

Année universitaire 2011-2012

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

HANTRAYE Bénédicte

née le 20 septembre 1987 à Le Mans (72)

soutenue publiquement le 19 décembre 2012

Les thérapies ciblées par voie orale dans la prise en charge du cancer du rein métastatique : importance du lien ville / hôpital pour le patient dans la gestion de son traitement et des effets secondaires. Exemple de l'institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin.

JURY :

Président :	M. Olivier DUVAL
Directeur :	Mme Catherine DEVYS
Co-directeur :	M. Nicolas CLERE
Membres :	M. Rémy DELVA
	M. Jean-Louis LAFFILHE



Département Pharmacie

16, Boulevard Daviers - 49045 ANGERS Cedex - Tél. : 02 41 22 66 00 - Fax : 02 41 22 66 34



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Bénédicte HANTRAYE déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :

Liste des enseignants**Année Universitaire 2012-2013****PROFESSEURS**

	<i>Disciplines</i>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie
BOUET Gilles	Chimie Physique Générale et Minérale
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
FOUSSARD Françoise	Biochimie Générale et Clinique
JARDEL Alain	Physiologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie et Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire
MAURAS Yves	Toxicologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie

MAITRES DE CONFERENCES

	<i>Disciplines</i>
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BASTIAT Guillaume	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLÈRE Nicolas	Pharmacologie
CORVEZ Pol	Sémiologie
DERBRE Séverine	Pharmacognosie

MAITRES DE CONFERENCES

DUBREUIL Véronique	<i>Disciplines</i>
ÉVEILLARD Matthieu	Chimie Analytique
FAURE Sébastien	Bactériologie - Virologie
FLEURY Maxime	Pharmacologie Physiologie
GALLAND Françoise	Immunologie
GIRAUD Sandrine	Biophysique
GUILET David	Biologie moléculaire et cellulaire
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Analytique
JOLIVET Jean-Paul	Chimie Organique
KHAN Mustayeen	Biophysique
LAGARCE Frédéric	Chimie Générale et Minérale
LANDREAU Anne	Pharmacotechnie-Biopharmacie
LARCHER Gérald	Botanique
LE RAY Anne-Marie	Biochimie Générale et Clinique
LICZNAR Patricia	Valorisation des substances naturelles
MALLET Marie-Sabine	Bactériologie - Virologie
MAROT Agnès	Chimie Analytique et Bromatologie
MILTGEN-LANCELOT Caroline	Parasitologie et Mycologie médicale
NAIL BILLAUD Sandrine	Management et gestion des organisations de santé
OGER Jean-Michel	Immunologie
PECH Brigitte	Chimie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacotechnie
TRICAUD Anne	Pharmacognosie
	Biologie Cellulaire

A.H.U.

SPIESSER-ROBELET Laurence

Disciplines

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

PRAG (Professeurs Agrégés)HANOTTE Caroline
ROUX Martine***Disciplines***Economie – Gestion
Espagnol***PRCE (Professeurs certifiés affectés dans******l'enseignement supérieur)***GENARD Nicole
LECOMTE Stéphane

Anglais

Anglais

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Monsieur Olivier Duval, Doyen de la faculté de pharmacie d'Angers et professeur de chimie thérapeutique à la faculté de pharmacie d'Angers

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma directrice de thèse, Madame Catherine Devys, Pharmacien chef de service à l'ICO-Paul Papin

Pour m'avoir proposé ce sujet, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Je garderai un excellent souvenir de votre positivité et de la pharmacie de l'ICO-Paul Papin.

A mon co-directeur de thèse, Monsieur Nicolas Clere, Maître de conférences en pharmacologie à la faculté de pharmacie d'Angers

Pour avoir accepté de co-diriger ce travail, pour vos nombreuses relectures, pour vos conseils, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Merci de m'avoir tant aidé à tenir les délais qui m'étaient impartis.

Aux membres du jury :

Monsieur le Dr Delva, Oncologue chef de service à l'ICO-Paul Papin

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Merci également de m'avoir laissé assister à vos consultations.

Monsieur Laffilhe, Pharmacien d'officine à Cantenay-Epinard

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant ce stage de fin d'études et pour votre extrême gentillesse.

Mes remerciements s'adressent également :

A Madame Caroline Foliard, Pharmacie à l'ICO-Paul Papin

Un grand merci pour ton accueil, ta disponibilité, ta gentillesse et pour avoir si bien secondé Catherine en son absence.

A Monsieur Pierre Leinya de la Jarrige, Pharmacien à l'ICO-Paul Papin

Je tenais à vous remercier d'avoir pris le temps d'apporter votre regard sur les questionnaires que j'ai élaborés pour cette étude.

Au Dr Ceban et au Dr Abadi, Oncologues à l'ICO-Paul Papin

Je tenais à vous remercier de m'avoir laissé assister à vos consultations dans le cadre de ce travail.

A Delphine, Interne en pharmacie

Pour ton aide durant ces quelques mois, MERCI !! Bonne continuation !

Aux préparatrices en pharmacie, aux infirmières et aux secrétaires de l'ICO-Paul Papin,

Je tenais à vous remercier de m'avoir aidé dans l'organisation de mon étude. Pour toutes les fois où je vous ai sollicitées, merci.

Aux 10 patients qui ont accepté de participer à cette étude et aux pharmaciens d'officine qui ont accepté de donner leur avis.

Je dédie cette thèse :

A mes parents,

Pour m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de ces études. A toi papa, pour qui notre avenir compte tant. A toi maman, pour m'avoir toujours fait confiance dans mes choix (et pour la relecture de dernière minute!).

A mon frère,

A mes ami(e)s de la fac,

Celles rencontrées en première année : ma p'tite Hélène, Caro, Audrey et Meloch.

Celles rencontrées plus tard : Emilie, Elo, Lucie et Sophie.

Ceux de ma promo : Adeline, Aline, Charlotte, David, Eme, Flo, Jerem et Steph. Pour ces six années passées à vos côtés, que ce soit sur les bancs des amphis, à la BU, ou en soirées. La suite reste à inscrire...

Et une mention spéciale pour ma poulette, ma binôme !! Que la force soit avec nous !

A Alex,

Parce que je suis la plus gentille des cousines, je te fais l'honneur d'être présent dans mes remerciements ! Plus sérieusement, merci de m'avoir aidé à contourner les bugs de word ! Ta technique était fastidieuse, certes, mais elle a marché !

A Madame Le Duigou et Monsieur Pothelune,

Pour m'avoir si bien accueillie dans vos officines, je vous remercie. Vous avez chacun participé à un moment ou à un autre de mes études à mon orientation professionnelle.

Et enfin, j'ai une pensée toute particulière pour les personnes de mon entourage qui sont, ou qui ont été confrontées au cancer.

SOMMAIRE

LISTE DES ANNEXES	14
LISTE DES ILLUSTRATIONS	15
FIGURES	15
TABLEAUX	16
LISTES DES ABRÉVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
PARTIE I : GÉNÉRALITÉS.....	21
I. Épidémiologie et facteurs de risque du cancer du rein.....	21
1. Épidémiologie	21
1.1. En France	21
1.1.1. Mortalité par cancer du rein	21
1.1.2. Incidence du cancer du rein	21
1.1.3. Prévalence du cancer du rein	22
1.1.4. Survie	22
1.2. Dans le monde.....	22
1.2.1. Mortalité par cancer du rein	22
1.2.2. Incidence du cancer du rein	23
2. Facteurs de risque	23
2.1. Facteurs de risque non modifiables	23
2.1.1. L'âge	23
2.1.2. Le sexe	23
2.1.3. Facteurs génétiques	23
2.2. Facteurs de risque modifiables	24
2.2.1. Le tabac	24
2.2.2. L'obésité	24
2.2.3. L'hypertension artérielle (HTA)	24
2.2.4. L'insuffisance rénale terminale avec dialyse	25
2.2.5. Autres	25
II. Dépistage, diagnostic et bilan d'extension.....	25
1. Dépistage	25
2. Diagnostic.....	26
3. Bilan d'extension.....	27
III. Classification histologique des tumeurs rénales et facteurs pronostiques	27
1. Classification histologique	27
1.1. CCR à cellules claires	28
1.2. CCR tubulo-papillaire.....	29
1.3. CCR chromophobe.....	29
2. Facteurs pronostiques	30

2.1.	Principaux facteurs pronostiques.....	30
2.1.1.	Type histologique	30
2.1.2.	Classification et stade TNM	30
2.1.2.1.	Classification TNM	30
2.1.2.2.	Stade TNM	32
2.1.3.	Grade de Fuhrman.....	32
2.2.	Autres facteurs pronostiques.....	33
2.2.1.	Caractéristiques cliniques du patient	33
2.2.2.	Nécrose tumorale.....	34
2.2.3.	Marqueurs d'angiogenèse.....	34
IV.	Arsenal thérapeutique.....	34
1.	Prise en charge des formes localisées.....	34
1.1.	Néphrectomie	34
1.2.	Techniques mini-invasives et conservatrices	34
1.3.	Surveillance active.....	35
2.	Prise en charge des formes métastatiques	35
2.1.	Traitement chirurgical	35
2.2.	Traitement médical	35
2.2.1.	Immunothérapie.....	35
2.2.2.	Thérapies ciblées	35
2.2.2.1.	Anticorps monoclonal anti-VEGF	35
2.2.2.2.	Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti- <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> (VEGFR)	36
2.2.2.3.	Inhibiteurs de mTOR (<i>Mamalian Target Of Rapamycin</i>)	37
2.2.3.	Perspectives thérapeutiques	37
V.	Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du cancer du rein métastatique	38

PARTIE II : LES THÉRAPIES CIBLÉES PAR VOIE ORALE DANS LE CANCER DU REIN 40

I.	L'angiogenèse	40
1.	L'angiogenèse physiologique	40
2.	L'angiogenèse tumorale.....	42
2.1.	Mécanisme	42
2.2.	Le VEGF.....	44
2.2.1.	Description	44
2.2.2.	Récepteurs au VEGF	45
2.2.3.	Voie de signalisation du VEGF	46
2.2.3.1.	Production du VEGF	46
2.2.3.2.	Rôles du VEGF	47
II.	Les anti-VEGFR	48
1.	Généralités.....	48
1.1.	Relation structure-activité (SAR).....	48
1.1.1.	SAR du sunitinib.....	49
1.1.2.	SAR du sorafénib	51
1.2.	Mécanisme d'action	52
1.3.	Intérêt des anti-VEGFR dans le traitement du CCR métastatique.....	53
1.3.1.	Place du sunitinib dans la stratégie thérapeutique du CCR métastatique	53

1.3.2. Place du sorafénib dans la stratégie thérapeutique	53
1.4. Toxicité de classe des anti-VEGFR	54
1.4.1. Toxicité cutanée	54
1.4.1.1. Le syndrome main-pied (SMP).....	54
1.4.1.2. Autres toxicités cutanées.....	56
1.4.2. Toxicité cardio-vasculaire	57
1.4.2.1. HTA.....	57
1.4.2.2. Autres toxicités cardio-vasculaires.....	58
1.4.3. Toxicité gastro-intestinale	58
1.4.4. Mucite/stomatite	59
1.4.5. Hémorragies	60
1.4.6. Toxicité hématologique	60
1.4.7. Toxicité générale	60
1.4.8. Autres toxicités.....	61
1.5. Suivi des patients sous anti-VEGFR et conduite à tenir en cas de désordre observé.....	61
1.5.1. Suivi des patients sous anti-VEGFR.....	61
1.5.2. Conduite à tenir en cas de désordre observé.....	62
2. Le sunitinib (Sutent®)	62
2.1. Forme pharmaceutique.....	62
2.2. Conditions de prescription et de délivrance	62
2.3. Indications	63
2.4. Pharmacocinétique [63]	63
2.5. Posologie et modalités d'administration	63
2.6. Effets secondaires spécifiques du sunitinib	64
2.7. Interactions médicamenteuses	64
2.8. Contre-indications	65
3. Le sorafénib (Nexavar®)	65
3.1. Forme pharmaceutique.....	65
3.2. Conditions de prescription et de délivrance	65
3.3. Indications	65
3.4. Pharmacocinétique [63]	66
3.5. Posologie et modalités d'administration	66
3.6. Effets secondaires spécifiques du sorafénib	66
3.7. Interactions médicamenteuses	67
3.8. Contre-indications	67
4. Évaluation de la réponse aux anti-VEGFR	68
5. Mécanismes de résistance aux anti-VEGFR	69
6. L'axitinib (Inlyta®)	69
6.1. Présentation de la molécule.....	69
6.2. Place de l'axitinib dans la stratégie thérapeutique du CCR métastatique	70
6.3. Forme pharmaceutique.....	70
6.4. Modalités d'administration	70
6.5. Cibles de l'axitinib	71
6.6. Profil de tolérance de l'axitinib	71
6.6.1. Comparaison avec le sorafénib	71
6.6.2. Gestion des effets secondaires sous axitinib.....	72
6.7. Suivi des patients sous axitinib.....	72
6.8. Pharmacocinétique de l'axitinib en comparaison avec le sorafénib.....	73
6.9. Interactions médicamenteuses	73
6.10. Utilisation de l'axitinib en pratique courante.....	74

III. Les inhibiteurs de mTOR	74
1. La protéine mTOR	74
2. Voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR	75
3. Régulation de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR	77
4. Dérégulation de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR	79
5. Généralités sur les inhibiteurs de mTOR.....	80
5.1. SAR	81
5.2. Mécanisme d'action	82
5.3. Place de l'évérolimus dans la stratégie thérapeutique du cancer du rein	83
5.4. Effets secondaires de classe des dérivés de la rapamycine	83
5.4.1. Stomatite	83
5.4.2. Pneumopathie non infectieuse	85
5.4.3. Anomalies métaboliques	86
5.4.4. Infections	87
5.4.5. Toxicité cutanée	88
5.4.6. Autres toxicités.....	88
5.5. Suivi des patients sous inhibiteurs de mTOR et conduite à tenir en cas de désordre observé.....	89
5.5.1. Suivi des patients sous inhibiteurs de mTOR.....	89
5.5.2. Conduite à tenir en cas de désordre observé.....	89
6. L'évérolimus.....	89
6.1. Forme pharmaceutique.....	89
6.2. Conditions de prescription et de délivrance	90
6.3. Indications	90
6.4. Pharmacocinétique [100]	90
6.5. Posologie et modalités d'administration	91
6.6. Effets secondaires spécifiques de l'évérolimus.....	91
6.7. Interactions médicamenteuses.....	92
6.8. Contre-indications.....	92
7. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de mTOR	92

PARTIE III : LE PHARMACIEN, ACTEUR DU RÉSEAU VILLE-HÔPITAL : EXEMPLE DE L'INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE L'OUEST-PAUL PAPIN (ICO-PAUL PAPIN) 95

I. Objectifs	95
II. Matériel et méthode.....	98
1. Durée de l'étude	98
2. Sélection des patients	98
2.1. Critères d'inclusion.....	98
2.2. Critères d'exclusion	98
2.3. Détermination du nombre de patients à inclure.....	98
2.4. Recrutement des patients	99
3. Déroulement de l'étude.....	99
3.1. Phase préalable d'observation des oncologues	99
3.2. Collecte d'informations sur les patients.....	99
3.3. Élaboration d'une « check-list » et réalisation des premiers entretiens patients.....	99
3.4. Prise de contact avec la pharmacie et le médecin traitant du patient	100
3.5. Élaboration d'un questionnaire et réalisation des deuxièmes entretiens patients	101
3.6. Élaboration et envoi d'un questionnaire de satisfaction aux pharmaciens d'officine	101

