouveaux vaisseaux vont bourgeonner pendant l'étape suivante appelée angiogénèse. Lorsque le système vasculaire est mis en place il devient quiescent, c'est-à-dire qu'après l'étape de morphogénèse qu'il vient de subir ce système n'a pas besoin d'être de nouveau remanié hormis en cas de blessure ou lors du cycle menstruel chez la femme. La formation et le développement des vaisseaux sont habituellement sous contrôle de différents facteurs régulateurs tels que, par exemples, le VEGF-A (vascular endothelial growth factor A) qui est proangiogénique ou la TSP-1 (thrombospondin-1) qui a un rôle inhibiteur de l'angiogénèse. L'équilibre entre les facteurs inducteurs et inhibiteurs permet la formation de vaisseaux réguliers, homogènes et capables d'assurer pleinement leurs fonctions hémodynamiques.

Dans les tumeurs il se produit un « switch angiogénique » qui stimulera la formation d'un réseau vasculaire tumoral (cf figure 12). En effet, l'augmentation de la masse cellulaire en réponse à la dérégulation de la prolifération, éloigne les cellules de la circulation sanguine. De ce fait les cellules tumorales doivent acquérir la capacité à stimuler l'angiogénèse. Ce switch survient à partir du moment où un amas de cellules suffisamment nombreuses va former une masse tumorale de quelques millimètres cubes. Dès lors, les cellules les plus au centre vont manquer d'oxygène et la tumeur va se mettre à produire, en réponse à cette hypoxie du VEGF qui, à son tour, va induire la formation de nouveaux vaisseaux pour assurer l'oxygénation des cellules cancéreuses et ainsi leur développement. (12) A l'inverse de ce qui est décrit pour le développement normal des vaisseaux, l'angiogénèse tumorale est continuellement activée et l'équilibre entre les facteurs inducteurs ou inhibiteurs de l'angiogénèse est rompu en faveur des facteurs pro angiogéniques. Par conséquent, les vaisseaux sont tortueux et évasés, les ramifications sont trop nombreuses et le flux sanguin est irrégulier. (9)

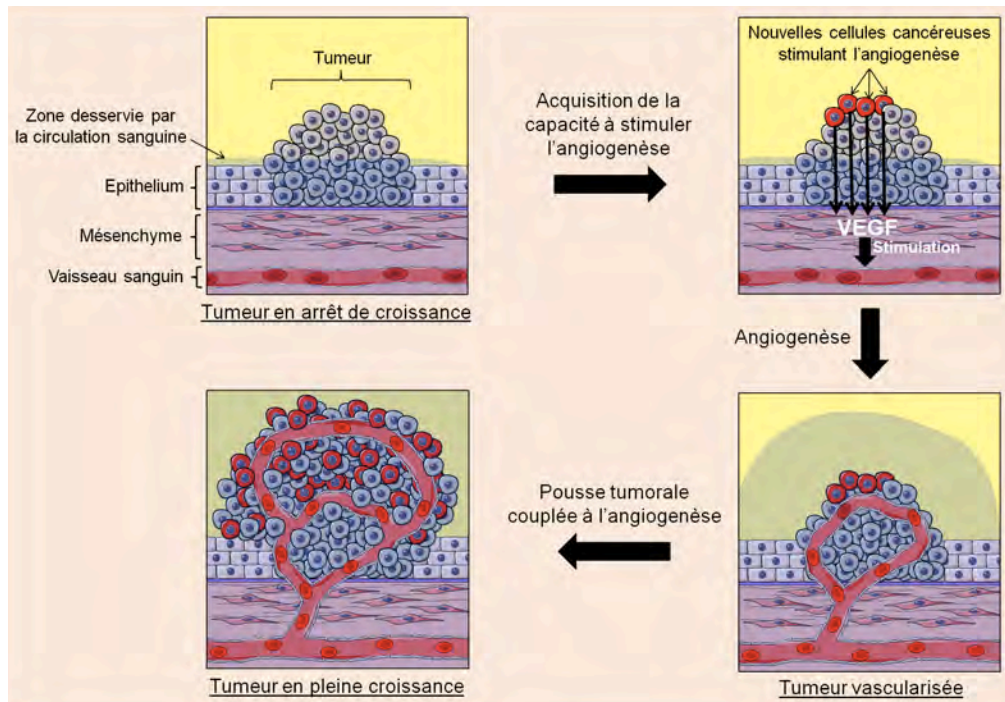


Figure 12: Angiogenèse tumorale (3). A partir de quelques millimètres cubes la tumeur ne peut plus se développer sans oxygène et les cellules en hypoxie vont produire du VEGF pour stimuler l'angiogenèse tumorale. Dès lors, la tumeur vascularisée va pouvoir assurer la nutrition des cellules qui la composent, même les cellules périphériques, et poursuivre sa croissance.

1.3.6 Capacité d'invasion et de métastases

Une tumeur primitive à l'origine d'une maladie loco-régionale et pouvant être traitée de façon locale peut, à tout moment, évoluer et devenir invasive. Ce laps de temps qui s'écoule entre le moment où les cellules cancéreuses sont cantonnées à un foyer et le moment où elles colonisent un nouvel organe à distance est très variable et non spécifique d'un type de cancer donné. Pour qu'une cellule cancéreuse quitte son environnement d'origine elle doit subir quelques transformations et acquérir de nouvelles propriétés. Cela passe par la sécrétion d'enzymes protéolytiques qui vont dégrader la matrice extracellulaire qui entoure la cellule, la perte de la fonction d'adhésion aux autres cellules et à la matrice extracellulaire et enfin l'acquisition de la mobilité (cf figure 13) (13).

Ces trois propriétés font partie de la transition épithélio-mésenchymateuse définie comme étant l'étape au cours de laquelle une cellule cancéreuse de morphologie épithéliale, cubique ou cylindrique, polarisée et ne pouvant pas se mouvoir va s'orienter vers un phénotype mésenchymateux, fusiforme et capable de se mobiliser. Plusieurs gènes sont impliqués dans cette transformation et l'on peut citer par exemple les gènes : Snail, Sulg ou Twist. Une protéine, la E-cadhérine est aussi très souvent retrouvée dans ce phénomène. En effet, elle est impliquée dans les jonctions cellule-cellule et si sa fonction n'est pas altérée elle maintient les jonctions entre les cellules et ne permet pas à une cellule de se mobiliser et migrer. En revanche, si le gène codant cette protéine est muté elle ne va plus remplir pleinement sa fonction et elle va favoriser la migration et la dissémination des cellules. (9)

La dissémination cancéreuse peut se faire par la voie sanguine ou lymphatique. Dans les deux voies, le même cheminement de la cellule depuis son foyer d'origine jusqu'au site où elle va s'implanter pour former une métastase, est retrouvé. La cellule commence par intravaser dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques grâce à ses nouvelles propriétés protéolytiques, une fois dans la circulation, si elle parvient à résister aux conditions hémodynamiques elle peut exprimer des récepteurs pour adhérer à l'endothélium vasculaire. Dès lors elle peut traverser les vaisseaux durant l'étape d'extravasation à l'issue de laquelle elle arrive dans le parenchyme de l'organe où va se former le foyer secondaire.(9)

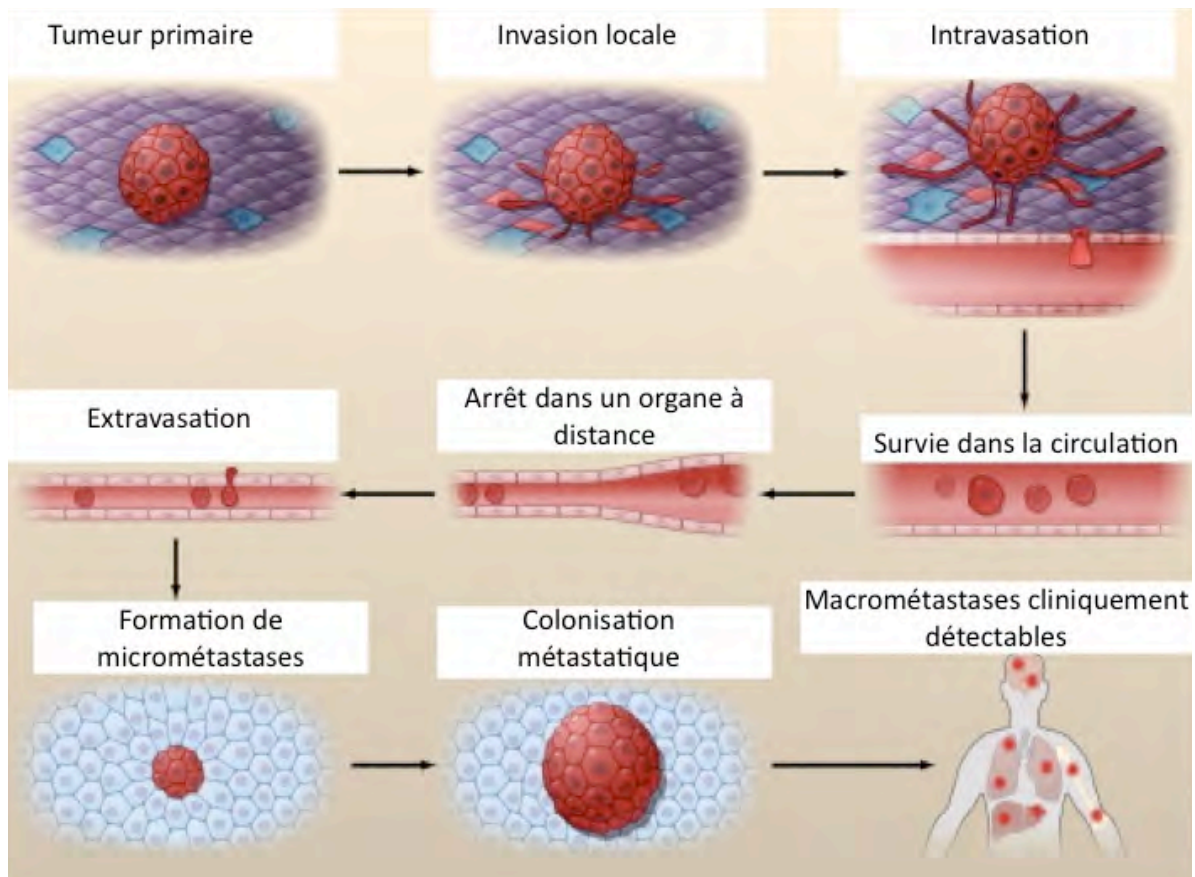


Figure 13: L'invasion métastatique.(14) Pendant la progression métastatique, les cellules tumorales quittent leurs sites primaires de croissance, passent dans la circulation systémique, et s'adaptent pour survivre et prospérer dans le microenvironnement étranger du nouveau tissu.

1.3.7 Les nouvelles caractéristiques

Cette présentation des principales caractéristiques des cellules cancéreuses est toujours valable et connue aujourd'hui. Cependant, depuis les publications de D.Hanahan et R.A.Weinberg d'autres travaux ont été présentés et ont notamment repris les schémas représentatifs des 2 chercheurs (9).

Actuellement, 2 nouvelles caractéristiques des cellules cancéreuses sont connues. Elles sont capables:

- de déréguler le métabolisme énergétique.
- d'éviter les mécanismes de destruction par les cellules immunitaires (15)

1.3.7.1 Dérégulation du métabolisme énergétique

En présence d'oxygène les tissus non prolifératifs métabolisent d'abord le glucose en pyruvate via la glycolyse et ensuite achèvent l'oxydation du pyruvate en CO₂ dans la mitochondrie durant la phosphorylation oxydative, également appelée respiration. L'oxygène est essentiel au cours de cette réaction pour que le glucose soit complètement oxydé. Lorsque l'oxygène est manquant, les cellules peuvent rediriger le pyruvate généré par la glycolyse en dehors de la phosphorylation oxydative mitochondriale pour former de l'acide lactique (glycolyse anaérobie ou fermentation). Cette génération d'acide lactique autorise la poursuite de la glycolyse mais produit très peu d'ATP (c'est-à-dire d'énergie) comparée à la phosphorylation oxydative. En 1924, Otto Warburg avait observé que les cellules cancéreuses avaient tendance à convertir plus de glucose en lactate alors même que l'oxygène était présent. C'est ce qui est appelé l'effet Warburg ou encore glycolyse aérobie. Cette propriété est partagée avec les tissus prolifératifs normaux. Néanmoins, la glycolyse aérobie est moins efficace que la phosphorylation oxydative pour générer de l'ATP. (16) (3)

Pour compenser le mauvais rendement énergétique de l'effet Warburg, les cellules cancéreuses augmentent considérablement les entrées de glucose. Cette dérégulation métabolique leur est doublement profitable dans le sens où elles utilisent les produits intermédiaires de la glycolyse aérobie pour produire des acides nucléiques afin d'assurer la duplication de leur génome, mais aussi des acides aminés indispensables à la synthèse protéique. La cellule cancéreuse trouve là un autre moyen de se multiplier encore plus vite. (cf figure 14) (3)

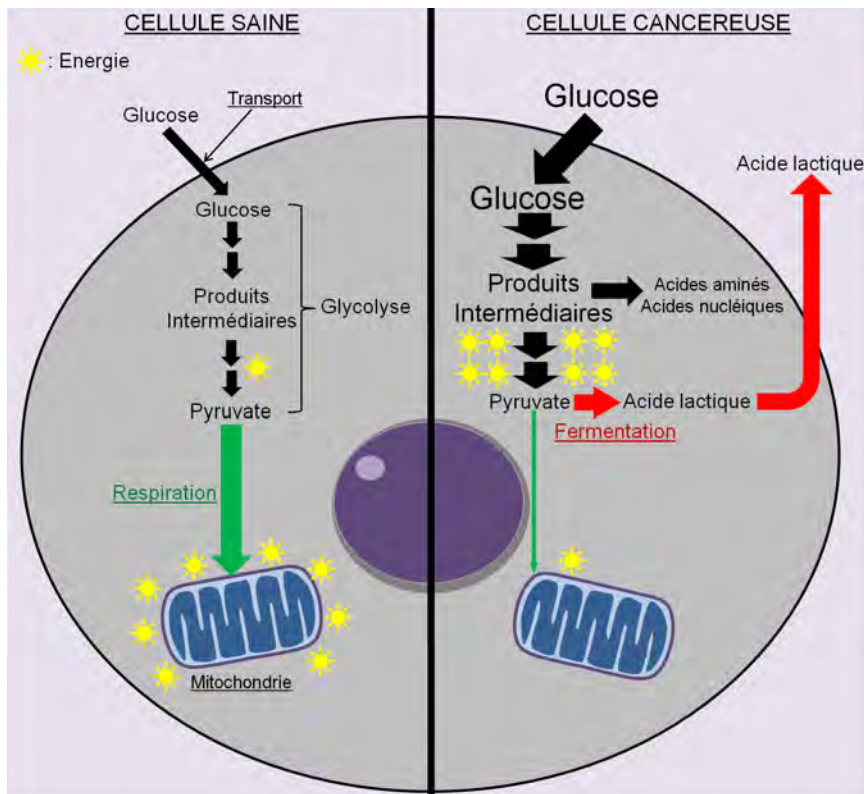


Figure 14: Dérégulation du métabolisme énergétique (3) La cellule cancéreuse fait entrer de grandes quantités de glucose pour produire suffisamment d'énergie et utilise les intermédiaires réactionnels pour assurer sa prolifération.

1.3.7.2 Echappement aux mécanismes de destruction par le système immunitaire.

Le système immunitaire est capable d'identifier des antigènes. Ce sont des structures protéiques, demeurant à la surface de chaque cellule et présentées aux lymphocytes T grâce au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ces antigènes sont reconnus par le récepteur des lymphocytes T appelé TCR (T cell receptor). Cependant, les antigènes ne déclenchent pas de réaction de défense systématiquement. Ceci s'explique car les cellules saines de notre organisme ont à leur surface des antigènes que le système immunitaire reconnaît comme appartenant à l'organisme, ce sont les antigènes du soi. Lorsque en revanche une cellule porte des antigènes différents de ce que connaît le système immunitaire, c'est-à-dire des antigènes du non soi, il va réagir via les lymphocytes effecteurs afin d'éliminer cette cellule. Dans le cas d'une cellule cancéreuse les antigènes proviennent de l'expression de gènes mutés. Ils présentent donc des modifications par rapport aux antigènes du soi et sont reconnus par les lymphocytes effecteurs. (cf figure 15) (3).

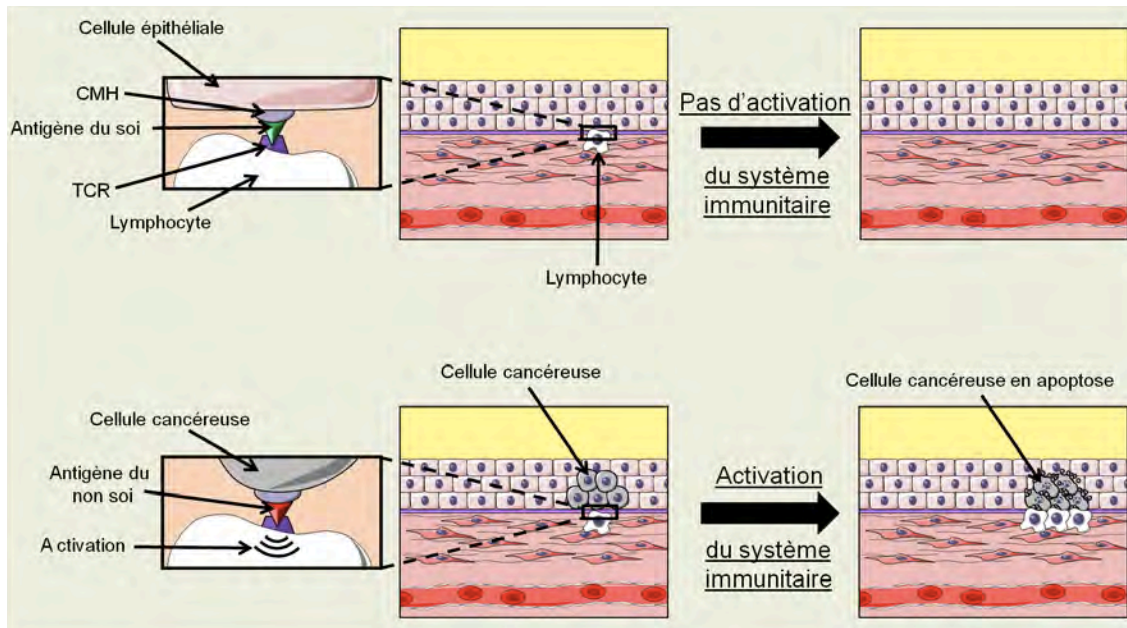


Figure 15: La surveillance du système immunitaire (3) Les effecteurs de l'immunité reconnaissent les antigènes du non soi et activent le système immunitaire pour les éliminer.

Cependant, la cellule cancéreuse peut échapper au système immunitaire et parvenir à circuler au milieu des cellules effectrices de l'immunité sans engendrer de réaction contre elle. Une première solution pour elle est de ne plus exprimer le complexe majeur d'histocompatibilité, essentiel à la présentation des antigènes de surface aux lymphocytes effecteurs. Une autre possibilité pour elle est de ne pas être suffisamment immunogène, autrement dit elle ne présente pas d'antigène du non soi pour activer le système immunitaire. Ceci est possible car plusieurs populations cellulaires cancéreuses cohabitent, elles ne sont pas toutes identiques et présentent des caractéristiques différentes. Parmi elles se trouvent des cellules exprimant des antigènes du soi leur permettant d'échapper à la défense immunitaire. Enfin, la cellule peut créer autour d'elle un microenvironnement immunosuppresseur qui lui sera favorable. Elle pourra se développer au sein de cet environnement sans qu'il soit infiltré par les cellules effectrices d'autant plus qu'elle va pouvoir recruter d'autres cellules effectrices telles que les macrophages ou les lymphocytes régulateurs qui vont inhiber les défenses immunitaires dirigées contre la tumeur (cf figure 16) (3).

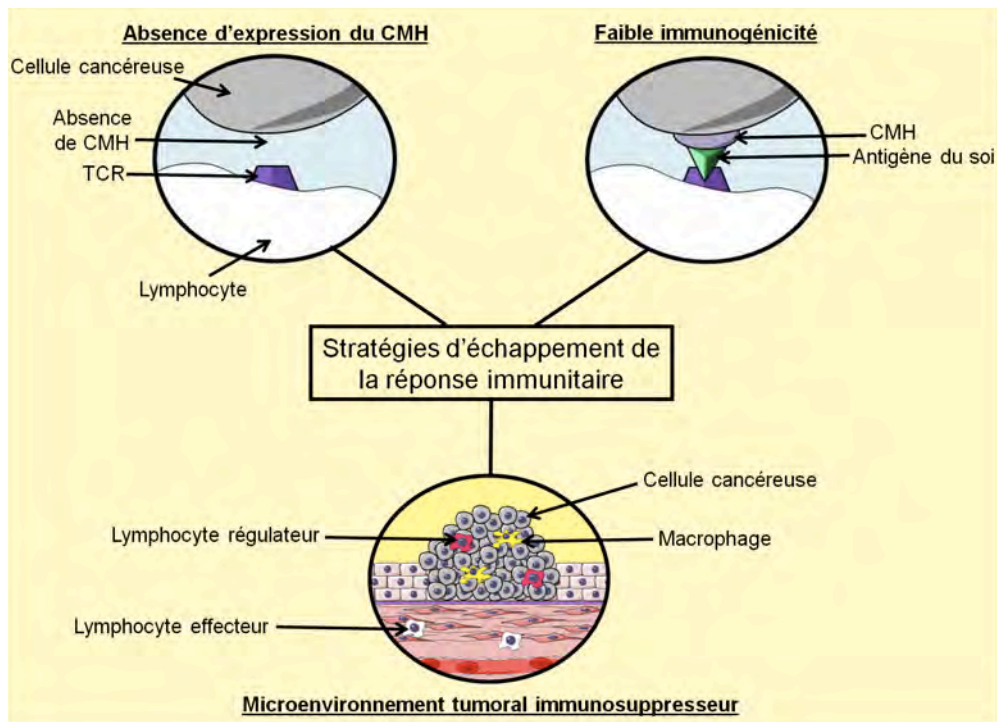


Figure 16: Stratégies d'échappement au système immunitaire par la cellule cancéreuse (3) La cellule cancéreuse utilise 3 stratégies différentes pour survivre et ne pas déclencher le système immunitaire.

1.4 Pistes thérapeutiques

De la connaissance de la cancérogenèse et de l'étude des différents mécanismes qui l'orchestrent naissent des pistes thérapeutiques destinées à contrer le développement d'une cellule cancéreuse dans l'espoir d'enrayer la maladie (cf figure 17).

Actuellement, plusieurs molécules sont utilisées en thérapeutique comme par exemple les inhibiteurs de l'EGF-R ou du VEGF alors que d'autres sont à l'étude. Le développement des thérapies ciblées apporte un intérêt particulier dans la prise en charge des cancers pour cibler au mieux les mécanismes impliqués dans la progression tumorale et provoquer le moins d'effets indésirables possibles.

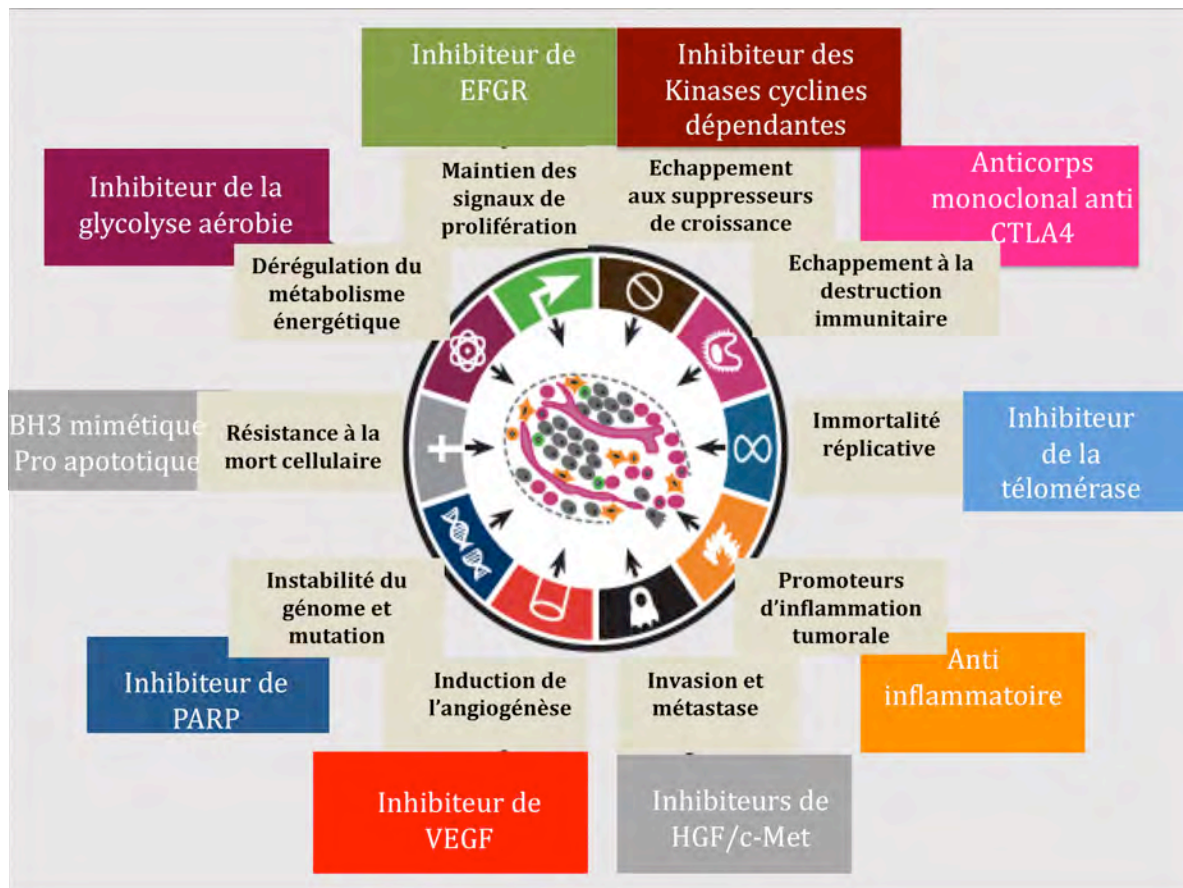


Figure 17: Les nombreuses approches utilisées dans le développement des médicaments anticancéreux à partir des caractéristiques du cancer connues et émergentes. (9)

2 Les traitements du cancer

Il existe trois catégories de traitements dans la prise en charge des cancers :

- La chirurgie,
- La radiothérapie,
- Les traitements médicaux regroupant les traitements par chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. (17)

Chaque traitement peut être utilisé seul ou associé à un autre mais dans tous les cas la décision sera discutée en RCP ou réunion de concertation pluridisciplinaire. Une RCP est, selon la définition donnée par l'HAS (Haute Autorité de Santé), un regroupement « de différents professionnels de santé de différentes disciplines et dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment. » Les professionnels impliqués peuvent être par exemple des oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens intervenants dans le traitement du patient mais également des anatomopathologistes, radiologues plus spécialisés dans le diagnostic de la maladie. (18) Il est aussi important de préciser que des fonctions

paramédicales telles que les diététiciens, psychologues, kinésithérapeutes ou encore spécialistes de la douleur ont leur place dans les RCP et peuvent intervenir pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients.

