
UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE PHARMACIE

N° 049

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR
EN PHARMACIE
PAR ALIX BARON**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Novembre 2016

**Etude observationnelle du risque d'interactions
médicamenteuses de la chimiothérapie orale,
chez des patients suivis au Centre Catherine de
Sienne**

Président du jury : Mme le docteur Sylvie Piessard

Directeur de thèse : Mme le docteur Christine Bobin-Dubigeon

Membres du jury : M. le docteur Nicolas Cormier

M. le docteur Claude El Kouri

TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
TABLES DES ILLUSTRATIONS.....	7
INTRODUCTION	8
PARTIE 1 : PRESENTATION DE LA CHIMIOTHERAPIE ORALE	11
1.1 LE CANCER : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE	12
1.1.1 LA CHIMIOTHERAPIE ORALE EN HAUSSE	12
1.1.2 UNE MAUVAISE OBSERVANCE	14
1.2 LES MOLECULES ANTICANCEREUSES ADMINISTREES PAR VOIE ORALE	20
1.2.1 L'HORMONOTHERAPIE	20
1.2.2 LA THERAPIE CIBLEE	25
1.3 LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES THERAPIES ORALES	30
1.2.3 LES INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES	31
1.2.4 LES INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES	31
1.2.5 LES INTERACTIONS AVEC LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES (CAM)	37
PARTIE 2 : EVALUATION DU RISQUE D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CHEZ DES PATIENTS SOUS CHIMIOTHERAPIE ORALE, SUIVIS AU CENTRE CATHERINE DE SIENNE.....	42
2.1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE	43
2.1.1 RISQUE IMPORTANT D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	43
2.1.2 OBJECTIF DE L'ETUDE	47
2.2 MODALITE DE SELECTION DES PATIENTS.....	47
2.2.1 METHODE D'INCLUSION	47
2.2.2 CRITERES D'EXCLUSION	48
2.3 METHODES D'INTERVENTION	49
2.3.1 TRAVAIL PREPARATOIRE.....	49
2.3.3 CODAGE DES DONNEES	50

2.3.4	TRAITEMENT DES DONNEES.....	51
PARTIE 3 : LES RESULTATS DE L'ETUDE		52
3.1	PROFIL DES PATIENTS	53
3.1.1	TYPE DE CANCER ET TRAITEMENT ANTICANCEREUX	53
3.1.2	LES COMORBIDITES	57
3.1.3	LES TRAITEMENTS CONCOMITANTS.....	59
3.2	LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	61
3.2.1	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PARMIS LES CO-PRESCRIPTIONS	61
3.2.2	INTERACTIONS AVEC LA CHIMIOTHERAPIE ORALE	61
DISCUSSION :.....		64
CONCLUSION		67
LES ANNEXES		68
BIBLIOGRAPHIE.....		79

REMERCIEMENTS

A l'issue de mon stage de 5^{ème} année de pharmacie au sein du Centre Catherine de Sienne, j'ai souhaité approfondir mes connaissances sur la chimiothérapie orale ; il m'a ainsi été proposé de soutenir une recherche sur les interactions médicamenteuses de cette thérapeutique.

Cette étude n'aura pas pu aboutir sans le soutien de certaines personnes, c'est pourquoi je tiens à remercier tout particulièrement le Dr Nicolas Cormier qui m'a accueillie durant mon stage Hospitalo-Universitaire; il m'a guidée tout au long de la rédaction de cette thèse avec autant de passion que de disponibilité.

Merci également au Dr Claude El Kouri d'avoir accepté que je participe à cette étude et de m'avoir laissé contacter ses patients. J'ai une pensée toute particulière pour Béatrice Sénard qui a su me consacrer du temps pour l'organisation des entretiens avec les patients.

Je remercie Mme Piessard de me faire l'honneur de présider ce jury.

Merci à Mme Bobin d'avoir accepté de juger mon travail.

Un grand merci à mes maitres de stage qui m'ont tant appris et soutenu durant mes années d'études : Mme Monnier, Mme Moreau, et leurs équipes respectives. Je garde un très bon souvenir de chacun de mes passages au sein de vos officines.

Je remercie enfin mes parents, mes grands-parents, mes soeurs, mon frère et mon beau-frère, de m'avoir toujours soutenue et encouragée avec beaucoup de tendresse.

Merci à Grégoire pour ses talents informatiques qui m'ont été précieux tout au long de la rédaction de cette thèse.

LISTE DES ABREVIATIONS

INVS : Institut de Veille Sanitaire
DCC : Dossier Communicant de Cancérologie
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
PPS : Programme Personnalisé de Soins
HAS : Haute Autorité de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
VO : Voie Orale
IV : Voie Intraveineuse
HTA : Hypertension Artérielle
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ARS : Agence Régionale de Santé
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoire
SERM : modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogène
ER+ : Récepteur aux oestrogènes positif
PR+ : Récepteur à la progestérone positif
DMO : Densitométrie osseuse
TKI : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
RTK : Récepteur Tyrosine Kinase
EGF : Epidermal Growth Factor
PDGF : Platelet Derived Growth Factor
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
HGF : Hepatocyte Growth Factor
TRK : Hepatocyte Growth Factor
NGF : Neuron Growth Factor
PI3K : phosphoinositide 3-kinase
mTOR : mammalian target of rapamycin
AnSm : Agence Nationale de la Santé du Médicament

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

AVK : Anti-Vitamine K

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AUC : Aire Sous Courbe

P-Gp : Glycoprotéine-P

P-Gp ind : Inducteur de la Glycoprotéine-P

P-Gp inh : Inhibiteur de la Glycoprotéine-P

CAM : Médecines Alternatives et Complémentaires

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

PMF : Prescription Médicale Facultative

OTC : Over The Counter

SIH : Système d'information Hospitalier

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux :

Tableau I : Les différentes classes de thérapies ciblées et voies d'administration	13
Tableau II : Effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale.....	15
Tableau III : Taux d'observance des patientes sous hormonothérapie.....	17
Tableau IV : Taux d'observance des patientes sous capécitabine en monothérapie ou en association avec le lapatinib.....	18
Tableau V : Taux d'observance chez les patientes sous sunitinib	19
Tableau VI : Prise de la chimiothérapie orale en fonction du bol alimentaire.....	32
Tableau VII : Effets des anti-acides sur l'absorption des inhibiteurs de tyrosine kinase	33
Tableau VIII : Anticancéreux oraux substrats, inducteurs et inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450.....	35
Tableau IX : observation de l'utilisation des CAM en chimiothérapie orale	37
Tableau X : interactions de la chimiothérapie et de la phytothérapie.....	38
Tableau XI : les interactions du pamplemousse avec la chimiothérapie orale	39
Tableau XII : représentation de l'automédication.....	44
Tableau XIII : localisation des cancers en fonction de l'âge et du sexe des patients	53
Tableau XIV : Les différents traitements du cancer rénal pris par les patients	54
Tableau XV : Les différents traitements du cancer de l'appareil bronchique pris par les patients	55
Tableau XVI : Les différents traitements du cancer digestif pris par les patients.....	55
Tableau XVII : Les différents traitements du cancer du sein pris par les patientes	56
Tableau XVIII : Nombre de comorbidité par patient, en fonction de l'âge	57
Tableau XIX : Types de pathologies associées selon le sexe et l'âge du patient.....	58
Tableau XX : Traitements chroniques pris par les patients, en fonction de l'âge	60
Tableau XXI : Les niveaux d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de tyrosine kinase...	62

Liste des figures :

Figure 1 : Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments.....	16
Figure 2: mise en oeuvre de l'éducation thérapeutique	19
Figure 3 : structure de l'Oestradiol et du Tamoxifène	21
Figure 4 : les deux voies de l'hormonothérapie	21
Figure 5: étude ATLAS : comparaison du risque de rechute et de la mortalité chez des patientes sous Tamoxifène 5 ans versus 10 ans.....	22
Figure 6 : transformation des androgènes en oestrogènes	23
Figure 7 : structure des récepteurs à activité tyrosine kinase	26
Figure 8 : Activation des récepteurs tyrosine kinase	27
Figure 9 : Schéma général des voies de signalisation RAS/MAPK et PI3K/AKT.....	30
Figure 10 : Classement des secteurs de l'automédication en 2015 VS 2014 (M€)	45
Figure 11 : Classement des secteurs des compléments alimentaires en 2015 VS 2014 (M€)	46
Figure 12 : Représentation des médicaments les plus prescrits.....	59

INTRODUCTION

Selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), le nombre de nouveaux cas de cancers en France métropolitaine est estimé à 386 442 en 2015.

Au cours de ces trente dernières années, les chiffres d'incidence ont doublés, s'expliquant en partie par l'essor démographique et le vieillissement de la population.

En revanche, la morbidité tend à diminuer : plus d'une personne sur deux guérit après un diagnostic de cancer mais ce chiffre diffère selon la localisation de celui-ci. Cette diminution est principalement due à un accès plus précoce au diagnostic, mais également aux progrès de la prise en charge thérapeutique, notamment avec le développement de la chimiothérapie par voie orale : les thérapies ciblées ainsi que l'utilisation plus ancienne de l'hormonothérapie dans le cas des cancers hormono-dépendants.

Ce nouveau mode d'administration en cancérologie est un véritable enjeu pour notre système de santé, devant mettre au point des organisations afin de mieux coordonner et sécuriser la prise en charge des patients.

La chimiothérapie par voie orale offre de nombreux avantages en termes de confort, et de qualité de vie pour le patient ; ce dernier devient acteur de son propre traitement. Ce nouveau mode d'administration, généralement mieux tolérée que la voie intraveineuse, peut néanmoins être à l'origine d'effets indésirables, notamment au niveau digestif et cutané. Ces effets peuvent avoir des conséquences néfastes sur l'observance du patient pour son traitement.

Les molécules de thérapies ciblées sont principalement métabolisées par les iso-enzymes du cytochrome p450 et leur absorption fait intervenir des transporteurs telle que la Glycoprotéine-p. Ces deux mécanismes sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

Face à ces évolutions, le Plan Cancer 2014-2019 insiste sur la nécessité d'améliorer la coordination et les échanges d'informations entre tous les professionnels de santé : oncologues, médecins traitants, infirmières et pharmaciens, pour une prise en charge pluridisciplinaire. Dans cet objectif, un dossier communicant de cancérologie (DCC) a été mis en place depuis 2015 dans 7 régions : l'Alsace, l'Aquitaine, la Lorraine, les Pays-de-la-Loire, la

Picardie et les régions Rhône-Alpes et Midi-Pyrénées. Le Plan Cancer 2014-2019 réaffirme l'importance du DCC et œuvre à sa généralisation (objectif 2).

Le dossier communicant de cancérologie doit permettre aux professionnels de santé :

- d'échanger des données médicales telles que les fiches de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), les comptes rendus opératoires, les comptes rendus anatomopathologiques via la télé-imagerie, les téléconférences, visioconférences...
- de gérer les outils et les services nécessaires à l'activité de cancérologie : annuaires des RCP, gestion informatisée des RCP, élaboration du programme personnalisé de soins (PPS), accès aux recommandations de pratique clinique et aux registres des essais cliniques...

Le Plan Cancer 2014-2019 a entre autre pour objectif de veiller à la qualité et à la sécurité de la prise en charge des patients atteints d'un cancer, notamment par l'élaboration de recommandations pour le suivi et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale.

Le développement de programmes d'éducation thérapeutique du patient est également un élément clé de ce Plan Cancer, afin de permettre à chacun d'être acteur de sa prise en charge.

Ainsi, la réalisation de cette étude a pour objectif d'évaluer l'incidence des interactions médicamenteuses chez les patients atteints d'un cancer et traités par chimiothérapie orale.

Une première partie détaillera la chimiothérapie orale avec ses mécanismes d'action et effets secondaires, ainsi que les différents niveaux d'interactions médicamenteuses possibles.

La seconde partie présentera les modalités de réalisation de l'analyse.

Avant de conclure, les résultats de l'étude seront présentés et discutés.

**PARTIE 1 : PRESENTATION
DE LA CHIMIOOTHERAPIE
ORALE**

1.1 LE CANCER : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE

1.1.1 LA CHIMIOTHERAPIE ORALE EN HAUSSE

Entre 1980 et 2012 le nombre de nouveau cas de cancer en France avait augmenté de +109% (+ 107,6 % chez l'homme et + 111,4 % chez la femme) [1].

En 2015, le nombre de nouveaux diagnostics est estimé à 386 442, avec respectivement 210 882 chez l'homme et 173 650 chez la femme [2].

Chez l'homme, cette augmentation se décompose ainsi [2] : 30,8 % sont attribués à l'accroissement de la population, 33,7 % à son vieillissement et 43,3 % à l'augmentation du risque lui-même. Chez la femme, ces chiffres sont respectivement de 33,8 %, 22,5 % et 55,1 %.

Parallèlement, sur cette même période et selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le nombre de décès par cancer a augmenté de + 11 % chez l'homme et de + 20,3 % chez la femme. En revanche, le taux de mortalité standardisé à la population mondiale, a, pour sa part, diminué en moyenne de -1,5 % par an chez les hommes et de - 1,0 % chez les femmes [2].

L'analyse des tendances, sur la période 1980-2012, montre une diminution d'incidence des cancers de mauvais pronostic et l'augmentation d'incidence des cancers de meilleur pronostic. Cette augmentation est liée, en partie, aux diagnostics plus précoces [1].

Cependant, depuis 2005, l'incidence chez les femmes tend à se stabiliser, et celle des hommes à diminuer [2]. Ces variations sont dues aux récentes modifications de l'incidence des cancers de la prostate et du sein.

Depuis quelques années, les chimiothérapies par voie orale se sont fortement développées avec notamment les thérapies ciblées (cf 1.2.2). La voie orale était initialement proposée dans le cadre de chimiothérapies palliatives, puis s'est étendue aux chimiothérapies curatives.

En 2000, Le trastuzumab a été la première thérapie ciblée mise sur le marché, dans le traitement du cancer du sein métastatiques HER2 positifs. Les thérapies ciblées se sont fortement développées ces dernières années puisque 28 thérapies sur les 43 autorisées, l'ont été entre 2012 et 2015 (Tableau 1) [3].

Tableau I : Les différentes classes de thérapies ciblées et voies d'administration, extrait de [3]

Inhibiteurs de tyrosine kinase		anticorps monoclonaux	
princeps	année d'AMM	princeps	année d'AMM
imatinib	2001	trastuzumab	2000
erlotinib	2005	cétuximab	2004
sorafenib	2006	bévacizumab	2005
sunitinib	2006	panitumumab	2007
dasatinib	2006	afilibicept	2013
nilotinib	2007	trastuzumab emtansine	2013
temsirolimus	2007	pertuzumab	2013
lapatinib	2008	ramucirumab	2014
éverolimus	2009		
géfitinib	2009		
pazopanib	2010		
vandetanib	2012		
vemurafenib	2012		
axitinib	2012		
crizotinib	2012		
ruxolitinib	2012		
bosutinib	2013		
ponatinib	2013		
afatinib	2013		
régorafenib	2013		
dabrafenib	2013		
vismodegib	2013		
nintedanib	2014		
olaparib	2014		
ibrutinib	2014		
idelalisib	2014		
trametinib	2014		
cabozantinib	2014		
cobimetinib	2015		
ceritinib	2015		
sonidegib	2015		
lenvatinib	2015		
osimertinib	2015		
palbociclib	2015		

Légende : Voie orale
Voie IV



Les études montrent qu'à efficacité équivalente, les patients préfèrent la voie orale: 89% d'entre eux se positionnent en faveur de la voie orale pour des convenances personnelles (facilité, poursuite des activités professionnelles) ou pour éviter l'appréhension et les problèmes liés à l'accès veineux. Cependant, 70% de ces patients ne seraient pas prêts à sacrifier l'efficacité du traitement pour le confort de la voie orale [6].

1.1.2 UNE MAUVAISE OBSERVANCE

L'amélioration de la coordination ville/Hôpital (objectif du plan cancer 2014-2019) et l'essor de la chimiothérapie par voie orale ont renforcé le rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient atteint d'un cancer. 67% des patients déclarent rechercher un conseil auprès de leur pharmacien (effets secondaires, interactions) entre deux dispensations d'anticancéreux et 87% lui demandent spontanément un traitement complémentaire à leur chimiothérapie [7].

En effet, deux études [8,9] montrent qu'un certain nombre de patients utilise la médecine complémentaire afin de mieux supporter les effets secondaires de la chimiothérapie et pour renforcer leurs défenses immunitaires.

Les thérapies ciblées agissent spécifiquement sur une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement de la tumeur ou de son environnement. Ces médicaments génèrent à priori moins d'effets secondaires que les chimiothérapies classiques et ont moins d'effets délétères sur les cellules saines.