4.	Planification des entretiens patients	102
4.1.	Planification des premiers entretiens patients	102
4.2.	Planification des deuxièmes entretiens patients	102
5.	Les fiches d'information médicaments de l'OMIT	103
III.	Résultats.....	103
1.	Phase préalable d'observation des oncologues.....	103
2.	Nombre de patients inclus dans l'étude	105
3.	Analyse des premiers entretiens patients	106
3.1.	Caractéristiques des patients interrogés.....	106
3.1.1.	Sexe	106
3.1.2.	Âge.....	107
3.1.3.	Situation professionnelle.....	107
3.1.4.	Thérapie ciblée utilisée.....	107
3.1.5.	Nombre de cycles révolus	108
3.1.6.	Posologie	108
3.1.7.	Ligne de traitement des médicaments Afinitor® et Sutent®	110
3.2.	Connaissance du patient sur son traitement	110
3.2.1.	Connaissances générales.....	110
3.2.2.	Prise du traitement au quotidien	111
3.2.3.	Connaissance des effets secondaires	112
3.2.4.	Gestion des principaux effets secondaires	114
3.3.	Demande d'accord des patients pour contacter leur pharmacie référente et leur médecin traitant	
	116	
3.4.	Demande d'accord des patients pour le deuxième entretien.....	116
4.	Prise de contact avec la pharmacie référente et le médecin traitant.....	116
4.1.	Avec la pharmacie référente	116
4.2.	Avec le médecin traitant	116
5.	Analyse des deuxièmes entretiens patients	117
5.1.	Dispensation du traitement par le pharmacien d'officine	117
5.2.	Consultation chez le médecin traitant	119
5.3.	Opinion des patients sur le premier entretien réalisé	119
5.4.	Opinion des patients sur le rôle des pharmaciens dans leur prise en charge	121
5.5.	Les patients et leur traitement.....	122
5.6.	Autres remarques.....	123
6.	Analyse des questionnaires de satisfaction des pharmaciens d'officine sollicités	124
6.1.	Quotidien des pharmaciens d'officine avec les traitements anticancéreux	124
6.2.	La fiche d'information OMIT	126
6.3.	Ressenti des pharmaciens d'officine vis-à-vis de la dispensation des traitements anticancéreux	128
6.4.	Satisfaction des pharmaciens d'officine vis-à-vis de cette démarche de création d'un lien ville-hôpital	129
IV.	Discussion.....	131
1.	Limites de l'étude.....	131
1.1.	Petite taille de l'échantillon	131
1.2.	Conditions de réalisation des entretiens patients	132
1.3.	Élaboration, réalisation et analyse des entretiens.....	132
2.	Interprétation des résultats	133
2.1.	Le patient et son traitement	133
2.2.	Les pharmaciens d'officine et les traitements anticancéreux oraux.....	134

2.3.	Le lien pharmacie d'officine-hôpital.....	134
2.3.1.	Les ordonnances faxées.....	134
2.3.2.	Les fiches d'information OMIT	135
3.	Perspectives	136
3.1.	Lien ville-hôpital : vers une meilleure communication avec les pharmaciens d'officine	136
3.1.1.	Généralisation de l'envoi des fiches d'information OMIT aux pharmaciens d'officine.....	136
3.1.2.	Généralisation de l'envoi des ordonnances aux pharmaciens d'officine	137
3.1.3.	L'échange pharmaciens d'officine - pharmaciens de l'ICO-Paul Papin.....	138
3.1.4.	Implication des pharmaciens d'officine dans l'amélioration du lien ville-hôpital.....	138
3.2.	Implication des pharmaciens de l'ICO-Paul Papin auprès des patients atteints de cancer.....	139
CONCLUSION.....		140
BIBLIOGRAPHIE		142
ANNEXES		149

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité en 2011, tout sexe confondu	149
Annexe 2 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité en 2011 chez l'homme	150
Annexe 3 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité en 2011 chez la femme	151
Annexe 4 : Prévalence partielle à 5 ans par âge chez les hommes en France en 2011	152
Annexe 5 : Prévalence partielle à 5 ans par âge chez les femmes en France en 2011	153
Annexe 6 : Profils évolutifs de l'incidence et de la mortalité par cancer au cours des dix dernières années en France chez l'homme et chez la femme	154
Annexe 7 : Survie relative à 5 ans en fonction du type de cancer et de leur incidence en France en 2005	155
Annexe 8 : Incidence des cancers dans le monde en 2008	156
Annexe 9 : Mortalité par cancer dans le monde en 2008	157
Annexe 10 : Répartition géographique des données d'incidence et de mortalité du cancer du rein en 2008	158
Annexe 11 : Classification OMS 2004 des tumeurs rénales	159
Annexe 12 : Indice de Karnofsky [24]	160
Annexe 13 : Classification CTCAE [68]	161
Annexe 14 : « Check-list » pour réaliser le premier entretien patient	163
Annexe 15 : Fiche « Sutent® patients » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire	164
Annexe 16 : Fiche « Sutent® professionnels de santé » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire	166
Annexe 17 : Fiche « Nexavar® patients » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire	168
Annexe 18 : Fiche « Nexavar® professionnels de santé » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire	170
Annexe 19 : Fiche « Afinitor® patients » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire	172
Annexe 20 : Fiche « Afinitor® professionnels de santé » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire	174
Annexe 21 : Questionnaire de satisfaction auprès des patients	176
Annexe 22 : Questionnaire de satisfaction à l'attention des pharmaciens d'officine	178
Annexe 23 : Lettre explicative sur le questionnaire à l'attention des pharmaciens d'officine	182
Annexe 24 : Liste des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traité par voie orale, ayant rendez-vous avec les oncologues X, Y ou Z entre le 28 août et le 26 octobre 2012 à l'ICO-Paul Papin	183

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

FIGURE 1 : ECHOGRAPHIE METTANT EN EVIDENCE UN CCR [20]	27
FIGURE 2 : TDM APRES INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE METTANT EN EVIDENCE UN CCR [23]	27
FIGURE 3 : HISTOLOGIE DU CCR A CELLULES CLAIRES [25].....	28
FIGURE 4 : HISTOLOGIE DU CCR TUBULO-PAPILLAIRE [25]	29
FIGURE 5 : HISTOLOGIE DU CCR A CELLULES CHROMOPHOBES [25]	29
FIGURE 6 : CLASSIFICATION TNM 2009 DES TUMEURS RENALES [17]	31
FIGURE 7 : ÉVOLUTION DE LA TUMEUR PRIMITIVE [28]	31
FIGURE 8 : LES DEUX ETAPES DE L'ANGIOGENESE [44].....	42
FIGURE 9 : LE « SWITCH » ANGIOGENIQUE [49]	43
FIGURE 10 : STRUCTURE DES RECEPTEURS AU VEGF [44].....	46
FIGURE 11 : MECANISME DE SYNTHESE DU VEGF PAR HIF-A [54]	48
FIGURE 12 : ADENINE [57].....	49
FIGURE 13 : STRUCTURES MOLECULAIRES DU SU5416, DU SU6668 ET DU SUNITINIB [59]	50
FIGURE 14 : SAR DU SUNITINIB [56].....	50
FIGURE 15 : MECANISME D'ACTION DES ITK DE TYPE I [55]	51
FIGURE 16 : STRUCTURE MOLECULAIRE DU SORAFENIB [56]	52
FIGURE 18 : SMP SOUS SUNITINIB [71]	55
FIGURE 17 : ERYTHEME PLANTAIRE AVEC ZONES HYPERKERATOLYTIQUES SOUS ANTI-VEGFR [69].....	55
FIGURE 19 : STRUCTURE MOLECULAIRE DE L'AXITINIB [88]	69
FIGURE 20 : STRUCTURE DE LA PROTEINE MTOR [93]	75
FIGURE 21 : STRUCTURE DU COMPLEXE MTORC1 [92].....	75
FIGURE 22 : STRUCTURE DU COMPLEXE MTORC2 [92].....	76
FIGURE 23 : LA VOIE DE SIGNALISATION PI3K/AKT/MTOR [98]	77
FIGURE 24 : MECANISMES DE REGULATION DE LA PROTEINE MTOR [99].....	78
FIGURE 25 : MECANISMES IMPLIQUES DANS LA DEREGULATION DE LA VOIE PI3K-AKT-MTOR [95]	80
FIGURE 26 : STRUCTURE DE LA RAPAMYCINE [99].....	81
FIGURE 27 : STRUCTURES CHIMIQUES COMPARATIVES DE LA RAPAMYCINE, DU CCI779 (TEMSIROLIMUS) ET DU RAD001 (EVEROLIMUS) [98]	82
FIGURE 28 : STOMATITE SOUS INHIBITEUR DE MTOR [104]	84
FIGURE 29 : OPACITE EN VERRE DEPOLI SOUS EVEROLIMUS [105]	85
FIGURE 30 : MECANISMES DE RESISTANCE AUX INHIBITEURS DE MTOR [113]	93
FIGURE 31 : SCHEMA RECAPITULATIF DES THERAPIES CIBLEES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU REIN [41].....	94
FIGURE 32 : SEXE DES PATIENTS	107
FIGURE 33 : ÂGE DES PATIENTS	107
FIGURE 34 : THERAPIE CIBLEE UTILISEE.....	108
FIGURE 35 : NOMBRE DE CYCLE REVOLUS	108
FIGURE 36 : POSOLOGIE DE SUTENT® ET D'AFINITOR® EN FONCTION DU NOMBRE DE CYCLES REVOLUS	109
FIGURE 37 : LIGNE DE TRAITEMENT DES MEDICAMENTS SUTENT® ET AFINITOR®	110
FIGURE 38 : NOMBRE DE MEDICAMENTS PAR PATIENT AUTRES QUE LES MEDICAMENTS RELATIFS AU TRAITEMENT ANTICANCEREUX	123
FIGURE 39 : PERSONNE CHERCHANT LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX A L'OFFICINE	125
FIGURE 40 : CE QUI RETIENT L'ATTENTION SUR LA FICHE D'INFORMATION OMIT.....	126
FIGURE 41 : SOURCES D'INFORMATIONS SUR LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX POUR LES PHARMACIENS D'OFFICINE.....	129

TABLEAUX

TABLEAU 1 : STADE TNM 2009 [27]	32
TABLEAU 2 : GRADES DE FUHRMAN	33
TABLEAU 3 : ECOG-PS.....	33
TABLEAU 4 : GROUPES PRONOSTIQUES DE MOTZER.....	38
TABLEAU 5 : RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES DANS LES CANCERS DU REIN METASTASES [43]	39
TABLEAU 6 : DIFFERENCES ENTRE LES VAISSEAUX NORMAUX ET LES VAISSEAUX TUMORAUX [45].....	44
TABLEAU 7 : EFFETS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS SOUS AXITINIB ET SORAFENIB RAPPORTES DANS L'ETUDE AXIS [39] (EN ROUGE FIGURENT LES EFFETS INDESIRABLES > 30%)	71
TABLEAU 8 : PHARMACOCINETIQUE DE L'AXITINIB ET DU SORAFENIB	73
TABLEAU 9 : INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR L'EXPOSITION SYSTEMIQUE A L'EVEROLIMUS 10 MG.....	90
TABLEAU 10 : EFFETS INDESIRABLES TRES FREQUENTS ET FREQUENTS SOUS AFINITOR®	91
TABLEAU 11 : EFFETS INDESIRABLES RETROUVES CHEZ LES PATIENTS SOUS SUTENT®.....	113
TABLEAU 12 : EFFETS INDESIRABLES RETROUVES CHEZ LES PATIENTS SOUS AFINITOR®	114
TABLEAU 13 : TRAITEMENTS ANTICANCEREUX ORAUX DISPENSES PAR LES PHARMACIENS D'OFFICINE	125
TABLEAU 14 : REPONSE A LA QUESTION 5.....	126
TABLEAU 15 : REPONSE A LA QUESTION 7.....	127
TABLEAU 16 : REPONSE A LA QUESTION 8.....	127
TABLEAU 17 : REPONSE A LA QUESTION 9.....	127
TABLEAU 18 : REPONSE A LA QUESTION 10.....	127
TABLEAU 19 : REPONSE A LA QUESTION 11.....	127
TABLEAU 20 : REPONSE A LA QUESTION 12	128
TABLEAU 21 : REPONSE A LA QUESTION 13.....	128
TABLEAU 22 : REPONSE A LA QUESTION 14.....	128
TABLEAU 23 : REPONSE A LA QUESTION 15.....	128
TABLEAU 24 : REPONSE A LA QUESTION 17.....	129
TABLEAU 25 : REPONSE A LA QUESTION 18.....	129
TABLEAU 26 : REPONSE A LA QUESTION 19	129
TABLEAU 27 : REPONSE A LA QUESTION 20.....	130
TABLEAU 28 : REPONSE A LA QUESTION 21.....	130

LISTE DES ABRÉVIATIONS

4E-BP1 : <i>4E-Binding Protein 1</i>	Flt-1 : <i>Fms-Like-Tyrosine kinase - 1</i>
5HU : 5 ^{ème} année Hospitalo-Universitaire	Flt-3 : <i>Fms-Like-Tyrosine kinase - 3</i>
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien	HAS : Haute Autorité de Santé
ANG-1 : Angiopoïétine-1	HEAT : <i>Huntington, EF3, A subunit of PP2A, TOR1</i>
ANG-2 : Angiopoïétine-2	HIF : <i>Hypoxia Inducible Factor</i>
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	HPST : Hôpital Patient Santé Territoire
AMPK : <i>AMP activated Protein Kinase</i>	HTA : Hypertension Artérielle
ASCO : <i>American Society of Clinical Oncology</i>	ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu	IL-2 : Interleukine 2
ATP : Adénine Tri Phosphate	IMC : Indice de Masse Corporelle
BMP-9 : <i>Bone Morphogenic Protein-9</i>	INFα-2a : Interféron α -2a
CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie	INR : <i>International Normalized Ratio</i>
CCR : Carcinome à Cellules Rénales	IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
C-KIT : <i>stem cell growth factor receptor</i>	IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
Cytochrome P450 3A4 : CYP3A4	ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
EAU : <i>European Association of Urology</i>	IV : Intra-veineuse
ECOG-PS : <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>	KDR : Kinase insert Domain containing Receptor
ECG : Électrocardiogramme	MAP-ERK : <i>Mitogen Activated Protein kinase - extracellular signal-regulated kinase</i>
ESMO : Société Européenne d'Oncologie Médicale	MLST8 : <i>Mammalian Lethal Sec-13</i>
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient	MSKCC : <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
FAT : FRAP, ATM, TRAP	mTOR : <i>Mamalian Target of Rapamycin</i>
FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche	NCI-CTCAE : <i>National Cancer Institute-Commun Terminology Criteria for Adverse Events</i>
FGF : <i>Fibroblast Growth Factor</i>	

NRP : Neuropilin

NFS : Numération Formule Sanguine

OMIT : Observatoire inter-régional des Médicaments et de l’Innovation Thérapeutique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDGF : *Platelet Derived Growth Factor*

PI3K : Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase

PIGF : *Placenta Growth Factor*

PIP3 : Phophatidylinositol-3-Phosphate

PTEN : *Phosphatase and Tensin Homologue Gene*

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

RGO : Reflux gastro-oesophagien

Rheb : *Ras Homolog Enriched in Brain*

RAPTOR : *Regulatory-Associated Protein of mTOR*

RICTOR : *Rapamycine Insensitive Companion of mTOR*

SAR : Relation structure activité

SC : Sous Cutanée

SMP : Syndrome Main-Pied

SMR : Service Médical Rendu

SSP : Survie Sans Progression

TDM : Tomodensitométrie

TGF- β : *Transforming Growth Factor β*

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VEGF-R : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*

VHL : Von Hippel Lindau

INTRODUCTION

Malgré les innovations thérapeutiques réalisées dans le domaine de l'oncologie au cours des dernières décennies, le cancer reste la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième cause de mortalité chez la femme. Le cancer est donc une priorité en matière de santé publique comme l'illustre la mise en place du « Plan Cancer 2009-2013 » [1] qui s'inscrit dans la continuité du « Plan Cancer 2003-2007 [2] ».

La découverte d'un cancer a un retentissement important sur la vie d'une personne et de son entourage. Un accompagnement de qualité de la part des différents acteurs de santé est indispensable et passe par une étroite collaboration entre eux, à la fois au sein d'un même centre de cancérologie, mais également avec les professionnels de santé de l'extérieur (médecins traitants, pharmaciens d'officine, infirmières libérales,...). L'éducation thérapeutique (ETP) s'inscrit dans cette dynamique et a pour objectif principal d'améliorer la qualité de vie du patient. Elle fait partie des nouvelles missions du pharmacien, décrites dans l'article 38 de la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) [3].