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend de facteurs relatifs au cancer lui-même : type de cancer, stade de la maladie mais aussi d'éléments propres au patient comme son âge, son état général, la présence d'autres pathologies et bien sûr sa détermination à suivre un traitement anti cancéreux. (19)

2.1 La chirurgie

Plusieurs types de chirurgie se distinguent en cancérologie et chacune peut intervenir à un moment donné au cours de l'évolution de la maladie (cf figure 18).

Chirurgie diagnostique	• Biopsie, informations sur la tumeur
Chirurgie à visée curative	• Exérèse tumorale +/- exérèse ganglionnaire
Chirurgie de réduction tumorale	• Non curative, réduire le volume tumoral et augmenter la sensibilité
Chirurgie des métastases	• Exérèse des métastases, tumeur primaire contrôlée
Chirurgie prophylactique	• Préventive, cancers héréditaires, lésions pré-cancéreuses
Chirurgie reconstructrice	• Rétablissement fonctionnel, part esthétique
Chirurgie palliative	• Soulager, améliorer la qualité de vie

Figure 18: Les différents types de chirurgie mis à profit au cours de l'évolution de la maladie.

2.1.1 Chirurgie diagnostique

Dans les premiers temps de la maladie, il est possible de faire une chirurgie diagnostique qui consiste à faire une biopsie, c'est-à-dire à prélever un fragment de tissu de la lésion pour en faire une analyse détaillée en vue d'obtenir des informations sur la tumeur. Le type de prélèvement, la localisation précise, la description de l'examen macroscopique, ou la description microscopique rendant compte du caractère bénin ou malin (niveau de différenciation, grade ou encore statut hormonal par exemples) (20) sont recensés sur des comptes rendus-fiches standardisés (CRFS) répertoriés avec le dossier du patient. Les items indispensables à la prise de décision en RCP sont surlignés en jaune. La standardisation de ce type de document permet la clarté de l'information et facilite l'échange entre les différents

professionnels de santé qui y ont recours. (21) La figure 19 présente un exemple de compte rendu-fiche standardisé sur lequel le pathologiste mentionne les résultats de l'examen anatomopathologique d'une biopsie mammaire.

La biopsie peut être prélevée sous anesthésie locale ou générale et dans ce dernier cas le chirurgien peut visualiser les éventuelles atteintes des tissus environnants et affiner son diagnostic. Généralement, les techniques d'imagerie telles que le scanner et l'IRM sont préférées à la chirurgie pour établir un diagnostic car elles ne sont pas invasives et de plus en plus performantes. (22)

Compte rendu-fiche standardisé en pathologie cancérologique :
Micro et macrobiopsies mammaires

Nom :	Prénom :
Nom de jeune fille :	Né(e) le : ___/___/_____
Code postal domicile : ___ _ _ _	Code postal commune de naissance : ___ _ _ _

Nom établissement de prélèvement :	Préleveur :
Structure/Service/Laboratoire d'ACP:	Pathologiste:
Date d'intervention: ___ / ___ / ___ _ _	Date du compte rendu : ___ / ___ / ___ _ _
N° de dossier : ___ _ _ _ _ _ _ _ _	N° d'examen : ___ _ _ _ _ _ _ _ _
N° du dépistage : ___ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	

Renseignements cliniques

Côté	<input type="checkbox"/> sein droit	<input type="checkbox"/> sein gauche
Signes et symptômes	<input type="checkbox"/> lésion palpable <input type="checkbox"/> lésion infra-clinique : <input type="checkbox"/> masse <input type="checkbox"/> calcifications <input type="checkbox"/> masse + calcifications <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> écoulement <input type="checkbox"/> lésion cutanée <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> non précisé	
Taille radiologique	___ _ mm	<input type="checkbox"/> non précisé
ACR	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> non précisé
Taille échographique	___ _ mm	<input type="checkbox"/> non précisé
Type de prélèvement	<input type="checkbox"/> microbiopsie	<input type="checkbox"/> macrobiopsie <input type="checkbox"/> biopsie cutanée
Topo prélèvement	<input type="checkbox"/> QSE <input type="checkbox"/> QIE <input type="checkbox"/> QSI <input type="checkbox"/> QII <input type="checkbox"/> UQS <input type="checkbox"/> UQE <input type="checkbox"/> UQInt <input type="checkbox"/> UQInf <input type="checkbox"/> mamelon <input type="checkbox"/> central <input type="checkbox"/> prolongement axillaire <input type="checkbox"/> sillon sous-mammaire <input type="checkbox"/> non précisé	
Guidage biopsie	<input type="checkbox"/> repérage manuel	<input type="checkbox"/> radioguidée <input type="checkbox"/> échoguidée <input type="checkbox"/> non précisé
Si calcifications, radio du prélèvement transmise	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	
Si oui, présence des calcifications sur cette radio, selon renseignements transmis	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> doute <input type="checkbox"/> non précisé	
Disparition complète de la cible radiologique après micro ou macrobiopsies	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non précisé	

Examen macroscopique

Prélèvement parvenu	<input type="checkbox"/> à l'état frais <input type="checkbox"/> fixé
Fixateur(s)	<input type="checkbox"/> formol <input type="checkbox"/> AFA <input type="checkbox"/> Bouin <input type="checkbox"/> Hollandé <input type="checkbox"/> substitut bio-mol compatible, préciser lequel : <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> cryopréservation (n°.....)
Nombre de fragments microbiopsiques prélevés	___ _ ou macrobiopsiques parvenus ___ _
Taille	de ___ _ mm à ___ _ mm

Examen microscopique

Lésions bénignes	<input type="checkbox"/> non
<input type="checkbox"/> tissu fibreux / graisseux <input type="checkbox"/> kystes <input type="checkbox"/> métaplasie / hyperplasie apocrine <input type="checkbox"/> métaplasie cylindrique sans atypie <input type="checkbox"/> adénose sclérosante <input type="checkbox"/> cicatrice(s) radiaire(s)/lésion(s) sclérosante(s) complexe(s) <input type="checkbox"/> ectasie(s) canalaire(s) ± inflammation <input type="checkbox"/> papillome proximal <input type="checkbox"/> papillome(s) périphérique(s) <input type="checkbox"/> hyperplasie canalaire sans atypie <input type="checkbox"/> adénofibrome <input type="checkbox"/> autre, préciser :	
Atypies épithéliales de type canalaire	<input type="checkbox"/> non
<input type="checkbox"/> métaplasie cylindrique atypique (DIN1a) <input type="checkbox"/> hyperplasie canalaire atypique (DIN1b)	

Item = Item identifié comme indispensable à la prise de décision en RCP

Néoplasie lobulaire in situ (LIN) / (CLIS) sans lésion infiltrante associée non

LIN1 (HLA) LIN2 LIN3 (CLIS) LIN3 (CLIS) pléomorphe LIN3 (CLIS) avec nécrose

Carcinome canalaire in situ (CCIS) sans lésion infiltrante associée non

Type comédo massif cribriforme papillaire micropapillaire crampon

Grade nucléaire bas grade (DIN1c) intermédiaire (DIN2) haut grade (DIN3)

Proportion de noyaux de haut grade : |_|_| %

Nécrose non oui

Paget du mamelon (si biopsie cutanée)

Microinvasion (remplir le paragraphe concernant le carcinome canalaire in situ) non

Microinvasion non oui Nombre de foyers microinvasifs |_|_|

Carcinome(s) infiltrant(s) (CI) non

Type canalaire (SAI) lobulaire autre, préciser : mixte, préciser :

Différenciation 1 2 3

Atypies nucléaires 1 2 3

Mitoses 1 2 3

Nombre de mitoses/mm² |_|_|. |_|_|

Grade Elston & Ellis I II III

Emboles vasculaires non vus présents

CCIS associé non oui **CLIS associé** non oui

Récepteurs hormonaux non évaluables

Œstrogènes |_|_| % cellules positives, intensité |_| Témoins internes absents négatifs positifs

Progestérone |_|_| % cellules positives, intensité |_| Témoins internes absents négatifs positifs

HER 2 non évaluable

|_|_| % cellules positives, intensité |_| Témoins internes absents négatifs positifs

GRILLE « HERCEPTEST » 0 1+ 2+ 3+

Autre malignité

Type préciser

Conclusion synthétique

Opinion du pathologiste	<input type="checkbox"/>	B1	non-interprétable / tissu normal
	<input type="checkbox"/>	B2	bénin
	<input type="checkbox"/>	B3	lésion témoignant d'un potentiel de malignité incertain, ou doute diagnostique
	<input type="checkbox"/>	B4	suspicion de malignité
	<input type="checkbox"/>	B5	malin
	<input type="checkbox"/>	a	carcinome canalaire in-situ ou LIN3
	<input type="checkbox"/>	b	carcinome infiltrant
	<input type="checkbox"/>	c	statut infiltrant ne pouvant être précisé
	<input type="checkbox"/>	d	autre malignité

Corrélation histologique / radio-échographique

En cas de prélèvement radio/écho guidé, l'image histologique peut expliquer l'image annoncée non oui doute

Si calcifications annoncées non vues vues dans : bénin atypies canalaire LIN CCIS C. infiltrant

Notion de prélèvement(s) concomitant(s) ailleurs dans le(s) sein(s) non oui

Commentaires

CODE ADICAP CIM10

Signature du pathologiste : _____

Figure 19 : Exemple d'un compte rendu-fiche standardisé (20)

2.1.2 Chirurgie à visée curative

Ce type de chirurgie a pour but de réaliser une exérèse tumorale, c'est-à-dire que la tumeur sera retirée du site où elle est implantée. Cette opération n'est possible que pour les cancers localisés, donc pas pour les lymphomes ou les leucémies qui concernent le tissu lymphatique ou le sang. Le choix d'intervenir chirurgicalement dépend aussi de la localisation de la tumeur, même si elle est cantonnée au sein d'un organe, il arrive que certaines ne soient pas accessibles et que l'exérèse soit impossible. De même, la chirurgie ne peut être réalisée qu'aux stades initiaux de la maladie. L'état général du patient est aussi un facteur important à prendre en compte car il doit être capable de supporter une opération qui peut être lourde et requiert une bonne forme pour pouvoir faire face aux suites de l'opération.

Lors de l'intervention le chirurgien enlève la tumeur ainsi qu'une partie du tissu sain avoisinant afin d'optimiser les chances d'enlever la totalité des cellules cancéreuses. Cette partie de tissu sain constitue une marge de sécurité à respecter et fait toujours l'objet d'une analyse en anatomopathologie afin de s'assurer de l'absence de cellules tumorales et atteste que la totalité de la tumeur a été enlevée. La taille de la partie de tissu sain à enlever varie selon le type de cancer et la localisation.

L'exérèse ganglionnaire, c'est-à-dire le retrait des ganglions qui se situent à proximité de l'organe atteint, est réalisée pendant cette intervention. La technique du ganglion sentinelle est utilisée afin de voir si les cellules cancéreuses ont commencé à se disséminer et ont envahi les aires ganglionnaires voisines. Si le premier ganglion n'est pas atteint, c'est-à-dire qu'aucune cellule cancéreuse n'y est retrouvée, alors l'aire ganglionnaire à laquelle il appartient n'est pas atteinte et il en va ainsi pour les ganglions se trouvant en aval. Dans le cas contraire où des cellules malignes sont retrouvées, alors le premier ganglion atteint sur le trajet lymphatique en provenance de l'organe est appelé ganglion sentinelle. Les ganglions sont repérés grâce à la combinaison de deux méthodes. La première est une technique colorimétrique qui consiste à injecter localement, au moment de l'opération, du bleu patenté ou du bleu isosulfan ayant pour caractéristique de se lier aux protéines constitutives des tumeurs. La seconde utilise la radioactivité émise par un radio-isotope injecté localement la veille ou le matin même de l'opération au niveau de la tumeur primitive. (23) Ces deux techniques permettent de localiser avec précision les ganglions atteints pour pouvoir les retirer grâce à une petite incision (cf figure 20). Les ganglions sont immédiatement analysés en anatomopathologie afin d'y déceler les éventuelles cellules cancéreuses. Si les résultats sont négatifs et qu'aucune cellule anormale n'est décelée alors l'opération s'arrête là. En revanche, si le médecin anatomopathologiste atteste de la présence de cellules malignes le chirurgien poursuit l'intervention et procède à un curage ganglionnaire afin d'enlever les autres ganglions de l'aire concernée pour éliminer le risque de dissémination. La technique du ganglion sentinelle est utilisée dans les cancers du sein et les mélanomes. Elle est à l'étude dans les cancers du col utérin. (23)

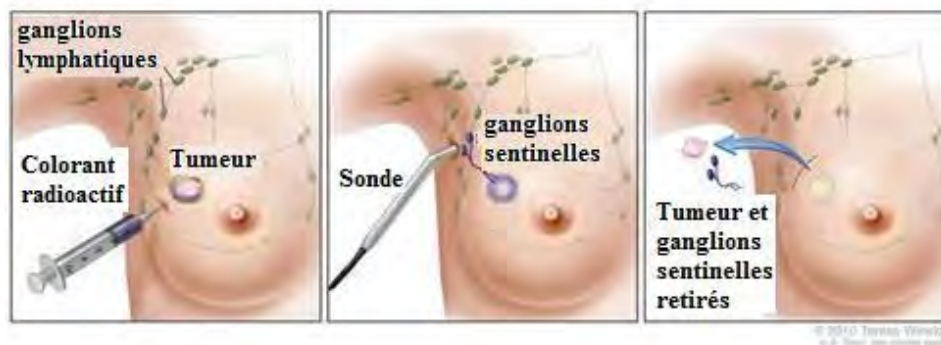


Figure 20: Technique du ganglion sentinelle (24). L'injection du colorant radioactif permet de marquer la tumeur ainsi que les ganglions atteints pour les retirer.

2.1.3 Chirurgie de réduction tumorale

Cette intervention n'a pas un but curatif mais consiste à réduire le volume d'une tumeur lorsqu'un traitement adjuvant par chimiothérapie ou radiothérapie est envisagé. Elle permet d'augmenter la sensibilité de la tumeur aux traitements car elle est rendue plus accessible. (22)

2.1.4 Chirurgie des métastases

Il est possible d'enlever les métastases lorsque la tumeur primitive est sous contrôle, c'est-à-dire que les traitements préalables ont permis de ralentir son évolution au point d'empêcher (au moins momentanément mais sur une période assez longue) son évolution. Le nombre de métastases doit être très limité, elles doivent être accessibles et surtout leur exérèse doit apporter un bénéfice au patient en terme de survie voire de guérison. (22)

2.1.5 Chirurgie prophylactique

La chirurgie prophylactique peut être proposée à but préventif et non curatif. Il s'agit là d'intervenir sur un organe sans que celui-ci ne soit encore atteint par un cancer mais dont le risque qu'une telle pathologie se développe est élevé. C'est le cas par exemple des cancers ayant une composante héréditaire et pour lesquels des gènes ont été identifiés comme étant impliqués dans le développement d'un cancer s'ils présentent une mutation. A titre d'exemples, les gènes BRCA-1 et BRCA-2 sont connus pour entraîner des cancers du sein et de l'ovaire de même que les gènes de la réparation des mésappariements de l'ADN qui sont en cause dans le cancer colorectal héréditaire non polyposique. Des lésions dites pré-cancéreuses peuvent aussi être enlevées à but prophylactique dans les cas où le risque de cancérisation est élevé si elles ne sont pas prises en charge. Par exemple, les lésions causées par le papillomavirus au niveau de l'utérus sont pré-cancéreuses (22) de même que les

polypes adénomateux qui peuvent se développer dans le côlon de façon bénigne puis finir par former une lésion cancéreuse (25).

2.1.6 Chirurgie réparatrice ou reconstructrice

Certaines interventions de résections tumorales nécessitent que le chirurgien respecte une marge de sécurité plus ou moins importante autour de la tumeur et il se voit parfois obligé d'enlever une grande partie d'un organe. Les conséquences fonctionnelles, physiologiques, psychologiques ou esthétiques peuvent être importantes et se pose alors la question d'une chirurgie reconstructrice.

La reconstruction d'un organe peut être envisagée pendant l'intervention qui consiste à enlever la tumeur ou dans un deuxième temps au cours d'une seconde opération si d'autres traitements sont proposés après le retrait de la tumeur (radiothérapie par exemple).

Le résultat final n'est pas toujours obtenu à l'issue d'une seule intervention et le chirurgien devra alors intervenir à nouveau pour arriver à un résultat tel qu'il garantira le succès de l'opération. Les soins de reconstruction chirurgicale dans le cadre de la prise en charge d'un cancer sont accessibles à tous dans la mesure où ils sont remboursés par la sécurité sociale (hors frais de dépassement d'honoraires). Le patient est aussi libre de choisir de se faire opérer par le chirurgien qui l'a opéré pour son cancer ou de se faire orienter par la suite vers un centre spécialisé. (22)

2.1.7 Chirurgie palliative

La chirurgie palliative peut être mise à profit en urgence lorsqu'au cours de l'évolution d'un cancer une tumeur s'est développée au mépris des organes vitaux, altère leur bon fonctionnement et met en jeu le pronostic vital. La décision d'intervenir en vue de soulager le patient et de lui permettre de continuer à vivre sans altérer sa qualité de vie est à prendre en accord avec la famille.

Il peut s'agir d'une intervention visant à libérer les voies respiratoires pour assurer la respiration, au niveau du tube digestif pour permettre l'alimentation ou encore sur des os pour réduire la douleur et éviter le risque de fracture. (22)

2.2 La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement loco régional du cancer qui est mis à profit dans la prise en charge d'un cancer sur deux (cf figure 21). Elle peut-être utilisée seule ou en

association avec d'autres techniques telles que la chirurgie ou la chimiothérapie et reste peu mutilante. La radiothérapie peut être curative et participe à la guérison de 40% des cancers, elle peut être aussi palliative afin de diminuer les douleurs ou les symptômes du cancer. Lorsqu'elle est utilisée en pré opératoire elle permet de diminuer la taille d'une tumeur tandis qu'en post opératoire la radiothérapie est utilisée pour détruire les cellules cancéreuses qui ont pu rester après l'intervention. La notion de dose optimale délivrée au niveau de la tumeur est très importante car même si la source du rayonnement est externe, les progrès techniques dans le domaine de la radiothérapie permettent d'irradier avec précision le volume cible et de préserver au mieux les organes à risques avoisinants. (26)

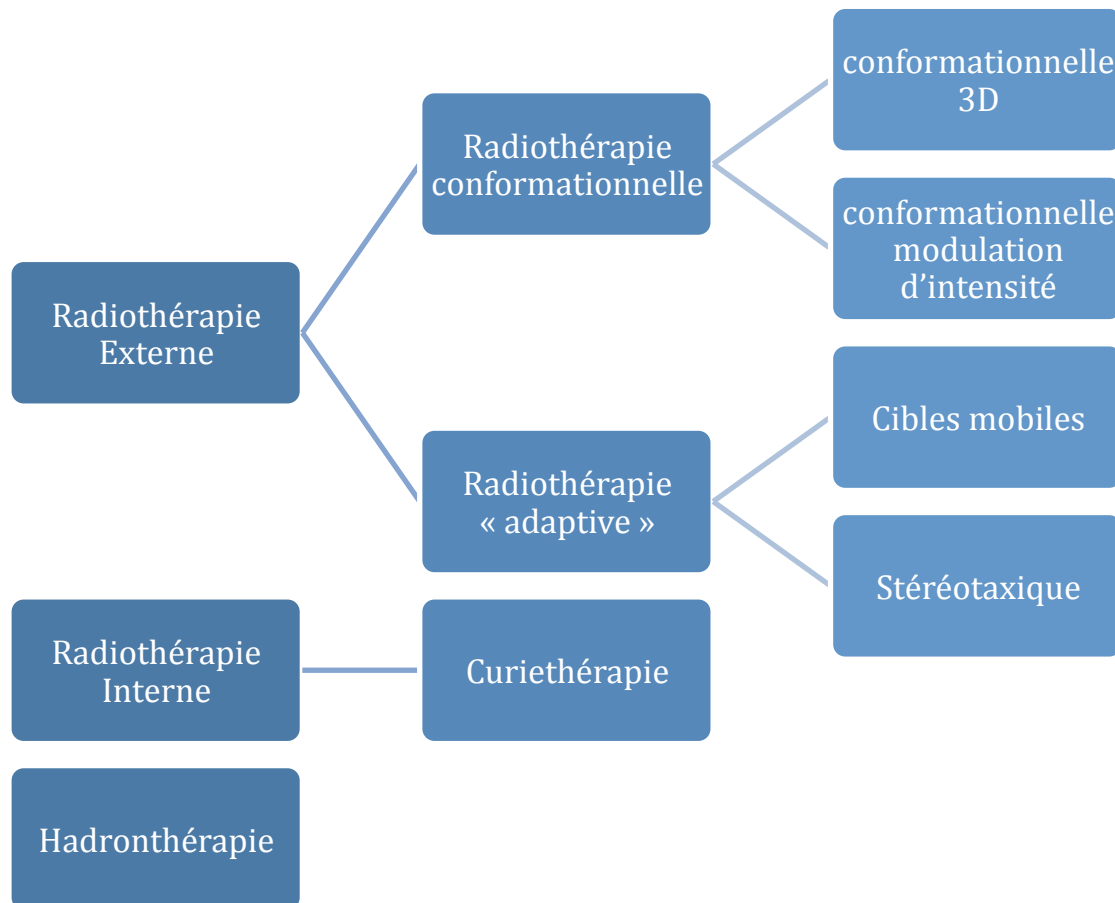


Figure 21: Les différents types de radiothérapie utilisés en cancérologie.

2.2.1 Radiothérapie externe

Elle consiste à irradier une tumeur à travers la peau depuis une source externe qui envoie un rayonnement composé de particules pouvant être des électrons, des photons, ou encore des protons voire des ions. Les rayonnements d'électrons ne sont utilisés que pour irradier des tumeurs superficielles ou peu profondes alors que les photons sont beaucoup plus utilisés en pratique courante et adaptés au traitement des tumeurs plus profondes.

Les rayonnements entraînent une réaction d'ionisation de la matière, c'est-à-dire qu'un électron va être arraché du cortège électronique et la structure atomique et moléculaire de la matière va être modifiée. Cet effet est direct et les altérations vont conduire à la mort des cellules si les dégâts engendrés sont trop importants. De façon indirecte les effets vont concerner les molécules d'eau qui se trouvent dans la matière. Il va se former des radicaux hydroxyles libres qui vont à leur tour provoquer des lésions sur d'autres molécules (cf figure 22). Différentes molécules constitutrices de la matière peuvent être altérées par les rayonnements ionisants mais ce sont surtout les effets sur l'ADN qui seront les plus impliqués dans le processus de mort cellulaire. Ainsi, les bases sucrées peuvent être modifiées, des ponts entre les deux brins de l'ADN peuvent se former ou au contraire les rayonnements peuvent entraîner des cassures simple ou double brins. Si le matériel génétique est lésé la cellule ne pourra pas se dupliquer lors de la mitose suivante et elle finira par mourir. (27)

Les rayonnements de photons, appelés rayons X, ou d'électrons sont produits par un accélérateur de particules, puis ils traversent la matière pour exercer leurs effets au niveau des cellules sans aucune sélectivité puisque toutes les cellules seront atteintes y compris celles qui sont saines. Néanmoins l'intérêt de la radiothérapie réside dans la faculté des cellules saines à réparer leurs lésions plus rapidement et de fait à pouvoir retrouver leur intégrité après une séance d'irradiation. La dose reçue est exprimée en Gray, abrégé en Gy, et correspond à l'énergie transférée à une masse donnée, par exemple : un Gy est égal à un joule diffusé dans une masse d'un kilogramme. (28)

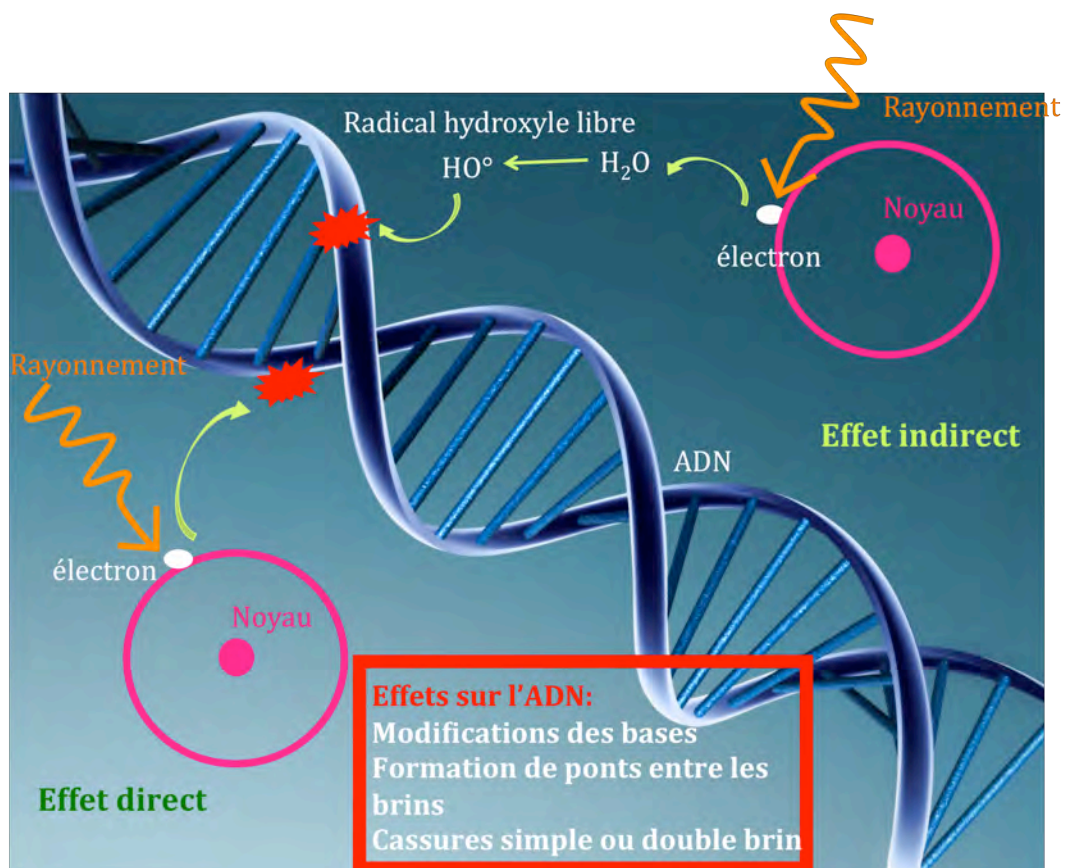


Figure 22: Les effets directs et indirects des rayonnements. Les rayonnements entraînent une réaction d'ionisation de la matière à l'origine des effets sur l'ADN.