Cependant, des effets indésirables peuvent survenir (Tableau II), notamment des effets digestifs, hématologiques, ou cardiovasculaires.

Des atteintes dermatologiques sont fréquemment rapportées ; jusqu'à 90% des patients peuvent être concernés [7]. Celles-ci peuvent se manifester par des éruptions de type « acnéiformes », des xéroses, des érythèmes, de l'eczéma, un syndrome main-pied, des paronychies, des hémorragies sous-unguéales, des modifications du système pileux (dépigmentation, trichomégalie, hypertrichose) [7].

Tableau II : Effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale, d'après [10].

Fatigue	HTA	insuffisance cardiaque	risque thrombo-embolique	toxicité hématologique	hypothyroïdie	dyslipidémie		
Sutent® et Nexavar® (50%) Votrient® Afinitor®	Sutent®, Nexavar® Votrient®	Sutent® et Nexavar®: 34% d'évènements cardiaques, 18% symptomatiques (allongement QT pour le Sutent®). Votrient®: Insuffisance cardiaque de 0,6 à 3,8 %, le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.	Sutent® Nexavar® Votrient®	Anémie (>50%) Sutent® Nexavar® Afinitor® Leucopénie : Neutropénie (> 30%) : Sutent® Nexavar® Votrient® Afinitor® Lymphopénie (> 50%): Sutent® Thrombopénie : Sutent®, Nexavar® > 30%	Sutent® : 53 à 85% Nexavar® : 21% Votrient®	Afinitor : 26%		
toxicité dermatologique			Digestifs			Effets pulmonaires		
Folliculite : Iressa® Tarceva® Tyverb® (50 à 80% des patients)	Syndrome main-pied : Sutent® 15 à 20% Nexavar® 30 à 60% Votrient® Tyverb®	Xérose/eczéma : Iressa® Tarceva® Sutent® Nexavar® Votrient® Afinitor®	Fissures : Iressa®, Tarceva® Tyverb®	Vomissement >10%: Nexavar® Sutent® Nexavar® Votrient® Tyverb® Glivec®	Diarrhée 10 à 50% : Nexavar® Sutent® Votrient® Tyverb® Glivec®	Douleurs abdominales : >10% surtout en début de traitement Nexavar® Sutent® Votrient® Tyverb®	RGO et brûlures épigastriques : plus fréquent avec le Sutent® et le Nexavar®	Pneumopathie interstitielle : Tarceva® Iressa® Afinitor® Glivec®

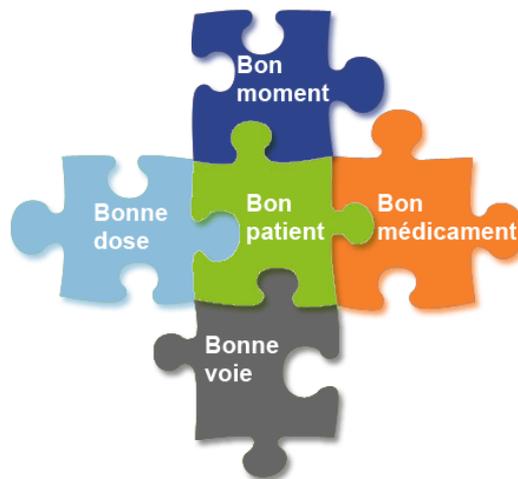
Tous ces symptômes peuvent devenir chroniques et avoir des conséquences sur l'adhésion du patient au traitement, et son bon déroulement, mais également sur sa qualité de vie.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a défini l'observance comme étant la concordance entre le comportement d'une personne et les recommandations d'un soignant. Il faut ainsi prendre en compte l'adhésion au traitement médicamenteux mais également le respect des règles hygiéno-diététiques et le suivi médical.

L'adhésion du patient au traitement, implique de le prendre au bon dosage et à la bonne fréquence. La dose prescrite ne doit ni être réduite (on parle alors d'hypo-adhérence) ni être augmentée (hyper-adhérence) volontairement par le patient.

En effet, la sécurisation de l'administration médicamenteuse repose sur la règle des 5 B (figure 1) : administrer le Bon médicament, au Bon moment, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, et au Bon patient.

Figure 1 : Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments, extrait de l'HAS



D'après un rapport de l'OMS en 2003, 50% des patients atteints d'une maladie chronique, et suivant un traitement au long cours, se comportent de façon adhérente [11].

Une majorité des traitements en cancérologie sont encore administrés par intraveineuse ; de ce fait peu d'étude ont été publiées sur l'observance des patients.

Noens et al. [11] se sont intéressés à l'observance chez certains patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC). L'étude a montré que sur 169 patients traités avec de

l'imatinib, 14% seulement prenaient leurs comprimés de façon absolument observante, tandis que 71% prenaient moins que la dose prescrite. Les 15% restant prenaient plus que la dose prescrite.

Une étude [6], a observé le taux d'adhésion au traitement de trois types de médicaments en oncologie. (Tableaux III, IV et V)

Au total 33 patients ont été inclus :

- 14 patients recevaient de la capécitabine en monothérapie
- 1 patiente avait de la capécitabine en association avec le lapatinib
- 15 patients étaient sous hormonothérapie avec du létrozole ou de l'anastrozole
- 3 patients étaient traité par un inhibiteur de tyrosine kinase ; le sunitinib

Au final, parmi les 33 patients, 7 sont sorti avant la fin de l'étude en raison de l'apparition d'effets secondaires trop importants, progression de la maladie, changement de molécule ou décès.

Tableau III : Taux d'observance des patientes sous hormonothérapie, d'après l'étude [6]

patiente	médicament	observance	jours de suivi
1	anastrozole	96,26%	174
2	anastrozole	99,26%	232
3	anastrozole	98,55%	172
4	létrozole	98,21%	112
5	anastrozole	99,40%	167
6	anastrozole	99,40%	167
7	anastrozole	99,18%	183
8	anastrozole	99,43%	174
9	anastrozole	89,31%	139
10	anastrozole	95,61%	171
13	létrozole	98,44%	160
14	anastrozole	94,89%	176
20	létrozole	99,21%	190
22	létrozole	97,79%	204
25	anastrozole	97,47%	178

Une très bonne observance est observée chez les patientes sous hormonothérapie. Mais dans cette étude, les patientes débutait leur traitement, relativement bien toléré, avec un schéma thérapeutique plus simple (une prise par jour).

En effet, une étude de Partridge et al. [12], portant sur 12000 femmes sous anastrozole adjuvant, montre un taux d'observance de 82 à 83% la première année du traitement. Ce taux a diminué au cours de la troisième année pour atteindre 62 à 79% d'adhésion.

Tableau IV : Taux d'observance des patientes sous capécitabine en monothérapie ou en association avec le lapatinib, d'après l'étude [6]

Patiente	médicament	observance	jours de suivi
11	capécitabine	40,99%	157
11	lapatinib	42,04%	157
12	capécitabine	75,00%	90
16	capécitabine	75,17%	196
17	capécitabine	56,60%	202
21	capécitabine	62,82%	68
23	capécitabine	30,66%	125
24	capécitabine	86,53%	160
26	capécitabine	95,65%	199
28	capécitabine 150	85,14%	14
28	capécitabine 500	85,71%	42
32	capécitabine	68,83%	147

Dans cette étude, on remarque que l'observance des patientes sous capécitabine seule, ou en association avec le lapatinib est faible.

L'observance prenait en compte l'horaire de prise en fonction du repas, c'est-à-dire matin et soir au moment du repas ou dans les 30 minutes qui suivent. Le schéma thérapeutique n'était pas toujours respecté : 14 jours de prise et 7 jours de repos. Le temps de pause pouvait aller de 6,5 à 9,5 jours.

L'observance lors de l'association avec le lapatinib est encore plus faible. Le schéma thérapeutique est complexe : 4 comprimés de capécitabine le matin au petit déjeuner, 5 comprimés de lapatinib 1h avant ou après le déjeuner, puis à nouveau 4 comprimés de capécitabine au dîner ou dans les 30 minutes qui suivent.

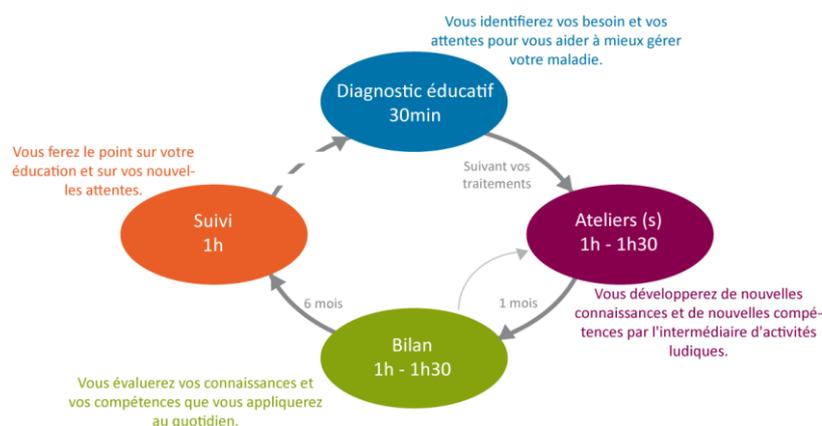
Tableau V : Taux d'observance chez les patientes sous sunitinib, d'après l'étude [6]

patiente	médicament	observance	jours de suivi
27	sunitinib	95,09%	162

L'observance des patientes sous sunitinib est élevée, mais encore une fois le suivi a été réalisé sur peu de temps.

Ainsi, les patients atteints de pathologies chroniques, tel que le cancer, rencontrent des problèmes d'inobservance, pouvant causer un échec thérapeutique. Les professionnels de santé ont pour rôle d'apporter aux patients la meilleure information et le meilleur conseil afin que ces derniers bénéficient d'une efficacité totale du traitement prescrit. Depuis quelques années, des séances d'éducation thérapeutique (Figure 2) ont été mise en place dans le cadre de pathologies chroniques.

Selon l'ARS, l'éducation thérapeutique a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour vivre au mieux avec leur pathologie. L'éducation thérapeutique fait partie intégrante du plan Cancer 2014-2019 (objectif 7), et comprend des activités d'apprentissage afin de comprendre sa maladie, son traitement ainsi que la gestion des effets indésirables.

Figure 2: mise en oeuvre de l'éducation thérapeutique, extrait du centre de lutte contre le cancer

Ainsi, cette définition s'appuie sur celles de l'OMS puis de l'HAS : la loi HPST précise que «l'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient» et qu'«elle a pour

objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie».

1.2 LES MOLECULES ANTICANCEREUSES ADMINISTREES PAR VOIE ORALE

1.2.1 L'HORMONOTHERAPIE

Certains cancers sont hormonodépendants ; c'est à dire que les hormones sexuelles ont une action cancérigène si les cellules de la tumeur présentent à leur surface une quantité anormale de récepteurs spécifiques [13]. Les cellules cancéreuses ont alors une hypersensibilité aux hormones. Lorsque l'hormone se fixe au récepteur, elle stimule la division cellulaire, ce qui favorise le développement d'une tumeur. L'hormonothérapie est un traitement qui consiste à empêcher l'action stimulante des hormones sur les cellules cancéreuses.

80% des cancers de la prostate sont hormonosensibles: la croissance de la tumeur est stimulée par une hormone sexuelle masculine, la testostérone, produite par les testicules. Pour le cancer du sein, 60 à 70 % sont hormonodépendants. Les cellules cancéreuses sont sensibles aux hormones sexuelles féminines : œstrogène et progestérone, secrétées par les ovaires.

On distingue deux types d'hormonothérapie :

- Les traitements non médicamenteux : ovariectomie ou radiothérapie qui consistent à stopper la production d'œstrogènes par les ovaires, dans le cancer du sein
- Les traitements médicamenteux, qui agissent sur toutes les cellules sensibles aux hormones

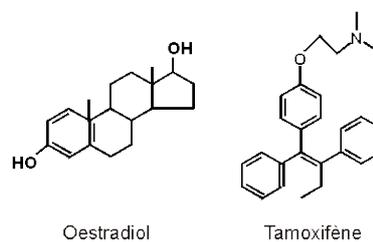
Pour le cancer de la prostate, l'hormonothérapie est possible si la cellule cancéreuse présente à sa surface des récepteurs aux androgènes. On administre soit directement un anti-androgène qui va bloquer la production de testostérone et empêcher son action. On peut également utiliser des analogues de LHRH, entraînant tout d'abord une augmentation, de courte durée, de la production de testostérone, puis une diminution qui bloque la croissance des cellules cancéreuses.

Les traitements médicamenteux du cancer du sein sont utilisés uniquement si les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone sont exprimés à la surface ou à l'intérieur de la cellule cancéreuse (ER+ et PR+).

- Les SERM : Modulateur Sélectif des Récepteurs d'oestrogènes

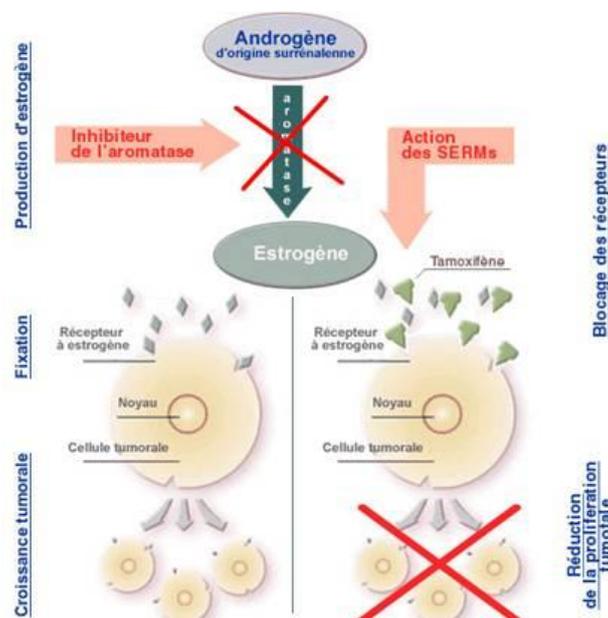
Le plus connu des anti-œstrogènes est le Tamoxifène, découvert dans les années 60, dont la structure chimique est proche de l'oestradiol (Figure 3).

Figure 3 : structure de l'Oestradiol et du Tamoxifène



Le Tamoxifène nécessite une biotransformation pour être actif. Celui-ci est métabolisé, par une enzyme hépatique : le cytochrome 2D6 (isoenzyme du Cytochrome P450), en Endoxifène. Ce métabolite actif, entre en compétition avec les oestrogènes ; il se lie aux récepteurs hormonaux (Figure 4), empêchant les oestrogènes d'exercer leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses.

Figure 4 : les deux voies de l'hormonothérapie, extrait de [14]



Cette classe de médicaments peut être proposée à des femmes ménopausées ou non, soit en traitement adjuvant des carcinomes mammaires, afin de prévenir les récurrences, soit dans des formes évoluées avec une progression locale ou métastatique.

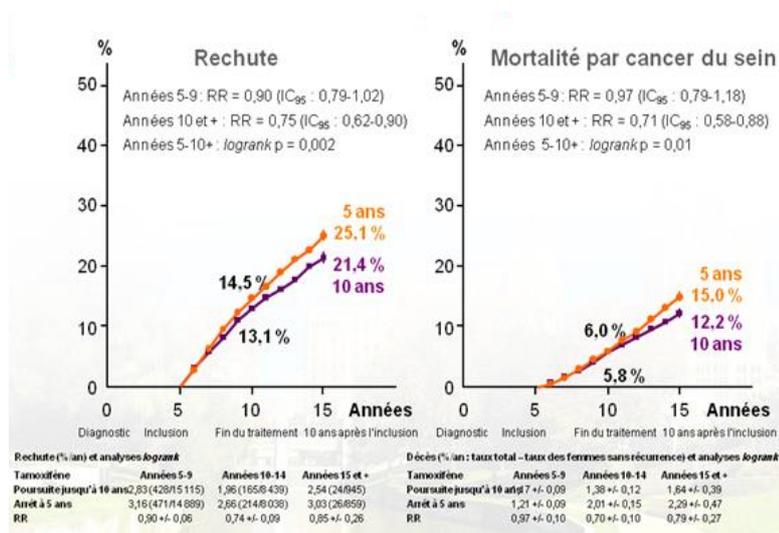
Les effets indésirables observés sont le plus souvent des bouffées de chaleurs et une prise de poids. Chez la femme non ménopausée, le cycle menstruel peut devenir irrégulier.

Les études ATLAS et aTTom ont été menées afin de comparer le risque de récurrence chez les patientes sous traitement adjuvant pendant 5 ans versus 10 ans.