La caractérisation des mécanismes de l'oncogénèse par Hanahan et Weinberg [4] et l'identification des différentes voies de signalisation impliquées dans les processus tumoraux ont conduit à la mise au point des thérapies ciblées. Leur avènement représente une grande avancée pour la prise en charge des cancers, en particulier pour celle du cancer du rein, souvent réfractaire aux thérapies conventionnelles. L'objectif n'est plus de cibler la cellule cancéreuse dans sa globalité mais de cibler une protéine anormalement exprimée dans le processus tumoral. L'arsenal thérapeutique actuellement disponible offre la possibilité pour les patients atteints d'un cancer du rein de bénéficier d'un traitement par voie orale, pris à domicile. Néanmoins, ces molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Elles nécessitent une bonne compréhension de la part du patient et un suivi étroit de celui-ci.

Après une présentation générale du cancer du rein (épidémiologie, facteurs de risque, diagnostic,...), les traitements par voie orale actuellement utilisés dans ce cancer seront détaillés, en mettant l'accent sur leurs principaux effets secondaires et leur gestion, points essentiels à connaître pour le pharmacien d'officine. Enfin, nous tenterons de répondre à

deux questions à partir d'une étude réalisée à l'institut de Cancérologie de l'Ouest-Paul Papin (ICO-Paul Papin) :

- La création d'un lien entre les pharmaciens d'officine et l'ICO-Paul Papin est-elle faisable ?
- Comment peut-il s'organiser ?

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS

I. Épidémiologie et facteurs de risque du cancer du rein

1. Épidémiologie

1.1. En France

Le cancer du rein est le 3^{ème} cancer urologique après ceux de la prostate et de la vessie, mais il s'agit du plus meurtrier. Il est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme et l'âge moyen au diagnostic est de 65 ans.

Les données épidémiologiques de mortalité, incidence et prévalence présentées ci-dessous, sont extraites d'un rapport de l'Institut National du Cancer de 2011 [5]. Les données de survie relative à 5 ans, quant à elles, sont extraites d'un rapport de l'Institut National du Cancer de 2010 [6]. L'ensemble de ces données est détaillé en annexes 1-7.

1.1.1. Mortalité par cancer du rein

Les tumeurs sont la première cause de mortalité en France devant les maladies cardio-vasculaires et les accidents de la route, avec 147 500 décès en 2011 (84 500 hommes, 63 000 femmes). Le cancer du rein représente 2,6% des décès par cancer et arrive au 7^e rang des cancers en terme de mortalité, tout sexe confondu.

Sur 3 840 décès par cancer du rein en 2011, 2 550 concernaient l'homme et 1 290 la femme. Chez l'homme, la mortalité par cancer du rein est en stagnation ou en diminution. Elle représente 3% des décès par cancer et arrive au 7^e rang des cancers en terme de mortalité. Chez la femme, la mortalité par cancer du rein est en diminution. Elle représente 2% des décès par cancer et arrive au 10^e rang des cancers en terme de mortalité.

En 2011, 76,7% des décès estimés par cancer du rein concernaient des personnes de plus de 65 ans.

1.1.2. Incidence du cancer du rein

En 2011, le nombre de nouveaux cas estimés de cancer s'élevait à 365 500 (207 000 cas chez l'homme et 158 500 chez la femme). Le cancer du rein arrive au 6^e rang des cancers en terme d'incidence, tout sexe confondu, représentant 3% des nouveaux cas de cancer.

Sur 11 080 nouveaux cas de cancer en 2011, 7 400 concernent l'homme et 3 680 la femme. L'incidence du cancer du rein est en augmentation chez l'homme. Elle représente 3,6% des nouveaux cas de cancers et arrive au 6^e rang des cancers chez l'homme en terme d'incidence. Chez la femme, l'incidence du cancer du rein est en diminution. Elle représente 2,3% des nouveaux cas de cancers et arrive au 10^e rang des cancers chez la femme en terme d'incidence.

En 2011, 58,5% des nouveaux cas estimés concernent des personnes de plus de 65 ans.

1.1.3. Prévalence du cancer du rein

Les données de prévalence sont peu connues pour les cancers et les plus actuelles datent de 2002. La prévalence partielle à 5 ans au 31 décembre 2002, c'est-à-dire le nombre de personnes en vie au 31 décembre 2002 et ayant eu un diagnostic de cancer en 1998, était estimé à 836 951 (427 746 hommes et 409 205 femmes). Parmi elles, 25 036 étaient atteintes d'un cancer du rein (respectivement 16 251 hommes et 8 785 femmes).

1.1.4. Survie

La survie relative à 5 ans des patients atteints d'un cancer est supérieure à 50% et ne cesse de s'améliorer du fait d'une prise en charge plus précoce. En revanche, le taux de survie relative à 5 ans diminue avec l'augmentation de l'âge au diagnostic. Il est également plus important chez les femmes que chez les hommes (63% *versus* 44%). Le cancer du rein fait partie des cancers de pronostic intermédiaire, dont la survie à 5 ans est comprise entre 20 et 80% en fonction du stade du cancer.

1.2. Dans le monde

Les données épidémiologiques présentées ci-dessous sont issues de la base de données GLOBOCAN 2008 publiée par le Centre International de Recherche sur le Cancer et sont détaillées en annexes 8-10 [7-8].

1.2.1. Mortalité par cancer du rein

En 2008, 7,6 millions de décès étaient dus à un cancer dans le monde. 116 000 décès, soit 1,5% étaient imputables à un cancer du rein (respectivement 1,7% chez l'homme et 1,3% chez la femme).

La mortalité par cancer du rein était plus élevée dans les pays occidentaux (Amérique du Nord, Europe de l'ouest, Australie) que dans les pays asiatiques et africains.

1.2.2. Incidence du cancer du rein

En 2008, 12,7 millions de nouveaux cas de cancers étaient diagnostiqués dans le monde. Le cancer du rein arrivait au 13^e rang des cancers en terme d'incidence avec 271 000 nouveaux cas et représentait 2,1% des cancers dans le monde. Sur ces 271 000 nouveaux cas, 167 000 concernaient l'homme, soit 2,5% des nouveaux cas de cancer chez l'homme en 2008 et 103 000 la femme, soit 1,7% des nouveaux cas de cancer chez la femme en 2008.

L'incidence du cancer du rein était plus élevée dans les pays occidentaux (Amérique du Nord, Europe de l'ouest, Australie) que dans les pays asiatiques et africains en 2008.

La répartition géographique des cancers du rein dans le monde pourrait être expliquée par un nombre plus important d'examens d'imagerie réalisés dans les pays occidentaux et donc par un nombre plus important de cancers du rein diagnostiqués. Néanmoins, il semble que l'apparition des cancers du rein soit surtout influencée par le mode de vie [9].

2. Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque identifiés, il faut différencier les facteurs de risque non modifiables des facteurs de risque modifiables.

2.1. Facteurs de risque non modifiables

2.1.1. L'âge

Le risque de cancer du rein augmente avec l'âge et atteint principalement les sujets de plus de 65 ans.

2.1.2. Le sexe

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

2.1.3. Facteurs génétiques

Les formes héréditaires du cancer du rein représentent 2 à 3% des cas et touchent des patients plus jeunes (l'âge moyen d'apparition étant de 35 ans). Une mutation au niveau du gène Von Hippel-Lindau (VHL), gène suppresseur de tumeurs porté par le bras court du chromosome 3, en est la cause la plus fréquente [9]. Elle concerne principalement la maladie

de VHL, maladie à transmission autosomique dominante qui se traduit par une atteinte bilatérale et multifocale. Le cancer du rein commun familial est également dû à une mutation au niveau de ce gène. D'autres formes héréditaires du cancer du rein existent, mais elles concernent d'autres gènes et sont beaucoup plus rares : le carcinome rénal papillaire familial ou héréditaire, la lésiomatomateuse cutanée familiale, le syndrome de Birt-hogg dube, la sclérose tubéreuse de Bourneville...

2.2. Facteurs de risque modifiables

2.2.1. *Le tabac*

Le rôle du tabac dans le développement des tumeurs rénales est clairement établi et celui-ci représente le principal facteur de risque de cancer du rein. Ceci s'explique par l'élimination rénale des substances cancérogènes contenues dans le tabac et dans la fumée de cigarette, qui vont favoriser des conditions hypoxiques et conduire à l'activation de certaines voies cellulaires contribuant au cancer du rein [10]. Le risque relatif de carcinome à cellules rénales (CCR) est presque deux fois plus important chez un gros fumeur (> 20 cigarettes par jour) qu'un non fumeur [10]. Il est dose-dépendant et diminuerait après un arrêt du tabac depuis plus de 10 ans [9, 10]. Le tabagisme passif pendant plus de 20 ans pourrait également augmenter le risque de cancer du rein [10].

2.2.2. *L'obésité*

Le risque relatif de cancer du rein augmente avec l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Il est 1,5 fois plus élevé chez des patients avec un IMC compris entre 25 et 30 et 2,5 fois plus élevé chez des patients avec un IMC > 30 [9]. Le stress oxydatif, la consommation d'acides gras polyinsaturés à risque d'oxydation, ou encore, les espèces réactives de l'oxygène qui sont libérées suite à des lésions cellulaires [11] sont différents facteurs qui conduisent à une peroxydation lipidique accrue des tubules rénaux proximaux dans ces populations. Or, celle-ci, pourrait être corrélée à une augmentation du risque de cancer du rein [12]. Néanmoins, ce mécanisme n'est pas clairement validé.

2.2.3. *L'hypertension artérielle (HTA)*

L'HTA favorise la survenue d'un cancer du rein, avec un risque relatif compris entre 1,5 et 4 selon les études et qui augmente avec l'élévation de la pression artérielle. Une explication possible serait comme dans le cas de l'obésité, une augmentation de la

peroxydation lipidique [12]. Certaines études [13, 14] évoquaient également un rôle possible des antihypertenseurs, plus particulièrement des diurétiques thiazidiques, sans toutefois être affirmatives. Ces études ont été réfutées par la suite : après 5 ans sous antihypertenseur, il y a une diminution de ce risque grâce à l'abaissement de la pression artérielle [15].

2.2.4. L'insuffisance rénale terminale avec dialyse

Les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale et dialysés depuis plus de trois ans sont à risque de développer des lésions multikystiques qui favorisent la survenue de CCR (incidence 3 à 6 fois plus élevée que dans la population générale) [8]. Le diagnostic est posé à un plus jeune âge chez ces patients, mais dans la majorité des cas, il s'agit d'un CCR tubulo-papillaire, de meilleur pronostic que dans le reste de la population (atteinte ganglionnaire et métastases rares) [16]. De même, le risque de cancer du rein est plus important chez les patients transplantés.

2.2.5. Autres

D'autres facteurs de risque sont également évoqués dans la littérature : expositions professionnelles à certains produits chimiques (amiante, trichloréthylène, plomb, cadmium,...), alimentation hypercalorique, utilisation prolongée de phénacétine,... mais ces facteurs sont controversés.

II. Dépistage, diagnostic et bilan d'extension

1. Dépistage

Il n'existe pas de dépistage organisé pour le cancer du rein car celui-ci ne répond pas aux critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) justifiant un dépistage : faible prévalence de la maladie dans la population générale, coût élevé du dépistage,...

En revanche, un dépistage individuel est proposé dès l'âge de 5 ans dans les familles où il y a des cas de maladie de VHL. Celui-ci consiste en un typage génétique qui permet d'identifier une mutation au niveau du gène VHL.

Une échographie rénale annuelle est également recommandée chez les patients hémodialysés et les patients transplantés, particulièrement à risque de carcinome tubulo-papillaire.

2. Diagnostic

Au niveau clinique, le cancer du rein est la plupart du temps asymptomatique même si à un stade déjà avancé il peut être révélé par la triade : hématurie, douleur du flanc, masse palpable abdominale, ou par d'autres signes non spécifiques (amaigrissement, fatigue, fièvre,...). De ce fait, dans un tiers des cas, le cancer du rein est diagnostiqué à un stade déjà métastatique, ces métastases ayant principalement une localisation pulmonaire (75%) puis osseuse, hépatique et cérébrale [17]. Parfois même, ce sont les métastases elles mêmes qui révèlent le cancer du rein.

Les tumeurs rénales sont le plus souvent découvertes de manière fortuite, par échographie ou tomodensitométrie (TDM) abdominale réalisée pour une autre raison. La multiplication des examens d'imagerie ces dernières années a permis une détection plus précoce des cancers du rein, expliquant la diminution de la mortalité.

L'échographie abdominale est un examen peu spécifique qui a une sensibilité supérieure à 80% pour les tumeurs de taille supérieure à 3 cm mais seulement de 60% en dessous de 3 cm [18]. Elle n'est donc pas utilisée en première intention en cas de suspicion de cancer du rein. L'échographie montre une masse solide, déformant les contours du rein, d'échogénicité variable en fonction de la taille de la tumeur, mais différente du parenchyme rénal [19, 20] (cf. figure 1). L'image peut également montrer la présence de calcifications tumorales, une thrombose veineuse dans la veine rénale et la veine cave, des adénopathies voire des métastases hépatiques [21].

La TDM abdominale avec injection de produit de contraste est l'examen de première intention en cas de suspicion de cancer du rein (en cas de contre-indication, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est indiquée en deuxième intention) [17]. Elle a une sensibilité supérieure à 90% et une spécificité supérieure à 98% pour les tumeurs de taille supérieure à 3cm [18]. L'acquisition de l'image se fait en trois temps [19, 22] : une avant injection du produit de contraste iodé et deux après injection (une acquisition précoce appelée phase corticomédullaire et une plus tardive appelée phase néphrographique ou

excrétrice). L'acquisition avant injection permet d'apprécier la densité spontanée de la tumeur et la présence éventuelle de calcifications. L'acquisition précoce après injection montre un rehaussement de la densité. Elle permet aussi d'évaluer la vascularisation rénale et de caractériser la tumeur (cf. figure 2). La dernière acquisition, plus tardive, montre une chute de la densité et apporte d'autres éléments complémentaires. Dans tous les cas, l'analyse histologique est indispensable pour confirmer le diagnostic et orienter la prise en charge thérapeutique.



Figure 1 : Echographie mettant en évidence un CCR [20]

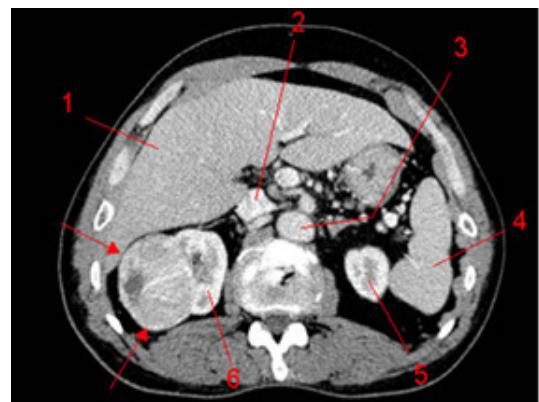


Figure 2 : TDM après injection de produit de contraste mettant en évidence un CCR [23]

3. Bilan d'extension

Une fois le diagnostic de tumeur rénale posé, un bilan d'extension est indispensable pour rechercher un éventuel envahissement veineux, ganglionnaire et métastatique, même si l'échographie et la TDM abdominale donnent de premières indications. La recherche de métastases pulmonaires par TDM thoracique est systématique. Celles de métastases osseuses par scintigraphie et de métastases cérébrales par TDM ou IRM cérébrale ne seront faites qu'en cas de signe d'appel (douleurs osseuses, céphalées,...) [17].

III. Classification histologique des tumeurs rénales et facteurs pronostiques

1. Classification histologique

Plusieurs classifications des tumeurs rénales se sont succédées depuis la première en 1976 et ont intégré différents critères : origine et type cellulaire de la tumeur, anomalies

cytogénétiques associées, pronostic, caractère bénin ou malin de la tumeur,... La classification actuellement en vigueur est celle de l'OMS de 2004 [24] (cf. annexe 11). Elle différencie les tumeurs épithéliales des tumeurs non épithéliales, mais également au sein des tumeurs épithéliales, les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. La majorité des tumeurs rénales est d'origine épithéliale et maligne.

Il existe plusieurs types histologiques de tumeurs rénales et de nombreux sous-types histologiques (dont trois nouveaux dans cette classification : le carcinome avec translocation Xp11, le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires et le carcinome fusiforme tubuleux et mucineux). Cependant, 85% des tumeurs rénales sont représentées par le CCR [25].