Depuis les années 90 où la radiothérapie est assistée par ordinateur, la technologie ne cesse de s'améliorer dans le but de traiter de façon la plus précise possible la zone atteinte par le cancer en protégeant les organes à risques qui se trouvent dans l'environnement proche de la tumeur. Il existe plusieurs types de radiothérapie adaptés à la prise en charge de tumeurs localisées dans les organes les plus complexes et les plus fragiles tels que le cerveau voire même ceux qui sont en mouvement comme les poumons. (26)

Dans les sous-parties suivantes seront présentées les technologies appliquées à la radiothérapie pour apporter davantage de précision dans les traitements.

2.2.1.1 Radiothérapie conformationnelle

La radiothérapie conformationnelle permet de reproduire la conformation d'un organe en trois dimensions (3D) et ainsi de pouvoir l'irradier très précisément. La conformation nécessite de mettre à profit les capacités de nouveaux logiciels informatiques à traiter les informations récoltées grâce à la visualisation de l'organe via différentes techniques (scanner, IRM, PET-scan) et de les recouper afin d'en faire une reconstruction 3D la plus proche de la réalité. L'outil informatique est également utilisé pour simuler le trajet des rayonnements afin de mettre au point un véritable plan d'attaque qui soit le plus efficace pour traiter la tumeur et le moins agressif envers les organes à risques qui se trouvent autour. Pour ce type de radiothérapie l'irradiation est réalisée avec des faisceaux homogènes en dose. Bien sûr tout ce travail de précision en amont de la séance de radiothérapie n'est rien si l'immobilisation du patient et l'exactitude de son positionnement ne sont pas garantis. C'est ce qui est appelée l'exactitude balistique. Pour cela le radiothérapeute est amené à vérifier au cours de la séance si le patient n'a pas bougé et à utiliser des moules, des masques ou à prendre des empreintes par exemple pour placer au mieux la tumeur. (26)

La radiothérapie conformationnelle offre aussi la possibilité de moduler l'intensité des rayonnements et d'utiliser des faisceaux hétérogènes en dose afin de s'adapter au traitement des volumes concaves tels que l'oropharynx ou le nasopharynx où la modulation d'intensité permet d'éviter l'irradiation des parotides (cf figure 23). Elle peut aussi être utilisée dans les cancers de la prostate pour protéger le rectum ou les tumeurs cérébrales afin de préserver le tronc cérébral. (26)

La modulation d'intensité a plusieurs avantages, elle permet d'homogénéiser la dose dans le volume irradié et de créer des gradients de doses élevées dans des zones précises. Cependant c'est une technique qui reste complexe, elle rallonge la durée du traitement et la dose intégrale est élevée. Le traitement des cibles mobiles pose également problème et nécessite une prise en charge spécifique, (29) c'est ce qui est présenté ci dessous.

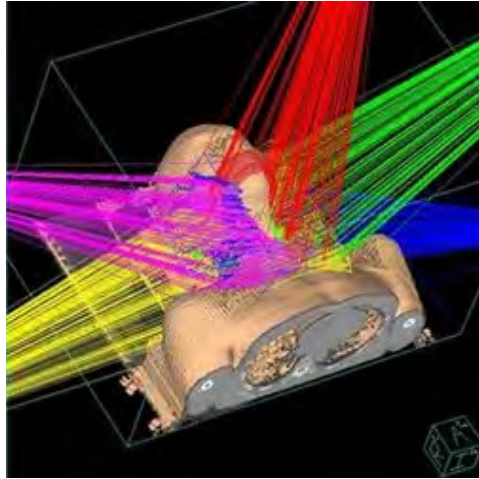


Figure 23: Balistique d'un traitement de la sphère ORL (30) Modélisation des faisceaux pour chaque énergie de rayon X.

2.2.1.2 Radiothérapie des cibles mobiles

Beaucoup d'organes sont en mouvement au sein de l'organisme tels que les poumons, le foie, la vessie ou encore l'utérus. Le patient crée aussi un mouvement par lui-même que ce soit en respirant ou en bougeant involontairement pendant les séances. (26) Pour traiter de la façon la plus précise une tumeur mobile il est nécessaire de s'affranchir du mouvement. Différentes méthodes sont utilisées pour aider le patient à s'immobiliser. Par exemple, avec la méthode de l'apnée volontaire le patient gère sa respiration à partir d'un volume d'apnée de référence déterminé avec le radiothérapeute. Ce volume de référence permet au patient de reproduire le mouvement pendant la séance et de se replacer avec précision pour que les rayons atteignent la tumeur sans endommager les organes avoisinants. (31) Un autre système enregistre le cycle respiratoire du patient traité de manière à obtenir l'onde représentative des inspirations et des expirations successives. La position de la tumeur est enregistrée avec précision à un point donné sur l'onde ce qui permet au système de reconnaître le moment auquel peut être déclenché l'irradiation. Les rayonnements sont donc synchronisés au positionnement de la tumeur. (32) Cette technique prend aussi en compte la diminution du volume tumoral afin de toujours reconsidérer la dose optimale. (26)

2.2.1.3 Radiothérapie stéréotaxique

Cette technique, aussi appelée radiochirurgie, permet d'irradier de façon très précise une tumeur en utilisant plusieurs rayons orientés dans tous les plans de l'espace afin d'épouser au mieux les formes de la lésion. L'avantage, par rapport à la radiothérapie conformationnelle, est de réduire encore plus la dose aux organes à risques. (26) La précision de la radiothérapie stéréotaxique est mise à profit dans les

tumeurs localisées dans le cerveau ou la moelle épinière, de petit volume, et dont le diamètre est inférieur ou égal à trois centimètres.

Pour préparer l'étape d'irradiation, l'équipe de neurochirurgie intervient pour positionner sous anesthésie locale (générale pour les jeunes enfants) un cadre de stéréotaxie sur la voûte crânienne (cf figure 24). Ensuite, un casque de repérage est placé sur le cadre afin de réaliser dans le service de neuroradiologie les examens qui donneront des informations précises sur la lésion (localisation, volume, forme) et qui permettront d'établir un plan de traitement. L'irradiation a lieu en suivant, le patient est immobilisé en fixant le cadre stéréotaxique sur la table de façon à ce que les rayonnements ciblent précisément la lésion localisée par les repères de référence. (33)

Bien que la précision soit mise en avant, les effets secondaires de l'irradiation de certaines régions du cerveau particulièrement sensibles doivent être abordés et la balance bénéfices/risques est toujours à reconsidérer et à discuter avec le patient. (33) Il est à noter que cette technique se développe pour traiter toutes les parties du corps et ne pas s'arrêter à la tête. (26)

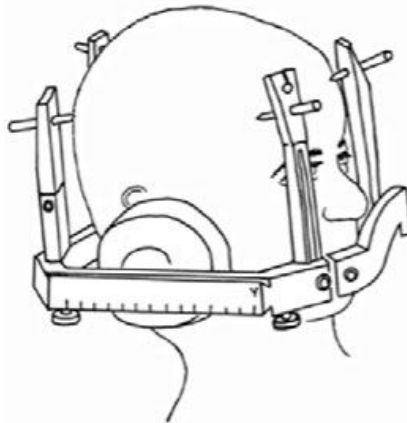


Figure 24: Casque stéréotaxique (34) La fixation du casque sur la tête assure une irradiation précise de la tumeur cérébrale.

2.2.2 Radiothérapie interne ou curiethérapie

La curiethérapie permet de prendre en charge des cancers localisés en irradiant le patient depuis l'intérieur de l'organisme en insérant dans une cavité naturelle (cancers gynécologiques) ou dans la tumeur elle-même (tumeur du sein ou de la prostate) une source radioactive. L'atteinte des organes périphériques est ainsi limitée et la dose reçue par la tumeur est plus importante. Les différentes sources radioactives (iridium, césium, iode) sont insérées par voie naturelle comme dans le vagin par exemple à l'aide d'un applicateur, ou par effraction de la barrière cutanée suivi d'un contrôle via les techniques d'imagerie si la tumeur est dans la peau ou la prostate par exemples. Les sources radioactives peuvent être temporaires ou permanentes selon le type de cancer. Ainsi, le cancer de la prostate est traité grâce à une source permanente dont la radioactivité décroît un peu chaque jour. Le schéma du traitement varie en fonction du débit de dose à administrer et pour des traitements à bas débit ou à débit pulsé le patient garde la source radioactive

quelques jours (deux à cinq) et reste hospitalisé dans une chambre radio-protégée. En revanche, à haut débit l'exposition à la radioactivité est brève, de l'ordre de quelques minutes, mais deux séances par semaine peuvent être réalisées. (35)

2.2.3 Hadronthérapie

Les neutrons, protons ainsi que les ions hélium, néon et surtout carbone actuellement sont à l'honneur dans cette technique de radiothérapie. (36)

Les protons et les ions carbone sont aujourd'hui les plus utilisés. Au niveau international trois centres de hadronthérapie par ions carbone sont en activité (deux au Japon et un en Allemagne) et dix centres sont en construction ou en projet dont deux en France (région Rhône Alpes et Caen). Les centres de protonthérapie sont plus nombreux avec trente et un centres dans le monde dont le centre de Nice et le centre d'Orsay en France. (37)

Ces particules chargées, regroupées sous le terme de hadrons, ont des propriétés balistiques différentes des autres particules utilisées dans les techniques de radiothérapie conventionnelle (photons et électrons). (36) La représentation de l'énergie déposée par les faisceaux d'ions carbone en fonction de la profondeur montre qu'en fin de trajet l'énergie est libérée de façon brutale et maximale sous forme d'un pic appelé « pic de Bragg » mais qu'en amont de ce pic la dose déposée est bien plus faible de même qu'en aval puisque l'énergie disparaît sur quelques millimètres (cf figure 25). (36)(38)

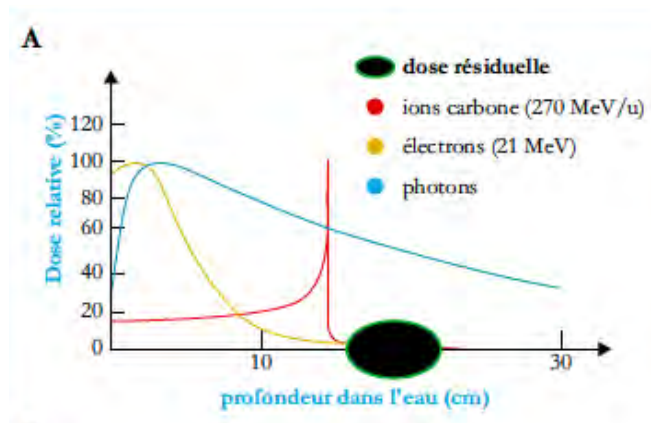


Figure 25: Courbe de la répartition de la dose d'énergie en fonction de la profondeur. (36) Ces courbes correspondent à 3 particules différentes utilisées en radiothérapie.

La comparaison des 3 courbes montre l'intérêt à utiliser les ions carbone en radiothérapie pour libérer précisément l'énergie au niveau de la cible. L'énergie déposée par les particules conventionnelles se répartie différemment. En effet, les électrons ont un faible pouvoir pénétrant, la dose est maximale en début de parcours et décroît très vite, ceci explique qu'ils sont utilisés pour traiter des tumeurs superficielles ou peu profondes. Le pouvoir pénétrant des photons est beaucoup plus important car la dose reste importante en fonction de la profondeur, ces particules sont les plus utilisées en radiothérapie pour atteindre des cibles plus profondes. (39)

Même si les caractéristiques balistiques offrent la possibilité de cibler avec encore plus de précision les tumeurs, l'hadronthérapie n'est aujourd'hui mise à profit que dans certains cancers dont les tumeurs sont inopérables ou résistantes aux radiothérapies conventionnelles. (36) Les études comparatives entre radiothérapie conventionnelle et hadronthérapie sont rares pour pouvoir prouver la supériorité de cette technique, néanmoins le rapport établi par la Haute Autorité de Santé en 2010 suggère qu'elle serait plus performante dans la prise en charge des carcinomes adénoïdes kystiques de la tête et du cou, des tumeurs des glandes salivaires en absence de résection complète, des chondromes et chondrosarcomes de la base du crâne et des tumeurs pulmonaires non à petites cellules. (37)

L'hadronthérapie est une technique très prometteuse mais il va falloir encore du temps pour en évaluer la balance bénéfices/risques et pour réaliser des études comparatives entre différents centres car l'investissement économique est très important pour équiper de nouveaux centres de lutte contre le cancer en accélérateurs de particules de très haute énergie nécessaires à la production de faisceaux de protons ou d'ions carbone. (36)

2.3 Les traitements médicamenteux : présentation générale

2.3.1 Chimiothérapie

Les produits de chimiothérapie sont des médicaments destinés soit à détruire les cellules cancéreuses, ils sont dits cytotoxiques, soit à bloquer leur multiplication, ils sont alors cytostatiques. C'est un traitement systémique administré par perfusion, injection ou encore par voie orale destiné à pouvoir agir sur tout l'organisme pour atteindre toutes les cellules potentiellement atteintes par le cancer. Un traitement par chimiothérapie peut être mis en place à différents moments lors de la prise en charge d'un cancer et ceci sera entre autre fonction du type de cancer et du stade de la maladie.

Ainsi, une chimiothérapie néo-adjuvante permet de traiter le malade de prime abord par un traitement médicamenteux avant de faire dans un second temps une intervention chirurgicale ou une radiothérapie. Le traitement par chimiothérapie va permettre de diminuer la taille de la tumeur avant l'opération. Dans le cas inverse où elle est destinée à venir en complément des autres types de traitements (radiothérapie ou chirurgie) elle est appelée chimiothérapie adjuvante. Elle a pour buts d'éliminer les éventuelles micrométastases, de diminuer le taux de récurrence et d'améliorer la survie. Pour les patients en stade métastatique ou localement avancé la chimiothérapie palliative peut être proposée. L'objectif du traitement n'est plus curatif mais il s'agit de stabiliser l'évolution de la maladie. (40)

Il existe plusieurs familles de médicaments de chimiothérapie ayant des modes d'actions différents mais dont le but est d'empêcher la prolifération des cellules. Ces médicaments n'ont pas de spécificité d'action sur les cellules cancéreuses et c'est pour cette raison qu'il existe de nombreux effets indésirables. Dans la plupart des

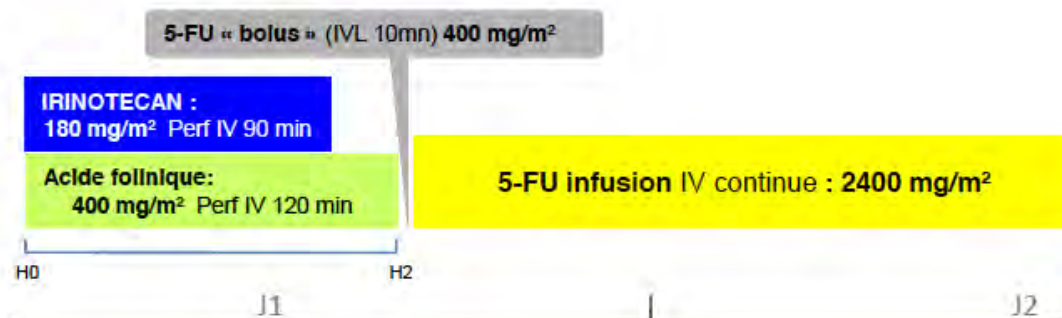
cas, plusieurs médicaments sont associés dans des protocoles de chimiothérapie administrés par cycle.(41) Ces protocoles définissent avec précision le plan du traitement en détaillant la voie d'administration, la durée du cycle, les posologies, les adaptations de posologies nécessaires, les précautions particulières et la surveillance à faire. (42) Les protocoles sont établis par des groupes de travail composés de différents professionnels de santé regroupés dans un réseau. Ainsi, le réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées ou ONCOMIP, met à disposition des professionnels de santé et du grand public de nombreux documents d'informations. A titre d'exemple, voici le schéma représentant le protocole FOLFIRI administré aux patients atteints du cancer du côlon métastatique non opérable (cf figure 26).



FOLFIRI

Côlon- Métastatique et Inopérable

REF: [Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, et al GERCOR. Eur J Cancer. 1999 Sep;35\(9\):1343-7.](#)
[Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, et al Lancet. 2000 Mar 25;355\(9209\):1041-7.](#)



J1

Irinotécan : CAMPTO®	180 mg/m²/j	en perfusion IV de 90 min (en Y avec acide folinique) dans 250 ml de G5%.
Acide folinique ou Acide L-folinique	400 mg/m² /j	en perfusion IV de 120 min (en Y avec Irinotecan) dans 250 ml de G5%
5-Fluoro-uracile « bolus »	400 mg/m²/j	en perfusion IV de 10 minutes dans 100 ml de G5%.
5-Fluoro-uracile « Infuslonnel » (Infuseur ou pompe)*	1200 mg/m²/j	en infusion IV continue de 22h dans 1000 ml de G5% ou par diffuseur ou pompe portable ambulatoire.

J2

5-Fluoro-uracile « Infuslonnel »	1200 mg/m²/j	en infusion IV continue de 24h dans 1000 ml de G5% ou par diffuseur ou pompe portable ambulatoire.
---	--------------------------------	--

Rythme : J1 = J15

Risque Emétique : Protocole moyennement émétisant

Précaution et adaptation posologique :

Irinotecan:

- 0,25 mg d'atropine en sous-cutanée avant la perfusion d'Irinotecan si syndrome cholinergique à la première cure.
- Risque de diarrhées : Lopéramide en gélules ou comprimé lyc en cas de diarrhées tardives (1 gélule toutes les 2 h jusqu'à 12 h après la dernière selle molle pendant maximum 48 h).

Surveillance : TA, FC 2 fois par jour, bilirubinémie, phosphatases alcalines avant la première cure, NFS, ECG avant la première cure.

Figure 26: Schéma d'administration du protocole FOLFIRI (42) Cette fiche renseigne sur le déroulement du traitement et donne des informations complémentaires comme par exemple le risque émétique du protocole.

Les protocoles de chimiothérapie associent des médicaments ayant des modes d'actions différents permettant ainsi d'obtenir une synergie d'action des molécules et de limiter les phénomènes de résistances que peuvent développer les cellules cancéreuses et rendre les traitements moins efficaces. Les associations permettent d'administrer des doses moindres que celles utilisées en monothérapie et offrent un meilleur index thérapeutique. Une molécule a un faible index thérapeutique si la concentration efficace est proche de la concentration toxique donc cela signifie qu'en augmentant cet index on obtient des concentrations efficaces moins proches que les concentrations toxiques et que la toxicité et donc les effets indésirables potentiels sont diminués. (41)

2.3.2 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée dans les cancers dits hormono-dépendants pour lesquels une tumeur prolifère sous l'effet des hormones. C'est le cas pour certains cancers du sein, ou de la prostate qui peuvent exprimer des récepteurs à ces hormones. Les hormones féminines sont l'œstradiol et la progestérone tandis que l'hormone masculine est la testostérone. Dans les deux cas il existe différentes possibilités de bloquer l'effet des hormones sur leurs récepteurs tumoraux. De leur production à partir de l'axe hypothalamo-hypophysaire jusqu'à leur fixation au niveau des récepteurs, l'arsenal thérapeutique dispose de plusieurs molécules appartenant à des classes thérapeutiques différentes. L'hormonothérapie n'est pas un traitement curatif des cancers hormono-dépendants, elle permet cependant de ralentir l'évolution de la maladie. (40)

2.3.2.1 Généralités : synthèse et régulation des hormones

La synthèse de la testostérone et de l'œstradiol se fait à partir d'un précurseur commun, le cholestérol (cf figure 27).

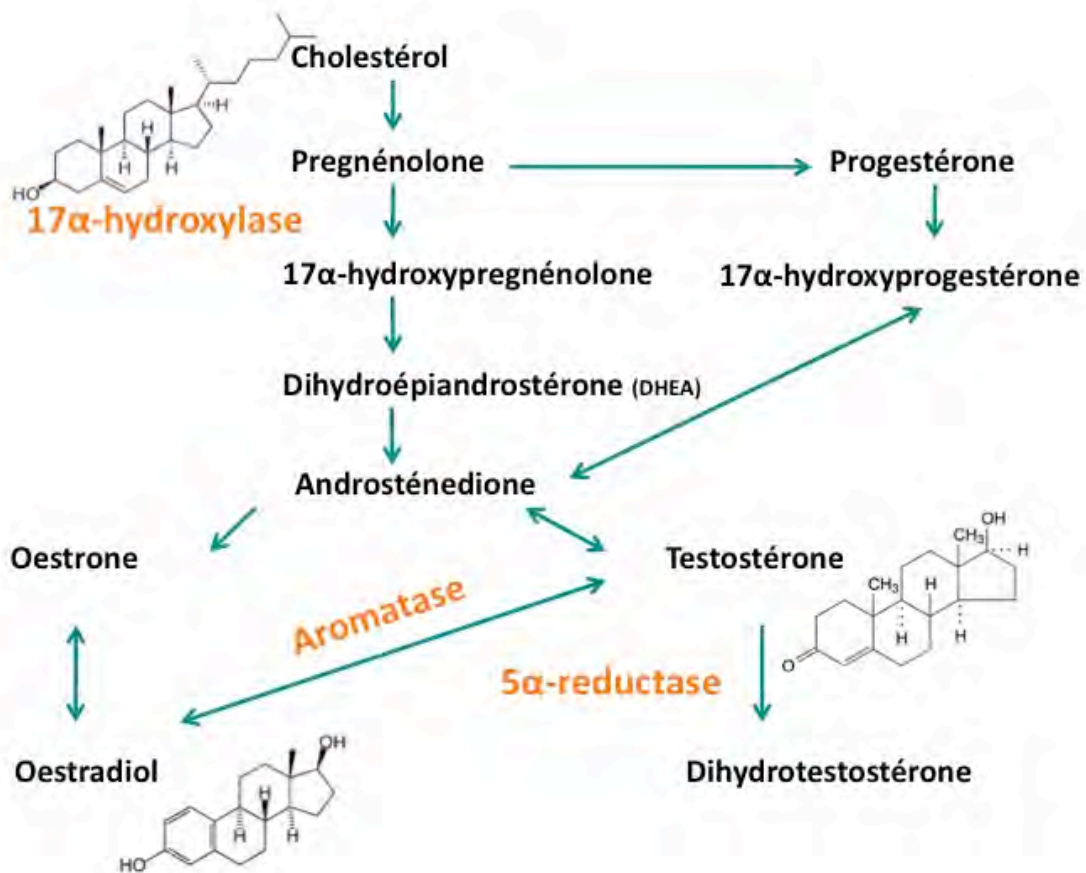


Figure 27: Schéma simplifié de la synthèse de la testostérone, de l'œstradiol et de la progestérone. Les hormones sont synthétisées à partir d'un précurseur commun, le cholestérol et des enzymes interviennent pour modifier la structure des différents intermédiaires. Les structures chimiques du cholestérol, de la testostérone et de l'œstradiol sont aussi représentées.

La libération des hormones est sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus libère de façon pulsatile la Gn-RH (hormone de libération des gonadotrophines) qui va induire la sécrétion par la partie antérieure de l'hypophyse les hormones FSH (hormone folliculo stimulante) et LH (hormone lutéinisante). Ces deux hormones vont entraîner la libération des hormones sexuelles par les gonades : la testostérone chez les hommes et les œstrogènes chez la femme. La sécrétion d'hormone n'est pas continue et la régulation de cet axe se fait par rétrocontrôle négatif de la testostérone et des œstrogènes sur l'hypophyse et l'hypothalamus (cf figure 28).

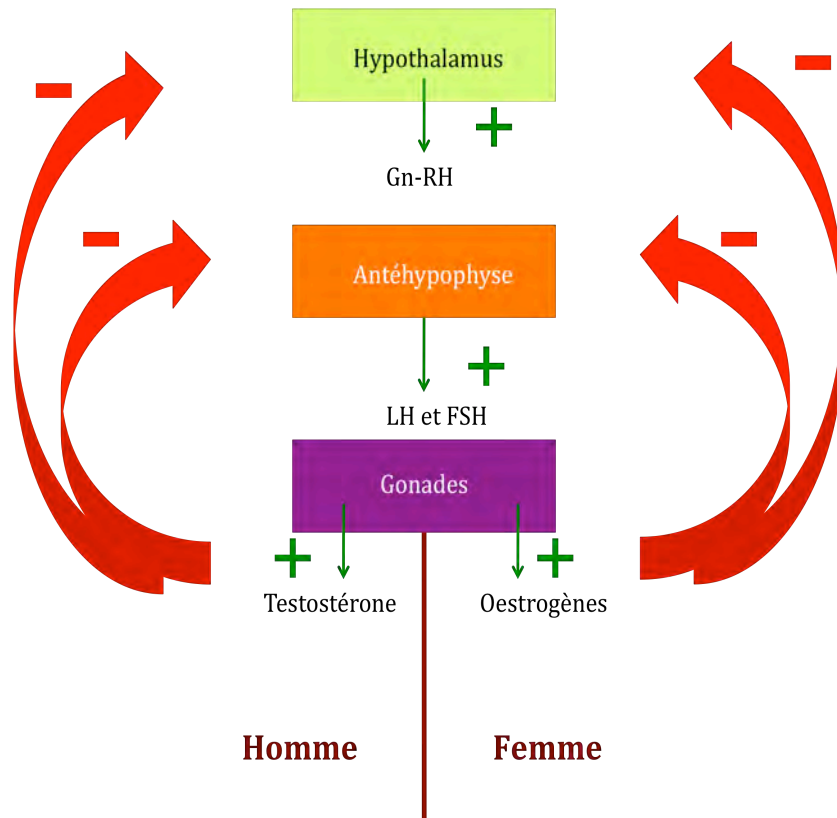


Figure 28: L'axe hypothalamo-hypophysaire. La libération des hormones est sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire et en retour les concentrations sanguines en hormones régulent l'hypothalamus et l'hypophyse.