L'étude ATLAS (Figure 5) a été réalisée chez 12.894 femmes opérées d'un cancer du sein. Elles ont toutes reçu du Tamoxifène pendant 5 ans puis le traitement a été arrêté pour certaines et poursuivi cinq années supplémentaires pour les autres.

Les données d'efficacité sont rapportées pour les 6.846 femmes ayant un cancer du sein ER+ (Récepteurs aux oestrogènes positifs). Les 6440 autres patientes ont été exclues de l'analyse car elles avaient un cancer du sein ER négatif ou non connu.

Figure 5: étude ATLAS : comparaison du risque de rechute et de la mortalité chez des patientes sous Tamoxifène 5 ans versus 10 ans



Peu de différences ont été observées sur le taux de récurrence et la mortalité entre la cinquième et la neuvième année. Au bout de la dixième année sous Tamoxifène, on note une baisse de

taux de rechute de 3,7% et de 2,8% en termes de mortalité, par rapport aux patientes qui ont arrêté le traitement.

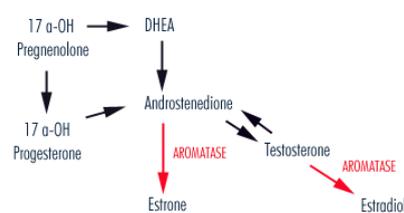
L'étude aTTom confirme ces résultats. Cette étude permet d'observer une rechute de 672 femmes sous Tamoxifène pendant 5 ans, versus 580 pour celles qui ont continué pendant 10 ans.

Ainsi, il n'y a pas de différence significative sur l'objectif principal entre 5 et 10 ans de traitement. Compte tenu des effets indésirables, non négligeables, de l'hormonothérapie, et le manque d'observance par les patientes, le traitement reste à poursuivre pendant une durée limitée à 5 ans.

- Les anti-aromatases

L'aromatase est une enzyme, permettant de transformer les androgènes en oestrogènes (figure 6) chez la femme ménopausée. Au moment de la puberté, les oestrogènes sont majoritairement produits par les ovaires. Après la ménopause, les ovaires cessent de produire de l'oestrogène, mais l'organisme continue à en fabriquer par le biais d'hormones, appelées androgènes, elles-mêmes produites par les glandes surrénales (petites glandes situées au-dessus des reins).

Figure 6 : transformation des androgènes en oestrogènes



Les anti-aromatases (Figure 4) sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase, empêchant l'action de cette dernière. Ils sont utilisés dans les cancers hormonodépendants puisqu'ils empêchent la transformation des androgènes (androstenedione et testostérone) en oestrogènes (estrone et estradiol). Ainsi, la prolifération

et/ou l'extension des cellules tumorales à d'autres parties de l'organisme est ralentie ou arrêtée.

Les anti-aromatases sont uniquement utilisés chez la femme ménopausée et les plus prescrits en France sont le létrozole (Femara®), l'anastrozole (Arimidex®) et l'exémestane (Aromasine®), administrés par voie orale.

L'exémestane est un inhibiteur irréversible de l'aromatase, et se lie de manière covalente et irréversible au niveau du site actif de l'enzyme. A l'inverse, le létrozole et l'anastrozole sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles : ils ne dégradent pas l'enzyme mais empêchent simplement son action.

Les principaux effets secondaires à court terme sont une asthénie plus ou moins importante, pouvant être associée à des manifestations ostéo-articulaires et musculaires, des bouffées vasomotrices et parfois des céphalées ou une dyspnée. Toutes ces manifestations varient de 10 à 40-45 % selon les symptômes [15].

Chez certaines patientes, les douleurs ostéo-articulaires peuvent être très importantes, pouvant remettre en cause la poursuite du traitement. Dans la majorité des cas, ces douleurs sont de type inflammatoire avec un dérouillage matinal très net. Elles concernent notamment les extrémités distales (mains et doigts) mais peuvent également être présentes au niveau des pieds et des chevilles [15].

Dans une étude [16], les effets du létrozole ont été comparés à ceux d'un groupe placebo. Les bouffées vasomotrices (47,2 % versus 40,5 %), les arthralgies (21,3 % versus 16,6 %) et les myalgies (11,8 % versus 9,5 %) étaient plus fréquentes chez les patientes recevant le létrozole. En revanche, l'asthénie, les sueurs, une constipation, les céphalées et les nausées étaient retrouvées de manière comparable dans ces deux groupes [16].

L'étude ATAC [17], démontre une meilleure efficacité de l'anastrozole par rapport au tamoxifène chez les femmes ménopausées. Cette étude a comparé l'administration du tamoxifène seul, de l'anastrozole et de l'association tamoxifène/anastrozole sur une durée de 5 ans. L'anastrozole s'est avéré supérieur sur le plan de l'efficacité et diminue significativement le risque de récurrence tumorale par rapport au tamoxifène.

En revanche, il n'a pas été démontré une différence d'efficacité lorsque l'anastrozole est associé au tamoxifène par rapport au tamoxifène seul.

L'étude ATAC a également comparé l'évolution de la DMO vertébrale et fémorale. Les femmes recevant l'anastrozole ont présenté à 2 ans une perte osseuse de - 4 % au rachis et - 3,2 % au fémur alors que sous tamoxifène on notait une augmentation de + 1,9 % et + 1,2 %, respectivement [17].

L'anastrozole est ainsi plus efficace que le tamoxifène et mieux toléré, mis à part une augmentation de la toxicité ostéoarticulaire, liée à la perte minérale osseuse provoquée par la déplétion oestrogénique.

Depuis la mise à disposition de l'hormonothérapie dans la prise en charge du cancer, d'autres molécules, aux mécanismes d'action spécifiques, sont entrées dans l'arsenal thérapeutique.

1.2.2 LA THERAPIE CIBLEE

Le terme de «thérapie ciblée» désigne des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires (aussi bien des récepteurs, des gènes ou des protéines) impliquées dans les voies de signalisation de la multiplication d'une cellule anormale.

Parmi ces nouvelles molécules, on trouve des substances qui agissent à la surface de la cellule cancéreuse ; des anticorps monoclonaux reconnaissables à leur suffixe «-mab», et sont utilisés par voie intraveineuse. D'autres, agissent en intracellulaire : les petites molécules en «-inib» et peuvent être administrées par voie orale.

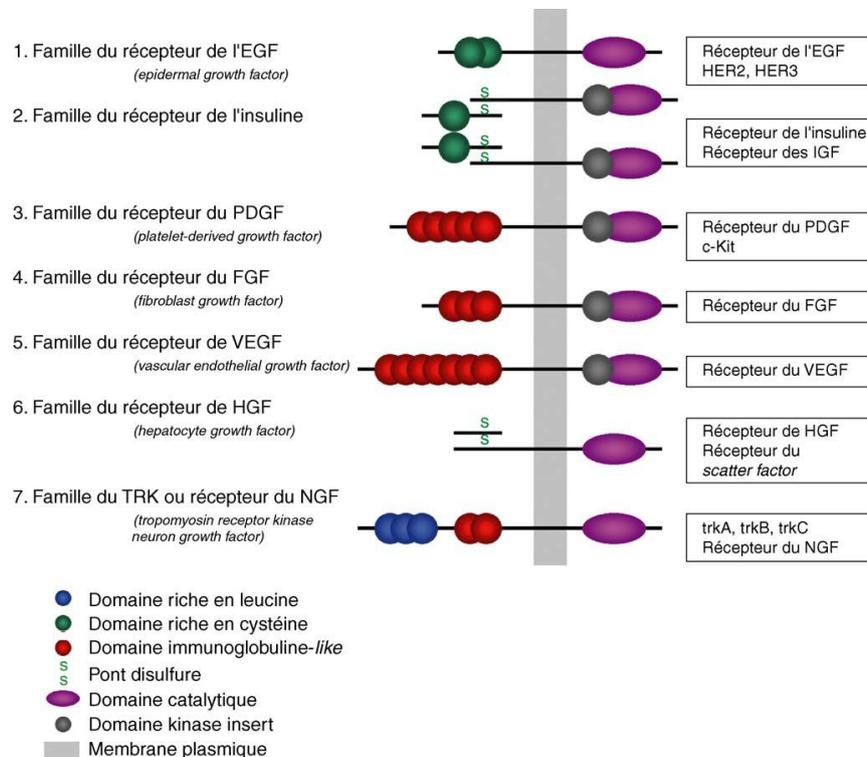
- Structure des récepteurs à activité tyrosine kinase

Les récepteurs tyrosine kinase (RTK) sont regroupés en une vingtaine de familles d'après leurs homologies de structure, dont six familles principales (Figure 7) :

- récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor)
- récepteur de l'insuline
- récepteur du PDGF (Platelet Derived Growth Factor)
- récepteur de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

- récepteur de l'HGF (Hepatocyte Growth Factor),
- récepteur du TRK ou récepteur du NGF (Tropomyosin Receptor Kinase ou Neuron Growth Factor).

Figure 7 : structure des récepteurs à activité tyrosine kinase, *extrait de [18]*



Tous les RTK sont composés de trois domaines principaux [18] :

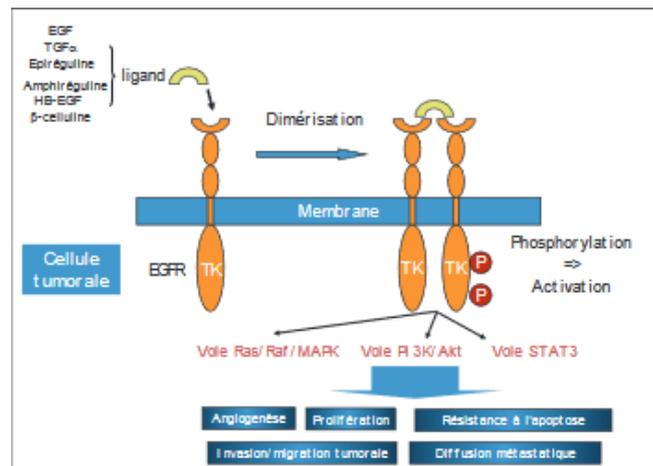
- Un domaine extracellulaire (Figure 7) qui fixe le ligand (facteurs de croissance (EGF, PDGF), cytokines (interleukine 1, 2, 3, 4, 6 etc). Ce domaine est composé d'un ensemble d'éléments conservés, comme les domaines immunoglobuline-like, les régions riches en cystéine et les répétitions de fibronectine, la composition en chacun de ces éléments varie selon les familles de RTK.
- Un domaine transmembranaire unique (Figure 7), constitué par une hélice alpha, et des résidus hydrophobes. Ce domaine sert de lien entre les parties extra et intracellulaire. Afin d'assurer l'arrêt de la translocation lors de la synthèse peptidique, le domaine transmembranaire a de nombreux résidus chargés dans sa partie C terminale.
- Un domaine catalytique kinase (Figure 7), conservé entre les différents RTK, possédant un site de liaison à l'ATP, nécessaire à la phosphorylation, et un site de liaison du substrat. La

partie intracellulaire des récepteurs sert alors de station d'amarrage à certaines protéines intracellulaires comme par exemple la protéine p85, la sous unités régulatrice de PI3K.

En l'absence de ligand, ces récepteurs existent principalement sous forme de monomères inactifs. Lors de la fixation d'un ligand sur le récepteur (Figure 8), le domaine tyrosine kinase s'active, entraînant ainsi le rapprochement de deux récepteurs, leur dimérisation, et l'activation par transphosphorylation de leur partie intracellulaire, par le biais de modifications conformationnelles.

Ces différents évènements vont ensuite induire l'activation de diverses cascades de signalisation, comme la voie des MAP kinases, de la PI3 kinase, de la phospholipase C.

Figure 8 : Activation des récepteurs tyrosine kinase, extrait de [19]



Les récepteurs tyrosine kinase, sont principalement impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire, sous l'effet de facteurs de croissance, c'est pourquoi on utilise fréquemment des inhibiteurs de tyrosine kinase en cancérologie.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase bloquent l'activité tyrosine kinase d'un récepteur ou d'une protéine indispensable à la transduction du signal de prolifération de la cellule cancéreuse.

- Les cibles membranaires : EGFR (Récepteur Epidermique de Facteur de Croissance) et l'HER2 (Récepteur Epidermique pour les Facteurs Humains de Croissance).

Les inhibiteurs oraux de l'EGFR sont : l'imatinib (Glivec®), l'erlotinib (Tarceva®) et le lapatinib (Tyverb®).

- Les cibles cytoplasmiques : le mTOR (protéine), avec comme inhibiteurs l'évérolimus (Afinitor®) et le temsirolimus (Torisel®)
- Les cibles extracellulaires : le VEGFR (Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire), avec deux inhibiteurs : le soafenib (Nexavar®) et le sinutinib (Sutent®).
- Les différents récepteurs à activité tyrosine kinase

L'Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) :

La famille des récepteurs à l'EGF, appelée HER, comporte quatre membres: l'EGFR ou HER1, cErbB2 ou HER2, HER3 et HER4. La liaison d'un ligand sur ces récepteurs est nécessaire pour provoquer la dimérisation et l'autophosphorylation. Seul HER2 est en permanence sous une forme permettant la dimérisation ; il n'a donc pas besoin de ligand pour son activation. Une fois phosphorylés, ces récepteurs activent des voies de signalisations (Figure 8), dont la voie Raf/Ras/MAP kinase et la voie PI3 kinase/AKT [20].

Des mutations aboutissant à la surexpression de ces récepteurs sont retrouvées dans de nombreuses formes de cancer. Ainsi une surexpression de l'EGFR est retrouvée dans de nombreux cancers pulmonaires, ou du côlon. De même, la surexpression des récepteurs HER2 est retrouvée à une fréquence élevée et est associée à un mauvais pronostic dans les cancers du sein [21].

Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) :

L'angiogénèse est un mécanisme physiologique nécessaire à la croissance cellulaire ; le VEGF en est l'élément clé. Il est sécrété par la plupart des tumeurs solides et est spécifique vis-à-vis de l'endothélium vasculaire ; il régule à la fois la prolifération et la perméabilité vasculaires [20].

Il existe six ligands différents pour le VEGFR, notés de VEGF-A à VEGF-E, se fixant spécifiquement sur des récepteurs situés sur les cellules endothéliales, principalement le VEGFR-2 (FLK-1/KDR) mais aussi le VEGFR-1 (FLT-1) et le VEGFR-3 [20].

- La liaison du VEGF-A au VEGFR-1 provoque la migration des cellules endothéliales.
- L'activation du VEGFR-2 entraîne la prolifération des cellules endothéliales, leur perméabilité et leur survie.
- Le VEGFR-3 est, quant à lui, impliqué plus probablement dans la lymphangiogenèse.

Ainsi, le développement de molécules destinées à bloquer l'activation des VEGFR permet de contrôler l'angiogenèse et, par conséquent, la prolifération tumorale.

Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) :

Le PDGFR est un récepteur tyrosine kinase membranaire dont l'activation par le PDGF stimule la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaire [20]. Il existe deux types de PDGFR, notés PDGFR α et PDGFR β , fréquemment surexprimés dans de nombreuses cancers solides.

Les inhibiteurs du mTOR (mammalian target of rapamycin)

C'est en 1975 que la Rapamycine fut découverte. Il s'agit d'un macrolide isolé à partir d'un micro-organisme, *Streptomyces hygroscopicus*. Les propriétés antibiotiques de ce macrolide était en fait modeste, mis à part une activité antifongique sur le *Candida albicans*.

En 1983, Houchens [22], en démontrant que la Rapamycine pouvait inhiber la croissance de xénotransplantation de tumeur cérébrale humaine, a publié la première description de l'effet antitumoral de cette molécule. Les résultats de son utilisation comme immunosuppresseur lors d'allotransplantations chez l'animal, ont suivi 5 ans plus tard. C'est en 1995 que Wiederrecht [22] découvre la protéine cible de la Rapamycine, le mTOR (mammalian Target Of Rapamycin).

La protéine mTOR est une sérine-thréonine kinase c'est-à-dire qu'une fois activée, elle catalyse la phosphorylation de deux acides aminés, sérine et thréonine, sur des protéines cibles intra-cellulaires.