Les trois sous-types histologiques les plus fréquemment retrouvés parmi les CCR sont le CCR à cellules claires (75%), le CCR tubulo-papillaire (10%) et le CCR chromophobe (5%) [25].

1.1. CCR à cellules claires

Les CCR à cellules claires sont des tumeurs isolées le plus souvent qui se développent à partir des cellules du tube contourné proximal [25]. Au niveau macroscopique, la tumeur se caractérise par une couleur jaune safran, bien limitée par une pseudocapsule fibreuse et homogène dans un premier temps, puis hétérogène avec des remaniements hémorragiques, nécrotiques et kystiques par la suite [21]. Au niveau histologique, la tumeur est constituée de cellules claires, à cytoplasmes vides (cytoplasmes initialement riches en lipides et glycogène qui ont été dissous par les techniques d'observation histologique) qui sont associées dans les formes plus agressives à des cellules éosinophiles et parfois sarcomatoïdes [26] (cf. figure 3).

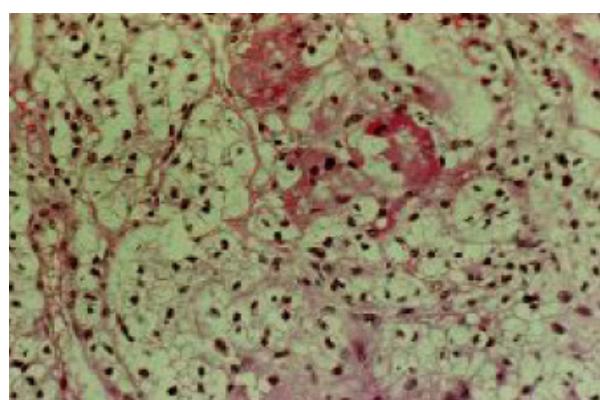


Figure 3 : Histologie du CCR à cellules claires [25]

1.2. CCR tubulo-papillaire

Le CCR tubulo-papillaire se développe à partir du tube contourné distal [25]. L'atteinte est souvent multiple et bilatérale [26]. Au niveau macroscopique, la tumeur se caractérise par une couleur blanc-beige et par un aspect compact et kystique [21]. Au niveau histologique, les cellules tumorales présentent une architecture papillaire et tubulaire (cf. figure 4).

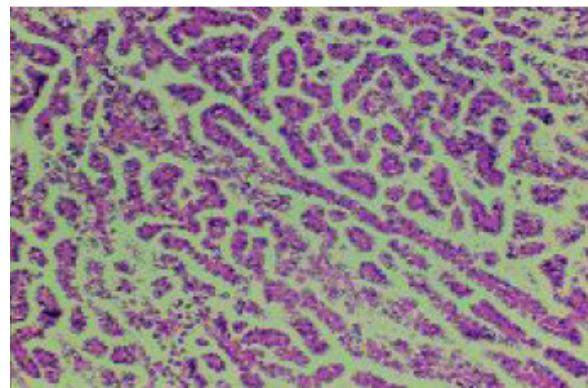


Figure 4 : Histologie du CCR tubulo-papillaire [25]

1.3. CCR chromophobe

Le CCR chromophobe est caractérisé par une tumeur arrondie, compacte, homogène, bien limitée, de couleur beige-rosée, avec de rares remaniements nécrotiques ou hémorragiques [26]. L'atteinte est le plus souvent unilatérale. Au niveau histologique, le cytoplasme clair, présente des microvésicules (cf. figure 5).

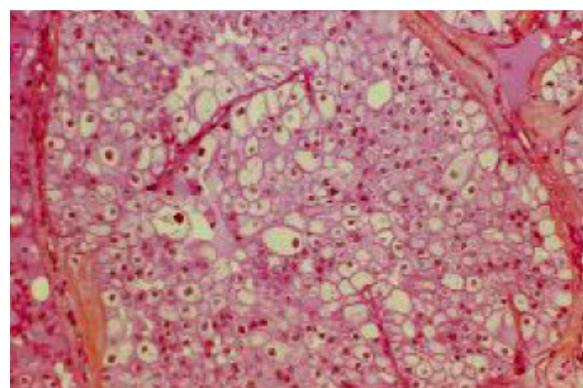


Figure 5 : Histologie du CCR à cellules chromophobes [25]

2. Facteurs pronostiques

La caractérisation des différents facteurs pronostiques (anatomiques, histologiques, cliniques et biologiques) est importante car elle oriente la prise en charge thérapeutique des patients.

2.1. Principaux facteurs pronostiques

2.1.1. Type histologique

D'une façon générale, les CCR à cellules claires sont de moins bon pronostic que les CCR tubulo-papillaires, eux-mêmes de moins bon pronostic que les CCR chromophobes [21].

2.1.2. Classification et stade TNM

2.1.2.1. Classification TNM

La classification TNM des tumeurs rénales recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) est celle de la 7^{ème} édition publiée en 2009 par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [27] (cf. figure 6). Elle fait référence aux facteurs pronostiques anatomiques en définissant l'extension tumorale selon trois critères : la taille de la tumeur (T) (cf. figure 7), la présence d'adénopathies (N), et l'existence de métastases à distance (M). La taille de la tumeur est elle-même un facteur pronostique indépendant.

Traduction de la classification TNM 2009 des carcinomes rénaux (UICC)

T – TUMEUR PRIMITIVE

TX – Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 – Pas de signe de tumeur primitive

T1 – Tumeur intrarénale ≤ 7 cm dans son plus grand diamètre

T1a – tumeur ≤ 4 cm

T1b – tumeur > 4 cm et ≤ 7 cm

T2 – Tumeur intrarénale > 7 cm dans son plus grand diamètre, limitée au rein

T2a – tumeur > 7 cm et ≤ 10 cm

T2b – tumeur > 10 cm, limitée au rein

T3 – Tumeur étendue aux veines majeures ou aux tissus périrénaux mais sans envahissement de la glande surrénale ipsilatérale ni dépassement du fascia de Gérota

T3a – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine rénale ou à ses branches segmentaires (contenant des muscles) ou tumeur envahissant la graisse péri rénale et/ou le tissu adipeux du sinus rénal (hile rénal) mais sans dépassement du fascia de Gérota

T3b – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessous du diaphragme

T3c – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave

T4 – Tumeur étendue au-delà du fascia de Gérota (y compris l'extension par contiguïté à la glande surrénale ipsilatérale)

N – ADÉNOPATHIES RÉGIONALES

NX – Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques

N0 – Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N1 – Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional

N2 – Atteinte de plus d'un ganglion lymphatique régional

M – MÉTASTASES À DISTANCE

M0 – Pas de métastases à distance

M1 – Métastases à distance

Figure 6 : Classification TNM 2009 des tumeurs rénales [17]

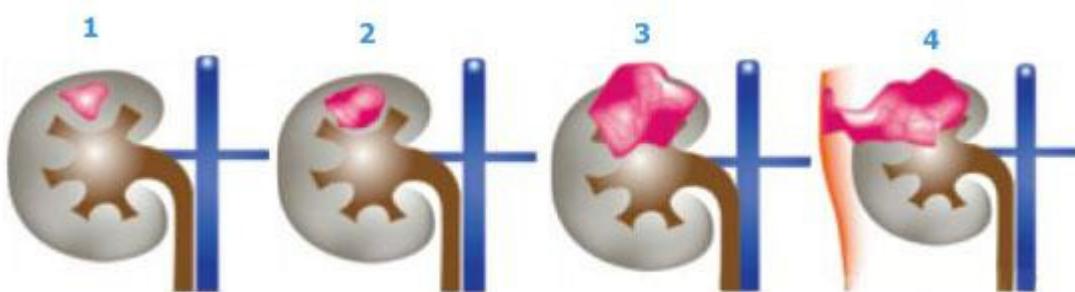


Figure 7 : Évolution de la tumeur primitive [28]

2.1.2.2. Stade TNM

En fonction des trois critères TNM, 4 stades tumoraux sont définis (cf. tableau 1). Le pronostic de la tumeur est essentiellement lié à ce stade, le stade IV étant celui de moins bon pronostic. La présence de métastases est systématiquement associée à un stade IV.

Tableau 1 : Stade TNM 2009 [27]

Stade de la tumeur	Critères TNM
Stade I	T1, N0, M0
Stade II	T2, N0, M0
Stade III	T3, N0, M0 T1-T3, N1, M0
Stade IV	T4, N0-N1, M0 Tous les T, N2, M0 Tous les T, N, M1

Des corrections [29] ont été apportées à la 7^e édition de la classification TNM des tumeurs malignes lors de sa 2^{ème} impression en 2011 et devraient bientôt être intégrées au référentiel de la HAS. L'extension de la tumeur à plus de un ganglion lymphatique (N2) n'est plus distinguée de N1. Ainsi, si la tumeur n'est pas étendue au-delà du fascia de Gérota¹ (<T4), la tumeur sera classée comme un stade III et ce, malgré l'existence de plusieurs adénopathies locorégionales.

2.1.3. Grade de Fuhrman

Le grade de Fuhrman, utilisé depuis 1982, est un facteur pronostique histologique qui repose sur la morphologie et la taille du noyau des cellules cancéreuses lorsqu'elles sont observées au grossissement X20 et sur la visibilité du nucléole au grossissement X100 et X400 [25]. En fonction de ces critères, 4 grades sont définis. Plus le grade est élevé, plus le pronostic est défavorable avec une diminution de la survie à 5 ans et à 10 ans [24] (cf. tableau 2). Le grade retenu pour caractériser la tumeur est le grade le plus élevé rencontré au sein de celle-ci, même s'il est minoritaire. D'autre part, la présence d'une composante sarcomatoïde est un facteur de mauvais pronostic et est associée à un grade IV de Fuhrman. Même si son intérêt est discuté dans les CCR chromophobes et tubulo-papillaires [24], le

¹ Le fascia de Gérota, aussi appelé fascia rénal, est la membrane qui enveloppe le rein et la surrénale.

grade de Fuhrman reste aujourd’hui le facteur pronostique le plus utilisé par les oncologues avec le stade TNM. Il est simple, reproductible et a la plus grande valeur pronostique.

Tableau 2 : Grades de Fuhrman

GRADE	Noyaux	Nucléoles	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
I	Ronds, réguliers Environ 10 µm	Absents ou peu visibles au grossissement x 400	76%	88%
II	Ronds, Un peu irréguliers Environ 15 µm	Visibles mais petits au grossissement x 400	72%	75%
III	Très irréguliers Environ 20 µm	Visibles, larges, proéminents au grossissement x 100	51%	51 à 40%
IV	Pléomorphes Multilobés > 20 µm	Proéminents Chromatine irrégulière	43%	43 à 31%

2.2. Autres facteurs pronostiques

2.2.1. Caractéristiques cliniques du patient

L’âge avancé, la présence de symptômes lors du diagnostic ou encore un mauvais état général sont des facteurs de mauvais pronostic. L’état général du patient est évalué à travers le statut clinique de l'*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS) [30].

Tableau 3 : ECOG-PS

GRADE
0 Activité normale
1 Patient restreint dans son activité physique mais restant ambulatoire
2 Patient alité moins de 50% du temps
3 Patient complètement alité

2.2.2. Nécrose tumorale

La nécrose tumorale, appréciée lors de l'examen macroscopique est un facteur pronostique indépendant.

2.2.3. Marqueurs d'angiogenèse

La découverte de nouvelles classes thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du rein a conduit les oncologues à définir de nouveaux facteurs pronostiques afin de pouvoir prédire la réponse à ces traitements. L'étude de l'expression des facteurs de croissance tel que le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et de la vascularisation tumorale, pourrait représenter de nouveaux facteurs prédictifs intéressants [31]. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de dosages reconnus.

IV. Arsenal thérapeutique

1. Prise en charge des formes localisées

1.1. Néphrectomie

La chirurgie, traitement de référence du cancer du rein localisé [17], est la seule thérapeutique curative du cancer du rein. La méthode actuellement recommandée est la néphrectomie par voie ouverte [17, 32] même si la voie laparoscopique est parfois utilisée. La néphrectomie est soit partielle ou élargie en fonction de la taille, de la localisation et du stade de la tumeur. La néphrectomie partielle ou chirurgie conservatrice est préconisée pour les tumeurs de moins de 4 cm (stade T1a). Elle consiste à extraire la tumeur sans enlever le rein atteint, ce qui permet d'épargner la fonction rénale. La néphrectomie élargie est préférée pour les tumeurs de plus de 7 cm, sauf situation particulière de rein unique. Pour les tumeurs entre 4 et 7 cm, la néphrectomie partielle est à discuter.

1.2. Techniques mini-invasives et conservatrices

La cryoablation et l'ablation par radiofréquence sont des techniques ablatives micro-invasives alternatives à la chirurgie qui peuvent être utilisées pour les tumeurs de petite taille. Actuellement, elles ne sont indiquées que pour les patients présentant des contre-indications chirurgicales [33].

1.3. Surveillance active

La surveillance active peut être conseillée pour des tumeurs de petite taille (<4cm) chez des patients de plus de 75 ans avec comorbidité élevée. Celle-ci consiste en un suivi régulier par uroscanner, généralement tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 2 ans et enfin de façon annuelle par la suite [32].

2. Prise en charge des formes métastatiques

2.1. Traitement chirurgical

La néphrectomie totale par voie ouverte est recommandée chez les patients métastatiques de bon état général en association avec les cytokines. Un essai clinique français de phase III (CARMENA) [34] est actuellement en cours afin d'évaluer l'intérêt de la néphrectomie chez les patients traités par anti-angiogéniques.

2.2. Traitement médical

Les chimiothérapies conventionnelles sont peu efficaces dans le CCR, avec un taux de réponse inférieur à 10% en monothérapie [35]. La radiothérapie qui permet une destruction locale des cellules cancéreuses est également inefficace. Cette dernière peut néanmoins être utilisée en cas de métastases osseuses ou cérébrales à titre palliatif.

2.2.1. Immunothérapie

Les cytokines, interleukine 2 ou IL-2 (Proleukin®) et interféron alpha 2a ou INF α -2a (Roféron-A®), étaient jusqu'en 2005 les seuls traitements disponibles dans le cancer du rein. Leur taux de réponse assez faible et la mise au point des thérapies ciblées orales font qu'ils sont de moins en moins utilisés, en particulier l'IL-2. Celle-ci, compte tenu de sa toxicité, est uniquement utilisée chez les patients jeunes. L'INF α -2a qui semble potentialiser l'effet du bévacizumab est utilisé en association avec celui-ci dans le traitement de première ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique [36] (cf. 2.2.2.1).

2.2.2. Thérapies ciblées

2.2.2.1. Anticorps monoclonal anti-VEGF

Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui agit par fixation au facteur de croissance VEGF, empêchant ainsi sa fixation au niveau de son

récepteur. Il est utilisé en association avec l'INF α -2a dans le traitement de première ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique.

2.2.2.2. Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) anti-*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (VEGFR)

- Le sunitinib (Sutent $^{\circledR}$) est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique (cf. partie II). Il est souvent préféré à l'association bérvacizumab + INF α -2a en première ligne thérapeutique lorsque la voie orale est possible (moindre toxicité et meilleurs résultats en terme de survie sans progression (SSP) de la maladie (6 mois *versus* 4,8 mois)) [36].

- Le sorafénib (Nexavar $^{\circledR}$) est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base INF α -2a ou IL-2, ou chez des patients chez qui ces traitements ne sont pas adaptés (cf. partie II).

- Le pazopanib (Votrient $^{\circledR}$) est indiqué comme traitement de première ligne des cancers du rein avancés et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie. Cependant, il ne dispose que d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle en France depuis juin 2010 et n'est pas pris en charge par la Sécurité Sociale (son Service Médical Rendu (SMR) étant jugé insuffisant de par l'absence d'étude comparative avec les autres anti-VEGFR déjà sur le marché [37]). Les résultats d'une étude de phase III (étude COMPARZ) [38] le comparant au sunitinib ont été présentés en octobre 2012 au congrès de l'ESMO (Société Européenne d'Oncologie Médicale), montrant sa non-infériorité dans le traitement de première ligne du cancer du rein métastatique et une meilleure tolérance pour les patients.