2.3.3 Immunothérapie

Les cellules cancéreuses mettent en œuvre différents mécanismes pour échapper aux effecteurs de la défense. L'immunothérapie a donc pour but de stimuler les défenses immunitaires pour qu'elles puissent à nouveau agir contre les cellules tumorales et les détruire. Ce traitement présente l'avantage d'épargner les cellules saines.

L'immunothérapie consiste soit à l'immunothérapie passive où sont administrés des effecteurs tels que des anticorps monoclonaux spécifiques ou des lymphocytes soit à l'immunothérapie active qui repose sur le principe de la vaccination en administrant un antigène pour induire une réponse immunitaire (cf figure 29).

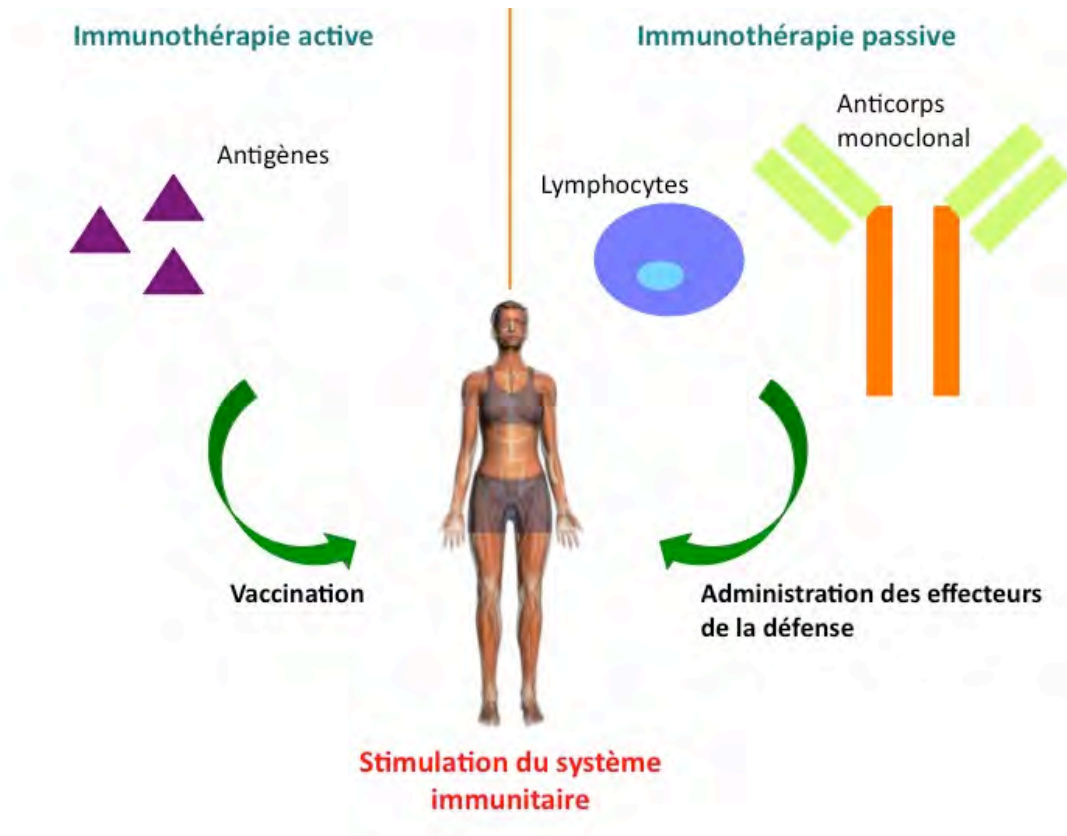


Figure 29: L'immunothérapie active et passive. L'immunothérapie a pour but de stimuler le système immunitaire des patients.

Les recherches sur l'immunothérapie sont très prometteuses et plusieurs travaux sont en cours pour essayer de contourner les mécanismes développés par les cellules cancéreuses pour échapper aux réponses immunes induites par ces nouvelles thérapies et les rendre plus efficaces. Il est aussi envisagé de les associer aux thérapies actuelles telles que la chimiothérapie et la radiothérapie. En effet, la radiothérapie à faible dose rend les cellules tumorales plus sensibles aux réponses immunes consécutives à l'utilisation des vaccins et certains médicaments de chimiothérapie (doxorubicine, 5-FU, gemcitabine ou paclitaxel) augmentent la présentation antigénique des cellules cancéreuses les rendant plus vulnérables. (43)

2.3.4 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées agissent comme leur nom l'indique, contre une molécule bien identifiée et connue pour être impliquée dans le développement et la prolifération du cancer. Cette molécule cible n'est pas forcément le point de départ de la cancérogénèse mais elle peut être impliquée plus en aval dans la prolifération tumorale. (40) L'identification de ses structures précises permet aujourd'hui de prendre en charge des cancers pour lesquels les pronostics étaient mauvais avant de réussir à modéliser et à utiliser des thérapies ciblées pour contrer les mécanismes de prolifération. C'est le cas par exemple du cancer du sein surexprimant HER2,

protéine appartenant à la famille des EGF-R (endothelial growth factor receptor) et augmentant la prolifération des cellules. Il est aujourd'hui possible de cibler HER2 en utilisant un anticorps monoclonal comme le trastuzumab qui se fixe sur une partie du domaine extra-membranaire ou encore le lapatinib qui inhibe les domaines intracellulaires de la tyrosine kinase du récepteur. (44) (45) La figure 17 présente d'autres exemples de thérapies ciblées utilisées ou à l'étude pour contrer les mécanismes de prolifération des cellules cancéreuses.

3 Présentation des molécules utilisées dans les différents traitements du cancer

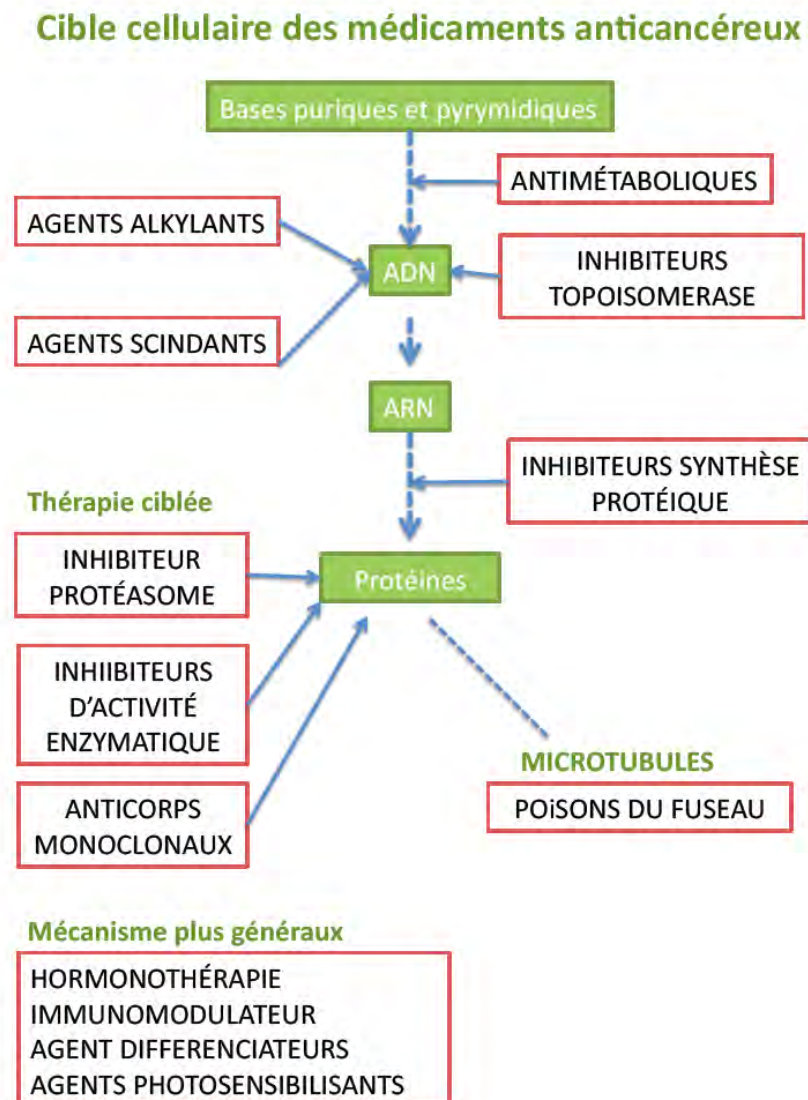


Figure 30: Cible cellulaire des médicaments anticancéreux. Les médicaments anticancéreux agissent à différents niveaux de la machinerie cellulaire pour empêcher la prolifération des cellules. (46)

3.1 Principales classes des médicaments de chimiothérapie : classification par leur mode d'action

Dans cette partie seront présentés le mode d'action des médicaments de chimiothérapie ainsi que pour chaque classe les principales molécules utilisées. Pour les médicaments délivrés et administrés par voie parentérale à l'hôpital, seules les principales molécules seront citées. Par contre, les molécules administrées par voie orale, délivrées à l'hôpital ou en pharmacie de ville seront citées. La liste des anticancéreux oraux n'est pas exhaustive mais l'accent a été porté sur l'importance d'en citer le maximum dans ce travail. Le portail internet santé-Limousin référence la plupart des anticancéreux oraux et met à disposition des patients et des pharmaciens des fiches conseils pour améliorer l'observance des médicaments anticancéreux oraux.(47) Il est à noter qu'il existe aussi un document d'aide au bon usage des anticancéreux oraux réalisé par l'ARS Centre (agence régionale de santé) et l'OMÉDIT (observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques). (48) La liste des anticancéreux oraux cités par la suite se base sur les listes actualisées des médicaments anticancéreux oraux référencés dans les deux sources précédentes.

3.1.1 Les alkylants

Les alkylants sont les agents anticancéreux les plus anciens. Leur première utilisation date de la Première Guerre Mondiale où les soldats se servaient des moutardes à l'azote comme arme chimique particulièrement irritante pour l'arbre respiratoire. Plusieurs types de molécules ont été synthétisés par la suite à des visées anticancéreuses.

Les alkylants sont inactifs par eux-mêmes mais après métabolisation au niveau du foie par le cytochrome P450 ils forment des adduits actifs. Ces adduits comportent un site électrophile (amine, hydroxyle, carboxyle ou sulfhydryle) particulièrement réactif qui vient former une liaison covalente au niveau de l'ADN soit entre deux nucléotides d'un même brin soit entre deux nucléotides qui se font face sur deux brins opposés. La formation de ce pont inter ou intra caténaire bloque la réplication ou la transcription de l'ADN et provoque la mort de la cellule (cf figure 31).

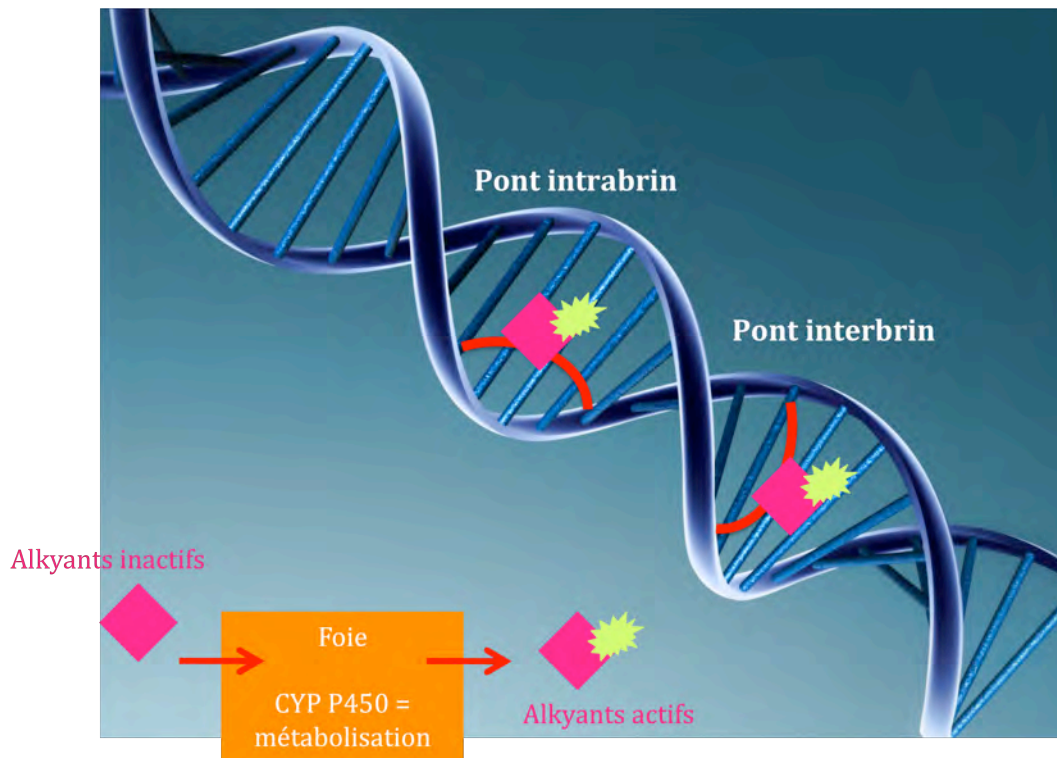


Figure 31: Mode d'action des alkylants. Après métabolisation par le foie, les alkylants sont activés et vont former des ponts entre 2 nucléotides d'un même brin ou de brins opposés responsables de la mort cellulaire.

Même si les recherches sur de nouveaux alkylants ne sont plus une priorité, ces molécules permettent encore aujourd'hui de traiter des tumeurs cérébrales, des cancers de l'ovaire, des cancers du poumon, des leucémies ou encore des lymphomes. (49) (50)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Cyclophosphamide	
	Ifosfamide	
	Melphalan	
	Témozolomide	
Orale	Altrétamine	Melphalan
	Témozolomide	Estramustine
	Lomustine	Cyclophosphamide
		Chlorambucil
		Procarbazine
		Pipobroman

Tableau 2: Principaux alkylants.

3.1.2 Les dérivés du platine

Ces dérivés constitués d'un atome de platine font partis des alkylants et leur mode d'action découle de la formation d'adduits bi-fonctionnels. Ils ne subissent pas d'étape de métabolisation dans le foie par le cytochrome P450 mais ils sont activés après hydrolyse plasmatique pour libérer deux sites actifs pouvant générer une liaison covalente chacun. Trois dérivés du platine sont actuellement utilisés. Chronologiquement, ont été commercialisés le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine. Ils sont cycle dépendants, c'est-à-dire qu'ils agissent pendant le cycle cellulaire lorsque la cellule est en train de se multiplier, et forment majoritairement (à 90%) des adduits intra-brins (cf figure 32).

Les indications de ces trois dérivés ne sont pas identiques, ainsi le cisplatine est indiqué dans les tumeurs solides de l'adulte, seul ou en association à d'autres cytotoxiques. Le carboplatine est utilisé dans le traitement des tumeurs ovariennes et est aussi préféré dans les cancers pédiatriques car il a moins d'effets indésirables que le premier. Enfin l'oxaliplatine est indiqué dans les cancers colorectaux.(51)

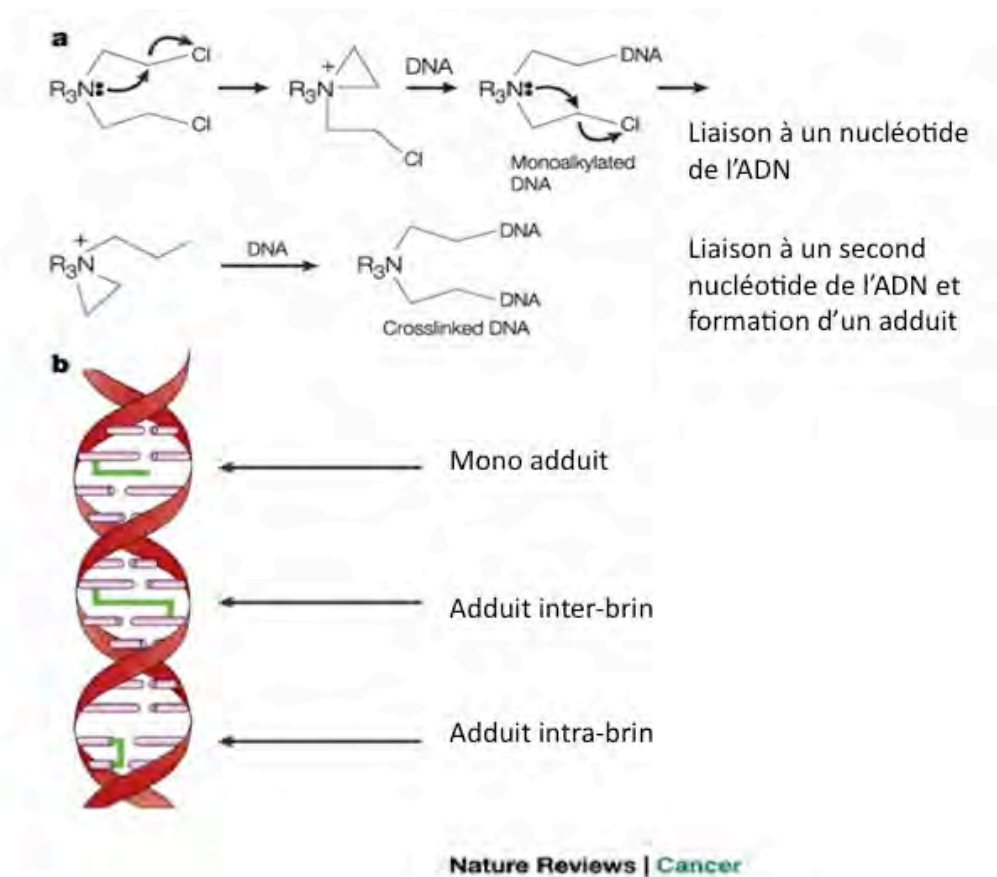


Figure 32: Mode d'action des dérivés du platine. (52)

- a) Formation du site électrophile réactif (ici un iminium) avec départ de chlore et liaison avec un nucléotide de l'ADN.
- b) L'alkylation peut se former sur un seul nucléotide (mono adduit), entre deux nucléotides d'un même brin (intra-brin) ou entre deux nucléotides complémentaires (inter-brin).

Voie	Molécules délivrées à	Molécules délivrées à
------	-----------------------	-----------------------

d'administration	l'hôpital	l'officine
Parentérale	Cisplatine	
	Carboplatine	
	Oxaliplatine	

Tableau 3: Principaux dérivés du platine.

3.1.3 Les agents intercalants et les agents scindants

Les agents intercalants et les agents scindants entraînent des coupures simple et double brins de l'ADN à l'origine de l'effet toxique.

Les agents intercalants sont représentés par les anthracyclines qui sont des antibiotiques isolés dans les années 1960 à partir de microorganismes (*Streptomyces*). (53) Plusieurs molécules constituent cette famille et sont indiquées dans divers types de cancers : lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens, adénocarcinomes du sein, de l'ovaire, de l'estomac, cancer bronchique à petites cellules ou encore leucémie lymphoïde chronique.(53)

La bléomycine, seule molécule dans sa famille, est un agent scindant. C'est aussi un antibiotique produit à partir de microorganismes. Elle est utilisée dans le cancer des voies aérodigestives supérieures, de la peau ou encore les lymphomes. (50)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Epirubicine	
	Idarubicine	
	Daunorubicine	
	Doxorubicine	
	Bléomycine	
Orale		Idarubicine

Tableau 4: Principaux agents intercalants et un agent scindant : la bléomycine.

3.1.4 Les inhibiteurs de topoisomérases

Ces anticancéreux inhibent la topoisomérase de type I et la topoisomérase de type II. Ces enzymes ont plusieurs fonctions, parmi elles celle de réguler la topologie ou l'état d'enroulement de l'ADN. Pendant la réplication elles suppriment les surenroulements qui se forment avant la fourche de réplication afin de permettre l'élongation et la réplication de l'ADN. La topoisomérase I agit sur l'ADN simple brin alors que la topoisomérase II agit sur l'ADN double brin. Si elles ne peuvent plus intervenir, le bon déroulement de la réplication n'est plus assuré et la cellule qui était en mitose meurt.

La topoisomérase I serait impliquée dans des mécanismes de recombinaison de l'ADN et dans la signalisation des dommages de l'ADN. (54)

La topoisomérase II intervient aussi durant le cycle cellulaire où elle veille à la bonne conformation des chromosomes qui se dupliquent, et en fin de mitose lors de leur ségrégation. (53)

3.1.4.1 Les inhibiteurs de topoisomérase II : dérivés des épipodophyllotoxines.

Les épipodophyllotoxines sont des dérivés semi-synthétiques de la podophyllotoxine, qui est un composé extrait de plante ayant des propriétés antimitotiques.

Le principal agent actif est l'étoposide. L'action cytotoxique découle de la formation d'un complexe ternaire entre l'agent toxique, la molécule d'ADN et la topoisomérase II. Le complexe inhibe l'activité ligase de la topoisomérase II (activité qui permet de réassembler) et entraîne une cassure double brin de l'ADN à l'origine de l'effet toxique (cf figure 33)(41). L'étoposide est utilisé dans les tumeurs germinales, les cancers du poumon à petites cellules, les leucémies aiguës, les sarcomes ou les lymphomes malins non hodgkiniens. (53)

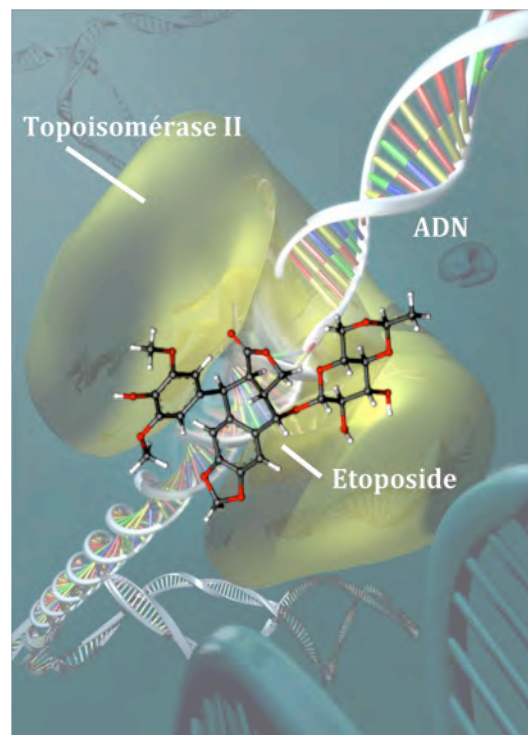


Figure 33: Mode d'action de l'étoposide. Formation d'un complexe ternaire entre l'étoposide, la topoisomérase II et l'ADN. La topoisomérase ne peut plus réassembler les brins d'ADN entre eux et cela entraîne la mort de la cellule.

Voie	Molécules délivrées à	Molécules délivrées à
------	-----------------------	-----------------------

d'administration	l'hôpital	l'officine
Parentérale	Etoposide	
Orale		Etoposide

Tableau 5: L'étoposide, inhibiteur de la topoisomérase II.

3.1.4.2 Les inhibiteurs de topoisomérases I: dérivés de la camptothécine.

La camptothécine, isolée de l'écorce d'un arbre chinois, est le premier poison de topoisomérase I. Les anticancéreux de cette famille sont des dérivés synthétiques de la camptothécine.

Le topotécan et l'irinotécan en sont les deux principales molécules. Ces composés vont agir au niveau de la topoisomérase I en l'empêchant de ressouder l'ADN simple brin. La coupure simple brin de l'ADN en elle-même n'est pas létale pour la cellule. Cependant, si les inhibiteurs sont présents pendant la phase de réplication de la cellule au moment où la fourche de réplication se forme et s'ils stabilisent la cassure simple brin, alors la collision entre le complexe ADN-inhibiteur et la fourche aboutit à une cassure double brin létale. Ce mécanisme d'action suppose que l'inhibiteur soit présent suffisamment longtemps dans la cellule. (41)

L'irinotécan est un pro médicament qui, une fois transformé en métabolite actif, appelé SN-38, est 1000 fois plus actif que la molécule mère. Il est indiqué dans les cancers colorectaux avancés. Le topotécan est indiqué dans les cancers de l'ovaire, de l'utérus et dans le cancer du poumon à petites cellules. (54)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Irinotécan	
	Topotécan	
Orale		Topotécan

Tableau 6: Principaux inhibiteurs de la topoisomérase I.

3.1.5 Les anti métabolites

Les anti métabolites bloquent la prolifération des cellules en s'incorporant de manière frauduleuse parmi les bases qui vont constituer l'ADN, ou en inhibant la synthèse de ces bases. Il existe trois familles :

- les analogues puriques
- les analogues pyrimidiques
- les anti folates

Pour les deux premières familles, le mode d'action découle de leur analogie structurale avec les bases puriques ou pyrimidiques des acides nucléiques (cf figure 34). Ainsi, les analogues puriques et pyrimidiques vont agir comme des leurres, ils vont pouvoir s'intégrer dans la synthèse des acides nucléiques et l'inhiber.