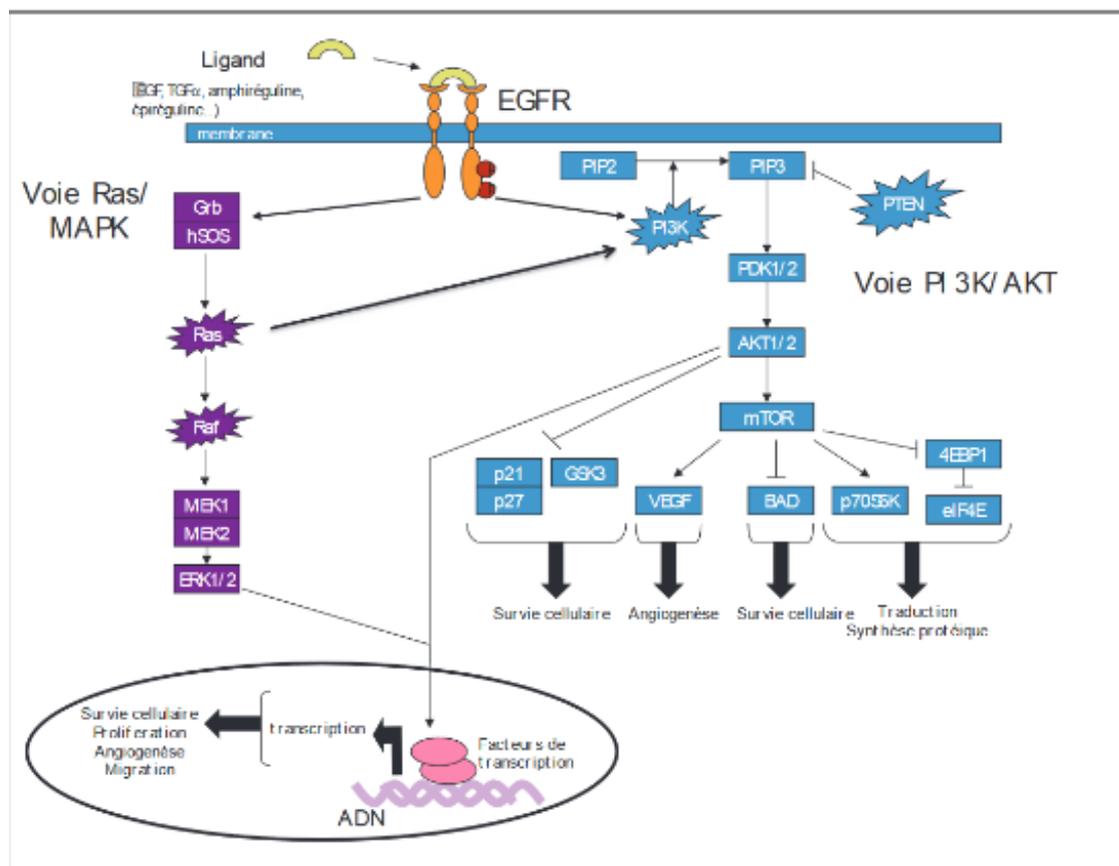
L'activation de cette protéine se fait par phosphorylation :

- Soit à partir de l'activation d'un récepteur de facteur de croissance entraînant une cascade de phosphorylation par la voie de la phosphoinositide3-kinase (PI-3K) et Akt.

- Soit par les kinases dépendant de l'AMP (AMPK) dont l'activation dépend du ratio des concentrations intra-cellulaires en AMP et ATP.

La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle clé dans l'homéostasie cellulaire (Figure 9) par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire ainsi que l'angiogénèse et participe ainsi à l'équilibre entre survie et mort cellulaire [19].

Figure 9 : Schéma général des voies de signalisation RAS/MAPK et PI3K/AKT, extrait de [20]



1.3 LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES THERAPIES ORALES

Bien que la voie orale offre de nombreux avantages pour les patients, elle connaît également quelques limites. Un certain nombre d'effets secondaires, notamment cutanés, peuvent être responsables d'une mauvaise observance, ou de l'arrêt du traitement de la part du patient. De plus, compte tenu du mécanisme d'absorption des molécules de thérapies orales et de leur

métabolisation, une vigilance particulière doit être apportée lors de la co-prescription et co-administration de traitements symptomatiques ponctuels, compléments alimentaires et de l'alimentation.

Selon l'Agence Nationale de Santé du Médicament (ANSM), on trouve différents niveaux de contrainte :

- Contre-indication : opposition absolue
- Association déconseillée : doit être évité en règle générale. Le prescripteur doit s'assurer du meilleur rapport bénéfice/risque.
- Précaution d'emploi : possible avec des recommandations simples pour éviter l'apparition de l'interaction (surveillance clinique, adaptation de la posologie etc)
- A prendre en compte : le risque correspond généralement à l'addition d'effets indésirables. Le médecin évalue l'opportunité de l'association.

1.2.3 LES INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

L'association de deux substances médicamenteuses ayant des effets similaires ou opposés peut être à l'origine d'une interaction pharmacodynamique. Ces interactions sont prévisibles par la connaissance des effets de chacune des molécules. Il s'agit par exemple d'une association de médicaments majorant le risque de torsade de pointe, l'addition d'effets bradycardisants, d'hypokaliémie ...

1.2.4 LES INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES

Ce type d'interaction peut avoir lieu tout au long du parcours de la substance active du médicament : de son absorption à son élimination.

- Interactions liées à l'absorption

L'absorption d'un médicament correspond au passage de son administration jusque dans la circulation sanguine. La nature de l'alimentation, le délai entre le repas et la prise médicamenteuse ont une influence sur l'absorption d'un médicament per os (Tableau VI).

L'alimentation impacte sur la vidange gastrique ainsi que sur la sécrétion biliaire.

En effet, l'arrivée du bol alimentaire augmente le pH gastrique, modifiant ainsi l'état d'ionisation et/ou de solubilisation des principes actifs, ce qui aura pour effet de diminuer l'absorption des acides faibles et de favoriser celle des bases faibles [23].

De plus, la composition des repas influence l'absorption des médicaments (volume, teneur calorique, température, viscosité) : plus le volume de la nourriture ingérée est important et à forte teneur énergétique, plus la vidange gastrique sera lente. S'il est significatif, ce ralentissement peut ralentir l'absorption intestinale d'un médicament [23].

Tableau VI : Prise de la chimiothérapie orale en fonction du bol alimentaire, d'après [24]:

prise en dehors des repas	pendant le repas	Indifférent
erlotinib	capécitabine	Sunitinib
nilotinib	imatinib	Danatinib
sorafénib	vinorelbine	Gefitinib
lapatinib	vemurafénib	Évérolimus
temozolomide		Procarbazine
cyclophosphamide		Vandétanib
pazopanib		Crizotinib
afatinib		Axitinib
dabrafénib		Ruxolitinib

Certains médicaments modifient le pH gastrique, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H2 et des anti-acides. La co-prescription de ce type de spécialités peut alors influencer l'efficacité des autres traitements associés (Tableau VII).

L'élévation de pH induite par les IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) entraîne une diminution de l'absorption de certains médicaments. En effet, La solubilité de la plupart des « -Inib » est pH dépendante et est freinée par un pH supérieur à 5 [24].

L'interaction médicamenteuse TKI/IPP est plus marquée avec le dasatinib, l'erlotinib, le gefitinib, le nilotinib, le lapatinib, le bosutinib et le crizotinib [24].

Selon une étude [25], une prise concomitante d'erlotinib et d'oméprazole 40 mg pendant 4 à 7 jours, diminue de 46% la biodisponibilité du TKI (figure 10). De même l'association du

gefítinib avec la ranitidine (antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine) entraîne une diminution de 44% de l'AUC et de 70% de la C_{max} du traitement de chimiothérapie (Figure 10).

Tableau VII : Effets des anti-acides sur l'absorption des inhibiteurs de tyrosine kinase, extrait de [25]

Drug (dose)	Acid-reducing agent	Mean change		Subjects
		AUC	C _{max}	
Dasatinib (50 mg)	Famotidine (40 mg) 10 hours prior to dasatinib	↓ 61%	↓ 63%	Healthy subjects
	Famotidine (40 mg) 2 hours after dasatinib	↔	↔	
Dasatinib (50 mg)	Maalox 30 ml 2 hours prior to dasatinib	↔	↑ 26%	Healthy subjects
	Maalox 30 ml coadministered with dasatinib	↓ 55%	↓ 58%	
Dasatinib (100 mg)	Omeprazole (40 mg) daily for 5 days and on day 5 with dasatinib	↓ 43%	↓ 42%	Healthy subjects
Erlotinib (150 mg)	Omeprazole (40 mg) daily for 7 days	↓ 46% ↓ 58% ^a	↓ 61% ↓ 69% ^a	Healthy subjects
Erlotinib (150 mg)	Ranitidine 300 mg daily for 5 days and erlotinib 150 mg single dose 2 hours after ranitidine dose on third day	↓ 33%	↓ 54%	Healthy subjects
Erlotinib (150 mg)	Ranitidine 150 mg b.i.d. for 5 days and erlotinib 150 mg single dose 2 hours before and 10 hours after ranitidine on third day	↓ 15%	↓ 17%	Healthy subjects
Gefitinib (250 mg)	Two oral doses of 450 mg ranitidine (13 hours and 1 hour before 250 mg of gefitinib) followed by sodium bicarbonate to maintain gastric pH above 5 for 8 hours	↓ 44%	↓ 70%	Healthy subjects
Imatinib (400 mg)	Omeprazole (40 mg) daily for 5 days and on day 5 with imatinib	↔	↔	Healthy subjects
Imatinib (400 mg)	Maalox Max (20 ml) 15 minutes before imatinib	↔	↔	Healthy subjects
Lapatinib (1,250 mg)	Esomeprazole (40 mg) daily for 7 days at bedtime	↓ 26%	NA	Cancer patients
Nilotinib (400 mg)	Esomeprazole (40 mg) daily for 6 days and on day 6 with nilotinib	↓ 34%	↓ 27%	Healthy subjects
Axitinib (5 mg)	Rabeprazole (20 mg) q.d.	↓ 15%	↓ 40%	Cancer patients

AUC, area under the curve; C_{max}, peak plasma concentration; NA, not applicable.

Ainsi, le thésaurus des interactions médicamenteuses [26] déclare les anti-sécrétoires anti-histaminiques H2 et les inhibiteurs de la pompe à proton comme des associations « à prendre en compte » pour un « risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinase en raison de leur absorption pH dépendant ».

- Interactions liées à la distribution

Une interaction au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques peut modifier la distribution. En effet, si une molécule peut déplacer une autre molécule de sa liaison aux protéines plasmatique, la forme libre de la seconde molécule (correspondant à sa forme

active) est augmentée, il y a donc un risque de surdosage. Ce type d'interaction est notamment valable pour les AVK, les AINS et certains sulfamides.

- Interactions dues au métabolisme

Les enzymes du cytochrome P450 sont des enzymes qui interviennent dans le métabolisme de nombreux médicaments, permettant ainsi leur transformation en métabolite actif. Selon l'ANSM, 50% des médicaments sont métabolisés par le CYP 3A4, mais on trouve également le CYP1A2, CYP2C9, et le CYP2D6.

Certaines substances vont diminuer ou augmenter la métabolisation des médicaments, par action sur le cytochrome (Tableau 8). Des substances inductrices vont ainsi augmenter l'activité des cytochromes, comme par exemple l'alcool, le millepertuis et des médicaments (antiépileptiques : carbamazépine, phénobarbital, anti infectieux : rifampicine, griséofulvine). Ce mécanisme expose à un risque de sous dosage et d'échec thérapeutique, par diminution des concentrations plasmatiques.

L'induction est progressive et atteint son maximum en 10 à 15 jours. De la même façon, l'effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur [27].

A l'inverse, l'inhibition se fait de façon rapide et est majoritairement due à des médicaments : antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de protéase. Cette inhibition se traduit par une augmentation de la concentration plasmatique et une diminution de la concentration des métabolites. Ceci entraîne dans de nombreux cas, une augmentation de l'effet pouvant causer une toxicité.

Tableau VIII : Anticancéreux oraux substrats, inducteurs et inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450, d'après [28].

CYP	SUBSTRATS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
3A4	Erlotinib (TARCEVA) Dasatinib (SPRYCEL) Imatinib (GLIVEC) Sunitinib (SUTENT) Nilotinib (TASIGNA) Gefitinib (IRESSA)	Amiodarone Atazanavir Ciclosporine Cimétidine Clarithromycine Darunavir Diltiazem Doxycycline Erythromycine Fluconazole Fosamprénavir Indinavir Itraconazole jus de pamplemousse Kétoconazole Méthylprednisolone Nelfinavir Quinidine Ritonavir Vérapamil Voriconazole	Alcool Carbamazépine Dexaméthasone, Efavirenz, Lansoprazole, Millepertuis, Oméprazole, Oxcarbazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Primidone, Rifampicine
2D6	Tamoxifène (NOLVADEX) Gefitinib (IRESSA)	Amiodarone Chorpromazine Cimétidine Fluoxétine Lévomépromazine Métoclopramide Pantoprazole Paroxétine Prométhiazine Rispéridone Terbinafine	

Dans la littérature, un certain nombre d'interactions sont décrites. Par exemple, la co-administration de la rifampicine (inducteur du 3A4), diminue l'AUC (Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques) de 67% pour le Tarceva®, de 85% pour l'Iressa®, et de 51% pour le Sutent®. A l'inverse, une administration concomitante avec un inhibiteur de 3A4 (Kétoconazole), augmente l'AUC de 86% avec le Tarceva®, 40% avec l'Iressa® et de 50% pour le Sutent® [29].

La dépression est fréquente chez les patients atteints d'un cancer, puisqu'elle semble affecter 10 à 25% des patients [30]. Les antidépresseurs les plus prescrits sont les inhibiteurs de la

recapture de la sérotonine ; notamment la fluoxétine et la paroxétine [31]. Des études ont montré qu'il ne fallait pas associer le tamoxifène® chez une femme ayant un cancer du sein hormono-dépendant avec cette classe d'antidépresseur, puisque ce sont deux inhibiteurs de cytochrome P450.

En effet, une étude [31], reposant sur un suivi moyen de 2,4 ans, avec une cohorte de 2430 patiente post ménopausées, montre une relation entre la durée de l'association tamoxifène + paroxétine et la survie.

Dans cette étude, la paroxétine était prescrit dans 25,9% des cas, suivi de près par la sertraline (22,3%). 19,2% des femmes prenaient du citalopram, 15% de la venlafaxine et 10,4% de la fluoxétine.

Les résultats obtenus ont permis de constater un risque accru de décès chez les patientes ayant reçu de la paroxétine en même temps que leur tamoxifène. Lorsque l'administration de l'antidépresseur est concomitante à 25, 50 ou 75% de la durée de traitement du tamoxifène, alors la mortalité augmente parallèlement de 24, 54 et 91% [31].

- Interactions liées à l'élimination

Des transporteurs, localisés au niveau des entérocytes, hépatocytes et des cellules rénales, peuvent être impliqués dans le passage des médicaments. Ils jouent donc un rôle à la fois dans l'absorption mais aussi dans l'élimination des médicaments.

Il existe deux types de transporteurs : des protéines d'efflux et d'influx. Le transporteur le plus connu est la glycoprotéine-P (Pgp). Celui-ci est un transporteur d'efflux qui protège l'organisme, en éliminant les substances endogènes ou exogène, potentiellement toxiques.

L'expression de la Pgp peut [32] :

- Etre augmenter en présence d'inducteurs (Pgp-ind) : rifampicine, millepertuis, ritonavir, phénytoïne, dexaméthasone, vinblastine, doxorubicine.
- Etre diminuer en présence d'inhibiteurs (Pgp-inh) : amiodarone, dronedarone, diltiazem, vérapamil, atorvastatine, tamoxifène, clarithromycine, méfloquine, antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase du HIV, ciclosporine, jus de pamplemousse.

La plupart des inhibiteurs et inducteurs de ce transporteur sont également des inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4.

Un grand nombre d'anticancéreux (daunorubicine, doxorubicine, étoposide, paclitaxel, vinblastine, vincristine, erlotinib, trabécitidine) sont connus pour être substrats de la Pgp [32]. Ainsi, une association avec des inducteurs de Pgp peut entraîner une diminution d'efficacité de la chimiothérapie. A l'inverse, l'administration simultanée avec des Pgp-inh expose le patient à un risque plus grand d'effets indésirables.

1.2.5 LES INTERACTIONS AVEC LES MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES (CAM)

En France, deux études [8,9] ont été menées en 2007, afin d'observer l'utilisation des CAM chez les patients atteints de cancer (Tableau IX).

Dans ces deux enquêtes, environ un tiers des patients déclarent avoir recours à ces alternatives, avec le plus souvent de l'homéopathie, de la phytothérapie et de la diététique, afin de mieux supporter les effets secondaires de la chimiothérapie orale. Parmi les méthodes diététiques sont retrouvés une supplémentation en vitamine C, sélénium, huile de poisson, papaye, spiruline ou des régimes particuliers. Certains patients peuvent avoir recours à des méthodes physiques, comme la kinésithérapie ou l'ostéopathie.