- L'axitinib (Inlyta $^{\circledR}$), inhibiteur sélectif du VEGFR, a été comparé au sorafénib dans une étude internationale de phase III (étude AXIS [39]). Celle-ci a montré une amélioration de la SSP de la maladie de deux mois (6,7 mois *versus* 4,7 mois) pour une tolérance semblable. Il a obtenu son AMM européenne le 3 septembre 2012 dans le traitement de 2^{ème} ligne du CCR métastatique, après échec d'un traitement par cytokines ou par Sutent $^{\circledR}$. Il est disponible en France depuis le 24 octobre 2012 et peut être rétrocédé par les pharmacies hospitalières (cf. partie II).

2.2.2.3. Inhibiteurs de mTOR (*Mamalian Target Of Rapamycin*)

- Le temsirolimus (Torisel®), traitement par voie intraveineuse (IV), est un inhibiteur sélectif de la protéine kinase mTOR impliquée dans la croissance cellulaire. Il est indiqué en première intention dans le carcinome rénal avancé chez des patients ayant un mauvais pronostic, c'est-à-dire présentant au moins trois des six facteurs de risque pronostique (cf. V).

- L'évérolimus (Afinitor®), administré par voie orale, a le même mécanisme d'action que le temsirolimus. Il est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF (cf. partie II).

2.2.3. Perspectives thérapeutiques

D'autres ITK, actuellement étudiés dans le traitement du cancer du rein, ont été présentés lors du congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en juin 2012 :

- Le tivozanib (AV951), inhibiteur sélectif du VEGFR, a été comparé au sorafénib dans une étude de phase III (TIVO-1) chez des patients n'ayant jamais été traités par thérapie ciblée [40]. Celle-ci a montré une amélioration de la SSP de la maladie de 1,8 mois avec le tivozanib (11,9 mois *versus* 9,1 mois), avec un meilleur profil de toxicité. Pour l'instant, il n'a pas encore d'AMM ni aux Etats-Unis, ni en Europe.

- Le dovitinib (TKI258), inhibiteur des récepteurs au *Fibroblast Growth Factor* (FGF) et au VEGF, fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase III en comparaison au sorafénib après échec d'un traitement anti-angiogénique [41].

- Le cabozantinib (XL184) qui ciblerait à la fois la voie de signalisation du VEGF et du c-Met pourrait représenter une nouvelle option dans le traitement du CCR métastatique dans les années à venir [41].

L'immunothérapie offre également de nouvelles perspectives dans le traitement du cancer du rein. Un nouvel anticorps ciblant la voie PD-1, impliquée dans le blocage du système immunitaire, devrait faire l'objet d'études de phase III prochainement [41].

V. Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du cancer du rein métastatique

Les recommandations actuelles pour la prise en charge du cancer du rein métastatique sont celles de l'*European Association of Urology* (EAU) [42] et du Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie (CCAFU) [32] de 2010. Ces recommandations qui sont réactualisées tous les 3 ans, sont établies en fonction du stade de la maladie et du groupe pronostique auquel appartient le patient (favorable, intermédiaire ou défavorable). Ce dernier est défini en fonction de la classification de Motzer ou *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) [17] de 2002 qui tient compte de 6 facteurs pronostiques :

- Délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement < 1 an.
- Etat général mauvais (Indice de Karnofsky < 80%) (cf. annexe 12).
- Hémoglobinémie < normale.
- Calcémie corrigée > normale.
- LDH > 1,5 fois la normale.
- Sites métastatiques > 1.

Tableau 4 : Groupes pronostiques de Motzer

Pronostic	Facteurs pronostiques
Bon pronostic	Aucun facteur
Pronostic intermédiaire	1 à 2 facteur(s)
Mauvais pronostic	> 2 facteurs

Cette classification, mise au point avant l'avènement des thérapies ciblées, sera probablement modifiée dans les années à venir.

Les recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du cancer du rein métastasé sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Recommandations thérapeutiques dans les cancers du rein métastasés [43]

Tableau I – Recommandations thérapeutiques dans les cancers du rein métastasés.				
Situation	Type de tumeur	Situation clinique	Traitement de choix	Alternative
Première ligne	Cellules claires	Bon pronostic pronostic intermédiaire	Bevacizumab (Avastin®) associé à l'interféron Sunitinib (Sutent®)	Interleukine 2 et/ou interféron (1 seul site métastatique)
		Mauvais pronostic	Temsirolimus (Torisel®)	Sunitinib (Sutent®)
	Papillaire	Tous risques	Temsirolimus (Torisel®), Sunitinib (Sutent®) Sorafenib (Nexavar®)	
Seconde ligne	Cellules claires	Après échec de l'immunothérapie	Sorafenib (Nexavar®)	Bevacizumab (Avastin®) et le Sunitinib (Sutent®)
		Après échec des anti-angiogéniques	Everolimus (Afinitor®)	
		Après échec des inhibiteurs de mTOR	Essais cliniques phase II	
	Papillaire	Après échec	Essais cliniques phase II	

Communication Dr Albigès, Congrès ARTUR 2011.

PARTIE II : LES THÉRAPIES CIBLÉES PAR VOIE ORALE DANS LE CANCER DU REIN

Jusqu'au milieu des années 2000, les immunosuppresseurs (INF α -2a et IL-2), administrables uniquement par voie IV ou injection sous-cutané (SC), représentaient le traitement de référence du cancer du rein métastatique. Malgré cette possibilité thérapeutique, le bénéfice apporté aux patients était limité : effets secondaires nombreux, survie globale médiane de 10 à 12 mois et taux de survie à 5 ans inférieur à 10 % en cas de métastase(s) [35]. La compréhension du processus tumoral et les recherches pharmacologiques ont permis la mise au point de molécules dont le but est de moduler l'environnement des cellules tumorales. Ces thérapies dites ciblées, constituent une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de cancers. Elles agissent spécifiquement au niveau des cibles cellulaires impliquées dans la croissance tumorale, ce qui limite en apparence, les effets secondaires sur les cellules saines contrairement aux chimiothérapies conventionnelles qui agissent sur l'ensemble du processus cellulaire. Parmi elles, deux classes médicamenteuses sont utilisées dans le cancer du rein métastatique : les anti-angiogéniques (anticorps monoclonaux anti-VEGF et ITK anti-VEGFR) et les inhibiteurs de mTOR.

I. L'angiogenèse

1. L'angiogenèse physiologique

L'angiogenèse correspond à « *l'ensemble des processus cellulaires et moléculaires conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire existant* » [44]. Ce mécanisme physiologique complexe se déroule notamment au cours de l'embryogénèse, lors du cycle menstruel chez la femme, ou encore, lors des processus de réparations cellulaires, par exemple, lors de la cicatrisation d'une plaie [45]. Celui-ci est ensuite inexistant, excepté dans certaines situations pathologiques (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, rétinopathie diabétique,...) ou tumorales.

L'angiogenèse se divise en deux grandes étapes [44, 46] (cf. figure 8):

La première étape est la phase d'activation cellulaire. Elle consiste en une stimulation des cellules endothéliales par divers stimuli dont le facteur de croissance VEGF. Ses récepteurs membranaires, présents au niveau de l'endothélium vasculaire, possèdent une activité tyrosine-kinase. Leur activation entraîne une cascade réactionnelle aboutissant à une vasodilatation NO-dépendante et à l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Celles-ci conduisent d'une part, à la libération d'angiopoïétine-2 (ANG-2) qui provoque le décollement des péricytes et le détachement des cellules musculaires lisses et d'autre part, à la libération d'activateurs du plasminogène et de métalloprotéases qui provoquent une dégradation de la matrice extracellulaire [46]. La libération de VEGF qui s'en suit favorise la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Ces dernières s'assemblent en une structure tubulaire puis se réorganisent pour former un néo-vaisseau.

La deuxième étape de l'angiogenèse est la phase de maturation cellulaire. Elle fait intervenir les facteurs de croissance angiopoïétine 1 (ANG-1), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor β* (TGFβ) et *Bone morphogenic protein-9* (BMP-9). Elle consiste en une inhibition de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales sous l'influence des facteurs de croissance BMP-9 et TGFβ. Ce dernier permet également la reconstruction de la membrane basale et de la matrice extracellulaire. Le PDGF et l'ANG-1 favorisent le recrutement de cellules pro-génitrices qui se différencieront grâce au TGFβ en péricytes autour du néo-vaisseau, permettant sa consolidation. Enfin, ANG-1 permet également une stabilisation des jonctions intercellulaires.

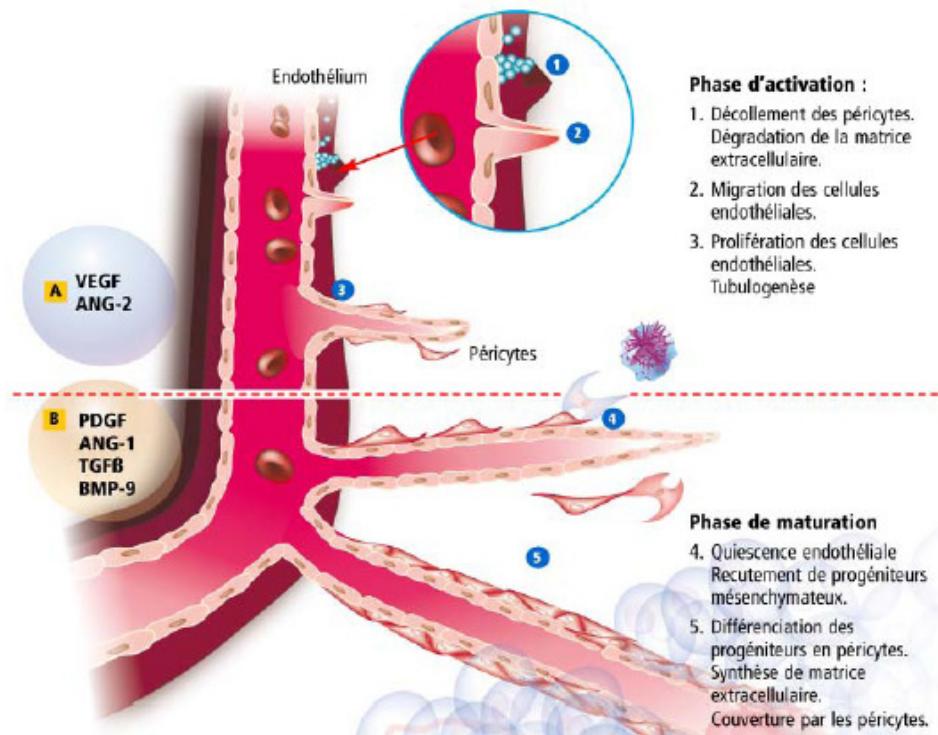


Figure 8 : Les deux étapes de l'angiogenèse [44]

L'angiogenèse est régulée par un équilibre établi entre les facteurs pro-angiogéniques (VEGF, PDGF,...) et les facteurs anti-angiogéniques (thrombospondine, endostatine,...) [47]. À l'état stable, les cellules endothéliales sont maintenues dans un état de quiescence grâce à la prédominance des facteurs anti-angiogéniques. Elles ne se divisent pas et ne migrent pas. Il n'y a donc pas d'angiogenèse. Lorsque les facteurs pro-angiogéniques sont libérés en grande quantité (par exemple lors du processus de cicatrisation cellulaire), ils deviennent prédominants, ce qui active l'angiogenèse physiologique. Presque simultanément, le taux de facteurs pro-angiogéniques baisse, permettant aux cellules de retrouver leur état de quiescence et donc l'arrêt de l'angiogenèse physiologique. Celle-ci est donc limitée dans le temps.

2. L'angiogenèse tumorale

2.1. Mécanisme

En 1971, Folkman est le premier à concevoir que la vascularisation est indispensable pour la croissance des tumeurs solides au-delà de 1 à 2 mm³ et pour la formation de métastases dans l'organisme [48]. Comme n'importe quelle cellule de l'organisme, les

cellules cancéreuses ont besoin de nutriments et d'oxygène pour leur croissance. Au départ, l'apport vasculaire fait au tissu dans lequel elles se développent leur suffit, mais très vite, celui-ci devient insuffisant. Une ischémie se développe dans les zones avascularisées de la tumeur. Celle-ci, en état d'hypoxie, stimule massivement l'expression d'un facteur de croissance clé de l'angiogenèse, le VEGF. L'équilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques se rompt. La tumeur acquiert alors un pouvoir angiogénique lui permettant de devenir invasive. Le passage de la tumeur de la phase latente à la phase invasive est appelé « switch » angiogénique [49, 50] (cf. figure 9). A partir de ce moment là, la cellule tumorale exprime massivement les facteurs pro-angiogéniques, ce qui se traduit par une stimulation permanente de l'angiogenèse pathologique. L'apport d'oxygène et d'éléments nutritifs *via* les néo-vaisseaux permet ainsi la croissance cellulaire, la progression tumorale et le développement de métastases dans l'organisme.

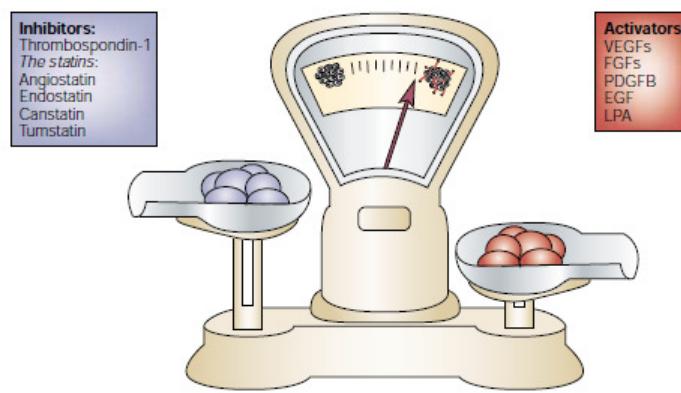


Figure 9 : Le « switch » angiogénique [49]

Les néo-vaisseaux formés lors de l'angiogenèse tumorale présentent de nombreuses anomalies du fait de leur rapide construction. Ils sont immatures, instables et forment un réseau vasculaire anarchique hémorragique [49, 51] (cf. tableau 6). Le flux sanguin est perturbé et ne permet pas un apport suffisant d'oxygène à la cellule tumorale. Les zones de nécroses générées stimulent à nouveau la sécrétion de facteurs de croissance et l'angiogenèse tumorale. Ainsi, à la différence de l'angiogenèse physiologique, l'angiogenèse tumorale est illimitée dans le temps.

Tableau 6 : Différences entre les vaisseaux normaux et les vaisseaux tumoraux [45]

Vaisseaux normaux	Vaisseaux tumoraux
Organisés	Désorganisés
Imperméables	Perméables
Matures	Immatures
Péricytes présents	Péricytes absents
Autonomie de survie	Survie sous la dépendance du VEGF

2.2. Le VEGF

La découverte du VEGF comme facteur de croissance en 1989 par le français Plouët et l'italien Ferrera [44] constitue une avancée majeure dans la prise en charge des patients cancéreux et plus particulièrement dans la prise en charge des patients atteints de cancer du rein métastatique. Le VEGF, facteur clé de l'angiogenèse tumorale, se trouve fortement exprimé dans les tumeurs hyper vascularisées telles que les tumeurs rénales [35]. Ceci s'explique d'une part, par le phénomène d'hypoxie décrit précédemment, d'autre part, par une fréquence élevée d'altérations du gène suppresseur de tumeur VHL dans les CCR d'origine sporadique (60 à 80%) [35] (cf. 2.2.3). Sa surexpression et son importance pour la survie tumorale en font d'elle une cible active particulièrement intéressante [52]. En effet, plus une cible est exprimée par une forte proportion de cellules tumorales, plus son inhibition se traduit par une réponse au traitement, c'est-à-dire par un ralentissement voire par un arrêt de l'angiogenèse.

2.2.1. Description

Le terme VEGF regroupe en réalité une famille de 6 glycoprotéines dont le principal acteur de l'angiogenèse, le VEGF-A, est appelé plus couramment VEGF. Les autres glycoprotéines sont le VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et le *Placenta Growth Factor* (PIGF). Le VEGF-A existe sous plusieurs isoformes qui se différencient par leur nombre d'acides aminés. Les isoformes les plus fréquents sont le VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, et le VEGF₂₀₆ [53]. L'isoforme 165 est celui qui est le plus fréquemment exprimé dans les processus tumoraux [53].