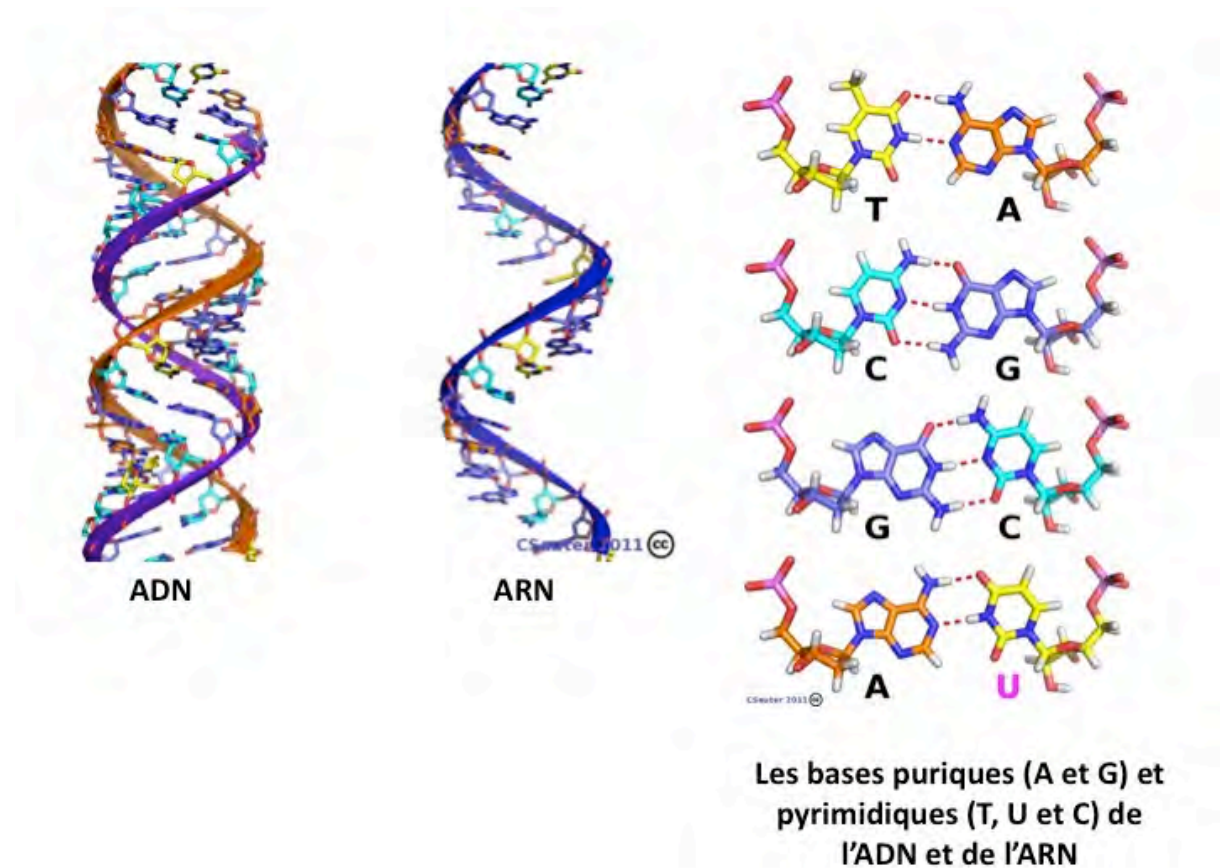


Figure 34: Représentation des molécules d'ADN et d'ARN (55). 4 bases composent l'ADN et l'ARN. Pour l'ADN il s'agit de la thymine (T), l'adénine (A), la cytosine (C) et la guanine (G). Pour l'ARN la thymine est remplacée par l'uracile (U). Dans l'ADN les appariements des bases qui se font face sur chaque brin ne se font pas au hasard et respectent toujours A-T et C-G.

3.1.5.1 Les analogues puriques

La 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine ou encore la fludarabine sont des analogues puriques.

Ces analogues ont des mécanismes d'action similaires et entrent en compétition avec les bases naturelles et seront incorporés dans la synthèse de l'ADN. L'acide nucléique qui résulte de cette synthèse n'est pas homologue à la véritable molécule d'ADN et entraîne la mort de la cellule. Ils sont essentiellement utilisés dans les hémopathies malignes et, dans un autre registre que le traitement des cancers, dans les maladies auto-immunes.(56)

Voie	Molécules délivrées à	Molécules délivrées à
------	-----------------------	-----------------------

d'administration	l'hôpital	l'officine
Parentérale	Fludarabine	
Orale		6-mercaptopurine
	6-thioguanine	Fludarabine

Tableau 7: Principaux analogues puriques.

3.1.5.2 Les analogues pyrimidiques

Synthétisé pour la première fois il y a plus de 50 ans, le 5-fluoro-uracile (5-FU) (cf figure 35) est une des molécules phare de cette famille. Il empêche d'une part la formation de dTTP (désoxythymidine triphosphate), nucléotide triphosphate indispensable à la synthèse de l'ADN en inhibant la thymidylate synthase (TS). D'autre part, il peut être transformé en 5-FUTP (5-fluoro-uracile triphosphate) et en 5-FdUTP (5-fluoro-désoxyuracile triphosphate) et être intégré respectivement dans la synthèse de l'ARN et de l'ADN (cf figure 36). Ces différents mécanismes concourent à produire l'effet cytotoxique du 5-fluoro-uracile. Le 5-FU est administré par voie intraveineuse et il est indiqué dans les cancers digestifs, les cancers du sein, des ovaires ou des voies aérodigestives supérieures. Une administration d'acide folinique avant l'injection de 5-FU est nécessaire pour potentialiser son effet.

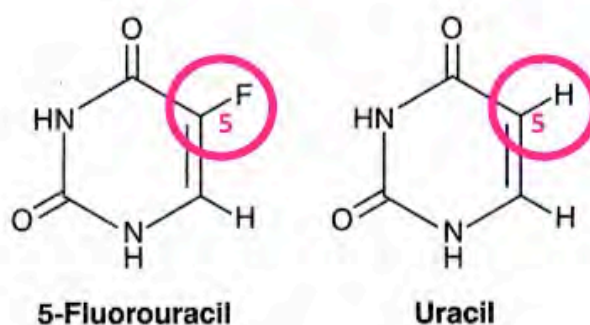


Figure 35: Comparaison entre l'uracile et le 5 fluoro-uracile. Pour former le 5-FU, un atome de fluor remplace un atome d'hydrogène en position 5 de l'uracile.

Il existe une forme orale du 5-FU : la capécitabine. C'est une prodrogue du 5-fluoro-uracile qui, après métabolisation par le foie, formera le 5-FU (cf figure 36).

D'autres molécules de cette famille telles que la cytarabine, l'azacytidine, la gemcitabine ou encore l'hydroxycarbamide sont utilisées. La cytarabine est un analogue pyrimidique proche de la cytidine qui s'incorpore dans la synthèse de l'ADN et l'inhibe. L'azacytidine agit par hypométhylation de l'ADN et au niveau des cellules souches hématopoïétiques anormales par un effet cytotoxique direct. La cytarabine et l'azacytidine sont indiquées en traitement des leucémies. La gemcitabine est métabolisée par phosphorylation en deux métabolites actifs qui vont s'incorporer dans la synthèse de l'ADN et la bloquer. Elle est utilisée dans des cancers avancés du sein, de la vessie, de l'ovaire et du poumon. Enfin, L'hydroxycarbamide agit au

niveau de la moelle osseuse où elle inhibe la granulopoïèse, la thrombocytopoïèse et l'érythropoïèse en empêchant la synthèse de l'ADN sans agir sur la synthèse de l'ARN. Elle est utilisée dans le traitement de certaines hémopathies (cf figure 36). (44)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	5-fluoro-uracile	
	Cytarabine	
	Azacytidine	
	Gemcitabine	
Orale		Capécitabine
		Hydroxycarbamide

Tableau 8: Principaux analogues pyrimidiques.

3.1.5.3 Les anti folates

Le methotrexate (MTX) a été découvert il y a 50 ans mais il reste de nos jours un médicament très présent en cancérologie et est encore proposé à l'étude dans de nouveaux protocoles. Il fait partie de la classe des anti métabolites.

Une fois dans la cellule, le methotrexate a une forte affinité pour la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme nécessaire à la réduction des dihydrofolates (DHF) en tétrahydrofolates (THF). Les folates réduits interviennent dans la synthèse *de novo* des bases puriques et une diminution de ce pool de folates entraîne une inhibition de la synthèse d'ADN (cf figure 36). Il est indiqué en hématologie notamment dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, des tumeurs cérébrales, des cancers du sein, de la vessie ou des sarcomes.

Le raltitrexed est un autre anti folate, il inhibe la thymidylate synthase et empêche ainsi la formation des bases de thymidine. Le raltitrexed est utilisé dans les cancers colorectaux métastatiques. (56) (50)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Méthotrexate	
	Raltitrexed	
Orale		Méthotrexate

Tableau 9: Principaux anti folates.

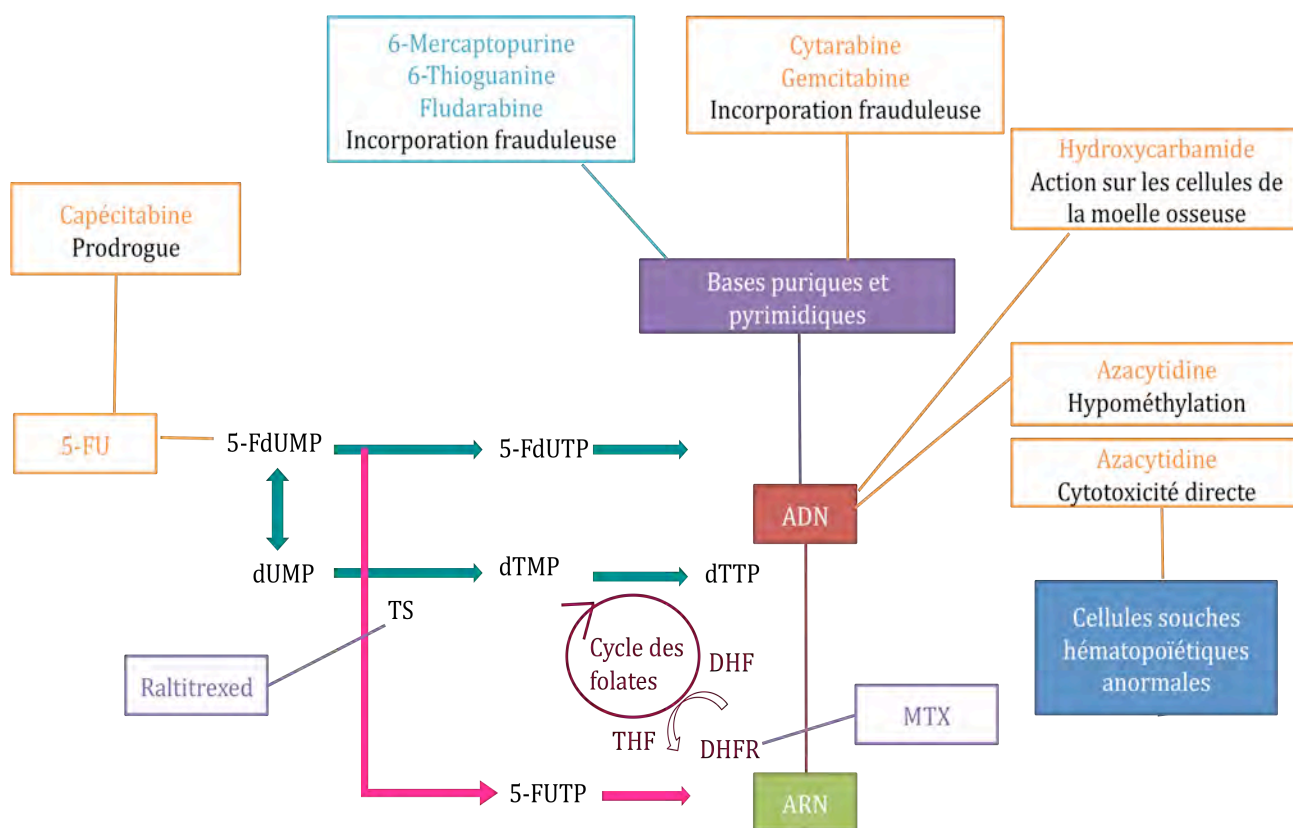


Figure 36: Mode d'action des analogues puriques, des analogues pyrimidiques et des anti folates. .

3.1.6 Les anti tubuline

La tubuline est une protéine cytoplasmique qui s'assemble en microtubules dont les capacités à polymériser ou au contraire à dépolymériser, la font intervenir dans différents mécanismes cellulaires tels que la division, la mobilité, la signalisation cellulaire ou encore la conduction neuronale. L'étendue de ses fonctions en font une cible privilégiée des médicaments anticancéreux mais laisse aussi entrevoir les nombreux effets indésirables et notamment neurologiques qu'auront les molécules de cette famille. (41)

Bien qu'il existe deux principales familles de médicaments aux propriétés anti tubuline, elles tirent toutes deux leurs origines du règne végétal. Les dérivés de la plus ancienne proviennent de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus rosea*), et sont regroupés sous le nom de vinca-alcaloïdes. Pour l'autre famille, appelée famille des taxanes, ils sont extraits de l'If (*Taxus baccata*). (57)

3.1.6.1 Les dérivés de la vinca

La vincristine, la vinblastine et la vinorelbine pour citer les plus connues, inhibent la polymérisation de la tubuline et empêchent la formation des microtubules lors de la

métaphase.(40) La vincristine et la vinblastine sont utilisées dans les tumeurs liquides telles que les leucémies ou les lymphomes, la vinorelbine est mise à profit dans le cancer du sein et le cancer du poumon non à petites cellules. (57)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Vinorelbine	
	Vincristine	
	Vinblastine	
Orale		Vinorelbine

Tableau 10: Principaux dérivés de la vinca.

3.1.6.2 Les dérivés des taxanes

Les dérivés des taxanes sont produits par héli synthèse à partir d'un composé extrait des feuilles d'If. (58) Ces molécules agissent par inhibition de la dépolymérisation de la tubuline et bloquent durant l'anaphase la séparation des chromosomes. Le docétaxel et le paclitaxel sont les deux principaux représentants des taxanes, ils sont utilisés dans le traitement des cancers du sein, de l'ovaire et des cancers du poumon. (57)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Docetaxel	
	Paclitaxel	

Tableau 11: Principaux dérivés des taxanes.

3.2 Molécules utilisées en hormonothérapie

Seront présentées dans cette partie les molécules utilisées dans le cancer du sein chez la femme ou le cancer de la prostate chez l'homme.

3.2.1 Molécules utilisées pour l'hormonothérapie du cancer de la prostate

3.2.1.1 Agonistes de la Gn-RH

Ils ont une action centrale qui a pour but de réduire la production des hormones hypophysaires, FSH et LH, à l'origine de la production de testostérone par les testicules. Ce sont des analogues de la Gn-RH qui, dans un premier temps stimulent la synthèse de LH et FSH par l'hypophyse et donc la production de testostérone. Cet effet perdure pendant environ un mois mais la sécrétion constante des hormones hypophysaires induite par ces analogues crée à long terme une désensibilisation de l'hypophyse et un arrêt de la sécrétion de LH et FSH. Cette désensibilisation s'explique car dans des conditions physiologiques la sécrétion de Gn-RH est pulsatile. Pour pallier à la phase d'augmentation du taux de testostérone (appelée flare-up) pendant les premières semaines il est nécessaire d'associer un anti androgène au traitement, à débiter 8 à 15 jours avant le traitement et à continuer pendant le premier mois. (59)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale		Triptoréline
		Leuproréline
		Buséréline
		Goséréline

Tableau 12: Les agonistes de la Gn-RH dans le cancer de la prostate.

3.2.1.2 Anti androgènes

✓ Inhibiteur de la synthèse des androgènes

Leur mode d'action passe par l'inhibition de la 17 α -hydroxylase. Cette enzyme intervient dans la synthèse de la testostérone dans les testicules mais également les glandes surrénales ou les tumeurs (cf figure 27). Au niveau surrénalien cela se traduit aussi par une augmentation du taux de minéralocorticoïdes responsables de nombreux effets indésirables. (59)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Orale		Abiraténone

Tableau 13: Inhibiteur de la synthèse des androgènes.

✓ Anti androgènes non stéroïdiens

Leur action est périphérique. Ils s'opposent à l'action des androgènes en se fixant sur leurs récepteurs situés sur la prostate et les métastases sans influencer le taux de testostérone. (59)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Orale		Bicalutamide
		Flutamide
		Nilutamide
		Enzalutamide

Tableau 14: Anti androgènes non stéroïdiens.

✓ Progestatifs anti androgéniques

Ils agissent au niveau central et dans les cellules cibles périphériques. Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la 5 α -réductase, l'enzyme qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone (cf figure 27). La dihydrotestostérone a un effet androgénique plus puissant que la testostérone, elle va donc booster la prolifération tumorale. (59)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Orale		Cyprotérone

Tableau 15: Progestatifs anti androgènes.

✓ Anti androgènes cytotostatiques

Ce sont des antagonistes sélectifs de l'hormone entraînant la libération de Gn-RH. Ils ont pour effet de réduire la libération de FSH et LH et donc la libération de testostérone par les testicules. Contrairement aux agonistes de la Gn-RH ils n'induisent pas de phase de flare up et agissent rapidement. (59)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale		Dégarelix

Tableau 16: Anti androgènes cytotostatiques.

3.2.1.3 Oestrogènes

Ils exercent une action centrale inhibitrice de la sécrétion de testostérone par les testicules. Les œstrogènes ne sont plus utilisés en première intention car les effets indésirables cardiovasculaires sont nombreux. (59)

Voie	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine

d'administration	l'hôpital	l'officine
Orale		Diéthylstilbestrol

Tableau 17: Les œstrogènes.

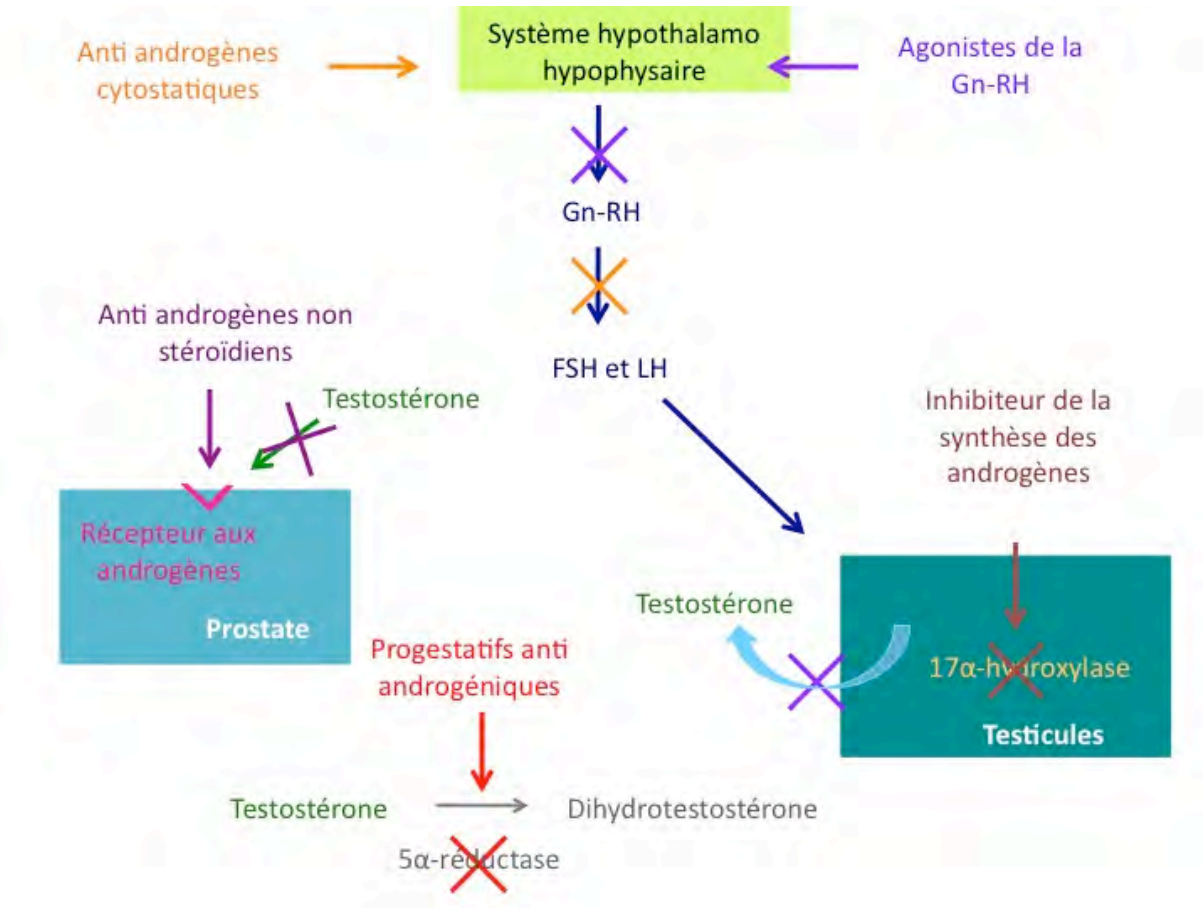


Figure 37: Mode d'action des traitements utilisés contre le cancer de la prostate.

3.2.2 Molécules utilisées pour l'hormonothérapie du cancer du sein

3.2.2.1 *Anti-œstrogènes*

Ce sont des antagonistes des récepteurs aux œstrogènes. Lorsqu'ils se fixent sur ces récepteurs ils bloquent l'action des œstrogènes synthétisés. Le tamoxifène, molécule connue depuis plus de 30 ans, et le torémifène ont un effet antagoniste fort et agoniste faible. Cela se traduit par une action agoniste conservée sur certains tissus cibles, c'est le cas au niveau des os où un bénéfice peut en être tiré puisque les œstrogènes ont un effet protecteur du capital osseux. En revanche, au niveau de l'utérus l'effet agoniste faible est délétère car il provoque une hyperplasie de l'endomètre. Certains composés, tel que le fulvestrant, ont un effet antagoniste pur qui va se traduire par une action uniquement inhibitrice au niveau des récepteurs

cibles, c'est-à-dire qu'ils bloqueront l'effet des œstrogènes et ce indépendamment du tissu cible. (60)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale		Fulvestrant
Orale		Tamoxifène
		Torémifène

Tableau 18: Les anti-œstrogènes.

3.2.2.2 Inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est l'enzyme qui permet de transformer la testostérone en œstrogènes (cf figure 27). Avant la ménopause les œstrogènes proviennent des ovaires, mais après la ménopause, lorsqu'ils ne sont plus fonctionnels ce sont d'autres tissus qui prennent le relai sur cette synthèse grâce à l'aromatase qu'ils expriment. Ainsi, le tissu adipeux, les os, la peau et le tissu mammaire sein ou tumoral vont produire des œstrogènes après la ménopause. On comprend donc l'intérêt de bloquer cette enzyme pour contrer l'effet des œstrogènes sur la croissance tumorale. (60)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Orale		Letrozole
		Anastrozole
		Exemestane

Tableau 19: Les inhibiteurs de l'aromatase.

3.2.2.3 Agonistes de la Gn-RH

Ces agonistes agissent de la même façon que ceux indiqués dans le cancer de la prostate. Pendant les 3 premières semaines ils vont augmenter la libération de LH et FSH puis passé ce délai il y aura une diminution considérable du taux d'œstrogènes.

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale		Leuproréline
		Goséréline

Tableau 20: Les agonistes de la Gn-RH dans le cancer du sein.

3.2.2.4 Progestatifs

Le megestrol et la medroxyprogestérone sont des dérivés synthétiques de la 17 α -hydroxyprogestérone. Les progestatifs ont un effet anti-oestrogénique qui freine la prolifération des cancers hormono-dépendants.

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale		Medroxyprogestérone
Orale		Megestrol

Tableau 21 Les progestatifs.

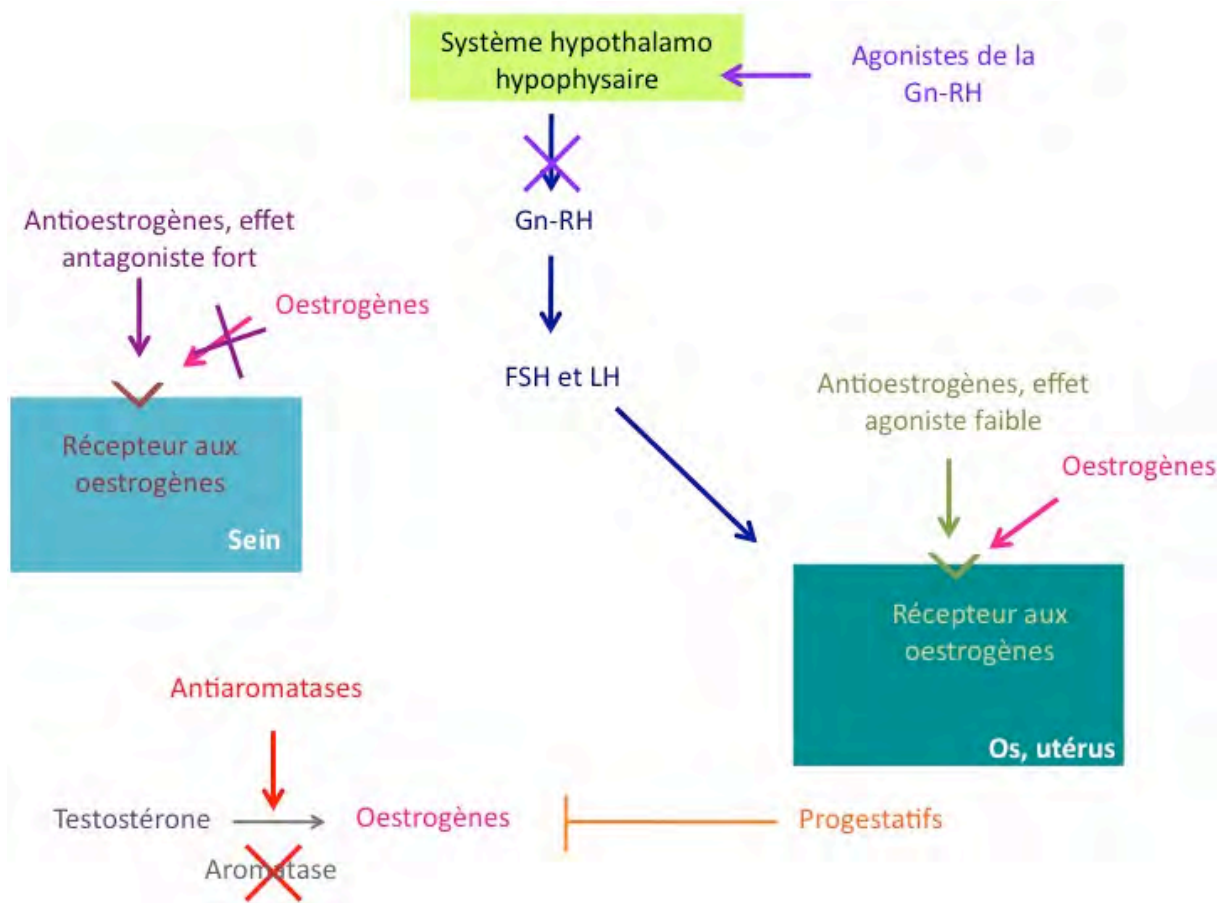


Figure 38: Mode d'action des traitements utilisés contre le cancer du sein.