Tableau IX : observation de l'utilisation des CAM en chimiothérapie orale

	enquête de Simon et al [8]	enquête de Trager-Maury et al [9]
utilisations des CAM	28%	34%
CAM les plus utilisées		
homéopathie	60%	42%
phytothérapie	37,50%	27%
diététique	44%	39%
objectifs		
renforcer les défenses immunitaires	78,50%	61%
soulager les effets secondaires	85%	66%

La première étude [8] a été réalisée auprès de 244 patients en cours de chimiothérapie. Ces CAM étaient prises 4 à 5 mois après le début du traitement anticancéreux et étaient instaurées principalement par des médecins (notamment homéopathe). 30% des patients n'en informaient pas leur médecin oncologue.

La deuxième étude [9] a pour but d'évaluer la fréquence et les raisons de l'utilisation des CAM chez 195 patients atteints d'un cancer. La principale raison n'était pas de guérir le cancer mais de soulager les effets secondaires. 57% des utilisateurs ne révélaient pas à leur oncologue qu'ils utilisaient d'autres médecines, principalement car la question n'avait jamais été abordée.

Le problème de l'utilisation de la médecine alternative et complémentaire est essentiellement le recours à la phytothérapie (Tableau X), puisqu'un certain nombre de plantes sont susceptibles d'interagir au niveau des cytochromes et des transporteurs.

Tableau X : interactions de la chimiothérapie et de la phytothérapie

compléments alimentaires	hormono-thérapie	analogue du platine	anticorps monoclonaux	Antimétabolites	cyclophosphamide	epipodophylotoxines	imatinib	inhibiteur de l'EGFR	Taxanes	vincalcaloïdes
Ail	à éviter				à éviter	à éviter			à éviter	
charbon marie	à éviter	effet positif								
complément antioxydant, vitamine										
Curcuma					à éviter				effet positif	
cinacée					à éviter	à éviter		à éviter	à éviter	à éviter
extrait de pépin de raisin					à éviter	à éviter		à éviter	à éviter	à éviter
Ginkgo					à éviter	à éviter		à éviter	à éviter	à éviter
Ginseng	à éviter				à éviter	à éviter	à éviter	à éviter	à éviter	à éviter
Gui	effet positif									
Houblon	à éviter									
millepertuis	à éviter						à éviter		à éviter	
resveratrol	à éviter				à éviter	à éviter		à éviter	à éviter	à éviter

Légende : - à éviter (rouge) - effet positif (vert) - utiliser avec précaution (bleu)

A titre d'exemple, le Millepertuis (*Hypericum perforatum*), ayant des propriétés antidépressives connues, est un puissant inducteur du CYP 3A4 et de la P-gp. Par conséquent, son association avec d'autres traitements diminue les concentrations plasmatiques de ce

dernier, entraînant ainsi un risque d'échec thérapeutique. Lors de la prise concomitante avec le Millepertuis, l'AUC de l'imatinib, est diminué de 32% et le Cmax et la demi-vie d'élimination baisse significativement [33].

L'association avec le pamplemousse (jus ou fruit) entraîne également des interactions (Tableau XI). David Bailey, un pharmacologue, a découvert cette interaction il y a plus de 20 ans. Actuellement, plus de 85 médicaments sont susceptibles d'interagir avec le pamplemousse [34].

Tableau XI : Les interactions du pamplemousse avec la chimiothérapie orale, d'après [34]

Médicaments	Spécialités	Conséquences
Crizotinib	XALKORI	torsade de pointe, myélotoxique
cyclophosphamide	ENDOXAN	diminution de l'efficacité
Dasatinib	SPRYCEL	torsade de pointe, myélotoxique
Erlotinib	TARCEVA	Myélotoxique
Everolimus	AFINITOR	myélotixique, néphrotoxique
Imatinib	GLIVEC	Myélotixique
Lapatinib	TYVERB	torsade de pointe, myélotoxique
Nilotinib	TASIGNA	torsade de pointe, myélotoxique
Pazopanib	VOTRIENT	torsade de pointe, myélotoxique
Sorafenib	NEXAVAR	Myélotixique
Sunitinib	SUTENT	torsade de pointe, myélotoxique
Vandetanib	CAPRELSA	torsade de pointe, myélotoxique
Venurafenib	ZELBORAF	myélotoxique

Légende : risque d'interaction élevé 

Dans la littérature [35], il est montré que lors d'une prise de jus de pamplemousse, l'AUC du nilotinib est augmentée de 29% et la Cmax de 60%. En revanche, le temps d'apparition des effets secondaires (maux de tête, vomissements) n'est pas modifié.

Une étude [36] a été réalisée afin d'estimer la prévalence de la consommation de pamplemousse chez des patients admis aux urgences. 59 patients sur 162 (36%)

consommaient du pamplemousse (jus, fruit). Parmi ces 59 patients, 11 d'entre eux prenaient un médicament pouvant présenter une interaction avec le pamplemousse.

Le pamplemousse est un inhibiteur connu du CYP 3A4. Il contient des Furanocoumarines (la Bergamottine et la 6,7 dihydroxybergamottine) entrant en compétition avec ce système de métabolisation. Cette inhibition se traduit par une augmentation de la concentration du médicament, ayant pour conséquence une majoration de leurs effets indésirables, ceux-ci étant dose-dépendants, équivalant à un surdosage. La demi-vie du processus d'inhibition est d'environ 23h, et l'effet peut persister pendant 3 à 5 jours [36].

Il faut noter que la teneur en Furanocoumarines, et notamment en Bergamottine, varie en fonction de la maturité du fruit, de son exploitation (jus de fruit frais, jus de fruit frais pasteurisé ou jus commerciaux avec une longue durée de conservation) et de son stockage. L'interaction avec le pamplemousse se trouve également au niveau de l'absorption, puisqu'il inhibe certains transporteurs membranaires situés au niveau des entérocytes ; OATP. Le jus de pamplemousse agit notamment sur l'OATP1A2, et exerce une action d'inhibition sur celui-ci. C'est la Naringine (flavonoïde contenu dans le pamplemousse) qui inhibe ce transporteur, avec pour conséquence une diminution de l'absorption digestive.

En revanche ce phénomène est transitoire et ne perdure que quelques heures [36].

Le Ginseng semble également être une plante non recommandée chez les patients sous chimiothérapie. Lors d'une prise de cette plante par un patient traité avec de l'imatinib pour une leucémie myéloïde chronique, un cas d'hépatotoxicité sévère a été relevé [25]. Cette toxicité n'est pas réapparue lors de l'arrêt du Ginseng. L'inhibition du métabolisme de l'imatinib au niveau du CYP3A4 par le Ginseng est suspectée, expliquant ainsi la toxicité hépatique.

La maladie d'un patient [25] atteint d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC), et traité par du géfitinib, a progressé alors qu'il prenait un complément alimentaire à base de ginseng, de sélénium et champignons. L'auteur a conclu que le métabolisme de géfitinib a augmenté par l'induction du CYP450 via le Ginseng.

La bibliographie est riche sur ce sujet, force est de constater que l'automédication et la co-administration de traitements, peut influencer l'efficacité des thérapeutiques prescrites par un médecin.

Il semble donc pertinent d'évaluer l'impact de la co-administration de médicaments, voire de compléments alimentaires ou toute autre médication sur l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques orales du cancer.

**PARTIE 2 : EVALUATION DU RISQUE
D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
CHEZ DES PATIENTS SOUS
CHIMIOOTHERAPIE ORALE, SUIVIS AU
CENTRE CATHERINE DE SIENNE**

2.1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE

2.1.1 RISQUE IMPORTANT D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La France est l'un des premiers consommateurs européens de médicaments [37], avec une consommation supérieure de 22% à la moyenne observée dans les pays voisins. Une si forte consommation peut avoir des conséquences néfastes sur la santé de la population. En effet, des interactions peuvent survenir lors de la prise concomitante de plusieurs médicaments, avec une augmentation de la toxicité en cas de surdosage ou une baisse d'efficacité du traitement lors d'un sous dosage.

En 2008, le nombre d'hospitalisations liées à des interactions médicamenteuses est estimé à 144 000 [37], soit 3,6% du nombre total d'hospitalisation. Parmi celles-ci, une sur deux est considérée comme évitable [37].

En France, 90% des consultations médicales donnent lieu à une prescription. Ce chiffre est plus élevé que les pays européens, puisque seulement 43% des consultations aux Pays-Bas font l'objet d'une prescription et 72% pour l'Allemagne [37].

En 2011 [38], le nombre moyen de médicaments prescrits en France par ordonnance est de 2,87. 10% des ordonnances comportent plus de six produits et 25% plus de quatre. En revanche, les patients âgés de plus de 80 ans, prennent en moyenne cinq médicaments différents par jour. Les prescriptions inadaptées sont plus fréquentes chez les sujets âgés, souffrant de comorbidités, et chez les femmes [39].

En plus du risque lié aux interactions médicamenteuses, se pose le problème de l'automédication, dont l'évaluation est complexe.

L'automédication (Tableau XII) désigne l'utilisation de médicaments, ayant reçus une AMM, et accessibles sans prescription médicale. Cette pratique permet de traiter des symptômes bénins et courants (rhume, douleur, fièvre...) mais également des maladies spécifiques comme la crise hémorroïdaire, l'acidité gastrique, sans avoir recours à une consultation médicale. L'automédication peut concerner aussi bien la médecine moderne que la médecine traditionnelle (notamment l'utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie).

Tableau XII : représentation de l'automédication, extrait de [40]

Médicament	prescription médicale facultative (PMF)	prescription médicale obligatoire
Remboursable	médicaments de PMF remboursable	médicaments de prescription remboursables
non remboursable	médicaments de PMF non remboursable (OTC)	médicaments de prescription non remboursables (Confort)

Conseillé par le pharmacien	Prescrit par le médecin
-----------------------------	-------------------------

AUTOMEDICATION

Le comportement le plus nocif dans l'automédication est la réutilisation des médicaments délivrés sur ordonnance et conservés dans la pharmacie familiale [37]. En 2012, 60% des personnes interrogées sont concernés par ce principe. Le recours à des anciens traitements peut être préjudiciable pour la santé.

En 2011 [37], plus des deux tiers des Français de 18 à 64 ans ont eu recours à l'automédication, et en 2012, près de 70% ont utilisé de une à six fois des médicaments sans ordonnance. Cette pratique n'est pas sans danger, puisqu'un consommateur sur deux ne lirait pas les notices, conduisant ainsi à des erreurs de dosage [37]. A titre d'exemple, 40% surestiment la dose nécessaire en Ibuprofène, l'une des molécules les plus utilisées pour la prise en charge de la douleur et de la fièvre [37]. L'Agence Européenne du Médicament souligne les risques cardiovasculaires de cet AINS : infarctus et accident vasculaire cérébral, lors d'une prise d'au moins 2400 mg par jour, soit le double de la dose habituellement utilisée.

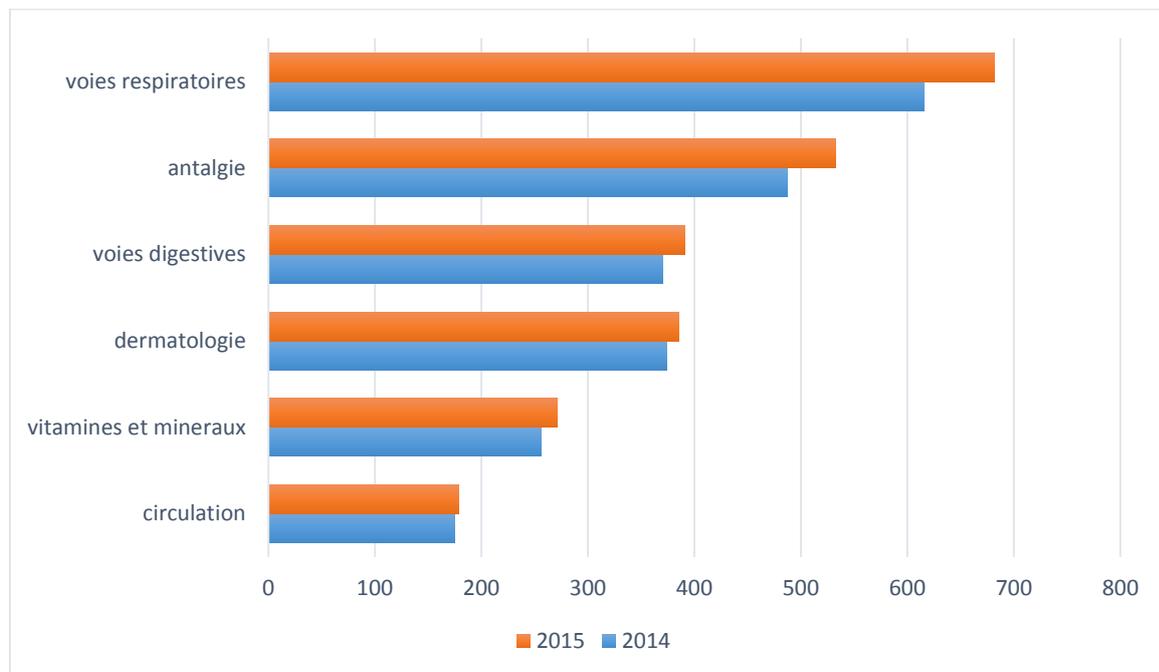
En 2015 [40], le marché de l'automédication progresse de +6,4% en valeur. 3 secteurs sont particulièrement en croissance :

- Les compléments alimentaires : 9,6%
- Les dispositifs médicaux : 7%
- Les médicaments : 5,2%

Parmi les médicaments d'automédication, 3 domaines connaissent une progression (Figure 10) :

- Les médicaments des voies respiratoires : premier marché de l'automédication avec une augmentation de + 10,7% VS 2014. Les médicaments retrouvés dans cette catégorie sont le Fervex[®] avec une augmentation de +30% en valeur, l'Humex[®], le Strepsil[®], la Lysopaïne[®].
- Les antalgiques ; +9,4% avec le paracétamol qui reste le médicament le plus vendu (4% de part du marché) mais sans progression cette année, ainsi que l'ibuprofène.
- Les médicaments des voies digestives ; +5,6 %

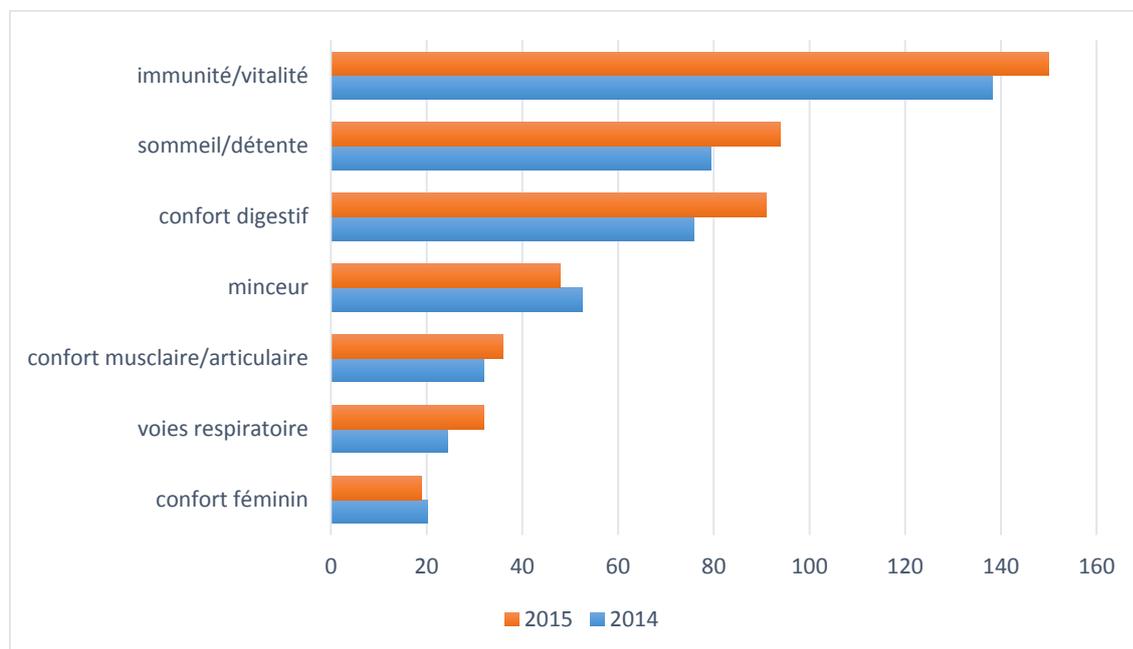
Figure 10 : Classement des secteurs de l'automédication en 2015 VS 2014 (M€), d'après [40].



Le secteur des compléments alimentaires est celui qui progresse le plus en valeur en officine, avec une augmentation de + 9,6% (Figure 11).

Les compléments des voies respiratoires sont également en nette progression avec +30,8%. Les produits pour l'immunité/vitalité, le sommeil/détente ainsi que le confort digestif augmente d'environ 20% chacun par rapport à l'année 2014. A l'inverse, les produits de minceur diminuent de -8,3% et les compléments alimentaires destinés au « confort féminin » reculent de -5,1% [40].