2.2.2. Récepteurs au VEGF

Les récepteurs au VEGF, au nombre de trois (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3), sont des glycoprotéines transmembranaires à activité tyrosine kinase qui sont présentes principalement à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Elles possèdent trois domaines distincts [53] (cf. figure 10) :

- Une partie extracellulaire comportant 7 domaines *immunoglobuline-like* dont le site de fixation du ligand (VEGF).
- Une partie transmembranaire.
- Une partie intracellulaire qui possède un domaine kinase, lui-même divisé en trois sous-parties (site de liaison de l'Adénosine Tri Phosphate (ATP), site de liaison du substrat et site responsable de l'activité catalytique).

Seuls les récepteurs VEGFR-1 (aussi appelé Flt1 pour *Fms-Like-Tyrosine kinase*) et VEGFR-2 (aussi appelé KDR pour *Kinase-insert-Domain-containing Receptor*) sont spécifiques du VEGF-A [53, 54]. L'activation de VEGFR-1 par liaison du VEGF-A permet de stimuler la migration et la différenciation des cellules endothéliales, mais c'est surtout l'activation du VEGFR-2 qui concourt à l'action angiogénique, en augmentant la perméabilité vasculaire et en stimulant la prolifération et la survie des cellules endothéliales [47]. Ce dernier constitue donc la principale cible des anti-angiogéniques. Le VEGFR-3, exprimé uniquement par les cellules endothéliales lymphatiques, est spécifique du VEGF-C et est essentiellement impliqué dans la lymphangiogenèse.

Il existe également deux co-récepteurs au VEGF, les neuropilines 1 et 2 (NRP-1, NRP-2) qui favorisent la liaison du VEGF à ses récepteurs.

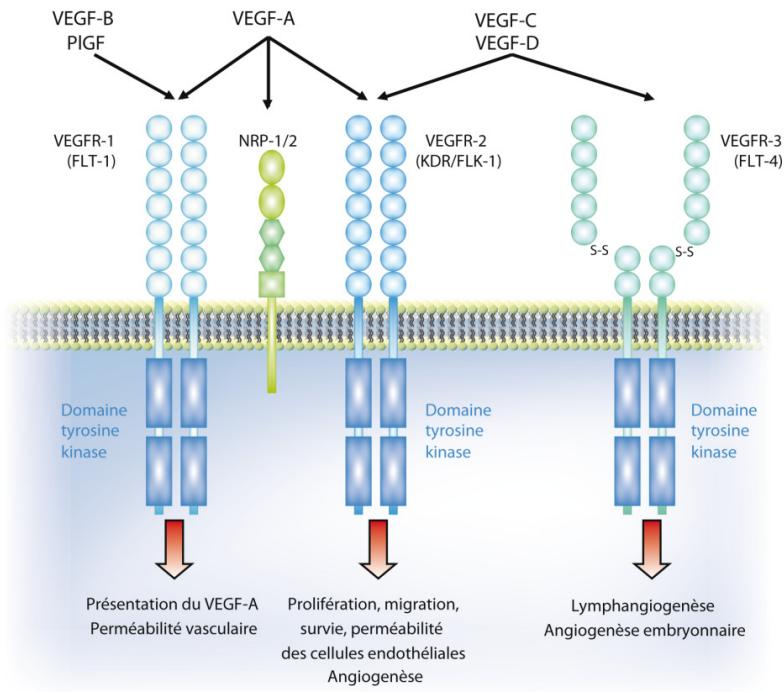


Figure 10 : Structure des récepteurs au VEGF [44]

2.2.3. Voie de signalisation du VEGF

2.2.3.1. Production du VEGF

La voie du VEGF est la principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogenèse. Le VEGF, intervenant essentiel de cette voie, est majoritairement produit par les cellules tumorales dans des conditions d'hypoxie cellulaire. Son expression fait suite à l'activation de la transcription de son gène par l'*« Hypoxia Inducible Factor »* (HIF) [54]. Ce facteur de transcription est constitué de deux sous-unités, α et β . En présence d'oxygène, la sous-unité HIF- α est hydroxylée, ce qui permet sa liaison au complexe VHL (dont le principal composant est la protéine VHL). La sous unité HIF- α est alors dégradée par le protéasome suite à son ubiquitination. En situation d'hypoxie, il n'y a pas d'hydroxylation de la sous-unité HIF- α , donc pas de liaison au complexe VHL, ni de dégradation de celle-ci. De même, lorsque le gène VHL est altéré, il n'y a pas de liaison d'HIF- α au complexe VHL. La sous-unité HIF- α , libre, s'accumule dans la cellule et se lie à la sous-unité HIF- β . Le complexe HIF formé pénètre dans le noyau par translocation et active la transcription de gènes de survie et de réponse à l'hypoxie cellulaire. Il permet notamment la transcription du gène du VEGF (cf. figure 11).

2.2.3.2. Rôles du VEGF

Le VEGF formé se fixe au niveau de ses récepteurs, eux-mêmes surexprimés en condition d'hypoxie. Ces derniers sont présents en faible nombre au niveau des cellules tumorales et en grand nombre au niveau des cellules endothéliales. Cette liaison entraîne la modification conformationnelle du VEGFR ainsi que sa dimérisation. Le passage à une conformation active permet le démasquage du site de fixation de l'ATP, ce qui conduit à l'autophosphorylation du récepteur et à la potentialisation des activités tyrosine-kinases intracellulaires. Chaque phosphorylation de résidu tyrosine requiert un groupement phosphate apporté par une molécule d'ATP. Les résidus phosphorylés sont ensuite reconnus par des protéines effectrices qui permettront la transmission des signaux de transduction. Les effets résultant du VEGF sont nombreux [53, 54] :

- Action endocrine au niveau des cellules endothéliales.

Le VEGF a un effet pro-angiogénique : il permet l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la vasodilatation et favorise la prolifération, la migration, l'invasion et la survie des cellules endothéliales (cf. I.1).

- Action paracrine au niveau des cellules de la moelle osseuse.

Le VEGF favorise le recrutement de cellules progénitrices endothéliales circulantes.

- Action autocrine au niveau des cellules tumorales.

Le VEGF permet la survie, la migration et l'invasion des cellules tumorales.

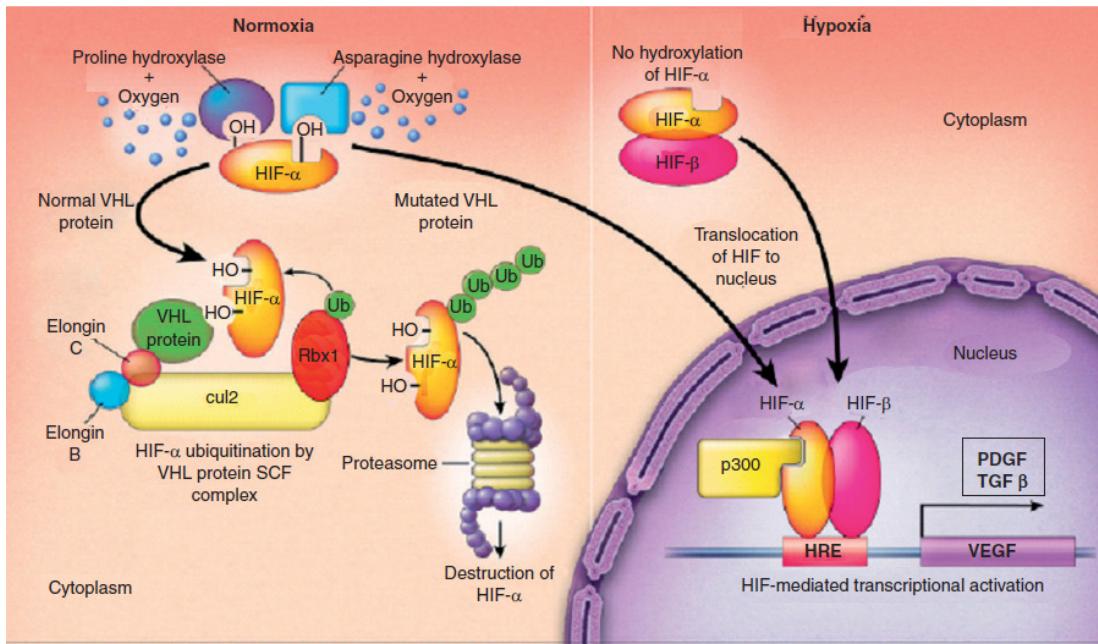


Figure 11 : Mécanisme de synthèse du VEGF par HIF- α [54]

II. Les anti-VEGFR

1. Généralités

L'angiogenèse, étape essentielle du développement tumoral, est la cible de nombreuses molécules récentes. A l'heure actuelle, deux familles d'anti-angiogéniques sont capables d'inhiber la voie du VEGF : les anticorps monoclonaux qui inhibent directement le VEGF et les ITK qui eux, agissent au niveau du domaine tyrosine-kinase intracellulaire du VEGFR. Aujourd'hui, le béravacizumab (Avastin®) est le seul anticorps monoclonal disponible dans la prise en charge thérapeutique du cancer du rein en France. Administré par voie injectable, il ne sera pas détaillé ici. Les ITK actuellement utilisés dans le traitement du cancer du rein métastatique en France sont le sunitinib (Sutent®) et le sorafénib® (Nexavar®). Ces molécules qui s'administrent par voie orale, seront détaillées ci-dessous. Un autre ITK, l'axitinib (Inlyta®), vient d'obtenir son AMM et sera également abordé dans cette partie.

1.1. Relation structure-activité (SAR)

Les ITK sont des petites molécules de synthèse qui se présentent comme des analogues structurels de l'ATP [55]. Elles agissent par compétition avec celui-ci, soit de manière directe ou indirecte. Ce mécanisme requiert la présence d'un hétérocycle qui mime le noyau

adénine de l'ATP (cf. figure 12), de sites donneurs/accepteurs de liaisons hydrogènes et de sites hydrophobes. Il existe deux principaux types d'ITK qui se différencient par leur mode d'interaction avec leur cible [56].

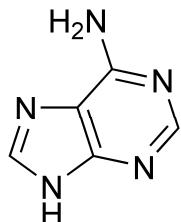


Figure 12 : Adénine [57]

1.1.1. SAR du sunitinib

Le sunitinib appartient à la classe des indolin-2-one. Le SU-5416 (ou sémaxanib) est le premier composé de cette famille à avoir montré une activité sur le VEGFR-2, mais les essais cliniques sur cette molécule ont été abandonnés en raison de problèmes de toxicité et de solubilité [58]. Le SU-6668 qui a aussi une action sur le PDGFR- β a ensuite été développé. L'ajout d'une fonction carboxylique a permis d'augmenter la solubilité de la molécule, mais cette dernière a également été abandonnée en raison d'un profil pharmacocinétique inadéquat [58]. Des modifications ont donc été apportées pour améliorer la solubilité, le profil pharmacocinétique et l'activité anti-VEGFR-2 de la molécule, tout en limitant la toxicité. Celles-ci portent sur le remplacement de la fonction carboxylique en 3' par une fonction amide substituée par une amine secondaire et par l'ajout d'un fluor en C5 de la fonction oxindole (cf. figure 11) [58, 59]. Elles ont permis une nette amélioration de la solubilité et de l'efficacité. Dans la spécialité Sutent[®], le sunitinib se présente sous la forme d'un sel : le malate de sunitinib.

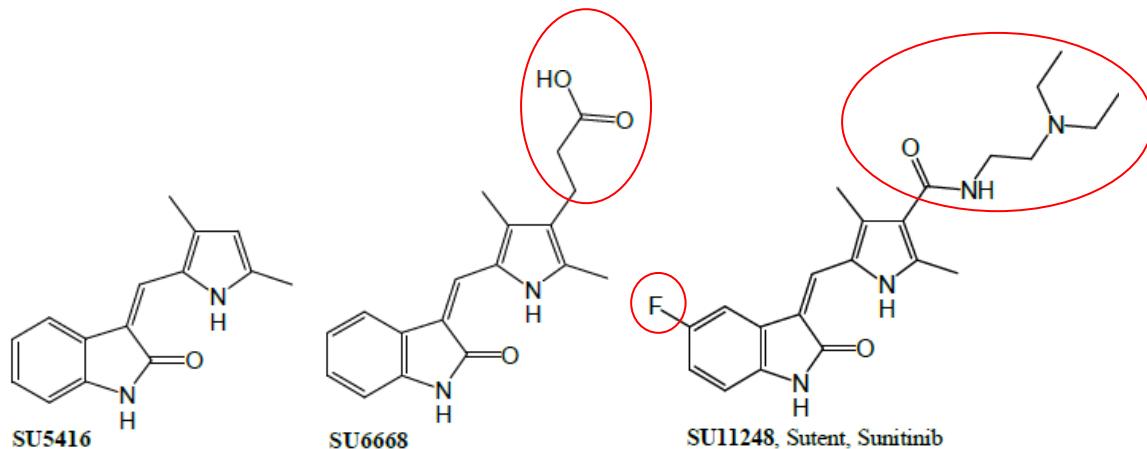


Figure 13 : Structures moléculaires du SU5416, du SU6668 et du sunitinib [59]

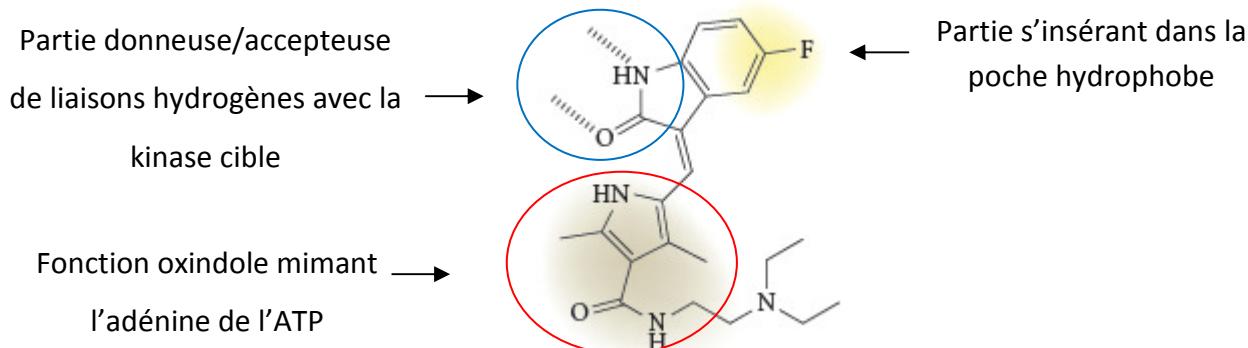


Figure 14 : SAR du sunitinib [56]

Le sunitinib est un ITK de type I [56, 57] : il agit sur la conformation active du VEGFR, par compétition directe avec l'ATP. Sa fixation au site de l'ATP est rendue possible par son noyau oxindole qui prend la place de l'adénine. Elle permet aux chaînes latérales d'occuper les poches hydrophobes voisines et d'établir des liaisons hydrogènes avec le VEGFR.

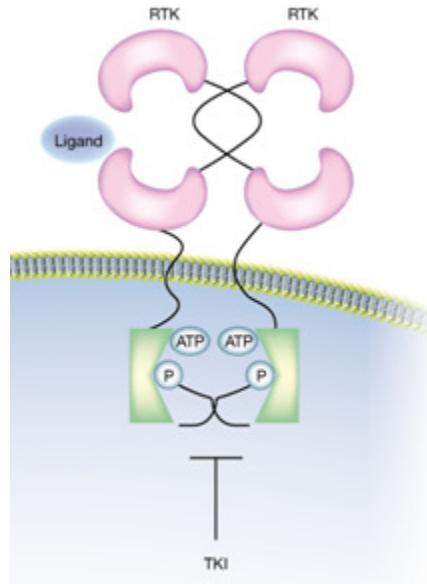


Figure 15 : Mécanisme d'action des ITK de type I [55]

1.1.2. SAR du sorafénib

Le sorafénib fait partie de la classe moléculaire des bi-aryles urées. Il a été développé dans le but d'inhiber Raf-1, une sérine/thréonine kinase impliquée dans la voie « *Mitogen Activated Protein Kinase-Extracellular signal Regulated Kinase* » (MAPK-ERK) qui est dérégulée dans le carcinome hépatocellulaire [60, 61]. Finalement, il a été montré que le sorafénib agissait aussi sur une autre RAF-kinase (B-RAF) et sur d'autres types de kinases comme le VEGFR2.