3.3 Les molécules utilisées en immunothérapie

L'interleukine-2 humaine recombinante est utilisée en cancérologie dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Elle régule la réponse immunitaire de différentes façons. Elle stimule la croissance et la prolifération des lymphocytes T et active la production à partir des lymphocytes de cellules capables de lyser des cellules tumorales. (50)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Interleukine-2 humaine recombinante ou Aldesleukine	

Tableau 22: Molécule utilisée en immunothérapie.

3.4 Les molécules utilisées en thérapies ciblées

3.4.1 Les anticorps monoclonaux

Structurellement, les anticorps sont des protéines composées de deux chaînes légères identiques et deux chaînes lourdes identiques. Leur clivage aboutit d'une part à la formation de deux fragments variables appelés Fab pouvant lier l'antigène (donc un anticorps peut lier deux antigènes), et d'autre part à la formation d'un fragment constant appelé Fc spécialisé dans le déclenchement de la réponse effectrice. Au sein d'une même espèce le fragment Fc ne varie quasiment pas. En revanche, les fragments Fab présentent une variabilité très importante (cf figure 39).

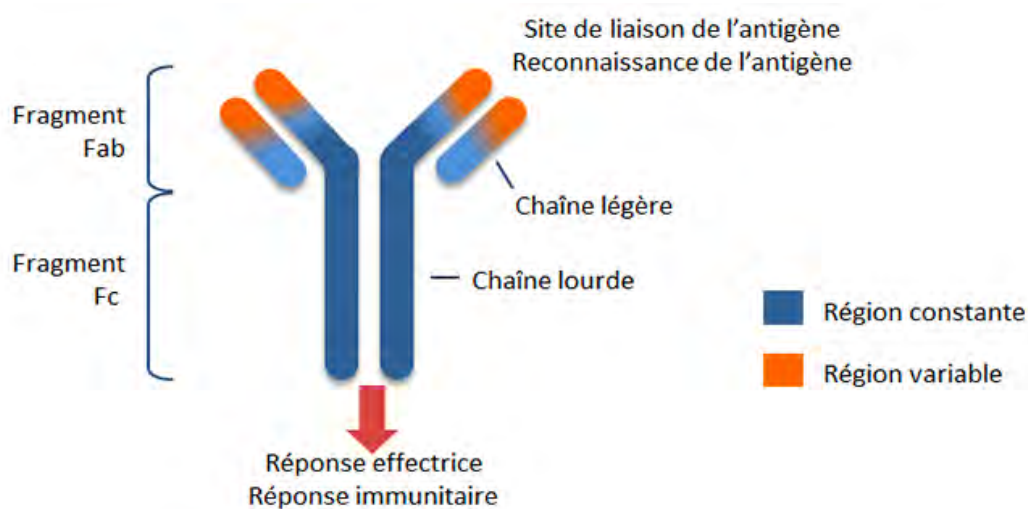


Figure 39: Structure des anticorps. (61)

Les anticorps monoclonaux proviennent d'un clone de cellule unique et ont des structures similaires aux anticorps de notre système immunitaire. Leur découverte revient à deux chercheurs, Köhler et Milstein en 1975. Cette découverte leur a valu un prix Nobel en 1984 et a permis de faire un grand pas dans les traitements du cancer en donnant la possibilité aux chercheurs de produire des anticorps capables de cibler un antigène particulier et à l'origine d'un mécanisme conduisant au développement des cellules cancéreuses. Ainsi, les premiers anticorps monoclonaux thérapeutiques ont été produits à partir de cellules murines. Face aux problèmes de réactions immunologiques provoquées après leur administration en thérapeutique humaine, les techniques d'humanisation des anticorps se sont développées afin de diminuer leur immunogénicité. Selon leurs origines les anticorps monoclonaux auront un suffixe particulier (cf figure 40).

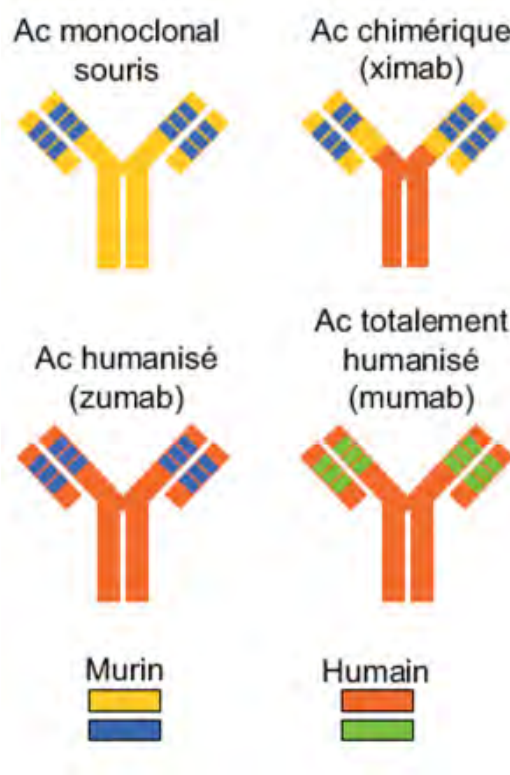


Figure 40: Suffixe des anticorps monoclonaux en fonction de leurs origines. (62)

Actuellement, plusieurs anticorps monoclonaux sont utilisés en thérapeutique contre le cancer et ont des cibles différentes. Par exemple, certains vont cibler des ligands en les empêchant de se fixer à leurs récepteurs et de produire leurs effets, c'est le cas du bévacizumab qui empêche le VEGF de se fixer sur le VEGF-R. Il est indiqué dans le cancer colorectal métastatique, le cancer du sein métastatique ou encore le cancer du rein. D'autres anticorps monoclonaux auront pour cible les récepteurs pour inhiber la liaison de leurs ligands. Ainsi, le cétuximab est dirigé contre l'EGF-R et empêche ses ligands de l'activer. Il est notamment utilisé dans les traitements de certains cancers du côlon métastatiques (63). Il est possible de coupler les anticorps monoclonaux à des molécules radioactives. Cette technique est appelée radio-immunothérapie et elle permet de combiner les propriétés des anticorps à celles des

radio-isotopes. Un anticorps monoclonal radioactif (Ibritumomab + Tiuxétan) est ainsi utilisé dans les lymphomes non hodgkiniens de type folliculaire de l'adulte à cellules B CD20 positives. L'anticorps monoclonal a pour cible l'antigène CD20 des lymphocytes B, il est associé de façon covalente à une autre molécule capable de chélater le radio-isotope (Yttrium-90) qui va émettre un rayonnement qui irradie sélectivement les cellules tumorales ciblées. Tous les anticorps monoclonaux ont pour point commun de n'être administrables uniquement par voie parentérale.

Anticorps monoclonaux thérapeutiques	Antigène cible
Trastuzumab	HER 2
Alemtuzumab	Glycoprotéine CD52
Rituximab	CD20
Bévacizumab	VEGF
Cétuximab	EGF-R
Panitumumab	EGF-R
Ibritumomab + Tiuxétan	CD20

Tableau 23: Principaux anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie et leurs cibles.

3.4.2 Les inhibiteurs de tyrosines kinases

Ces inhibiteurs comprennent d'une part les agents qui vont cibler des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase, et d'autre part les agents qui vont cibler des protéines tyrosines kinases cytoplasmiques.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase ont la capacité, au niveau extracellulaire de lier des facteurs de croissance et, au niveau intracellulaire de phosphoryler des protéines sur leurs résidus tyrosines. La fixation d'un facteur de croissance (EGF ou PDGF par exemples) est la première étape de l'activation de ces récepteurs. Ils vont ensuite se dimériser et permettre le rapprochement des résidus tyrosines des protéines localisées en intracellulaire. Elles vont s'autophosphoryler et seront reconnues par d'autres protéines capables de déclencher un signal de prolifération. Ce signal est le point de départ de l'activation de voies de signalisation (telles que celles des MAP kinases et de la PI3 kinase) impliquées dans la transcription des gènes de la croissance et de la multiplication cellulaire (cf figure 41).

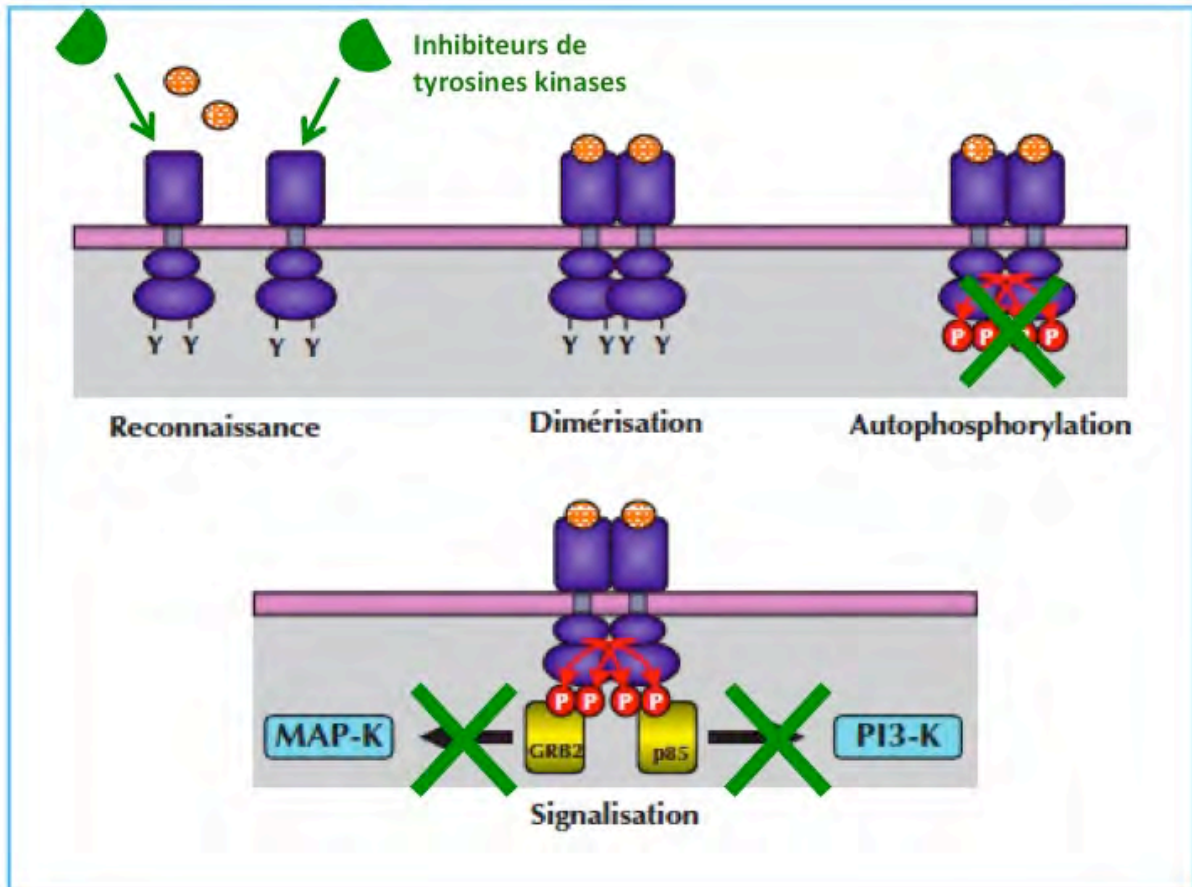


Figure 41: Activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase et inhibition par les inhibiteurs de tyrosines kinases (64). **Activation :** Fixation d'un facteur de croissance, dimérisation du récepteur, autophosphorylation des protéines en intracellulaire, reconnaissance par d'autres protéines qui vont déclencher le signal de prolifération. **Inhibition :** Les inhibiteurs de tyrosines kinases empêchent l'autophosphorylation des protéines du côté intracellulaire et les voies de prolifération de sont pas activées.

Parmi les protéines tyrosines kinases cytoplasmiques il existe celles qui vont être couplées à un récepteur dépourvu d'activité tyrosine kinase et celles qui sont cytoplasmiques sans être associées à un récepteur. Dans le premier cas, elles seront recrutées lors de l'activation des récepteurs pour fournir l'activité tyrosine kinase nécessaire à l'activation des signaux de prolifération en aval. Pour les autres, de façon générale elles participent à la transmission des signaux de prolifération intracellulaires.

Les altérations génétiques survenues durant la cancérogenèse vont se traduire par une surexpression du gène codant pour les récepteurs à activité tyrosine kinase, ou par une mutation activatrice du domaine tyrosine kinase. Dans les deux cas il en résulte une activation du récepteur indépendamment de la fixation du ligand. La cellule cancéreuse acquiert la capacité à proliférer de façon autonome et sous aucune influence. Les mutations activatrices peuvent aussi survenir au niveau des protéines tyrosines kinases cytoplasmiques et entraîner la suractivation des voies de prolifération. L'intérêt de ces inhibiteurs réside dans la possibilité de bloquer l'activité tyrosine kinase et donc de rompre la cascade de signalisation à l'origine de la prolifération des cellules cancéreuses (cf figure 41).

D'un point de vue pratique, ce sont des médicaments de faible masse moléculaire et dont les propriétés physicochimiques offrent la possibilité de les administrer par voie orale. Ceci présente un avantage majeur dans la prise en charge des patients mais en contrepartie il existe une grande variabilité de la biodisponibilité interindividuelle et intra individuelle. Cela se traduit par des variations importantes des concentrations sanguines d'un patient à l'autre mais aussi chez un même patient selon le moment de prise du comprimé. Toutefois, il est possible de s'assurer que les concentrations plasmatiques sont bien celles attendues en réalisant une étude de la pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosines kinases via des dosages sanguins. (64)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Ramucirumab	
Orale	Bosutinib	Imatinib
	Céritinib	Afatinib
	Régorafénib	Axitinib
	Ponatinib	Géfitinib
	Ibrutinib	Dabrafénib
		Nilotinib
		Erlotinib
		Lapatinib
		Crizotinib
		Vandétanib
		Vémurafenib
		Dasatinib
		Ruxolitinib

Tableau 24: Principaux inhibiteurs de tyrosines kinases.

Parmi ces inhibiteurs, des molécules sont capables d'inhiber différents récepteurs tyrosines kinases et sont appelés agents multi cibles. Ainsi ils vont avoir une activité sur le VEGF-R, PDGF-R, c-KIT ou RET-R. Certains ont aussi une action inhibitrice sur la voie Ras/Raf kinase. (65)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Orale		Sunitinib
		Pazopanib
		Sorafénib

Tableau 25: Principaux inhibiteurs de tyrosines kinases multi cibles.

3.4.3 Les inhibiteurs de mTOR

La protéine mTOR (mammalian target of rapamycin) est une sérine/thréonine kinase ubiquitaire, c'est-à-dire qu'elle est présente dans toutes les cellules de l'organisme. Elle occupe une place cruciale dans la cellule et intervient dans les mécanismes de croissance, de survie ou encore dans le métabolisme cellulaire. Elle est au cœur des voies anaboliques de la cellule et a la capacité d'induire la synthèse des éléments nécessaires à la croissance ou la prolifération tout en s'assurant que la cellule en est énergétiquement capable.

Bien que dans 50% des cas, et tous types de cancers confondus, la voie de signalisation impliquant entre autres mTOR est impliquée, il n'a pour l'heure pas été mis en évidence de mutation sur cette protéine. En effet, ce sont plutôt d'autres protéines intervenant aussi dans la même voie de signalisation qui sont mutées. Néanmoins, mTOR étant au cœur d'une cascade de signalisation complexe, son inhibition permet de stopper les processus de prolifération suractivés par la mutation de protéines agissant en amont ou en aval. (66)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Temsirolimus	
Orale		Évérolimus

Tableau 26: Principaux inhibiteurs de mTOR.

3.4.4 Inhibiteur du protéasome

Le protéasome est un complexe enzymatique qui dégrade les protéines au sein de la cellule. La voie du protéasome est une voie essentielle pour la régulation du renouvellement des protéines cellulaires. Lorsque ces dernières sont marquées par l'ubiquitine (Ub) elles sont adressées vers le protéasome pour y être dégradées (cf figure 42).

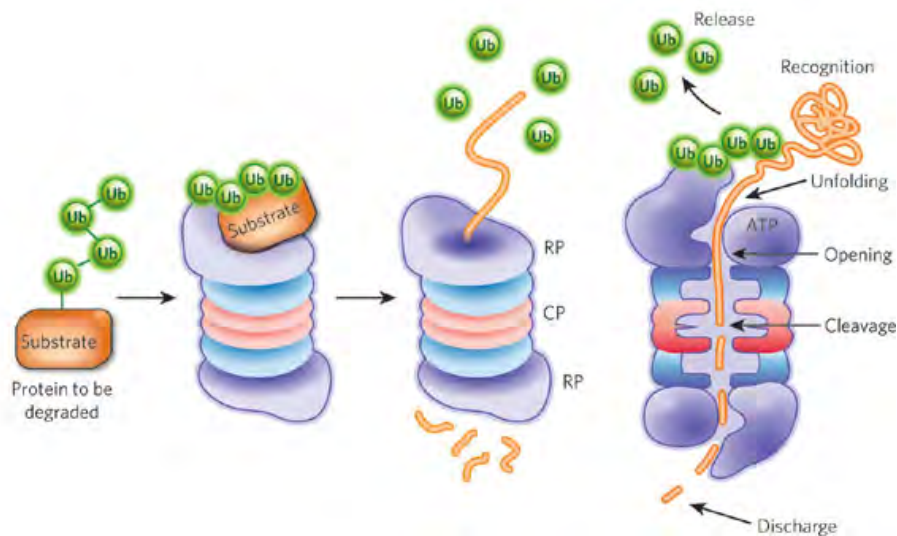


Figure 42: La dégradation des protéines par le complexe du protéasome. (67) Les protéines marquées par l'ubiquitine sont dirigées vers le protéasome. Elles seront reconnues par les récepteurs à l'ubiquitine situés dans la partie régulatrice (RP) du complexe. Les protéines sont ensuite, en présence d'ATP, transloquées vers la partie centrale (CP) du complexe où se trouvent les activités protéolytiques (en rouge) qui vont cliver les protéines en petits peptides.

Le facteur de transcription NF- κ B est normalement séquestré et inactivé dans le cytoplasme par I κ B (Inhibiteur de NF- κ B). Lorsque le facteur de transcription doit être activé, l'inhibiteur est phosphorylé et marqué par l'ubiquitine, ce qui l'oriente vers le protéasome où il sera dégradé. NF- κ B est alors libéré dans le cytoplasme et va transloquer dans le noyau pour activer la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Ainsi, NF- κ B va induire la synthèse de facteurs anti-apoptotiques, de molécules d'adhésion cellulaire, de cytokines ou encore d'enzymes et de régulateurs du cycle cellulaire (cf figure 43). L'inhibition du protéasome a pour conséquence dans ce contexte, d'inhiber la prolifération cellulaire et d'induire l'apoptose. (68).

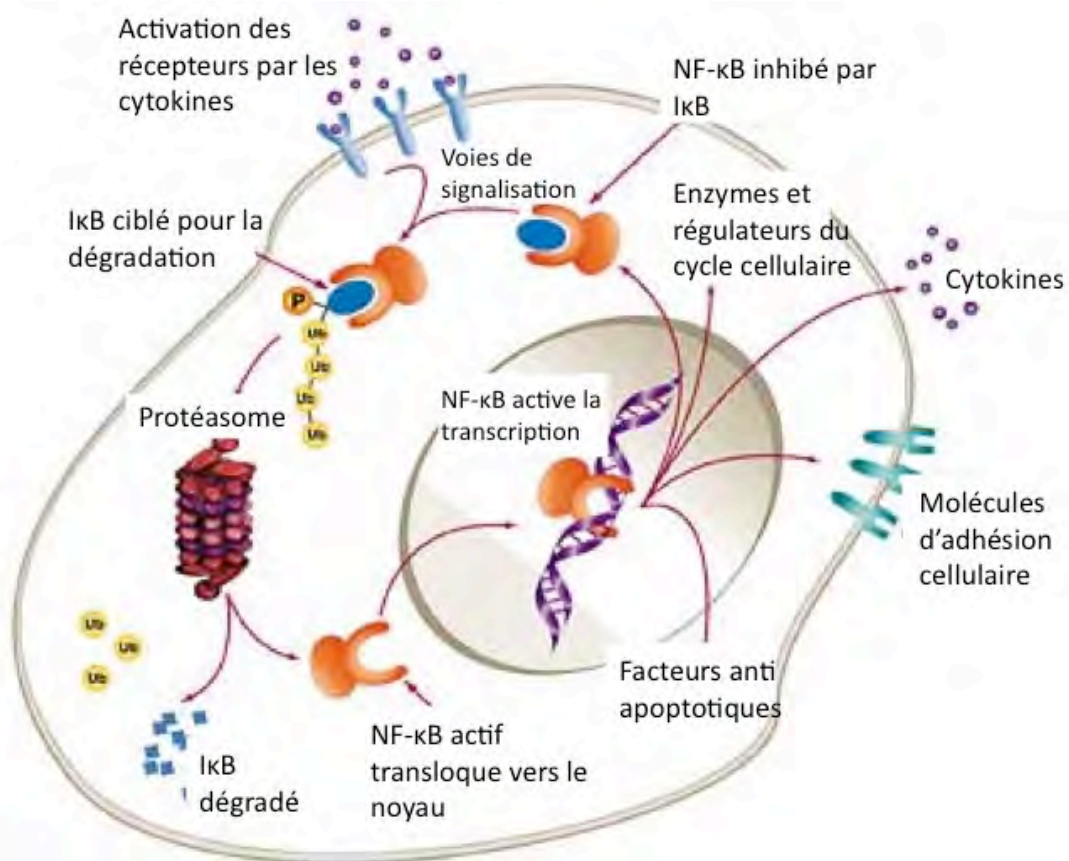


Figure 43: La signalisation de NF-κB (69). IκB est orienté vers le protéasome, il libère NF-κB qui va transloquer vers le noyau et activer la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire.

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Parentérale	Bortézomib	

Tableau 27: L'inhibiteur du protéasome.

3.5 Autres médicaments anticancéreux

Dans cette partie seront présentées les molécules non classées parmi les familles de médicaments anticancéreux précédentes mais néanmoins utilisées en cancérologie et administrées par voie orale.

La trétinoïne ou acide tout-trans-rétinoïque est un métabolite naturel du rétinol. Bien que son mode d'action ne soit pas complètement élucidé elle est utilisée comme agent différenciateur des lignées de cellules leucémiques myéloïdes en granulocytes fonctionnels. La trétinoïne est indiquée dans l'induction de rémission des leucémies aiguës promyélocytaires. (44)(50)

Le thalidomide et le lénalidomide sont des immunomodulateurs. Utilisé comme hypnotique, le thalidomide a été retiré du marché en 1962 pour ses effets tératogènes. Les immunomodulateurs inhibent la prolifération de certaines cellules malignes hématopoïétiques, renforcent l'immunité impliquant les cellules T et les cellules tueuses NK, inhibent l'angiogénèse et la production de cytokines pro-inflammatoires. En cancérologie ils ont une AMM dans le traitement du myélome multiple. (44)(50)

L'anagrélide est utilisé dans le traitement des thrombocytémie primitive pour son effet inhibiteur sélectif de la formation des plaquettes.

Le vismodegib est un inhibiteur de la voie Hedgehog. La voie Hedgehog est déclenchée par une protéine transmembranaire appelée SMO qui entraîne l'activation de facteurs de transcription GLI capables de migrer vers le noyau de la cellule pour induire la transcription de gènes impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire. Le vismodegib est utilisé pour inhiber la protéine SMO dans le carcinome basocellulaire. (44)

Le mitotane est indiqué dans le traitement du carcinome corticosurrénalien. Son mode d'action n'est pas complètement connu mais il inhibe la sécrétion des corticostéroïdes au niveau du cortex surrénalien sans induire de destruction cellulaire. (44)

Voie d'administration	Molécules délivrées à l'hôpital	Molécules délivrées à l'officine
Orale	Trétinoïde	
	Thalidomide	
	Lénalidomide	
		Anagrélide
	Vismodegib	
	Mitotane	

Tableau 28: Autres médicaments anticancéreux.

4 Les effets indésirables des traitements anticancéreux

Quelque soit le type de traitement proposé à un patient cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie ou thérapies ciblées) les effets indésirables sont souvent redoutés avant même d'entamer une thérapie ou un protocole de soin. Ils peuvent être le résultat d'une grande anticipation ressentie avant de recevoir un traitement (nausées, vomissements, diarrhées), d'une toxicité directe du médicament (troubles digestifs, mucite, atteinte neuro-sensorielle) ou encore d'un comportement inadapté et d'un défaut d'éducation thérapeutique du patient (phototoxicité, réaction cutanée, automédication). (70)

Chaque classe de médicaments anticancéreux a ses propres effets indésirables. Même si certains sont récurrents et communs à la plupart des anticancéreux, comme par exemples les troubles sur le système digestif, la toxicité hématologique, la

fatigue, d'autres sont plus isolés et plus rares. Ces particularités sont regroupées dans le tableau 29 qui reprend toutes les classes de médicaments anticancéreux et les molécules vues dans la partie 3. Sur fond rouge les anticancéreux oraux disponibles à l'officine, sur fond violet les médicaments administrés par voie parentérale délivrés en ville.

4.1 Les effets sur le tube digestif

- Diarrhées : elles se manifestent par un ramollissement et une augmentation du nombre de selles. Elles peuvent s'accompagner de douleurs abdominales et les pertes en eau peuvent être importantes.
- Constipation : à l'inverse les selles durcissent, se déshydratent et le transit ralentit.
- Nausées et vomissements : ils peuvent être provoqués par anticipation (peur de souffrir, de ressentir les mêmes symptômes que la fois précédente) ou suite à l'administration d'un traitement émétisant.
- Mucites : ce sont des ulcérations de la bouche douloureuses qui doivent être prises en charge dès leurs apparitions pour limiter le risque d'aggravation et d'infection.