Figure 11 : Classement des secteurs des compléments alimentaires en 2015 VS 2014 (M€), d'après [40].



La phytothérapie ne peut s'appliquer à tous. En effet, cet usage n'est pas sans danger et comporte certaines contre-indications :

- allergie à certaines substances comme l'acide salicylique. La reine des prés est fréquemment utilisée lors de douleurs rhumatismales, articulaires ou musculaires. En revanche cette plante contient de l'acide salicylique et ne peut être consommée chez les patients qui y sont allergiques. Par conséquent, on ne peut également pas l'associer aux anticoagulants comme le Préviscan® et antiagrégant plaquettaire, tel que le Kardégic®.

- Les laxatifs végétaux, comme les graines de psyllium ou le lin, sont contre-indiqués en cas de syndrome occlusif, de fécalomes et de douleurs abdominales.

- En cas d'obstruction de voies biliaires, l'utilisation de l'artichaut, du radis noir ou de la fumeterre est contre indiquée.

Certains médicaments de phytothérapie, comportant des risques pour la santé, ont été retirés du marché. C'est le cas de l'Exolise® [41], médicament préparé à partir d'un extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert, utilisé en complément de régime amaigrissant.

En effet, 13 cas d'atteintes hépatiques, dont 4 graves, ont été décrits chez des patients recevant ce médicament. Ces atteintes hépatiques rares (1 cas pour 100.000 boîtes) sont apparues en moyenne 50 jours après le début du traitement et ont évolué favorablement à l'arrêt du traitement. Cependant, un cas a nécessité une transplantation hépatique.

2.1.2 Objectif de l'étude

Cette étude observationnelle a pour objectif d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses chez des patients traités par chimiothérapie orale pour un cancer solide. Ces patients peuvent avoir des comorbidités associées, nécessitant une prise en charge médicamenteuse.

Les tumeurs solides sont les plus fréquentes, et représentent 90% des cancers humains [42].

Les molécules utilisées en chimiothérapie orale, sont susceptibles d'entraîner des interactions, de par leur métabolisation impliquant des cytochromes P450 et des transporteurs comme la P-gp (cf 1.3.2).

2.2 Modalité de sélection des patients

2.2.1 METHODE D'INCLUSION

Les personnes participant à cette étude ont tous été adressés au Centre Catherine de Sienne (CCS) pour la prise en charge d'un cancer solide.

La taille de l'échantillon est limitée par le fait qu'un seul intervenant soit dédié à la réalisation de cette étude. La cohorte est donc définie comme égale à 40 patients.

Pour cette étude, les patients devaient être des adultes et atteints d'un cancer solide, métastatique ou non.

Il existe deux types de cancer solide [42] :

- les carcinomes, issus de cellules épithéliales (peau, muqueuses, glandes), tels que le cancer du sein, des poumons, de la prostate, de l'intestin ...
- les sarcomes, moins fréquents, sont issus de cellules des tissus conjonctifs comme les cancers de l'os ou du cartilage.

Les patients de l'étude devaient être traités par chimiothérapie orale (cytotoxique, thérapie ciblée ou hormonothérapie), en première intention ou après échec d'une chimiothérapie par voie intraveineuse.

Tous les sujets devaient vivre à leur domicile, être autonome et capable de parler.

2.2.2 Critères d'exclusion

Dans cette étude, les patients mineurs n'ont pas été pris en compte, ainsi que les personnes atteints d'un cancer hématologique ou recevant une chimiothérapie par voie intraveineuse.

2.3 METHODES D'INTERVENTION

2.3.1 TRAVAIL PREPARATOIRE

Dans un premier temps, une recherche sur la chimiothérapie orale a été effectuée afin de regrouper et de comprendre les différents traitements et les modalités de prise (annexe 1), notamment avec des ouvrages comme *Onconews* [43] ou des fiches d'information destinées aux patients et aux professionnels de santé (annexe 2).

Une recherche complémentaire sur les interactions médicamenteuses de la chimiothérapie a été réalisée.

2.3.2 RECUEIL DES DONNEES

Les patients ont été sélectionnés avec l'aide de l'assistante médicale. En effet, elle a joué un rôle primordial pour recueillir leur consentement. Lors de la consultation avec l'oncologue, elle remettait à chaque patient une notice d'information (annexe 3), expliquant le but de l'étude et la confidentialité de celle-ci. Une fois le consentement signé, l'assistante médicale a pu fournir la liste des patients participants à l'étude à l'investigateur, ainsi que le moment où il fallait les rappeler.

Au départ, l'entretien avec le patient devait avoir lieu au sein du Centre Catherine de Sienne, après la consultation médicale de l'oncologue. Après quelques essais, il a été convenu que ces entretiens seraient finalement exclusivement téléphoniques, mais toujours dans les mêmes conditions, à savoir : confidentiel et avec le consentement préalable des patients.

Les données suivantes ont été relevées sur le Système d'Information Hospitalier (SIH) du Centre Catherine de Sienne :

- Le patient : nom, prénom, date de naissance, sexe
- Le traitement de chimiothérapie orale : localisation du cancer, la date d'initiation, la molécule et la posologie.

Afin de limiter les biais lors de l'entretien, un guide de recueil des données (annexe 4) a été réalisé, et a été validé par les médecins oncologues et le pharmacien du Centre Catherine de Sienna. Cette trame d'entretien a permis que les appels téléphoniques se déroulent toujours selon le même procédé.

La première partie a pour objectif de renseigner les informations manquantes sur le traitement de chimiothérapie et notamment les modalités de prise : le patient prend-il son traitement à heures régulières ? A quel moment par rapport au repas ?

Les deux autres parties de l'entretien servent à recueillir la liste de tous les autres médicaments que peut prendre le patient :

- médicaments habituels prescrit par le médecin généraliste :
 - le nom du médicament
 - le dosage
 - la posologie
 - les modalités de prise (en fonction du repas et de la chimiothérapie orale)

- et médecines alternatives et complémentaires :
 - le nom du médicament
 - L'indication
 - La posologie
 - Les modalités de prise

2.3.3 CODAGE DES DONNEES

Afin de limiter les biais d'interprétation de l'étude et de répondre à la réglementation, les données ont été anonymisées.

Ainsi, les 3 premières lettres du Nom, les 2 premières lettres du prénom et la date de naissance (JJ/MM/AAAA) sont les seules informations qui figurent sur le cahier d'observation et qui permettront a posteriori de le rattacher au patient.

2.3.4 TRAITEMENT DES DONNEES

Une fois la fiche d'entretien (annexe 5) remplie, la liste de la totalité des traitements pris par le patient a été analysée grâce au thesaurus [26] selon un mode opératoire (annexe 6).

Les renseignements apportés par chaque patient et l'analyse de la base de données des interactions médicamenteuses ont été saisi dans un tableau Excel, puis traités en utilisant les fonctions statistiques du logiciel.

Les données d'interactions ont d'abord été regroupées selon les critères de l'ANSM : Contre-indications, associations déconseillées, précautions d'emploi et les interactions à prendre en compte. Nous nous sommes intéressés par la suite à l'influence de l'âge et du sexe du patient, puis du type de comorbidité, en fonction de la localisation du cancer, sur les éventuelles interactions médicamenteuses.

PARTIE 3 : LES RESULTATS DE L'ETUDE

3.1 PROFIL DES PATIENTS

Parmi les 40 patients ayant participé à cette enquête, 22 sont des femmes, représentant 55% de la population, et 18 sont des hommes (45%).

Les sujets ont entre 48 et 80 ans, et 60% d'entre eux ont plus de 65 ans, défini comme des personnes âgées.

Chez les 22 femmes, 10 sont des adultes et 12 sont des sujets âgés, représentant respectivement, 45 et 55%.

Dans cette étude, les hommes de plus de 65 ans sont deux fois plus présents. En effet, parmi les 18 hommes, 6 sont des adultes (33%) et 12 sont des personnes âgées (67%).

3.1.1 TYPE DE CANCER ET TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Tableau XIII : localisation des cancers en fonction de l'âge et du sexe des patients

localisation du cancer	Rein				Bronchique				Digestif				sein			
nombre de patients	14				12				6				8			
pourcentage	35%				30%				15%				20%			
âge	adulte		personne âgée		adulte		personne âgée		adulte		personne âgée		adulte		personne âgée	
nombre de patients	6		8		4		8		2		4		4		4	
pourcentage	43%		57%		33%		67%		33%		67%		50%		50%	
sexe	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
nombre de patients	3	3	5	3	3	1	3	5	0	2	4	0	0	4	0	4
pourcentage	50%	50%	63%	37%	75%	25%	37%	63%	0%	100%	100%	0%	0%	100%	0%	100%
total homme	8				6				4				0			
total femme	6				6				2				8			

Dans cette étude, un grand nombre de patients sont atteints d'un cancer rénal et du système respiratoire. En revanche, seulement 15% des sujets interrogés sont atteints d'un cancer digestif, se trouvant pourtant au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents, tous sexes confondus [44].

Dans notre analyse, les hommes sont principalement atteints. En effet, selon l'institut National du cancer, les hommes sont deux fois plus touchés que les femmes par le cancer du rein, 55% des cancers digestifs concernent les hommes et 71% pour les cancers du système respiratoire [44]. Cependant, pour le cancer du poumon, l'incidence chez l'homme est stable, avec une augmentation de 0,1%/an entre 1980 et 2012, alors qu'on remarque une forte augmentation de l'incidence chez la femme : +5,3%/an [44].

36% des femmes de cette enquête ont un cancer du sein ; se situant au 1^{er} rang des cancers chez la femme. 46% de ces cancers sont diagnostiqués chez les femmes de plus de 65 ans [44], ce qui est proche des résultats de notre étude, avec 50% d'adultes et 50% de sujets âgés.

- Cancer du rein

Tableau XIV : Les différents traitements du cancer rénal pris par les patients

	classe pharmacologique		
	inhibiteur de tyrosine kinase		inhibiteur de mTOR
	Sutent® : sunitinib	Votrient® : pazopanib	Afinitor®: everolimus
nombre de patient	7	2	5
pourcentage	50%	14%	36%

Le sunitinib est un TKI mis sur le marché depuis 10 ans, et est indiqué dans le traitement du cancer du rein métastatique.

L'évérolimus est prescrit en 2^{ème} ligne du cancer du rein ayant progressé, après une thérapie ciblée sous anti-VEGF (comme le sunitinib).

Le pazopanib est une molécule plus récente, prescrit en 1^{ère} ligne des cancers du rein avancé.

- Cancer de l'appareil bronchique

Tableau XV : Les différents traitements du cancer de l'appareil bronchique pris par les patients

	classe pharmacologique			
	inhibiteur de tyrosine kinase			
	Tarceva® : erlotinib	Votrient® : pazopanib	Iressa® : gefitinib	Xalkori® : crizotinib
nombre de patient	5	1	5	1
pourcentage	42%	8%	42%	8%

L'erlotinib et le géfitinib sont deux inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur de l'EGFR. Ainsi, ils sont indiqués chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petite cellule, présentant des mutations de l'EGFR.

Le crizotinib, est un inhibiteur de tyrosine kinase récent ; il a été mis sur le marché en 2012. Selon l'HAS, il s'agit du premier médicament ciblant la mutation Anaplastic Lymphoma Kinase positive (ALK+), présente chez 4,6% de la population. Le Crizotinib est indiqué dans le traitement de seconde ligne du cancer bronchique non à petite cellule ALK+, au stade avancé ou métastatique.

- Cancer de l'appareil digestif

Tableau XVI : Les différents traitements du cancer digestif pris par les patients

	classe pharmacologique	
	inhibiteur de tyrosine kinase	antagoniste pyrimidique
	Nexavar® : Sorafénib	Xeloda® : Capécitabine
nombre de patient	3	3
pourcentage	50%	50%

La moitié des patients est traitée par un inhibiteur de tyrosine kinase et l'autre moitié par un cytotoxique par voie orale.

Ces deux molécules ont des indications bien définies :

Le sorafénib, possède des propriétés antiproliférative et antiangiogénique. Cet inhibiteur de tyrosine kinase est indiqué dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires et plus précisément la cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A).

La capécitabine quant à elle, est utilisée en traitement du cancer colorectal métastatique et comme traitement adjuvant du cancer du côlon de stade 3 après résection.

- Cancer du sein

Tableau XVII : Les différents traitements du cancer du sein pris par les patientes

	classe pharmacologique				
	Hormonothérapie		antagoniste pyrimidique	Inhibiteur du mTor + hormonothérapie	TKI + antagoniste pyrimidique
	Femara®: Letrozole	Aromasine®: Exemestane	Xeloda®: Capécitabine	Afinitor® + Aromasine® : Évérolimus + Exemestane	Tyverb® + Xeloda®: Lapatinib + Capécitabine
nombre de patient	1	1	1	4	1
pourcentage	13%	13%	13%	50%	13%

Dans cette étude, 6 femmes sur 8 ont un cancer du sein hormonodépendant (75%). Comme vu précédemment, le lérozole et l'exemestane sont des anti-aromatases et sont par définition utilisés en présence de récepteurs hormonaux chez la femme ménopausée. L'association de l'évérolimus et de l'exemestane est prescrite en cas de cancer du sein ER+ et PR+, chez la femme ménopausée en cas de récurrence ou de progression de la maladie.

La capécitabine a également une AMM dans le cancer du sein, et est utilisée en cas de cancer du sein avancé ou métastatique, après une première ligne de chimiothérapie. Elle est associée au lapatinib chez les patientes HER2 positive, ayant un cancer du sein avancé ou métastatique en progression, après échec d'une chimiothérapie classique.

Ainsi, à travers ces différents tableaux, on remarque que pour chaque type de cancer, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont largement prescrits et représentent plus de la moitié des prescriptions. En effet, 57% des patients sont traités par cette classe de molécule.

3.1.2 LES COMORBIDITES

Tableau XVIII : Nombre de comorbidité par patient, en fonction de l'âge

	Nombre de pathologies associées	Nombre de patients	Pourcentages
Adultes	0	1	6%
	1	5	31%
	2	3	19%
	3	5	31%
	4	1	6%
	5	1	6%
Personnes âgées	0	1	4%
	1	4	17%
	2	9	38%
	3	4	17%
	4	3	12%
	5	0	0%
	6	1	4%
	7	2	8%

Dans notre analyse, les sujets adultes ont en moyenne deux autres pathologies associées. Le nombre de comorbidités varie plus chez les personnes de plus de 65 ans, porteurs en moyenne de trois autres pathologies.

On peut ainsi déduire que l'âge influence le nombre de comorbidité.

Tableau XIX : Types de pathologies associées selon le sexe et l'âge du patient

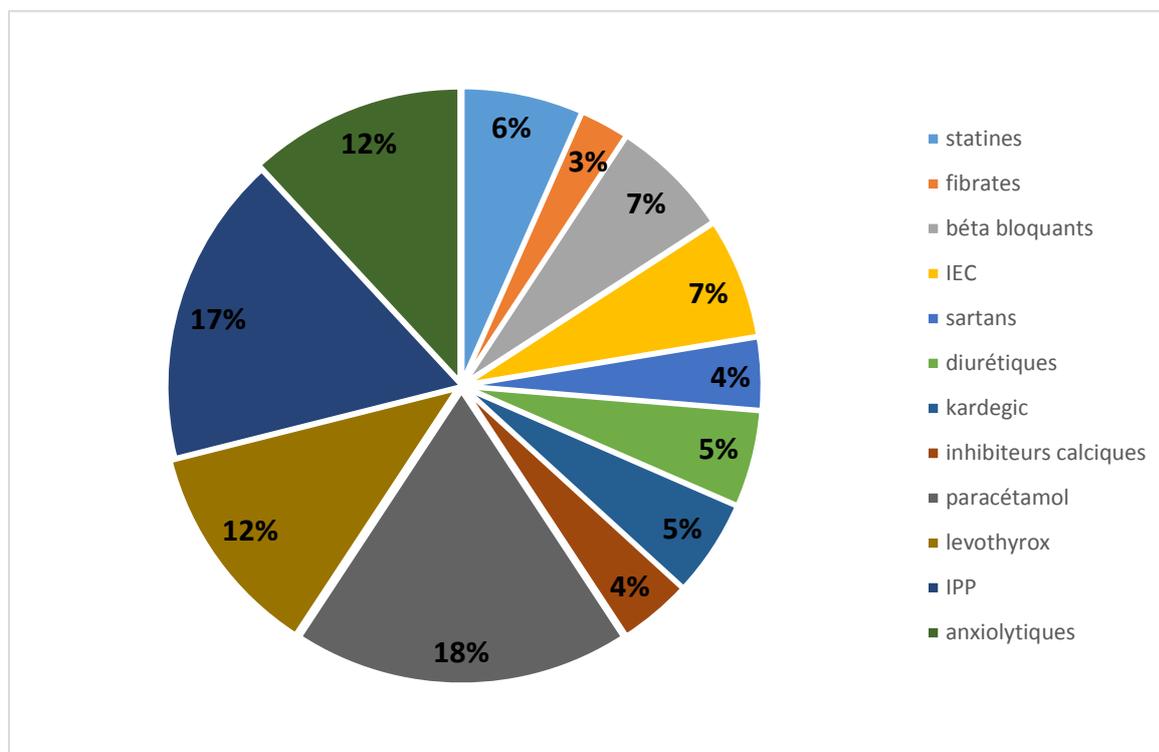
	Nombre de patients	Hommes	Pourcentage	Femmes	Pourcentage	Adultes	Pourcentage	Personnes âgées	Pourcentage
maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	21	13	62%	8	38%	7	33%	14	67%
maladies de l'appareil circulatoire	21	12	57%	9	43%	5	24%	16	76%
maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	19	5	26%	14	74%	6	32%	13	68%
maladies de l'appareil digestif	19	9	47%	10	53%	9	47%	10	53%
maladies de l'appareil génito-urinaire	2	2	100%	0	0%	0	0%	2	100%
maladies du système nerveux	2	1	50%	1	50%	1	50%	1	50%
troubles mentaux et du comportement	9	4	44%	5	56%	4	44%	5	56%
maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	3	1	33%	2	67%	1	33%	2	67%
maladies de l'œil et de ses annexes	3	2	67%	1	33%	0	0%	3	100%
maladies de l'appareil respiratoire	2	0	0%	2	100%	2	100%	0	0%

Les patients de plus de 65 ans, ont deux à trois fois plus de risque de présenter des pathologies du système circulatoire, telle que l'hypertension artérielle ou des problèmes cardiovasculaires, métaboliques (diabète, hypercholestérolémie), des pathologies endocriniennes comme l'hypothyroïdie. Ils souffrent également deux fois plus de douleurs.