Le sorafénib est un ITK de type II [56, 57] : il agit sur la conformation inactive du VEGFR, c'est-à-dire sur sa forme non phosphorylée. Il s'insère dans la poche hydrophobe adjacente à l'ATP et établit des liaisons hydrogènes avec sa cible grâce à sa fonction urée. Le cycle pyridyle lui, occupe la partie adénine du site de l'ATP.

Dans la spécialité Nexavar®, le sorafénib se présente sous la forme d'un sel : le tosylate de sorafénib.

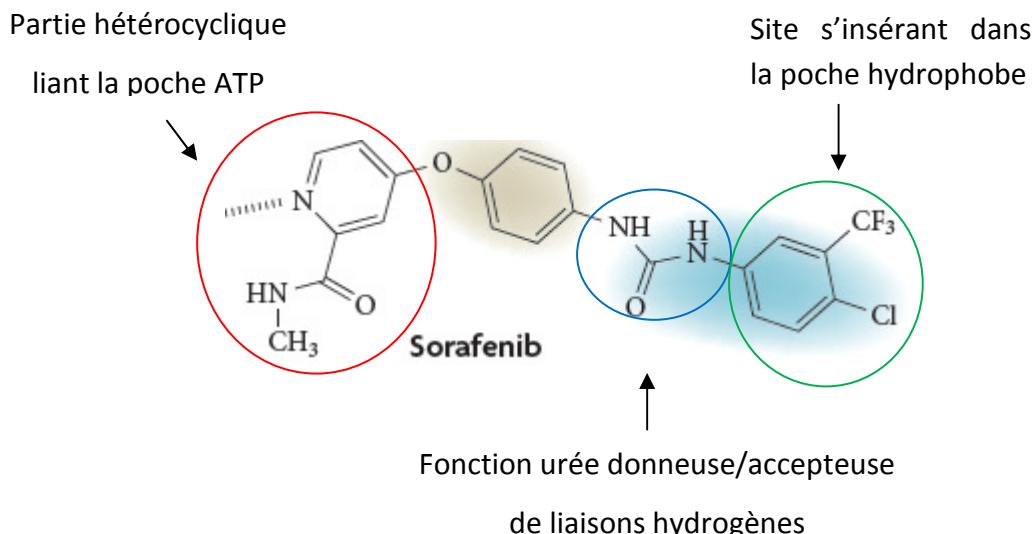


Figure 16 : Structure moléculaire du sorafénib [56]

1.2. Mécanisme d'action

En agissant par compétition avec l'ATP au niveau de leur site de fixation au VEGFR, les ITK empêchent la phosphorylation des tyrosines kinases bloquant ainsi la transduction du signal. Le sunitinib et le sorafénib, de par leur effet anti-angiogénique, agissent plus sur le microenvironnement tumoral que sur la tumeur elle-même et ont donc une action anti-tumorale indirecte. Néanmoins, ils ont également un effet propre sur les cellules tumorales en bloquant leur prolifération. Ceci est d'autant plus vrai pour le sorafénib qui, en inhibant le signal de prolifération RAF, empêche l'activation de la voie MAPK-ERK [62]. Le sunitinib et le sorafénib sont des molécules multi-cibles comme beaucoup d'ITK, c'est-à-dire qu'elles ont aussi une action sur d'autres kinases que celles portées par le VEGFR-2. Le sunitinib en particulier, agit sur les récepteurs VEGFR-1, VEGFR-3, PDGFR- α , PDGFR- β , sur le récepteur du facteur de cellules souches KIT, sur le récepteur *Fms-Like Tyrosine kinase-3* (Flt3), sur le récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et sur le récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET) [63]. Ce manque de sélectivité est dû à des homologies de séquences entre les différentes kinases. Cela explique d'une part, que le sunitinib puisse être utilisé dans d'autres traitements que celui du cancer du rein, d'autre part, l'apparition possible de certains effets secondaires. Le sorafénib agit sur les récepteurs VEGFR-2 et RAF-1 (aussi appelé C-RAF) mais aussi sur les récepteurs VEGFR-3, PDGFR- β , C-KIT (*stem cell growth factor receptor*), FLT3, et B-RAF [63].

1.3. Intérêt des anti-VEGFR dans le traitement du CCR métastatique

1.3.1. Place du sunitinib dans la stratégie thérapeutique du CCR métastatique

Sutent® a obtenu son AMM en juillet 2006 dans l'indication suivante : «traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques après échec d'un traitement à base d'INF α -2a ou IL-2». En janvier 2007, l'intitulé de l'AMM a été modifié [64], laissant la possibilité d'utiliser Sutent® en première ligne de traitement. Cette modification fait suite à l'étude de Motzer et al. [65] de phase III, randomisée, multicentrique et ouverte, réalisée chez 750 patients atteints d'un CCR métastatique. Celle-ci avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du sunitinib à l'INF α -2a, en première ligne de traitement du CCR métastatique. Le sunitinib était administré à la dose de 50 mg par jour, par cycle de 6 semaines (4 semaines de traitement suivies de 2 semaines de pause thérapeutique). L'INF α -2a lui, était administré 3 fois par semaine à doses progressive (3 MUI la première semaine, 6 MUI la deuxième semaine et 9 MUI la troisième semaine). Cette étude a montré une amélioration de la médiane de SSP de la maladie (principal critère de jugement) de 6,3 mois avec le sunitinib (la médiane de SSP était respectivement de 11,8 mois avec le sunitinib et de 5,5 mois avec l'INF α -2a). Son SMR a été jugé important (remboursement à 100% par la sécurité sociale) de même que son Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR II) [64].

1.3.2. Place du sorafénib dans la stratégie thérapeutique du CCR métastatique

Nexavar® a obtenu son AMM en juillet 2006 dans l'indication suivante : « traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'INF α -2a ou IL-2, ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés ». Cette AMM fait suite à la publication de l'étude TARGET [66], étude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle, réalisée chez 903 patients atteints d'un CCR métastatique en échec de traitement de 1^{ère} ligne. Celle-ci avait pour objectif de comparer l'efficacité du sorafénib administré à la dose de 400 mg deux fois par jour, à celle d'un placebo. L'étude TARGET a montré une amélioration de la SSP de la maladie (principal critère de jugement) de 2,8 mois avec le sorafénib (respectivement 5,6 mois pour le sorafénib *versus* 2,8 mois pour le placebo). Son SMR a été jugé important (remboursement à 100 % par la sécurité sociale) de même que son ASMR (ASMR II) [67].

1.4. Toxicité de classe des anti-VEGFR

Le profil de toxicité des anti-VEGFR diffère totalement des chimiothérapies conventionnelles. Les effets indésirables rapportés ci-dessous peuvent tous être classés en quatre grades en fonction de leur intensité et de leur gravité (effets secondaires légers, modérés, sévères ou impliquant un risque vital) selon la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) [68] (cf. annexe 13). Leur fréquence d'apparition est variable en fonction des études ; les pourcentages présentés ci-dessous ne sont donc donnés qu'à titre indicatif. Ces effets sont dose-dépendants et il faut également noter une variabilité interindividuelle, la posologie des anti-VEGFR n'étant pas ajustée en fonction du poids et de la surface corporelle des patients.

1.4.1. Toxicité cutanée

1.4.1.1. Le syndrome main-pied (SMP)

Le SMP ou érythrodysesthésie palmoplantaire est la toxicité cutanée la plus caractéristique des anti-VEGFR. Elle survient chez 30 à 60 % des patients sous sorafénib et 15 à 20 % des patients sous sunitinib [69]. Il peut apparaître dans les 2 à 4 premières semaines de traitement [69, 70], généralement un peu plus tardivement chez les patients sous sunitinib en raison du rythme d'administration de la molécule (effet dose-dépendant) [70]. Il se caractérise par des lésions érythémateuses devenant hyperkératosiques et jaunâtres et par des œdèmes au niveau des zones de pression et de frottement palmaires et plantaires (cf. figures 17, 18). Dans la majorité des cas, les lésions sont symétriques, localisées, de grade 1 ou 2. Aux grades 2 et 3, les lésions s'accompagnent de douleurs intenses, à type de paresthésie ou de dysesthésie et générant des difficultés à la marche au grade 3. Plus rarement, ces lésions s'aggravent et entraînent un décollement bulleux, de grade 3 (cf. annexe 13).



Figure 17 : Erythème plantaire avec zones hyperkératolytiques sous anti-VEGFR [69]



Figure 18 : SMP sous sunitinib [71]

Cet effet indésirable est à différencier du SMP provoqué par les chimiothérapies conventionnelles. Il est plus hyperkératosique et serait lié à l'inhibition couplée du VEGFR et du PDGF [72]. L'altération des mécanismes d'angiogenèse se ferait également au niveau des capillaires dermiques, empêchant la réparation physiologique des zones d'hyperpression, souvent traumatisées.

Bien que rarement grave et s'atténuant au cours du temps, le SMP altère la qualité de vie des patients et nécessite parfois l'arrêt du traitement. Sa prise en charge doit donc être la plus précoce possible, même si la régression des symptômes se fait parfois spontanément. C'est pourquoi, il est remis au patient à l'initiation du traitement une ordonnance de prévention de la sécheresse cutanée et de traitement de l'hyperkératose. Le rôle du pharmacien est d'insister auprès du patient sur la conduite à tenir en cas d'apparition d'un SMP.

Les lésions modérées (grade 1 ou 2) sont traitées par l'application de topiques émollients (Dexéryl®, Cold Cream®,...) et/ou kératolytiques (Xérial 50®,...) et par des soins de pédicure très douce. Des chaussures confortables voire des semelles orthopédiques pourront être conseillées pour limiter les zones de frottement.

La diminution des posologies de moitié au grade 2 ou 3, voire l'arrêt transitoire du traitement (après avis médical) pendant 1 à 2 semaine(s) peut parfois s'avérer indispensable,

de même que l'application de dermocorticoïdes en cas de lésions inflammatoires. Les dysesthésies seront prises en charge par des antalgiques, en évitant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La reprise du traitement se fera une fois la disparition des lésions, préférentiellement à demi-dose.

Afin de prévenir son apparition, différentes mesures de prévention doivent être expliquées au patient [69-72] :

- Eviter l'exposition au soleil et se protéger avec des vêtements couvrants et une protection d'indice 50+ le cas échéant.
- Porter des gants lors de certaines tâches à risque de traumatisme (vaisselle, jardinage, bricolage,...).
- Eviter le contact avec une eau trop chaude.
- Privilégier les chaussures confortables (éviter le port de chaussures trop serrées et/ou à talons hauts).
- Préférer les chaussettes en coton aux chaussettes synthétiques.
- Eviter de marcher pieds nus.
- Eviter les traumatismes, surtout en début de traitement (marche prolongée,...).
- Surveiller l'apparition de lésions au niveau des mains et des pieds et si besoin, consulter un pédicure-podologue.
- Prévenir la sécheresse cutanée par applications répétées d'émollients.
- Privilégier les savons surgras ou syndet pour la toilette (éviter les savons irritants).

La consultation d'un pédicure-podologue avant l'initiation d'un traitement par Sutent® ou Nexavar® peut également être conseillée aux patients présentant une hyperkératose palmaire ou plantaire préalable et en cas de comorbidités associées (diabète, mauvaise circulation sanguine,...).

1.4.1.2. Autres toxicités cutanées

D'autres effets secondaires cutanés comme la xérose, le rash ou les hémorragies sous-unguérales en flammèches peuvent se manifester sous anti-VEGFR mais dans une moindre mesure [69, 72]. Certaines toxicités cutanées propres au sunitinib et au sorafénib seront présentées par la suite.

1.4.2. Toxicité cardio-vasculaire

1.4.2.1. HTA

L'apparition ou l'aggravation d'une HTA préexistante (HTA > 140/90 mm Hg) peut se produire aussi bien chez les patients sous sorafénib que sous sunitinib (environ 15% des patients) [73]. Il s'agit d'un effet de classe bien connu des anti-VEGFR et plus généralement des anti-angiogéniques. Elle survient au cours des premières semaines de traitement et est le plus souvent d'intensité légère à modérée. Cette HTA est attribuée au mécanisme d'action des anti-angiogéniques qui conduisent à une raréfaction vasculaire et une inhibition de la production du monoxyde d'azote (NO), le plus puissant vasodilatateur de l'organisme. Ces deux phénomènes concourent à une augmentation des résistances périphériques [75, 76].

Sa prise en charge dépend de son grade (cf. annexe 12). Dès le grade 2, elle requiert l'utilisation d'un traitement antihypertenseur ou une augmentation des posologies en cas de traitement déjà en place. Il n'existe pas de recommandations clairement établies concernant le choix de l'antihypertenseur. Cependant, il est préférable d'utiliser un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine [76, 77]. Les diurétiques doivent effectivement être utilisés avec prudence en raison du risque d'insuffisance rénale, de même que les β-bloquants en raison du risque d'allongement de l'espace QT. Les inhibiteurs calciques dihydropiridiniques, diltiazem (Mono-tildiem®) et vérapamil (Isoptine®), sont contre-indiqués car ce sont des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Certains inhibiteurs calciques non dihydropiridiniques : amlodipine (Amlor®), nifédipine (Adalate®) et nicardipine (Noxen®) sont déconseillés car ce sont des substrats du CYP3A4. En cas de non contrôle de la tension artérielle malgré l'utilisation d'antihypertenseurs, en cas d'HTA symptomatique, en cas de pression artérielle diastolique supérieure à 110 mm Hg ou en cas d'HTA de grade 3, l'arrêt temporaire de l'anti-VEGFR doit être envisagé. La reprise du traitement ne sera alors possible qu'une fois le contrôle de la tension obtenu, d'abord à demi-dose, puis à pleine dose si la tension est contrôlée. Dans le cas du sunitinib dont l'administration est discontinue, le traitement antihypertenseur peut être diminué lors des semaines de pause thérapeutique, après avis médical [73].

Un contrôle de la pression artérielle doit être effectué avant l'instauration d'un traitement anti-angiogénique. En cas de chiffres tensionnels ≥ 140/90 mm Hg, un traitement sera mis en place selon les recommandations de la HAS. Au cours du traitement, le suivi

tensionnel se fait au minimum une fois par semaine pendant le premier mois de traitement, puis de façon mensuelle pour le sorafénib et au cours de la 1^{ère} et de la 4^{ème} semaine du cycle pour le sunitinib [76]. Pour cela, il est conseillé aux patients de s'équiper d'un appareil d'auto-mesure tensionnelle.

L'hypertension artérielle, effet de classe des anti-angiogéniques, pourrait être un biomarqueur d'efficacité antitumorale.

1.4.2.2. Autres toxicités cardio-vasculaires

Une toxicité cardiaque est possible sous anti-VEGF et plus particulièrement chez les patients sous sunitinib. Elle est souvent asymptomatique, mal connue et peut se manifester de plusieurs façons : insuffisance cardiaque, diminution de la Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG) (10% à 15% des patients sous sunitinib) [75, 77], allongement de l'espace QT,... Lorsque la diminution de la FEVG est supérieure à 50%, une interruption du traitement est nécessaire. Il conviendra donc de vérifier la FEVG des patients par échographie cardiaque avant l'instauration de ce traitement. D'autre part, l'association avec des médicaments torsadogènes ou des médicaments allongeant l'espace QT doit être évitée ou susciter une attention particulière.

Quelques événements thromboemboliques ont également été rapportés sous anti-VEGFR. Il convient d'évaluer le risque thromboembolique avant instauration du traitement. Un antécédent d'événement thromboembolique inférieur à 6 mois est une contre-indication à la prise d'un anti-VEGFR [78].

1.4.3. Toxicité gastro-intestinale

Les troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements,...) sont fréquents avec les anti-VEGFR.