4.2 Les effets cutanés

- Allergies : surtout avec les anticorps monoclonaux, les origines murines de certains peuvent provoquer des réactions immunitaires.
- Eruptions cutanées: rougeurs, démangeaisons, irritations, apparitions de boutons, réactions acnéiformes papulo-pustuleuses et inflammatoires.
- Syndrome mains-pieds : peut se manifester de différentes manières selon le stade : érythème, hyperkératose, apparition de bulles, ulcérations au niveau de la paume des mains et la plante des pieds.
- Hyperkératose : épaissement de la peau.
- Xérose : sécheresse cutanée, fissures. La xérose se manifeste aussi au niveau des muqueuses (oculaires, génitales) où elle provoque un assèchement.
- Photosensibilisation : réaction après exposition au soleil.
- Radiodermites : ce sont des brûlures provoquées après exposition aux rayonnements de la radiothérapie.

4.3 Les effets hématologiques

- Anémie : diminution de la quantité d'hémoglobine, elle peut se manifester par une fatigue.

- Neutropénie : diminution des polynucléaires neutrophiles augmentant le risque de contracter une infection.
- Leucopénie : diminution des globules blancs.
- Thrombopénie : diminution du nombre de plaquettes pouvant être à l'origine d'un syndrome hémorragique.

4.4 Les effets biologiques

- Atteinte hépatique : ictère, urines foncées, insuffisance hépatique, cholestase.
- Atteinte rénale : insuffisance rénale, dysurie.

4.5 Les effets cardio-pulmonaires

- Dyspnée : difficultés respiratoires, essoufflements
- Toux
- Oedèmes : prise de poids, gonflement des membres inférieurs.
- Hypertension artérielle
- Toxicité cardiaque

4.6 Les effets hormonaux

- Mastodynie : douleurs mammaires.
- Gynécomastie : développement de la glande mammaire chez l'homme.
- Bouffées de chaleur : sensation désagréable ressentie momentanément.
- Sueurs
- Dysfonction érectile

4.7 Les effets neuro-sensitifs

- Neuropathies périphériques : fourmillements, inconfort, gêne au contact de certaines matières (métal, verre)
- Paresthésies : sensations anormales (picotements, fourmillements...)
- Troubles sensitifs : troubles de la vision, de l'audition, du goût.

4.8 Les effets sur les ongles et les cheveux

- Alopécie : perte des cheveux.
- Toxicité unguéale : perte de matière, atteinte de la matrice de l'ongle, chute de l'ongle, hémorragies sous unguéales.
- Périonyxis : inflammation douloureuse du bord des ongles.
- Modification des cheveux et des cils : épaissement et allongement ciliaire, raréfaction des cheveux, perte de matière, aspect duveteux, dépigmentation.

4.9 Les effets musculo-squelettiques

- Asthénie
- Crampes musculaires, myalgies

4.10 Les effets sur les organes reproducteurs

- Stérilité
- Reprotoxicité

Toxicité et effets indésirables des médicaments anticancéreux

Chimio-thérapie	Molécules	Effets indésirables	Remarques		Administration
			Pas de vaccin anti-marié ou vivants atténués avec les anticancéreux		
Alkylants	Cyclophosphamide	Toxicité dose-limitante : Neurotoxicité Toxicité hématologique : leucopénie ++ Alopécie Réactions allergiques Cystites hémorragiques	Cystites → Hydratation 3-4 L/j, diurèse forcée + Uromitexan (protecteur)		IV PO
	Melphalan	Toxicité hématologique dose dépendante, cumulative, retardée : leucopénie et thrombopénie ++ Alopécie Réaction d'hypersensibilité avec la forme injectable.			IV PO
	Témozolomide	Nausées et vomissements Toxicité hématologique : thrombopénie, neutropénie			IV PO
	Ifosfamide	Toxicité dose-limitante : Néphrotoxicité Alopécie Cystites hémorragiques Toxicité hématologique : leucopénie ++ Encéphalopathies	Cystites → Hydratation 3-4 L/j, diurèse forcée + Uromitexan (protecteur) Pas d'anticonvulsivants		IV

Chimio-thérapie	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Alkylants	Chlorambucil	Toxicité hématologique dose dépendante, cumulative : leucopénie et thrombopénie ++		PO
	Pipobroman	Troubles digestifs Eruptions cutanées		PO
	Procarbazine	Nausées et vomissements Effet antabuse Hématotoxicité non cumulative : leucopénie, thrombopénie Alopécie Réactions cutanées allergiques graves	Attention avec les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital)	PO
	Estramustine	Accidents thromboemboliques Nausées, vomissements en début de traitement Gynécomastie Alopécie	Intervalle de 2h avec les aliments contenant du calcium. Anticoagulants si ATCD thromboemboliques	PO
	Lomustine	Toxicité hématologique dose-dépendante, cumulative : leucopénie et thrombopénie, anémie Nausées et vomissements Alopécie	Ne pas ouvrir, croquer, mâcher, écraser les gélules (irritant)	PO
	Altrétamine	Nausées et vomissements Hématotoxicité non cumulative : leucopénie, thrombopénie Alopécie	Ne pas ouvrir, croquer, mâcher, écraser les gélules (irritant)	PO

Chimio-thérapie	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Adminis-tration
Dérivés du platine	Cisplatine	Toxicité dose-limitante : Néphrotoxicité Neurotoxicité (se manifeste par un fort effet émétisant) Otoxicité	Pré et hyperhydratation 3 L/j Protocole antiémétique Attention avec les aminosides Pas de phénytoïne	IV
	Carboplatine	Toxicité dose-limitante : Hématotoxicité Thrombopénie en monothérapie Neutropénie en association Très émétisant	Protocole antiémétique Attention avec les aminosides	
	Oxaliplatine	Toxicité dose-limitante : Neuropathie périphérique sensitive Hématotoxicité Très émétisant	Pas de phénytoïne	

Chimiothérapie	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Intercalants et scindants	Doxorubicine Epirubicine Daunorubicine	Toxicité cardiaque aiguë cumulative Dépression médullaire Alopécie Nausées et vomissements Mucites Nécrose tissulaire (extravasation)	Prévention de la cardiotoxicité (dexrazoxane) avec la Doxorubicine et l'Epirubicine Attention avec les inhibiteurs de la glycoprotéine p Pas de phénytoïne	IV
	Idarubicine			IV PO
	Bléomycine	Toxicité pulmonaire : dyspnée d'effort, toux sèche → fibrose pulmonaire Hyperthermie, frissons pendant 48h Alopécie Hyperpigmentation Réactions allergiques	Associer des antipyrétiques, des antihistaminiques ou des corticoïdes Pas de phénytoïne	IV
Inhibiteurs de topoisomérases II : dérivés des épipodophyllotoxines	Etoposide	Myélosuppression (leucocytes) Vomissements Alopécie Hypersensibilité Leucémies secondaires	En cas d'intensification de dose : mucite, atteinte hépatique, fièvre, éruption palmo-plantaire Interactions médicamenteuses : risque de surdosage avec les corticoïdes. Pas de phénytoïne	IV PO délicate car biodisponibilité inconstante

Chimiothérapie	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Adminis- tration
Inhibiteurs de topoisomérases I : dérivés de la camptothécine	Irinotécan	<p>Diarrhées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tardives et sévères (> 24h) pendant l'intercure avec déshydratation et neutropénie sévères consécutives. - aiguë et précoce avec syndrome cholinergique (myosis, hypersudation, hypersalivation) <p>Toxicité hématologique dose dépendante, non cumulative : neutropénie, anémie Alopécie</p>	<p>Majorée si radiothérapie abdomino-pelvienne.</p> <p>Peut nécessiter une antibiothérapie.</p> <p>Crampes abdominales et sueurs qui peuvent nécessiter de l'atropine.</p> <p>Contre-indiqué si bilirubinémie plus de 3 fois > à la normale.</p>	IV
	Topotécan	<p>Neutropénie sévère sur environ 7 jours. Thrombopénie moins fréquente. Troubles digestifs Alopécie</p>		IV PO

Chimiothérapie	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Anti métabolites : analogues puriques	Fludarabine	Myélotoxicité Nausées et vomissements Neurotoxicité Allergies (toux, dyspnée, rashes)		IV PO
	6-mercaptopurine	Toxicité hématologique : leucopénie et thrombopénie Toxicité hépatique dose dépendante → arrêt traitement Nausées et vomissements	Déconseillé avec l'allopurinol et tisopurine	PO
	6-thioguanine	Toxicité hématologique : leucopénie et thrombopénie Toxicité hépatique dose dépendante → arrêt traitement Photo sensibilisant	Pas de phénytoïne	PO
Anti métabolites : analogues pyrimidiques	5-fluoro-uracile	Nausées, vomissements Mucites Syndrome mains-pieds Alopécie Rashs cutanés, desquamation, prurit	Déconseillé avec l'allopurinol Attention avec les AVK, phénytoïne	IV PO
	Capécitabine			
	Cytarabine	Toxicité hématologique dose dépendante : leucopénie, thrombopénie ++ Alopécie Nausées et vomissements Réactions allergiques		IV

Chimio-thérapie	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Anti métabolites : analogues pyrimidiques	Azacytidine	Nausées et vomissements Toxicité hématologique: anémie, thrombopénie, neutropénie Constipation		IV
	Gemcitabine	Toxicité hématologique : anémie, neutropénie, thrombopénie Alopécie Dyspnée transitoire après injection Nausées et vomissements		IV
Anti métabolites : anti folates	Hydroxycarbamide	Toxicité hématologique: leucopénie, thrombopénie, anémie Alopécie Nausées et vomissements		PO
	Methotrexate	Hématotoxique et toxique pour les muqueuses à doses conventionnelles Toxicité rénale à haute dose Toxicité hépatique cumulative Alopécie Nausées et vomissements Eruptions cutanées, desquamation, ulcérations	Hyperhydratation et alcalinisation des urines + « sauvetage » avec du folinate de calcium Attention avec les AINS ou d'autres médicaments néphrotoxiques. CI avec salicylés, triméthoprime, cotrimoxazole, phénytoïne, probénécide.	IV PO
	Raltitrexed	Toxicité digestive Hématotoxique : leucopénie, thrombopénie ++ Syndrome pseudo grippal, asthénie		IV

Chimiothérapie	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Anti tubuline : dérivés de la vinca	Vinorelbine	<p>Toxicité dose-limitante : Neurologique (neuropathie axonale)</p> <p>Toxicité hématologique : neutropénie réversible</p> <p>Troubles digestifs</p> <p>Alopécie</p> <p>Néoplasies secondaires</p> <p>Rashs cutanés, bronchospasmes</p> <p>Toxicité endoveineuse (extravasation)</p>	<p>Déconseillé avec l'itraconazole.</p> <p>Pas de phénytoïne</p>	<p>IV</p> <p>PO</p>
	Vincristine Vinblastine			IV
Anti tubuline : dérivés des taxanes	Docétaxel	<p>Myéлоdépession : neutropénie ++</p> <p>Réactions d'hypersensibilité sévères</p> <p>Rétention hydrique → arrêt du traitement</p> <p>Neuropathies périphériques</p> <p>Toxicité cardiaque</p> <p>Alopécie</p> <p>Syndrôme mains-pieds</p> <p>Nombreuses réactions cutanées</p>	<p>Prémédication anti histaminique et glucocorticoïdes</p>	IV
	Paclitaxel	<p>Hypersensibilité</p> <p>Myéлоdépession : neutropénie ++</p> <p>Intolérance intraveineuse</p> <p>Réactions d'hypersensibilité sévères (crémophor et éthanol pour solubiliser le paclitaxel)</p> <p>Neurotoxicité</p> <p>Toxicité cardiaque</p> <p>Alopécie</p> <p>Nausées et vomissements</p>		

Hormonothérapie du cancer de la prostate	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Agonistes de la Gn-RH	Buséreline	Bouffées de chaleur Troubles de la libido, Impuissance Prise de poids, œdèmes Gynécomastie Acné Céphalées Diminution de la masse osseuse Syndrome dépressif Fatigue Anémie	Un antiandrogène est associé 8 à 15 jours avant la première administration et pendant le premier mois pour éviter la phase de « flare-up »	SC Voie nasale Implants SC au niveau de la paroi abdominale antérieure
	Goséreline			Implants SC au niveau de la paroi abdominale antérieure
	Leuproreline			IM SC
	Triptoreline			IM SC
	Abiratéone	Hyperaldostérionisme : hypokaliémie, HTA, rétention hydrique Infection du tractus urinaire Affections cardiaques Hépatotoxicité Aggravation de l'ostéoporose en association avec les corticoïdes		Interactions médicamenteuses avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques Toujours associé à la prednisone ou la prednisolone (10 mg/j) et à un analogue de la LH-RH (si pas de castration chirurgicale)
Anti androgènes : Inhibiteur de la synthèse des androgènes			Prise sans nourriture	

Hormonothérapie du cancer de la prostate	Molécules	Effets indésirables		Remarques	Administration
Anti androgènes non stéroïdiens	Bicalutamide	Bouffées de chaleur Gynécomastie Douleurs mammaires Diarrhées Vomissements Baisse de la libido Hépatites fulminantes Pneumopathies → arrêt		Surveillance fonction hépatique Attention avec : AVK Benzodiazépines, β-bloquants, phénytoïne, théophylline et dérivés → potentialisation des effets de ces médicaments par les anti androgènes non stéroïdiens	PO
	Flutamide		Photosensibilisation et coloration des urines en vert-jaune Methémoglobinémie (cyanose)		
	Enzalutamide				
	Nilutamide		Troubles de la vision (couleur et accommodation) Effet antabuse Pas d'alcool		

Hormonothérapie du cancer de la prostate	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Anti androgènes : Progestatifs anti androgéniques	Acétate de cyprotérone	Gynécomastie Somnolence Dépression Prise de poids Baisse de la libido Inhibition de la spermatogénèse Toxicité hépatique Ostéoporose Thrombose veineuse profonde Anémie	Contre-indiqué si atteinte hépatique, tuberculose, affections thromboemboliques, dépression chronique et anémie à hématies falciformes Interactions médicamenteuses avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques	PO
Anti androgènes : Anti androgène cytostatique	Dégarélix	Bouffées de chaleur Troubles de la libido, impuissance Prise de poids, œdèmes Gynécomastie Acné Céphalées Diminution de la masse osseuse syndrome dépressif Fatigue, anémie	Attention avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT	Injections SC dans la région abdominale

Hormonothérapie du cancer de la prostate	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Adminis- tration
œstrogènes	Diéthylstilbestrol	<p>Complications cardiovasculaires : risque accru d'accident cardiovasculaire, HTA, hyperlipidémie</p> <p>Ictère, lithiase biliaire</p> <p>Féminisation : gynécomastie, impuissance, atrophie des organes génitaux, diminution de la pilosité.</p>	<p>Prescription d'acide acétylsalicylique</p> <p>Contre-indiqué en cas d'antécédents de pathologies vasculaires (oculaire, diabète, membres inférieurs) et d'atteinte hépatique sévère</p> <p>Interactions médicamenteuses avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques</p>	PO

Hormonothérapie du cancer du sein	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Anti œstrogènes	Tamoxifène Torémifène	Vaso-moteurs : bouffées de chaleur, sueurs (effets plus importants chez les femmes ménopausées) Vulvo-vaginaux : saignements, leucorrhées, irritation vulvaires Hypoestrogénie : troubles digestifs, dépression, fatigue, arthralgie, prise de poids Osseux : déminéralisation (Fulvestrant)	Chez les femmes ménopausées ou non. Effets indésirables chez les femmes ménopausées : Aménorrhées ou dysménorrhées Risques de kystes ovariens	PO
	Fulvestrant	Thrombose, cancers de l'utérus Rétinopathies réversibles et cataracte	Uniquement chez les femmes ménopausées après échec des autres anti œstrogènes	IM
Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole Létrozole Exemestane	Vaso-moteurs : bouffées de chaleur (moins qu'avec un anti œstrogène) Vulvo-vaginaux : sécheresse vaginale Douleurs articulaires matinales Pertes osseuses	Uniquement chez les femmes ménopausées	PO

Hormonothérapie du cancer du sein	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Agonistes de la Gn-RH	Goséreline	Vaso-moteurs : bouffées de chaleur intenses, sueurs nocturnes Atrophie vaginale Ostéoporose	Uniquement chez les femmes non ménopausées.	Implants SC au niveau de la paroi abdominale antérieure IM SC
	Leuproréline			
Progestatifs	Medroxyprogestérone	Rétention hydrique → HTA modérée Manifestations thromboemboliques Troubles digestifs Prise de poids, aménorrhées, modifications de la libido, chloasma, acné, hyperpilosité, états dépressifs. En plus :		IM
	Mégestrol	Insuffisance rénale, hypercorticisme, diabète		PO

Immunothérapie	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
	Interleukine-2 humaine recombinante	Troubles cardiaques Syndrome de fuite capillaire avec hypotension Rétention hydrique et œdème pulmonaire Syndrome pseudo grippal Troubles digestifs	Attention avec les antihypertenseurs, les β -bloquants, les corticoïdes (diminution de l'effet de l'interleukine), les cardiotoxiques, les néphrotoxiques, hépatotoxiques et myélotoxiques.	IV SC
Thérapies ciblées	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Anticorps monoclonaux	Trastuzumab	Syndrome pseudo grippal Diarrhées, nausées, vomissements Eruptions cutanées Cardiotoxicité Neuropathies	Prémédication antalgique + antihistaminique	IV
	Alemtuzumab	Fièvre, frissons Nausées et vomissements, diarrhées Hypotension Pneumonie, infections des voies respiratoires Eruptions cutanées Septicémie	Prémédication antalgique + antihistaminique + antiémétique Prophylaxie <i>Pneumocystis</i> et <i>herpes</i>	IV

Thérapies ciblées	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Anticorps monoclonaux	Cétuximab	Toxicité cutanée, toxicité unguéale Epaississement ciliaire, modification de la chevelure Dyspnée		IV
	Bevacizumab	HTA Protéinurie Manifestations hémorragiques (épistaxis), Asthénie Thromboses veineuses ou artérielles		IV
	Panitumumab	Réactions cutanées, exfoliation de la peau, xérose Périorionyxis Diarrhées.		IV
	Rituximab	Fièvre, urticaire, angioedème, dyspnée, hypotension = syndrome cytokinique dans les 2 heures suivant la 1 ^{ère} perfusion Hyperkaliémie, hyperuricémie, hypocalcémie, IRA = syndrome de lyse tumorale dans les 2 heures suivant la 1 ^{ère} perfusion Exacerbation d'une pathologie cardiaque	Arrêt antihypertenseur 12h avant. Prémédication antalgique + antihistaminique	IV

Thérapies ciblées	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Anticorps monoclonaux	Ibritumomab + Tiuxétan	Toxicité hématologique dose-limitante Infections Fièvre, frissons Nausées et vomissements Réactions allergiques Gingivorragies, rectorragies, méléna Dépression, somnolence		IV
Inhibiteurs de protéines kinases	Imatinib Axitinib Gefitinib Afatinib Dabrafénib Erlotinib Lapatinib Crizotinib Dasatinib Nilotinib Vémurafénib Vandetanib Ruxolitinib	Allongement QT Hépatotoxicité Pneumopathies interstitielles Diarrhées Rashs cutanés acnéiformes précoces Xérose sévère Acnée Syndrome mains-pieds Hypersensibilité Paresthésies Oedème palpébral Hémorragies sous unguéales Ecchymoses Troubles de la vision (diplopie, photopsie) Carcinomes épidermoïdes cutanés Arthralgies Alopécie	Attention il existe beaucoup d'interactions médicamenteuses : Inducteurs enzymatiques (dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) Inhibiteurs enzymatiques (Kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, télicithromycine, ritonavir)	PO

Thérapies ciblées	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Inhibiteurs de protéines kinases		Suite des effets indésirables : Syndrome d'encéphalopathie Etourdissements HTA AVC Céphalées Infections graves Septicémie Cytopénie Leucoencéphalopathie multifocale progressive Thrombopénie, anémie, neutropénie Tremblements Modification de la voix Déshydratation Insuffisance rénale	Suite des interactions : AVK Anti sécrétoires gastriques, anti acides Médicaments qui allongent l'intervalle QT Dérivés nitrés Inhibiteurs calciques Statines Certains antidiabétiques oraux	

Thérapies ciblées	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Multi cibles	Sunitinib Pazopanib Sorafénib	Rashes cutanés Diarrhées Neutropénie, thrombopénie Hypothyroïdie HTA Syndrome mains-pieds, dépigmentation des cheveux, Mucites Neuropathies Alopécie Asthénie		PO
	Everolimus Temozolimumus	Hyperlipidémie Élévation de la créatinine Rashes Xérose, syndrome main-pied Troubles digestifs	Attention avec les substrats du CYP3A4	PO IV
Inhibiteurs de mTOR		Lymphopénie, anémie, thrombopénie, neutropénie Hyperglycémie, pneumopathies interstitielles		

Thérapies ciblées	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
Inhibiteur du protéasome	Bortézomib	<p>Risques principaux : thrombopénie, asthénie intense, neuropathie périphérique = toxicité dose-limitante</p> <p>Autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> Troubles digestifs Anémie, thrombopénie, neutropénie Céphalées Eruptions cutanées, zona Infections, candidoses Tachycardie, bouffées vasomotrices Conjonctivite, acouphènes Dyspnée, syndrome pseudo grippal 	Beaucoup d'interactions (CYP 3A4 et 2C19) ++ hypoglycémifiants oraux	IV
Autres anticancéreux	Molécules Trétinoïne	<p>Effets indésirables</p> <p>Hyperleucocytose = « syndrome d'activation leucocytaire » → peut être fatal</p> <p>Sécheresse cutanée, desquamation, des muqueuses</p> <p>Céphalées (hypertension intracrânienne)</p>	<p>Attention interactions → CI : progestatifs, tétracyclines, vit A, substrats du CYP3A4</p> <p>Contraception ++</p>	Administration PO

Autres anticancéreux	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
	Thalidomide Lénalidomide	Effet tératogène majeur Neuropathies périphériques Complications thromboemboliques Somnolence le 1 ^{er} mois ++ Constipation dose dépendante Cytopénie avec Lénalidomide et risque infectieux	Contraception (pas d'oestrogènes) à cause du risque thromboembolique), contrôle régulier test de grossesse, préservatifs chez les hommes. Prophylaxie : acide acétylsalicylique	PO
	Mitotane	Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées Rashes cutanés Leucopénie Allongement du temps de saignement Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie Gynécomastie Céphalées	CI : Spironolactone (antagoniste) Attention avec les AVK, substrats du CYP3A4, dépresseurs du SNC	PO

Autres anticancéreux	Molécules	Effets indésirables	Remarques	Administration
	Vismodegib	Arthralgies Myalgies Alopécie Perte du goût, amaigrissement Asthénie Nausées et vomissements Diarrhées, constipation Eruptions cutanées Aménorrhée.	Attention avec les substrats du CYP3A4	PO
	Anagrélide	Céphalées Palpitations Troubles digestifs Oedèmes périphériques Toxicité cardiaque (plus rare)		PO

Tableau 29 : Toxicité et effets indésirables des médicaments anticancéreux.

5 Le patient cancéreux à l'officine

Dans la majorité des cas le cancer est une pathologie traitée et prise en charge en milieu hospitalier, elle nécessite l'intervention et la coordination de plusieurs professionnels de santé, chacun apportant leurs connaissances et leur maîtrise de la spécialité qu'ils exercent : chirurgie, radiologie, oncologie, psychothérapie, anatomopathologie et bien d'autres.

Certains soins proposés en ambulatoire (chimiothérapie, radiothérapie) permettent aux patients de ne venir en structure spécialisée que périodiquement selon le rythme des traitements de sorte qu'ils puissent rentrer chez eux après les soins.

Cependant, les patients peuvent être amenés à venir à la pharmacie de ville, avant et après chaque séance en ambulatoire prévue, si un traitement leur a été prescrit en vue de diminuer les effets indésirables. En dehors de ces visites à la pharmacie qui sont incontournables pour récupérer des médicaments sur ordonnance, les patients peuvent aussi venir spontanément demander des conseils à l'équipe officinale pour améliorer la qualité de vie, mieux supporter les traitements, bien prendre les médicaments ou parfois simplement parler de leur maladie. L'équipe officinale a donc son rôle à jouer dans l'accompagnement du patient cancéreux qui englobe de multiples aspects : l'écoute, le conseil, la surveillance, l'observance, l'implication du patient dans son traitement. La connaissance de tous les mécanismes de l'oncogenèse, des différents traitements proposés aux patients et du mode d'action des médicaments anticancéreux est nécessaire au pharmacien pour être en mesure de proposer un suivi aux patients cancéreux.

5.1 Accompagnement et soutien du patient

5.1.1 L'écoute

Le cancer n'est pas un sujet facile à aborder en temps normal. Il concerne pratiquement toutes les familles et chacun y est confronté avec plus ou moins de proximité. Il suscite bien souvent la peur, l'effroi, la résignation ou la tristesse. Il n'est pas abordé de la même façon en fonction des tranches d'âge, des caractères, du vécu mais il est aussi quelques fois perçu comme une maladie honteuse qui dévalorise l'image de soi.

Pour un malade il est encore moins évident de parler du cancer. Le patient passe par différentes étapes, différents ressentis et de l'annonce de la maladie jusqu'à l'acceptation chacun le perçoit différemment. Certains en seront extrêmement affectés, déprimés et il sera difficile de parler avec eux d'autant plus qu'ils éviteront de venir à la pharmacie chercher leurs traitements et préféreront qu'un proche le fasse à leur place. D'autres seront dans le déni, ils refusent de se savoir malade, essaient de ne rien faire voir à l'extérieur, mais pour autant la souffrance morale est grande et bien qu'elle soit perceptible par les proches ou les soignants, il est difficile

d'agir car seul le patient peut décider de passer ce cap et de se livrer. Certaines personnes refusent de se reconnaître plus vulnérable, pas aussi solide, fatigué, physiquement éprouvé. Moralement c'est très difficile à accepter surtout pour quelqu'un qui était actif et occupait bien ses journées avec diverses activités. Ce sont des personnes qui ont beaucoup de mal à admettre qu'ils ne peuvent plus mener leur vie au même rythme et avec autant de force. Le côté psychologique de la maladie est véritablement inabordable et ces patients ont tendance à refuser l'aide psychologique.