Dans cette étude, on remarque que les maladies du système digestif, les troubles mentaux et du comportement ainsi que les maladies du système nerveux ne sont à priori pas influencés par l'âge du patient. En effet, les adultes et les personnes âgées sont atteints dans les mêmes proportions.

3.1.3 Les traitements concomitants

Figure 12 : Représentation des médicaments les plus prescrits en %



Par ce graphique, nous remarquons que le paracétamol est le médicament le plus prescrit, suivi de près par les inhibiteurs de la pompe à protons. Le Lévothyrox et les anxiolytiques sont également largement consommés par les patients.

Tableau XX : Traitements chroniques pris par les patients, en fonction de l'âge

	Adultes	Personnes âgées
hypocholestérolémiants	atorvastatine (2) aostuvastatine (1) ezetrol (1) fenofibrate (1)	atorvastatine (1) rosuvastatine (1) ezetrol (1) fénofibrate (1)
anti-diabétiques		metformine (2), glimépiride (1) répaglinide (1)
médicaments à visée cardiaque et vasculaire	bisoprolol (2) ramipril (1) furosémide(1) kardegic (1)	Bisoprolol (3) ramipril (4) amlodipine (3) irbesartan (3) furosémide (3) previscan(1) kardegic (3) amiodarone (1)
médicaments de supplémentation	lévothyrox (3) diffu k (1)	levothyrox (6) diffu k (2) uvedose (1) fosavance (1) chondrosulf (1)
antalgiques	paracétamol (5) morphine (1) tramadol (1)	paracétamol (9) morphine (4) klipal (1) versatis (1)
Hypo-uricémiants		allopurinol (2)
anti-asthmatique	corticoides par inhalation (2)	
anti-acides	ésoméprazole(2) oméprazole (3) pantoprazole (2) gaviscon (1)	ésoméprazole (5) rabéprazole (1) gaviscon (1)
Hypnotiques,anxiolytiques et anti-dépresseurs	bromazépam (1) hydroxyzine (2) alprazolam (1)	bromazépam (1) alprazolam (2) lorazépam (1) zopiclone (1) escitalopram (1)
médicaments de la peau	doxycycline (1) desloratadine (1)	tétralysal (2) rosex (1) dexeryl (1)

Les patients avaient également recours à des traitements symptomatiques ponctuels, notamment des anti-diarrhéiques (lopéramide, Smecta®).

3.2 LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

3.2.1 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PARMIS LES CO-PRESCRIPTIONS

Sans tenir compte du traitement de chimiothérapie orale, on relève 15 interactions médicamenteuses en analysant co-prescriptions des patients. Parmi ces interactions, 7 sont à prendre en compte (47%), 6 sont des précautions d'emploi (40%), 2 sont déconseillées (13%), mais aucune n'est contre-indiquée.

Un patient était sous antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique) et également sous héparine (Fraxodi®). Cette association « à prendre en compte » majore le risque d'hémorragies, et nécessite une surveillance clinique et biologique [26].

Une co-prescription d'hydroxyzine, de bisoprolol et de prednisone chez un patient, nécessite des « précautions d'emploi ». En effet, l'association de l'hydroxyzine et du bisoprolol augmente le risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes. La prednisone entraînant une diminution du taux de potassium dans le sang. Il faut corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit pour ne pas majorer le risque de torsade de pointes. Pour ce patient, une surveillance clinique et électrolytique sera réalisée, ainsi qu'un électrocardiogramme [26].

3.2.2 Interactions avec la chimiothérapie orale

Les inhibiteurs de tyrosine kinase présentent des interactions médicamenteuses référencées dans la base de données du thésaurus [32].

Dans cette étude, 24 patients sont traités par ce type de molécule :

Trois molécules sont principalement prescrites :

- Le sunitinib est retrouvé chez 29% des sujets
- l'erlotinib et le géfitinib sont prescrits chez cinq patients chacun, soit 21%.

- pazopanib est une molécule plus récente et est prescrite seulement chez trois patients (13%).

Le sorafénib est également administrés chez trois patients, mais le cancer digestif représente que 15% de notre étude.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent également être prescrits comme traitement dans le cancer du sein. En effet, une patiente est traitée par du lapatinib, en association avec la capécitabine.

Tableau XXI : Les niveaux d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de tyrosine kinase

	degrés d'interactions médicamenteuses		
	à prendre en compte		précautions d'emploi
nombre d'interactions	9		5
pourcentages	38%		21%
nature de l'interaction	TKI/IPP	TKI/hormones thyroïdiennes	les absorbants
Nombre de patients	8	1	5
pourcentages	89%	11%	100%

Parmi les patients sous Inhibiteurs de Tyrosine Kinase, 5 patients prennent de l'ésomeprazole (63%), 1 de l'oméprazole, 1 du rabéprazole, et 1 du pantoprazole. Chez tous ces patients, un risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases existe, en raison de son absorption pH-dépendante [26]. Cependant, une étude [24], démontre que l'interaction TKI/IPP est plus marquée chez certains TKI : dasatinib, erlotinib, géfitinib, nilotinib, lapatinib, bosutinib et crizotinib.

Dans notre analyse, 4 patients sont sous erlotinib et 1 patient sous géfitinib. Les trois patients restant prennent du sunitinib ou du pazopanib.

Ainsi, l'interaction TKI/IPP est plus marquée chez 63% des patients.

L'association TKI/lévothyroxine, est également à prendre en compte puisqu'il y a risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes par le sunitinib [26].

21% des patients sous inhibiteurs de tyrosine kinase présentent une « précaution d'emploi ». Toutes ces interactions concernent les absorbants ; deux patients avec du Smecta® et les trois autres avec du Gaviscon®. Les topiques gastro-intestinaux, le charbon, le lanthane et les antiacides (sels d'aluminium, de calcium et de magnésium), associés ou non aux alginates, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément [39], entraînant un sous dosage et une diminution de l'efficacité du traitement. Ainsi il convient de respecter un intervalle d'au moins 2h avec tout autre médicament. Cependant, au cours de l'entretien téléphonique avec les patients, il apparaissait que ces derniers avaient bien assimilés cette notion.

DISCUSSION :

Cette étude est basée sur seulement 40 patients, de ce fait on ne peut extrapoler les résultats. Les patients ne se sont pas positionnés sur la médecine complémentaire ; ainsi aucune donnée n'a pu ressortir sur d'éventuelles interactions médicamenteuses entre la prise de phytothérapie et la chimiothérapie orale.

Dans cette enquête, 14 interactions médicamenteuses ont été recensées. 8 d'entre elles concernent des interactions avec un inhibiteurs de la pompe à protons (57%).

38% des patients ayant répondu au questionnaire prenaient un IPP, et sur ces 15 patients, 8 étaient à l'origine d'une interaction.

Cependant, aucune des interactions relevées dans cette étude n'est contre-indiquée ou déconseillée. Les interactions médicamenteuses sont de l'ordre des précautions d'emploi ou à prendre en compte.

En revanche, on peut se demander si chacune des prescriptions d'IPP est justifiée, et si ces interactions ne sont pas évitables.

En effet, en France, la consommation d'IPP est élevée ; elle a été estimée à 19 comprimés/personne/an en 2005 et 23,5 comprimés en 2007. Dans les autres pays d'Europe, comme l'Allemagne, la consommation est de 12 comprimés/personne/an. Les prescriptions d'IPP ont augmenté de + 4,9% en moyenne en 2007 par rapport à l'année précédente [45].

Une étude [45] a comparé l'efficacité des 5 molécules existantes d'IPP (ésomeprazole, oméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole) entre elles, dans toutes leurs indications AMM (éradication de *Helicobacter pylori*, traitement de l'ulcère gastro-duodéal évolutif, traitement d'entretien de l'ulcère duodéal, traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS, prévention des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez les sujets à risque, traitement symptomatique du RGO, oesophagite par RGO, traitement d'entretien de l'oesophagite par RGO, syndrome de Zollinger-Ellison).

Cette analyse a conclu sur une efficacité comparable de ces molécules, à l'exception de l'oesophagite ulcéreuse.

Cependant, cette analyse ne prend pas en compte l'utilisation d'IPP hors AMM, qui reste largement prescrit par les médecins [46] :

- la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde)
- la dyspepsie fonctionnelle.
- les manifestations extra-digestives isolées : les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme ou les douleurs thoraciques d'origine non cardiaque.

Une étude [47], a été menée afin d'évaluer la pertinence de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons dans un hôpital, sur une journée.

A la fin de cette journée, 34% des patients de l'hôpital ont reçus des IPP. Pour 18% des patients, l'indication n'était pas connue du médecin, du fait d'une initiation de traitement par le médecin de ville (70% des cas). Ainsi, seules 30% des indications recensées correspondaient à celles de l'AMM.

Le développement de la chimiothérapie orale a des impacts pour les patients et pour l'ensemble des acteurs de la prise en charge.

Le patient est confronté lui-même à son traitement. Les effets indésirables, à type de vomissements ou d'éruptions cutanées, peuvent être responsables d'un manque d'adhésion à son traitement.

Avec l'arrivée en ville de spécialités utilisées dans le traitement de nombreux cancers et des effets indésirables qui en découlent, le pharmacien est devenu un réel acteur dans la prise en charge des patients. Il se doit de connaître les nouvelles thérapeutiques, notamment les thérapies ciblées, ainsi que leurs effets secondaires pour entrer dans une véritable démarche d'éducation thérapeutique. Celle-ci sera entre autre destinée à promouvoir une bonne observance de la part du patient, que le pharmacien pourra encadrer par le suivi des dispensations. En effet, le pharmacien est, avec le personnel de soins, un professionnel très accessible pour les patients. Il doit veiller à la bonne observance du traitement du patient et en cas d'échec, en comprendre les raisons, et les transmettre à ses collègues médecins, dans un seul objectif : améliorer l'efficacité du traitement

Le dossier pharmaceutique (DP) permet au pharmacien d'officine de sécuriser la dispensation des médicaments en évitant les risques d'interactions médicamenteuses et la redondance de principe actif.

En effet, le DP permet au pharmacien de consulter l'historique des médicaments pris par le patient, dans chaque officine ou il s'est rendu, au cours des 4 derniers mois.

Cependant, le dossier pharmaceutique est visible uniquement lors de la lecture de la carte vitale. Ainsi, lors d'un conseil spontané sans ordonnance, on ne peut pas savoir les éventuels médicaments pris par le patient ; tout l'intérêt du pharmacien de poser les questions pour un conseil adapté. Il serait néanmoins judicieux de passer la carte vitale lors de chaque dispensation de médicaments.

Depuis 2012, les pharmaciens hospitaliers ont également accès à ce dossier pharmaceutique, permettant une prise en charge optimale au sein des établissements de santé, et une meilleure coordination entre les soins de ville et l'hôpital.

CONCLUSION

La chimiothérapie orale s'est fortement développée au cours de ses dernières années, grâce notamment à la thérapie ciblée. En 2015, 43 molécules de cette classe ont obtenues une autorisation de mise sur le marché, indiquées dans diverses localisations. En effet, 16 localisations en oncologie solide sont concernées ainsi les que hémopathies myéloïdes et lymphoïdes.

Actuellement, avec une meilleure connaissance des mécanismes de résistance, plusieurs thérapies ciblées peuvent être utilisées chez un même patient, afin d'assurer un meilleur contrôle de la maladie, et de façon plus durable.

Les thérapies ciblées agissent en théorie spécifiquement sur les mécanismes de l'oncogénèse, mais ne sont pas sans effets secondaires. Ces traitements sont pris au long cours, et les effets cumulatifs des effets indésirables, notamment digestifs et cutanés, peuvent être néfastes pour la qualité de vie du patient. Ce phénomène peut avoir pour conséquence un manque d'adhésion du patient à son traitement.

De plus, du fait de leur mécanisme d'absorption et leur métabolisation, les thérapies ciblées sont susceptibles d'être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Il revient ainsi à chaque professionnel de santé d'être vigilant lors de la prescription et de la dispensation de médicaments.

Les thérapies ciblées ne sont pas utilisées uniquement dans le traitement des cancers solides. Depuis 2016, une nouvelle molécule de thérapie ciblée par voie orale a obtenu son AMM ; l'ixazomib, inhibiteur de protéase. Ce médicament est indiqué dans le traitement du myélome réfractaire, en association avec le lenalidomide, ayant des propriétés inhibitrices des cellules malignes hématopoïétiques.