Quoiqu'il en soit il n'est pas question de forcer une personne à parler de sa maladie mais de savoir se rendre disponible et à l'écoute.

5.1.2 L'observance du traitement

L'implication du patient dans le traitement est primordiale pour garantir son efficacité. Si le traitement anticancéreux nécessite une hospitalisation de jour dans une structure spécialisée (perfusion, surveillance biologique) il y a peu de risques que le patient ne soit pas observant et que son administration soit compromise. En revanche, dans le cas où le traitement peut être pris par voie orale à domicile le problème de l'observance se pose davantage.

En ville, il y a un intérêt majeur à bien expliquer le rôle et les modalités de prise des médicaments anticancéreux, que ce soit les médicaments de chimiothérapie eux-mêmes ou les traitements destinés à prévenir ou réduire les effets indésirables. Ainsi, un défaut de prise des traitements de support, l'automédication ou un comportement inadapté lors du retour à domicile sont responsables d'effets indésirables ayant pu être évités si le patient avait bénéficié d'un entretien individualisé lors de la mise en place du traitement. (70) Cette démarche rentre dans le cadre d'une éducation thérapeutique du patient cancéreux qui, bien au delà de la prise des médicaments, prend en compte le patient dans sa globalité. Le contenu de ce programme éducatif doit être réadapté lors de chaque entretien avec le patient si cela s'avère nécessaire afin de réactualiser les connaissances et de rappeler les bons gestes.

5.1.3 La surveillance

L'importance des effets indésirables dus aux traitements anticancéreux en fait des médicaments sous surveillance importante. Entre deux visites où l'oncologue examine le patient, le pharmacien doit être attentif aux signes cliniques pouvant être la manifestation directe ou indirecte d'un effet indésirable.

Ils peuvent être dus à un surdosage, une interaction médicamenteuse, à un comportement inadapté ou survenir même dans de bonnes conditions d'administration du traitement mais dans tous les cas ils méritent une attention particulière et le patient devra en parler avec l'oncologue.

Le pharmacien peut proposer des solutions pour diminuer certains effets indésirables mais il est aussi de son ressort de faire une déclaration d'effets indésirables auprès de l'agence du médicament.

5.2 Conseils associés dans la prise en charge des effets indésirables

Pour plus de clarté ils sont présentés sous forme d'un tableau (cf tableau 30) qui reprend dans l'ordre les effets indésirables généraux décrits précédemment et les conseils qui peuvent être associés en face.

Conseils associés dans la prise en charge des effets indésirables

Effets indésirables digestifs	A faire	A éviter
Diarrhées	Manger des féculents (riz, pâtes) les carottes cuites, les bananes. Boire de l'eau, du thé, du bouillon de légume, de l'eau de riz, plusieurs fois par jour et en petites quantités, au moins 2L par jour	Les produits laitiers, les graisses, les fruits et légumes crus (crudités), les glaces, le café, l'alcool,
Constipation	Boire de l'eau, plusieurs fois par jour et en petites quantités. Un verre d'eau fraîche au réveil, manger des pruneaux, des fibres (légumes, fruits) Marcher un peu tous les jours et essayer de pratiquer une activité sportive légère.	Les féculents, rester sans activité
Nausées/vomissements	Boire de l'eau légèrement citronnée, manger en petites quantités et plusieurs fois par jour, se rincer la bouche.	Les plats trop chauds, trop odorants, trop gras, trop épicés. S'allonger après un repas
Mucites	Surveiller l'état de ses dents, s'assurer de l'absence d'infection buccale. Bains de bouche après les repas, brosse à dents très souple, dentifrice doux.	Les aliments épicés, trop chauds ou trop froids, les noix, le vinaigre, l'alcool.
Effets indésirables cutanés	A faire	A éviter
Allergies	Calmer les irritations et les démangeaisons locales Laver la peau avec un produit anti irritation et anti démangeaisons.	Le grattage qui peut entraîner une surinfection. Le contact avec des produits irritants (caustiques, produits ménagers,...) Les vêtements synthétiques.
Eruptions cutanées acnéiformes	Nettoyer soigneusement la peau sans l'agresser. Des antibiotiques, antiparasitaires et antiseptiques peuvent	Les solutions alcooliques, les substances agressives pour la peau, le savon.

	être prescrits en applications cutanées, les cyclines par voie orale.	L'exposition au soleil
Syndrome mains-pieds	Surveillance accrue des pieds, pédicures et soins des pieds réguliers. Hydrater la peau dès le début des traitements avec de la crème, appliquer une crème kératolytique sur les callosités importantes. Porter des chaussures confortables et des chaussettes en coton. Privilégier les bains frais. Un dermocorticoïde peut être prescrit en cas de douleur.	La macération des pieds, une activité traumatisante pour les pieds, les chocs. Les produits lavant agressifs, les travaux manuels à répétition. L'exposition au soleil
Hyperkératose	Soins kératolytiques pour éliminer les callosités, soins hydratants et émollients. Changer de paire de chaussure d'un jour à l'autre pour changer les appuis.	L'exposition au soleil
Xérose	Utiliser des produits lavant enrichis en substances hydratantes adaptées aux peaux atopiques. Hydrater et nourrir la peau, préférer les produits ayant une liste de composants réduite, sans conservateurs, sans parfum, sans alcool qui minimisent le risque de réaction.	Les vêtements synthétiques. Les parfums, lotions pour le corps contenant de l'alcool
Photosensibilisation	Protéger sa peau du soleil : crème protectrice indice 50, chapeau/casquette, vêtements légers et couvrants, lunettes de soleil.	L'exposition solaire sans protection.
Radiodermites	Hydrater la peau, apaiser et diminuer la sensation de brûlure. Utiliser des pansements type hydrogels pour soulager la peau et optimiser la cicatrisation en milieu humide.	Appliquer des produits cosmétiques susceptibles d'être irritants ou mal tolérés sur une peau lésée.
Effets indésirables hématoLOGIQUES	A faire	A éviter
Anémie	Surveillance régulière via des analyses biologiques.	
Neutropénie	Elévation de la température	
Leucopénie		Prendre soin de chaque plaie, soigner toute pathologie bénigne

Neutropénie	>38°C ou frissons → médecin	occasionnelle.		
Leucopénie		Utiliser des pansements hémostatiques en cas de saignements		Les activités sportives intenses ou tout autre activité traumatisante à risque de provoquer des hématomes importants et des hémorragies.
Thrombopénie				A éviter
Effets indésirables biologiques		A faire		
Atteinte hépatique	Surveiller les analyses biologiques régulièrement			Les médicaments qui pourraient aggraver une atteinte hépatique ou rénale.
Atteinte rénale				A éviter
Effets indésirables Cardio-pulmonaires		A faire		
Dyspnée		Prendre en charge au plus tôt chaque symptôme.		Les infections bronchiques
Toux				
Oedèmes		Faire une activité physique légère, type marche à pied. Masser les jambes des chevilles vers les cuisses. Surélever le lit de 5 à 10 cm de façon à favoriser le retour veineux pendant la nuit.		
Hypertension artérielle		Contrôler la tension régulièrement. Adapter son alimentation.		Une alimentation salée
Toxicité cardiaque		Surveillance régulière de la fonction cardiaque		Les médicaments pouvant allonger l'intervalle QT
Effets indésirables hormonaux		A faire		A éviter
Mastodynie		Porter les vêtements amples. Masser éventuellement la poitrine.		
Gynécomastie		Porter des vêtements respirant, qui ne gardent pas l'humidité de la transpiration et qui séchent vite. Les médicaments à base de β -alanine peuvent être utilisés (Non Remboursés)		Les vêtements synthétiques et couvrants, les « sur épaisseurs » (multiplier les épaisseurs de vêtements)
Bouffées de chaleur				

Dysfonction érectile	En parler avec un médecin pour proposer des solutions médicamenteuses ou physiques.	
Effets indésirables Neuro-sensitifs	A faire	A éviter
Neuropathies	Surveiller les effets, une modification ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés.	Eviter le contact avec les matériaux métalliques ou en verre.
Paresthésie		
Troubles sensitifs		
Effets indésirables sur les ongles et les cheveux	A faire	A éviter
Alopécie	Porter des accessoires (bandanas, foulards...), une perruque. Porter un casque réfrigérant pendant l'administration des traitements IV.	
Toxicité unguénales	Mettre du vernis à ongle foncé pour éviter les effets indésirables des radiothérapies, soins à la silice.	Le contact avec des agents détergents et corrosifs.
Périorionxis	Désinfecter les zones concernées 2 fois/jour avec un antiseptique (Dakin®), appliquer un corticoïde local que s'il n'y a pas d'infection.	Les chaussures fermées en matière synthétique favorisant la transpiration. Les activités favorisant les infections (piscine par exemple). Les solutions colorées (Eosine®)
Modification des cheveux et des cils	Des soins doux pour les cheveux et le cuir chevelu. Couper les cils trop longs. Rassurer sur la réversibilité des effets.	Les traitements agressifs (coloration par exemple)
Effets indésirables Musculo-squelettiques	A faire	A éviter
Asthénie	Identifier la source : effets des médicaments, douleur, dépression, dénutrition... Plusieurs petites siestes par jour.	Les longues journées sans repos, les nuits difficiles sans récupérer le lendemain.
Crampes musculaires, myalgies	Conservé une activité sportive légère. Bouger régulièrement pour éviter d'engourdir les muscles. Boire suffisamment pour éviter les crampes.	Les positions assises trop longues.

Effets indésirables sur les organes reproducteurs	A faire	A éviter
Stérilité	<p>Que ce soit pour l'homme ou la femme, dans les deux cas il est primordial d'en parler dès le début d'un traitement anticancéreux avec l'oncologue si un désir d'enfant se fait ressentir au sein d'un couple. Cela permettra d'être orienté vers un spécialiste qui sera en mesure d'évaluer les chances de fertilité et de proposer des solutions adéquates. Garder à l'esprit que souvent, à l'arrêt des traitements, les gamètes sont produits à nouveau.</p>	<p>Le silence et la peur d'aborder le sujet. Se dire qu'il n'y a pas de solution et que c'est irréversible.</p>
Reprotoxicité	<p>Mettre en place une méthode de contraception efficace. Pour certains anticancéreux on parle de protocole de « prévention grossesse » et deux méthodes contraceptives doivent être utilisées (une très efficace + une barrière)</p>	<p>De penser que les rapports non protégés pendant un traitement anticancéreux sont sans risque. En effet, certains anticancéreux sont retrouvés dans le sperme.</p>

Tableau 30: Conseils associés dans la prise en charge des effets indésirables.

5.3 Les outils proposés pour faciliter la prise en charge des patients cancéreux à l'officine

Deux types de documents ont été réalisés pour retranscrire de façon simple et concise les informations utiles au pharmacien mais aussi au patient. Ainsi le tableau 31 peut constituer un support pour mettre en place un suivi adapté aux traitements reçus par le patient. Ce type de document est très utile au pharmacien mais il doit être régulièrement mis à jour pour qu'il adapte ses conseils lors de chaque entretien avec le patient. Le tableau 32 est destiné à être remis aux patients. Il concerne plus spécifiquement les personnes traitées par des anticancéreux disponibles à l'officine et administrés par voie orale. Ce tableau doit les aider à bien prendre leur traitement et à répondre aux questions inhérentes à leur prise.

Fiche de suivi des patients traités par médicaments anticancéreux

Identification	Mr/ Mme/enfant	Prénom :	Age :	
	Nom :	Poids :		
	Taille :			
Service/prescripteur à contacter :	Adresse :			
	N° de téléphone :			
	Fax :			
	Adresse mail :			
Protocole chimiothérapie	Produits	Schéma d'administration	Principaux effets indésirables	Informations importantes pour la surveillance
Radiothérapie	Oui		Non	
Prémédication	Antihistaminiques	Corticoïdes	Antalgiques	Autres

Surveillance particulière	Biologique		Prophylaxie		Médicaments à éviter
Traitement à associer à l'anticancéreux	Corticoïdes	Acide folique	Calcium, vitamine D3	Anti androgène	
Autres traitements suivis	Pathologies chroniques		Compléments alimentaires	Automédication/Phyto/Aromathérapie	
Effets indésirables	Ressentis		Conseils proposés		

Tableau 31: Fiche de suivi des patients traités par médicaments anticancéreux.

Observance des médicaments anticancéreux délivrés à l'officine

Médicaments	Nom commercial	DCI
Indication		
Protocole	Nom :	
	Tous les jours	Cycles de semaines
		Autres
Durée de l'arrêt du traitement après le cycle		
Posologie	Nombre de comprimés/j	
		Nombre de prises/j
Moments de prise	Matin	Midi
		Après-midi
		Soir
Comment prendre le traitement ?	Avec quels aliments	
	Avec quelles boissons	
Peut-on écraser, dissoudre ou couper les comprimés ?		
Que faire en cas d'oubli ?		
Que faire en cas d'effets indésirables ?	Habituels/connus	Inhabituels/plus forts

Tableau 32: Observance des médicaments anticancéreux délivrés à l'officine.

Conclusion

Le travail de recherche et d'explication réalisé en première partie de cette thèse souligne la complexité de la cancérogénèse. Il était incontournable d'aborder ce sujet pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine du développement des cancers et cette connaissance de la cancérogénèse est une base pour entrevoir le développement des médicaments anticancéreux. Elle est aussi indispensable pour comprendre la physiopathologie du cancer et les mécanismes d'action des anticancéreux disponibles. Actuellement, les recherches sont axées sur le développement de médicaments destinés à cibler précisément des molécules impliquées dans la prolifération des cellules cancéreuses. Cependant, même si les thérapies ciblées sont capables d'épargner les cellules saines elles ne sont pour autant pas dénuées d'effets indésirables et ceux-ci restent très importants et particulièrement difficiles à supporter. Or, un des enjeux du traitement du cancer est d'essayer de maîtriser au mieux ces effets indésirables pour garantir l'observance et la poursuite du traitement anticancéreux qui vont dans le sens de l'efficacité et de la réussite du traitement.

Sur ces derniers aspects le pharmacien d'officine est en mesure de proposer des solutions et de donner des conseils, cependant cela lui demande d'acquérir de nouvelles compétences et de s'investir dans cette démarche pour savoir accompagner les patients cancéreux durant leur maladie.

Le but de cette thèse a été de présenter des outils pour faciliter la prise en charge des patients cancéreux à l'officine mais il est primordial de rappeler l'importance de connaître les bases de cette maladie pour comprendre les traitements proposés aux patients et leurs effets indésirables. Les outils proposés ne sont pas exhaustifs, ils mériteront certainement d'être repris, modifiés et actualisés mais l'objectif est de disposer d'une base de documents utiles au pharmacien et au patient.

Bibliographie

1. Epidémiologie des cancers [Internet]. Institut national du cancer. [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/soins/les-chiffres-du-cancer-en-france/epidemiologie-des-cancers>
2. Société canadienne du cancer. Développement de la cellule cancéreuse [Internet]. Société canadienne du cancer. [cited 2013 Aug 20]. Available from: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/cancer-cell-development/?region=on>
3. Ségala G. Cancer: les mécanismes biologiques-01/03/2012. Futura Sciences.
4. Favre G. Histoire naturelle des cancers. Cours magistral presented at; 2011 2012.
5. Quail D, Joyce J. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. 2013 Nov;
6. Robert J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée : les mécanismes de l'oncogénèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. Bull Cancer. 2006 Avril;Hors série.
7. Nelson S. Comparative methylation hybridization. 2008 [cited 2014 Sep 7]; Available from: nature.com
8. Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000 Jan 7;100.
9. Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011 Mar 4;
10. Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. Bull Cancer. 2006;
11. Gire V. La sénescence Une barrière télomérique à l'immortalité ou une réponse cellulaire aux stress physiologiques? M/S. 2005 Mai;21(5).
12. Feige J. L'angiogénèse tumorale: progrès récents et défis persistants. Bull Cancer. 2010 Nov;97(11).
13. Poupon M-F. Biologie des métastases des cancers. Bull Cancer. 2006 Avril;Hors série.
14. Weinberg R., Valastyan S. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. Cell. 2011 Oct 14;147.
15. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. Cancer cell. 2012 Mar 20;(21).
16. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thomson CB. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. Science. 2009 May 22;
17. La ligue contre le cancer. Les traitements du cancer. 2009.
18. Haute Autorité de Santé. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). 2013.
19. Fondation contre le cancer. Traitements du cancer [Internet]. [cited 2013 Sep 4]. Available from: <http://www.cancer.be/traitements-du-cancer>

20. Institut national du cancer, Société française de pathologie. Compte rendu-fiche standardisé en pathologie cancérologique : Micro et macrobiopsies mammaires. 2007.
21. Institut national du cancer. CRFS d'anatomie pathologique [Internet]. Institut national du cancer. [cited 2013 Sep 5]. Available from: http://www.e-cancer.fr/component/docman/cat_view/2232-e-cancer-soins/2126-e-cancer-soins--dcc/2127-e-cancer-soins--dcc--crfs-danatomie-pathologique
22. Institut national du cancer. Les types de chirurgie et leurs buts [Internet]. Institut national du cancer. 2009 [cited 2013 Sep 16]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chirurgie/types-et-objectifs>
23. E. Hindié, et al. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein : quelques considérations récentes. Bull Cancer. 2009 Juin;96(6).
24. Biopsie du ganglion sentinelle [Internet]. Fonds anticancer. [cited 2014 Oct 20]. Available from: <http://www.anticancerfund.org/fr/therapies/biopsie-du-ganglion-sentinelle>
25. INCa. Les traitements du cancer du côlon. Institut national du cancer; 2010.
26. Gérard J. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. 2010 Juillet;97(7).
27. INCa, Société française de radiothérapie oncologique. Les rayonnements en radiothérapie.
28. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Les principes de la radiothérapie.
29. Bachaud J., Massabeau C, Institut Claudius Regaud. Perspectives de la radiothérapie externe. 2009.
30. La radiothérapie avec modulation d'intensité [Internet]. Service d'oncologie-Radiothérapie Hôpital Tenon. [cited 2014 Oct 21]. Available from: <http://radiotherapie-tenon.aphp.fr/les-techniques-de-traitement/la-radiotherapie-avec-modulation-dintensite/>
31. Dyn'R: inventeur du système SDX [Internet]. Dyn'R Matériel médical. [cited 2013 Oct 30]. Available from: <http://www.dynr.com/presentation.php?cat=2>
32. Varian. Real-time Position Management (RPM) System [Internet]. Varian medical systems. [cited 2013 Oct 30]. Available from: http://www.varian.com/us/oncology/radiation_oncology/clinac/rpm_respiratory_gating.html
33. Centre régional de radiochirurgie stéréotaxique, CHU Toulouse. Radiochirurgie stéréotaxique.
34. Le traitement par radiothérapie [Internet]. Association pour la recherche sur les tumeurs cérébrales. [cited 2014 Oct 21]. Available from: <http://www.artc.asso.fr/la-recherche-et-l-information-medicale/les-traitements/le-traitement-par-radiotherapie>
35. Institut national du cancer. La curiethérapie [Internet]. Institut national du cancer. 2009 [cited 2013 Nov 10]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/radiotherapie/curietherapie>
36. Balosso J, Pommier P. L'hadronthérapie : les ions carbone. Bull Cancer. 2010 Juillet;97(7).

37. HAS. Hadronthérapie par ions carbone. 2010 Février.
38. Mazal A, Ferrand R. La protonthérapie : bases, indications et nouvelles technologies. Bull Cancer. 2010 Juillet;97(7).
39. Garin E. Interactions des rayonnements ionisants (RI) avec la matière. Ppt presented at;
40. UE BTC. Médicaments anti cancéreux. Power point presented at; 2012; Institut Claudius Regaud.
41. Chatelut E. Pharmacologie des médicaments anticancéreux. Cours magistral presented at; 2011 année /2012.
42. Oncomip. Thésaurus de chimiothérapie cancers digestifs. 2011.
43. El Hage F, Chouaib S. Réponse immune et cancer. Bull Cancer. 2008;
44. Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Thériaque [Internet]. Thériaque. [cited 2013 Nov 13]. Available from: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
45. Bauvet F, Awada A, Gil T, Hendlisz A. Conséquences thérapeutiques des progrès de la biologie moléculaire en oncologie. Bull Cancer. 2009 Jan;96(1).
46. Lajoie-Mazenc I. Cible cellulaire des médicaments anticancéreux.
47. Fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux [Internet]. La santé en limousin. [cited 2014 Oct 25]. Available from: <http://www.sante-limousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/rohlim/fiches-conseils-medicaments>
48. ARS Centre, OMÉDIT. Aide au bon usage des anticancéreux oraux.
49. Pourquoiier P. Agents alkylants. Bull Cancer. 2011 Nov;98(11).
50. Vital Durand D, Le Jeune C. Guides pratique des médicaments. Dorosz 2013.
51. Chatelut E. Pharmacologie des dérivés du platine : différences entre les trois composés et les facteurs de variabilité entre patients. Bull Cancer. 2011 Nov;98(11).
52. Hurley L. DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. Nature. 2002 Mar;
53. Lansiaux A, Pourquoiier P. Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse aux inhibiteurs de topo-isomérase II. Bull Cancer. 2011 Nov;98(11).
54. Pourquoiier P, Lansiaux A. Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse aux inhibiteurs de topo-isomérase I. Bull Cancer. 2011 Nov;98(11).
55. Le gène, de l'ADN aux protéines [Internet]. Futura Sciences. [cited 2014 Oct 22]. Available from: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/genetique-gene-adn-proteines-1130/page/4/>
56. Lansiaux A. Les antimétabolites. Bull Cancer. 2011 Nov;98(11).
57. Dumontet C. Les agents antitubulines. Bull Cancer. 2011 Nov;98(11).

58. Bouvier E. Conception, synthèse et évaluations biologiques de prodrogues du paclitaxel et du docetaxel activées par voie enzymatique dans le cadre des stratégies de chimiothérapie anticancéreuse ADEPT et PMT. 2003.
59. Le moniteur des pharmaciens: Le cancer de la prostate. 2013 Sep 7;(cahier 2 du n° 2997).
60. De Cremoux P. Hormonothérapie des cancers du sein. Bull Cancer. 2011 Nov;98(11).
61. Une technologie de référence: les anticorps monoclonaux [Internet]. innate pharma. [cited 2014 Oct 23]. Available from: <http://innate-pharma.com/fr/science-et-technologie/technologie-referance-anticorps-monoclonaux>
62. Journal international de médecine. [cited 2014 Oct 23]. Available from: http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.jim.fr%2Fdocs%2F00%2F01%2F7C%2F60%2Fmedia_figure1.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.jim.fr%2Fmedecin%2Ffmc%2Fmise_au_point%2Fdocs%2Fanticorps_monoclonaux_en_therapeutique_97376%2Fdocument_mise_point.phtml&h=447&w=300&tbnid=e6GBDzs_wpkCCM%3A&zoom=1&docid=rQqwflkXwhhXeM&ei=ArRYVOWzOMH9aLSfgng&tbn=isch&client=safari&iact=rc&uact=3&dur=1615&page=1&start=0&ndsp=21&ved=0CFMQrQMwEQ
63. Interpharma. Anticorps monoclonaux: attaque des anticorps contre le cancer [Internet]. Centre didactique biotech; [cited 2014 Jul 4]. Available from: <http://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3066-1-anticorps-monoclonaux-attaque-des-anticorps-contre-le-cancer>
64. Robert J. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Bull Cancer. 2011 Nov;98(11).
65. Oudard S, Elaidi R, Tartour E, Cuenod CA, Mejean A, Ayllon J, et al. Inhibiteurs de l'angiogenèse : revues de l'apport thérapeutique du sorafenib, du sunitinib et du bevacizumab dans le cancer du rein métastatique. Bull Cancer. 2010 Avril;97(Supplément 2).
66. Balsat M, Cornillon J. Inhibiteurs de mTOR : de l'explication biologique à l'application thérapeutique en hématologie. Bull Cancer. 2011 Août;98(8).
67. Hochstrasser M. Origin and function of ubiquitin-like proteins. Nature. 2009 Mar 26;
68. Pasquier F, Moreau A-S, Tricot S, Wemeau M, Facon T, Leleu X. Place actuelle des inhibiteurs du protéasome dans le traitement du myélome multiple. Hématologie. 2006 Jan;12(1).
69. Albanell J, Adams J. Bortezomib, a proteasome inhibitor, in cancer therapy: From concept to clinic.
70. Santucci R, El Aatmani A, Lescoute Aurélie, Levêque D, Serra S, Bergerat J-P, et al. Fréquence des effets indésirables graves imputables à un potentiel défaut d'éducation thérapeutique chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse. Bull Cancer. 2011 Février;98(2).

TITLE : Care of cancer patients in the pharmacy

ABSTRACT :

Cancer develops following a very specific process named cancerogenesis. Due to the complexity of the process mechanisms, cancer is a pathology hard to treat, which requires the intervention of several health experts. Cancer treatments are often very gruelling for the patient and one of the stakes for the pharmacist is to help him to endure better his treatments. Thus, the different sights of cancer will be developed in this report, starting by a description of cancerogenesis, running through a presentation of cancer treatments and ending with the practice part of this work that aims to promote the role of the pharmacist in the care of cancer patients in the pharmacy.

AUTEUR : HONTAAS Agathe

TITRE : **Prise en charge des patients cancéreux à l'officine**

DIRECTEUR DE THESE : LAJOIE-MAZENC /JONCQUEZ Isabelle

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Jeudi 27 Novembre 2014 à la Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse

RESUME EN FRANÇAIS :

Le cancer se développe suivant un processus bien particulier appelé cancérogenèse. La complexité des mécanismes qui régissent ce processus en fait une pathologie difficile à traiter qui nécessite l'intervention de différents professionnels de santé. Les traitements du cancer sont souvent très éprouvants pour le patient et l'un des enjeux pour le pharmacien d'officine est de l'aider à mieux supporter ces traitements. Ainsi, seront développés dans cette thèse les différents aspects du cancer en commençant par une description de la cancérogenèse, en passant par une présentation des traitements du cancer et pour finir sur la partie « pratique » de ce travail qui vise à promouvoir le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients cancéreux à l'officine.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page

MOTS-CLES : Oncogenèse – Anticancéreux oraux – Officine – Effets indésirables

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques,

35 chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE Cedex 09