LES ANNEXES

Annexe 1 : Modalités de prise de la chimiothérapie orale

chimiothérapie par voie orale		classe thérapeutique	posologie habituelle	modalités de prise
DCI	spécialité			
Everolimus	Afinitor	inhibiteur du mTOR	10mg en une prise	à heure fixe pendant ou en dehors du repas
Anastrozole	Arimidex	inhibiteur de l'aromatase	1mg/J en une prise	pendant ou en dehors des repas
Lomustine	Belustine	agent alkylant	100 à 130mg/m ² en une prise, toutes les 6 semaines	le soir au coucher ou 3h avant le repas
Etoposide	Cell top	inhibiteur de la topoisomérase 2	80 à 300mg/m ² /j en cures de 3 à 5j tous les 21 à 28j ou 50 à 100mg/m ² /j pendant 21j	2 à 3 prises par jour
Chlorambucil	Chloraminiphene	agent alkylant	1 à 6 gélules/j en continu ou 6 à 10mg/m ² /j 5jours/mois	le matin à jeun
Cyclophosphamide	Endoxan	agent alkylant	100 à 200mg/m ² /j de 1 à 14j ou 40 à 100mg/m ² /j en continu	le matin à jeun
Fludarabine	Fludara	agent antinéoplasique et immunomodulateur	40mg/m ² /j 5j/mois	pendant ou en dehors des repas
Imatinib	Glivec	TKI	400 à 800mg/j	pendant le repas
Topotecan	Hycantim	inhibiteur de la topoisomérase 1	dose initiale : 2,3mg/m ² /j 5jours consécutifs toutes les 3 semaines	pendant ou en dehors des repas
Hydroxycarbamide	Hydrea	antimétabolite	en fonction du poids, de l'indication et de la phase du traitement	une à trois prise/j en fonction de la dose quotidienne
Axitinib	Inlyta	TKI	dose initiale de 5mg puis ajustement en fonction de la tolérance. Variation de 4 à 20mg	2 prises à 12h d'intervalle
Gefitinib	Iressa	TKI	une prise de 250mg/j	de préférence le matin
Methotrexate	Methotrexate	antifolique	10 à 15 mg/m ²	une fois par semaine en prise unique
Sorafenib	Nexavar	TKI	800mg/j en 2 prises	en dehors des repas ou avec un repas pauvre en matière grasse
Tamoxifene	Nolvadex	anti-œstrogène	20mg/j en 1 ou 2 prise	à heure fixe
Regorafenib	Stivarga	TKI	160mg de J1 à J21	après repas pauvre en graisses

Lenalidomide	Revlimid	inhibe l'angiogénèse et la production de cytokine pro inflammatoires	SMD 10mg Myélome multiple 25mg	de préférence le soir (effet de somnolence)
Dasatinib	Sprycel	TKI	LMC 100 mg/j LAL / 70 mg 2fois/j	à heure fixe
Sunitinib	Sutent	TKI	MRCC et GIST : 50mg/J pdt 4 semaines puis 2 semaines de repos. Tumeur neuro-endocrine pancréatique : 1 prise de 37,5mg par jour en continu	
Dabrafenib	Tafinlar	inhibiteur des protéines kinase RAF	150mg 2 fois/j	a jeun
Erlotinib	Tarceva	TKI	CBNPC 150mg/j Cancer pancréas 100mg/j	de préférence à jeun le matin
Nilotinib	Tasigna	inhibiteur de la protéine kinase	LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée : 300mg 2 fois/j LML en phase chronique et en phase accélérée: 600mg/j	toutes les 12h à distance des repas.
Temozolomide	Temodal	agent alkylant	200mg/m2/j 5 jours/mois	à jeun
Thalidomide	Thalidomide	inhibition de la néovascularisation liée au VEGF	100 à 200mg	le soir
Lapatinib	Tyverb	TKI	5cp en 1 prise/j, en association avec la Capécitabine ou 6cp en une prise avec avec un inhibiteur de l'aromatase	1h avant ou après le repas. Toujours au même moment
Pazopanib	Votrient	TKI	800mg en une prise. Ajustement par paliers de 200mg	1h avant ou après le repas. Toujours au même moment
Crizotinib	Xalkori	TKI ciblant la mutation ALK	posologie initiale 250mg 2fois/j en continue	heure fixe, 1h avant ou après le repas
Capécitabine	Xeloda	antagoniste pyrimidique	matin et soir, en continu pdt 14j, suivi de 7j sans traitement ou en continu pdt 21j	30 min après le repas
Vemurafenib	Zelboraf	inhibiteur de la protéine BRAF	960mg deux fois par jour	de préférence en dehors des repas
Abiraterone acetate	Zytiga	inhibiteur de CYP17	4cp en une prise, associés au solupred	en dehors des repas,

Annexes 3 : Notice d'information remis aux patients

Lettre d'information pour la participation à l'étude :

« Interactions médicamenteuses de la chimiothérapie orale ».

Nous vous proposons de participer à cette étude effectuée auprès d'adultes atteints d'un cancer solide et traités par une chimiothérapie orale (thérapie ciblée ou par une hormonothérapie).

Ce travail d'évaluation est placé sous la responsabilité du Dr Nicolas CORMIER, pharmacien responsable du Centre Catherine de Sienne.

1. But de l'étude

L'objectif de ce travail est d'évaluer les interactions médicamenteuses de la chimiothérapie orale avec vos autres traitements (sur prescription ou non) (les anticancéreux oraux, 2014)

2. Conditions de participation

Pour pouvoir participer à cette étude, il faut :

- être majeur
- être atteints d'un cancer solide
- être traités par une chimiothérapie orale

3. Confidentialité

Toutes les informations qui seront récoltées lors de la réalisation de cette étude seront strictement gardées confidentielles. Elles feront l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique rigoureusement anonymes. Même si des résultats sont publiés, votre identité ne sera pas communiquée.

Fait à, le

Nom et signature

Annexe 4 : Guide d'entretien pharmaceutique

- Pathologie suivie au Centre Catherine de Sienne
 - *Pouvez-vous me dire quels sont vos traitements ?*
 - *Quelle est la posologie ?*
 - *Prenez-vous votre traitement à heures régulières ?*
 - *Prenez-vous vos comprimés à jeun ? au cours du repas ?*
 - *Avez-vous des questions ou des remarques à propos de vos traitements ?*

- Pathologies associées
 - *Etes-vous allergique ?*
 - *Hormis votre cancer, présentez-vous d'autres pathologies ?*
 - *Votre médecin traitant vous a-t-il prescrit un traitement ?*
 - *Si oui, le(s) quel(s) ?*
 - *Pouvez-vous me dire à quelle posologie ?*
 - *Prenez-vous votre traitement à heures régulières ?*
 - *A jeun ? Au cours du repas ?*

- Médecine alternative et complémentaire
 - *Avez-vous recours à des produits non prescrits par votre médecin traitant ?*
 - *Si oui, pouvez-vous me préciser de quel type de produits il s'agit ?*
 - *A quelle fréquence les utilisez-vous ?*
 - *Pouvez-vous m'indiquer à quel moment de la journée vous prenez ces produits ? Est-ce à heures régulières ?*

- Information(s)
 - *Avez-vous des informations particulières à me transmettre en rapport à vos traitements ?*

Annexe 5 : Fiche de l'entretien pharmaceutique

- Identification du patient

- Nom :
- Prénom :
- Sexe :
- Date de naissance :

- Pathologie suivie au Centre Catherine de Sienne

- Localisation du cancer :
- Protocole en cours :
- Date d'initiation du traitement :
- Modalités de prise :
- Posologie :

- Pathologies associées

➤ allergie :

	pathologies	traitements	posologie	modalités de prise
pathologies endocrinienne et métaboliques				
troubles mentaux et du comportement				
maladies du système nerveux				
maladies de l'œil et de ses annexes				
maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde				
maladies de l'appareil circulatoire				
maladies de l'appareil respiratoire				
maladies de l'appareil digestif				
maladies de la peau				
maladies ostéo-articulaires				
maladies de l'appareil génito urinaire				
maladies du sang et troubles du système immunitaire				
pathologies infectieuses et parasitaires				

- Médecine alternative et complémentaire

	Produits utilisés	Posologie	Modalités de prise
ALLOPATHIE			
HOMEOPATHIE			
PHYTOTHERAPIE			
AROMATHERAPIE			
AUTRE			

- Information(s) :

Annexe 6 : Mode opératoire d'analyse médicamenteuse

1. Sur le site Thériaque, aller dans l'onglet « Analyse »
2. Renseigner la tranche d'âge du patient : « Adulte » ou « Sujet âgé » si plus de 65 ans
3. Renseigner le sexe du patient

ACCUEIL | RECHERCHER | LISTING | RECOMMANDATIONS | **ANALYSE** | INFORMATIONS UTILES | ACTUALITES | NOS OFFRES | QUI SOMMES-NOUS

thériaque

ANALYSE | INTERACTION | (IN)COMPATIBILITE

Détecter les interactions médicamenteuses cliniquement significatives et analyser l'ordonnance en fonction du terrain physiopathologique du patient.

NB: vous n'êtes pas obligé de rentrer le profil du patient
vous pouvez directement saisir la spécialité prescrite, seuls les critères avec une * sont obligatoires

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Profil patient activé Oui Non

ADULTE Sexe*

Allergie Pathologie

FEMMIN
MASCULIN

4. Si le patient a des allergies, le signaler dans l'onglet « allergie »
5. Renseigner tous les traitements médicamenteux (chimiothérapie orale et autres traitements) et analyser.

Allergie Pathologie

Apport alimentaire significatif

Spécialité(s) prescrite(s)

TARCEVA 100MG CPR
CRESTOR 5MG CPR
KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET
BISOCE 1,25MG CPR GÉ
HYDROXYZINE BGA 25MG CPR
PANTOPRAZOLE BGA 40MG CPR

Analyser

La réalisation et la diffusion de Thériaque, banque de données sur tous les médicaments disponibles en France, est assurée par le [CNIHM](#), Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Pour tout contact : sa@theriaqueborisae.fr



Mentions
légal

Site certifié
en partenariat
avec la Haute
Autorité de Santé (HAS)

Ce site respecte les principes de la
charte HONcode
Site certifié en partenariat avec la Haute
Autorité de Santé (HAS)

6. La liste des interactions apparaît avec les différents niveaux d'interactions médicamenteuses définit par l'ASNM.

The screenshot displays the 'Thésaurus Médicament' interface. At the top, there are input fields for 'Apport alimentaire significatif' and 'Spécialité(s) prescrite(s)'. Below these, a list of medications is shown with checkboxes:

- TARCEVA 100MG CPR
- CRESTOR 5MG CPR
- KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET
- BISOCE 1,25MG CPR GÉ
- HYDROXYZINE BGA 25MG CPR
- PANTOPRAZOLE BGA 40MG CPR

An 'Analyser' button is located below the list. To the right, a sidebar displays various interaction levels and categories:

- Alerte(s) patient(s)**
 - 0 HYPERSENSIBILITE
 - 0 CONTRE-INDICATION
 - 0 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI
- Interaction(s) médicamenteuse(s) cliniquement significative(s)**
 - TOUTES LES INFOS
 - 1 INFO(S) GENERALE(S)
 - 0 CONTRE INDICATION(S)
 - 0 ASSOCIATION(S) DECONSEILLEE(S)
 - 2 PRECAUTION(S) D'EMPLOI
 - 1 A PRENDRE EN COMPTE
- Interaction(s) alimentaire(s)**
 - 0 CONTRE-INDICATION
 - 0 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI
- Redondance(s)**
 - 0 REDONDANCE

At the bottom, there is a footer with the following text: 'La réalisation et la diffusion de Thésaurus, banque de données sur tous les médicaments disponibles en France, est assurée par le [CNIH](#), Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Pour tout contact : tal.thesaurus@orange.fr'.

Logos for 'Mentions légales', 'CNIH', and 'ASNM' are present. A small text block states: 'Ce site respecte les principes de la charte HONcode. Site certifié en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS). [Vérifier ici.](#)'

Page générée en 0,1033 seconde(s)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. : disponible sur www.invs.santepubliquefrance.fr
- [2] Les cancers en France en 2015. (2014) : disponible sur www.e-cancer.fr
- [3] Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015/ état des lieux et enjeux. (2016) : disponible sur www.e-cancer.fr
- [4] Situation de la chimiothérapie des cancers en 2014. (2015) : disponible sur www.e-cancer.fr (2015).
- [5] Les 23 nouvelles molécules de 2015. Le moniteur des pharmaciens cahier 2 du n°3121. (2016)
- [6] R. Chevrier. Assessment of compliance with oral oncology therapies : results of a pilot study. Journal of clinical pharmacology. (2011); 30 (2) : 83-93
- [7] Gérer les effets secondaires des chimiothérapies. (2015). Le quotidien du pharmacien n°3209.
- [8] L. Simon. Complementary and alternative medicines taken by cancer patients. Bull Cancer. (2007)
- [9] S. Trager-Maury. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. Bull Cancer. (2007) ; 94 (11)
- [10] F.Joly. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Récupéré sur Thécitox.
- [11] L'observance aux traitements anticancéreux. (2011) : disponible sur www.afc-aso.org
- [12] L. Ahtari Jeanneret. Adhésion thérapeutique aux traitements oncologiques oraux et prise en charge thérapeutique. Revue médicale suisse. (2011) ; 7 : 1154-1160
- [13] Soigner un cancer par hormonothérapie : disponible sur www.fondation-arc.org
- [14] A. Poussin. Cancer du sein. (2012) : disponible sur www.unt-ori2.crihan.fr
- [15] F. Tremollières. Gestion des effets secondaires des inhibiteurs de l'Aromatase. (2010) : disponible sur www.cngof.asso.fr
- [16] PE. Goss, P-E. A randomized trial of Letrozole in post menopausal women after five years on Tamoxifen therapy for early stage breast cancer. The new england journal of medicine. (2003) ; 349 (19) : 1793-1802
- [17] JP. Gustalla. Hormonothérapie adjuvante du cancer du sein chez les femmes ménopausées par anti-aromatases. (2004) : disponible sur www.senologie.com

- [18] G. Assie, G. Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : Récepteurs membranaires. EMC-Endocrinologie. (2004) ; 1 : 169-199
- [19] C. Dreyer. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Cancérologie digestive. (2009) ; 1 (3) : 187-189
- [20] JL. Merlin. (2008). Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. La lettre du cancérologue. (2008) ; 17
- [21] A. Arora. Role of tyrosine kinase inhibitors in Cancer therapy. The journal of pharmacology and experimental therapeutics. (2005) ; 315 (3) : 971-979
- [22] Y. Neuzillet. Inhibiteurs de mTOR : de la transplantation à l'oncologie. Progrès en urologie. (2007) ; 17 : 928-933
- [23] C. Jeandel. Aliment et médicaments : faire passer les pilules : disponible sur www.institutdanone.org
- [24] C.Devys. Les cocktails dangereux. Iatrogénie/interactions médicamenteuses en cancérologie. (2015) : disponible sur www.ico-cancer.fr
- [25] A.Thomas-Schoemann. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. Critical reviews in oncology/hematology. (2014)
- [26] www.thesaurus.com
- [27] Interactions médicamenteuses et cytochrome : disponible sur www.ansm.sante.fr
- [28] I. Fusier. Interactions médicamenteuses cliniquement significatives. (2013) : disponible sur www.cnhim.org
- [29]HJ. Klumpen, H-J. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. Cancer treatment reviews. (2011) ; 37 : 251-260.
- [30] WF.Pirl. (2004). Evidence report on the occurrence, assessment and treatment of depression in cancer patients. Journal of the National Cancer Institute. (2004) ; 32 : 32-39
- [31] CM.Kelly. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving Tamoxifen : a population based cohort study. British Medical Journal. (2010). 340-693
- [32] V. Amos Aegerter. La p-glycoprotéine : une pompe d'efflux : attention aux interactions médicamenteuses : disponible sur www.web2.hopital.ch.fr (2011) ; 13
- [33] I. Merjerman, I. Herb-drug interactions in oncology : focus on mechanisms of induction. The Oncologist. (2006)
- [34] D-G.Bailey. Grapefruit-medication interactions : forbidden fruit or avoidable consequences ? Canadian Medical Association Journal. (2013) ; 185 : 309-316.
- [35] OQP.Yin. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of Nilotinib on healthy participants. Journal of clinical pharmacology. (2010) ; 50 : 188-194.

- [36] S. Gautier. Interactions entre pamplemousse et médicaments. *Phytothérapie*. (2004) ; 12 : 98-104.
- [37] V.Gimbert. Les médicaments et leurs usages : comment favoriser une consommation adaptée (volet 1). (2014) : disponible sur www.strategie.gouv.fr
- [38] Programme qualité et efficience « maladie ». (2015) : disponible sur www.securite-sociale.fr
- [39] M. Jardin. Prescriptions médicamenteuses potentiellement inadaptées chez les personnes âgées : une étude en Provence-Alpes-Côte d'Azur des données de remboursements de l'assurance maladie. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. (2012) ; 60 : 121-130
- [40] 14^{ème} baromètre AFIPA 2015 des produits du selfcare. (2016): disponible sur www.afipa.org
- [41] Suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique Exolise®. (2013) : disponible sur www.ansm.sante.fr
- [42] Les types de cancer : disponible sur www.cancer.be
- [43] Les anticancéreux oraux. *Onconews* n°8. (2009)
- [44] Les cancers en France/edition 2014. (2015) : disponible sur www.e-cancer.fr
- [45] Réévaluation des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. (2009) : disponible sur www.has-sante.fr
- [46] Bon usage du médicament : les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. (2009) : Disponible sur www.has-sante.fr
- [47] G.Macaigne. Evaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions des IPP dans un centre hospitalier général. (2013) : disponible sur www.snfge.org

Vu, le Président du Jury

Le Docteur Sylvie Piessard

Vu, le Directeur de Thèse

Le Docteur Christine Bobin-Dubigeon

Vu, le Directeur de l'UFR

Le Docteur Virginie Ferré

Titre de thèse : Etude observationnelle du risque d'interactions médicamenteuses de la chimiothérapie orale, chez des patients suivis au Centre Catherine de Sienne

Résumé de la thèse :

Le nombre de nouveau cas de cancers en France ne cesse d'augmenter. Au cours de ces trentes dernières années, les chiffres d'incidences ont doublées mais la mortalité tend à diminuer. Néanmoins, le cancer reste la première cause de mortalité en France.

Le développement de nouvel thérapeutique, notamment les thérapies ciblées par voie orale, est un véritable enjeu pour tous les professionnels de santé. Le mécanisme d'action de ces thérapies ciblées bloque spécifiquement le processus d'oncogénèse, mais n'est pas dépourvu d'effets indésirables, entraînant parfois un manque d'observance de la part du patient.

De part leur mécanisme d'absorption et de leur métabolisation, ces nouvelles molécules peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Ainsi, cette étude a été mis en place, afin d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses de la chimiothérapie orale, chez 40 patients atteints d'un cancer solide au sein du Centre Catherine de Sienne à Nantes.