La diarrhée est l'effet secondaire le plus courant de cette classe thérapeutique. Elle a été rapportée chez 43% des patients sous sorafénib et 58% des patients sous sunitinib [73]. Sa prise en charge repose essentiellement sur des mesures hygiéno-diététiques : privilégier les aliments pauvres en fibres (féculeux, carottes cuites, bananes,...), éviter ceux qui sont riches en fibres (fruits et légumes crus,...), boire suffisamment au cours de la journée pour éviter le risque de déshydratation,... L'utilisation d'un anti-diarrhéique (par exemple, le lopéramide (Imodium®)) peut compléter les règles hygiéno-diététiques. En cas d'utilisation de

diosmectite (Smecta®), il est important de rappeler au patient que sa prise doit se faire à distance de l'anti-VEGFR (à deux heures d'intervalle minimum). En cas de diarrhée de grade 3, une interruption temporairement du traitement anti-VEGFR doit être faite après avis médical. Dans ce cas-là, la reprise du traitement se fera d'abord à demi-dose.

Des nausées et vomissements sont également possibles (respectivement 44% et 24% chez les patients sous sunitinib [65] et 23% et 16% chez les patients sous sorafénib [66]). Leur prise en charge repose sur certaines mesures hygiéno-diététiques (fragmenter les repas, privilégier les aliments froids,...) et sur l'utilisation de médicaments antiémétiques (par exemple, la métropimazine (Vogalène®)) pour prévenir les vomissements aigus.

Il convient de faire attention au risque de déshydratation en cas de diarrhées ou de vomissements et ce, d'autant plus que le patient est âgé.

D'autres troubles digestifs peuvent se manifester sous anti-VEGFR (ballonnements, crampes abdominales, constipation, reflux gastro-œsophagien (RGO),...) et seront pris en charge par des traitements symptomatiques adaptés. Il est important de rappeler aux patients que la prise de pansements gastriques (par exemple, l'association alginate de sodium/ bicarbonate de sodium (Gaviscon®)) ou d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) visant à soulager les brûlures gastriques ou le RGO doit se faire à distance de la prise de l'anti-angiogénique (à 2 heures d'intervalle minimum) afin de ne pas interagir avec celui-ci.

1.4.4. Mucite/stomatite

Des mucites ont été décrites sous anti-VEGFR, principalement sous sunitinib (25% des patients) [73]. Elles sont le plus souvent retrouvées au niveau de la muqueuse buccale (stomatite) mais peuvent également être localisées au niveau de la muqueuse gastrique, nasale ou génitale.

Le traitement symptomatique des stomatites, parfois très invalidantes pour les patients, repose sur l'utilisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4%, jusqu'à 8 fois par jour. En cas de douleurs, des topiques anesthésiants peuvent être prescrits en complément. Lorsque les stomatites sont accompagnées d'une infection fongique, un traitement antifongique devra être instauré en plus des bains de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4%. Afin de ne pas accentuer les douleurs, il est conseillé d'éviter les aliments

irritants pour les muqueuses buccales (vinaigrette, fruits acides, noix,...) et de privilégier les aliments mous. En prévention, il pourra être conseillé au patient d'utiliser une brosse à dent souple, de faire des bains de bouche après chaque repas (sans alcool) et d'éviter l'utilisation de dentifrice au menthol.

Le pharmacien expliquera aux patients la méthode et la fréquence d'utilisation des bains de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4% en leur rappelant que lorsqu'un antifongique est prescrit en complément, celui-ci doit être pris séparément (problème de stabilité du mélange). Il leur rappellera également qu'après ouverture, un bain de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4% se conserve 12 heures à température ambiante maximum.

1.4.5. Hémorragies

Une augmentation du risque hémorragique est rapportée chez les patients sous anti-angiogéniques. Celle-ci s'explique par le rôle du VEGF dans l'angiogenèse tumorale ainsi que par les caractéristiques des névisseaux formés (réseau vasculaire anarchique) [74]. Les hémorragies les plus graves sont gastro-intestinales, respiratoires ou cérébrales et les plus fréquentes sont l'épistaxis. La surveillance de l'*International Normalized Ratio* (INR) doit être renforcée chez les patients sous anticoagulants.

1.4.6. Toxicité hématologique

La toxicité hématologique est fréquente avec les anti-angiogéniques en particulier avec le sunitinib. Elle se manifeste principalement par une neutropénie pour le sunitinib [65] et par une lymphopénie pour le sorafénib [79]. Le risque d'infection étant augmenté, en cas de fièvre, les patients doivent prévenir leur médecin traitant qui mettra éventuellement en place un traitement antibiotique. En prévention, ils doivent éviter le contact avec des personnes malades, se laver fréquemment les mains et se munir d'un thermomètre. Une Numération Formule Sanguine (NFS) devra être réalisée régulièrement au cours du traitement (cf. suivi thérapeutique).

1.4.7. Toxicité générale

L'asthénie est régulièrement rapportée par les patients. Son intensité est particulièrement élevée lors de la 4^e semaine du cycle pour les patients traités par sunitinib, alors qu'elle est modérée sous sorafénib. Cette asthénie est d'ailleurs à l'origine du rythme d'administration du sunitinib (pause thérapeutique de deux semaines) [80]. Celle-ci ne doit

pas être négligée car elle peut avoir un retentissement sur le moral du patient et sur sa qualité de vie. Le patient doit essayer d'adapter ses activités en fonction de sa fatigue et du rythme d'administration du médicament. En cas d'asthénie de grade 3, le traitement sera interrompu.

Une anorexie peut également s'installer, en particulier avec le sunitinib. Il convient de s'assurer que les stomatites, les troubles gastro-intestinaux et la perte de goût qui sont possibles, n'ont pas de répercussion sur la prise alimentaire. Une consultation avec un diététicien peut également être proposée.

Devant un tel contexte (asthénie et/ou anorexie), il conviendra de s'assurer que ces troubles ne seront pas potentialisés par une anémie et/ou une hypothyroïdie, particulièrement retrouvée(s) avec le sunitinib.

1.4.8. Autres toxicités

D'autres toxicités ont également été rapportées avec les anti-angiogéniques, mais elles sont surtout retrouvées avec l'anticorps anti-VEGF : toxicité rénale (traduite principalement par une protéinurie), défaut de cicatrisation (lié au rôle du VEGF dans la réparation tissulaire), perforation gastro-intestinale,... Par prudence, les anti-angiogéniques seront arrêtés temporairement en cas d'intervention chirurgicale.

1.5. Suivi des patients sous anti-VEGFR et conduite à tenir en cas de désordre observé

1.5.1. Suivi des patients sous anti-VEGFR

Il n'existe pas de recommandations officielles concernant le suivi des patients sous anti-angiogéniques. Néanmoins, celui-ci associe toujours une surveillance clinique, biologique et une évaluation de l'évolution de la tumeur par imagerie médicale. La surveillance hématologique, cutanée, cardio-vasculaire, thyroïdienne, rénale et gastro-intestinale paraît fondamentale compte-tenu des toxicités observées avec les anti-VEGFR.

Sur le plan cardio-vasculaire, en plus de la surveillance régulière de la tension artérielle par le patient ou le médecin traitant, une surveillance de la fonction cardiaque doit être effectuée. Celle-ci comprend avant instauration du traitement, une échographie cardiaque et un électrocardiogramme (ECG). L'échographie cardiaque permettra une mesure de la

FEVG tandis que l'ECG recherchera un QT long ou un autre trouble du rythme. Au cours du traitement, une échographie cardiaque est réalisée tous les trois mois minimum [75, 76] en particulier en cas de facteurs de risque cardiovasculaires.

Compte-tenu de la possible toxicité rénale des anti-VEGFR, une surveillance de la fonction rénale est recommandée avant instauration du traitement, puis à chaque cycle : dosage de la créatininémie, clairance de la créatinine et recherche de protéinurie par bandelette urinaire.

Un suivi biologique comprenant au minimum NFS, ionogramme sanguin et albuminémie, doit être réalisé avant instauration du traitement, puis à chaque cycle par la suite. A cela, s'ajoute le dosage de la *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) avant instauration du traitement, puis en cas de suspicion d'hypothyroïdie par la suite (devant une asthénie par exemple). Le dosage des enzymes hépatiques, du cholestérol, des triglycérides et de la glycémie sont également prescrits dans la majorité des cas.

1.5.2. Conduite à tenir en cas de désordre observé

Il n'existe pas de recommandations concernant la conduite à tenir en cas de désordre observé sous anti-VEGFR. Celle-ci dépend de l'oncologue et se fait au cas par cas, en fonction du contexte général. Différentes stratégies sont possibles :

- Diminution de la dose.
- Interruption temporaire du traitement puis reprise à demi-dose.
- Reprise retardée du cycle.
- Changement de médicament.

2. Le sunitinib (Sutent®)

2.1. Forme pharmaceutique

Le sunitinib (Sutent®) existe sous la forme de gélules dosées à 12,5 mg, 25 mg et 50 mg.

2.2. Conditions de prescription et de délivrance

Le sunitinib (Sutent®), commercialisé par le laboratoire Pfizer, a obtenu son AMM en juillet 2006 en Europe. Il s'agit d'un médicament à prescription restreinte (prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou en cancérologie) et à

surveillance particulière pendant le traitement. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et est disponible en officine.

2.3. Indications

Le sunitinib (Sutent®) est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques. Il a également l'AMM dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques de l'adulte, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib. Plus récemment, en janvier 2011, il a obtenu une extension d'AMM dans l'indication suivante : « tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques, bien différenciées avec progression de la maladie, chez l'adulte » [81].

2.4. Pharmacocinétique [63]

- Absorption

La concentration maximale de sunitinib est obtenue 6 à 12 heures après administration. Sa biodisponibilité n'est pas influencée par la prise alimentaire.

- Distribution

Le sunitinib et son principal métabolite actif se lient fortement aux protéines plasmatiques (respectivement à 95 % et 90 %). Le sunitinib diffuse au niveau tissulaire (volume de distribution apparent important, de l'ordre de 2230 l).

- Métabolisme

Le sunitinib est métabolisé au niveau hépatique par le CYP3A4, en déséthyl de sunitinib, métabolite secondaire encore actif. Celui-ci est à son tour métabolisé par le même cytochrome.

- Elimination

Le sunitinib est principalement retrouvé sous forme inchangée ou sous forme de déséthyl de sunitinib dans les selles (61 %) ou dans les urines (16 %). Sa demi-vie est de 40 à 60 heures.

2.5. Posologie et modalités d'administration

Dans le cancer du rein métastatique, la posologie recommandée est de 50 mg, en une prise par jour, indépendamment du repas. L'administration se fait par cycles de 6 semaines (prise quotidienne pendant 4 semaines, suivie d'une pause thérapeutique de 2 semaines). La

posologie peut-être diminuée à 37,5 mg voire à 25 mg en cas de mauvaise tolérance. Elle ne doit pas excéder 50 mg ni être inférieure à 25 mg.

2.6. Effets secondaires spécifiques du sunitinib

Outre les effets secondaires caractéristiques des anti-angiogéniques, de nombreuses autres toxicités sont rapportées dans le RCP (Résumé des Caractéristique du Produit) du sunitinib [82]. Les plus caractéristiques sont d'une part, les affections de la peau et des tissus et d'autre part, les perturbations thyroïdiennes.

En effet, des modifications de la couleur de la peau (teint jaunâtre) peuvent être observées, en raison de la couleur jaune du composé, ainsi qu'une décoloration des cheveux et de la barbe. Cette dernière se traduit par des bandes alternées, du fait du rythme d'administration de la molécule. Ces effets cutanés, bénins, sont réversibles à l'arrêt du traitement en 2 à 3 semaines et ne nécessitent pas d'adaptation posologique. Néanmoins, il est important d'informer les patients de la survenue possible de cet effet afin de ne pas les inquiéter.

Une hypothyroïdie peut s'observer chez les patients sous sunitinib et doit être recherchée devant toute asthénie. Au besoin, un traitement hormonal substitutif (lévothyroxine (Lévothyrox®)) sera mis en place.

2.7. Interactions médicamenteuses

Le sunitinib est métabolisé au niveau hépatique par le CYP3A4 et peut donc interagir avec tous les inducteurs et inhibiteurs de ce cytochrome. Sa concentration et donc son efficacité, diminuent avec les inducteurs du CYP3A4 (carbamazépine, rifampicine, ou encore l'hypéricine contenue dans le millepertuis,...). A l'inverse, sa concentration augmente avec les inhibiteurs du CYP3A4 (jus de pamplemousse, kéroconazole, la majorité des macrolides,...) ce qui peut favoriser la survenue d'effets indésirables. L'association avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 doit donc être évitée, ou la posologie du sunitinib doit être modifiée le cas échéant.

Quelques cas d'hémorragies ont été observés chez des patients traités par warfarine ou acénocoumarol. La surveillance biologique et notamment le suivi de l'INR, doit être renforcée en cas de prise de Sutent®.

Un allongement de l'espace QT étant possible, l'association avec des médicaments allongeant l'espace QT ou avec des médicaments torsadogènes doit être évitée.

Le sunitinib se lie fortement aux protéines plasmatiques. Son association avec des AINS est déconseillée car elle entraînerait une augmentation de la fraction active du sunitinib et donc de sa toxicité, par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques.

2.8. Contre-indications

La seule contre-indication figurant dans le RCP du sunitinib est l'hypersensibilité à la molécule ou à un de ses excipients. Néanmoins, certains cas de figure peuvent également faire exclure l'utilisation du sunitinib chez certains patients, par exemple une HTA non contrôlée ou une cardiopathie préexistante.

3. Le sorafénib (Nexavar®)

3.1. Forme pharmaceutique

Le sorafénib se présente sous la forme de comprimés pelliculés dosés à 200 mg.

3.2. Conditions de prescription et de délivrance

Le sorafénib (Nexavar®), commercialisé par le laboratoire Bayer, a obtenu son AMM en juillet 2006 en Europe. C'est un médicament à prescription restreinte (prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou en cancérologie) et à surveillance particulière pendant le traitement. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et est disponible en officine.

3.3. Indications

Le sorafénib est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable par INF α -2a ou IL-2, ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés. Il est également utilisé dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé chez des patients de stade Child-Pugh A².

² La classification de Child-Pugh permet de définir le stade de gravité d'une cirrhose. Elle comprend trois stades : A, B, C. Le stade A correspond à une insuffisance hépatique légère, le stade B à une insuffisance hépatique modérée et le stade C à une insuffisance hépatique sévère [83].

3.4. Pharmacocinétique [63]

- Absorption

La concentration plasmatique maximale du sorafénib est obtenue 3 heures après son administration, mais peut varier en fonction des individus. La biodisponibilité de la molécule est réduite de 30 % avec un repas riche en graisses par rapport à une prise à jeun.

- Distribution

Le sorafénib se lie très fortement aux protéines plasmatiques (99,5 %).

- Métabolisme

Le sorafénib est principalement métabolisé au niveau hépatique, par un mécanisme oxydatif médié par le CYP3A4 et par un mécanisme de glucuroconjugaaison médié par l'UDP-glucuronosyltransférase 1-9. Il existe 8 métabolites du sorafénib.

- Elimination

Le sorafénib est éliminé à 77% au niveau fécal, principalement sous forme inchangée (55%), et à 19% au niveau urinaire, uniquement sous forme de métabolites glucuroconjugués. Sa demi-vie d'élimination varie entre 25 et 48 heures.

3.5. Posologie et modalités d'administration

Le sorafénib s'administre à la dose de 800 mg par jour, répartie en deux prises à 12 heures d'intervalle (soit 2 comprimés à 200 mg, deux fois par jour). L'administration est continue tant qu'un bénéfice est observé et qu'il n'y a pas de toxicité inacceptable pour le patient. La prise du médicament doit se faire à distance d'un repas riche en graisse, 1 heure avant ou 2 heures après, car dans ce cas-là, sa biodisponibilité serait réduite de 30 %. Il n'y a pas nécessité d'ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale légère grave ou sévère, de même que chez le sujet de plus de 65 ans.

3.6. Effets secondaires spécifiques du sorafénib

Outre les effets secondaires caractéristiques des anti-angiogéniques, de nombreuses autres toxicités sont rapportées dans le RCP du sorafénib [84]. Parmi elles, l'alopécie et les perturbations des enzymes pancréatiques sont les plus caractéristiques.

En effet, une alopecie transitoire, rarement totale et réversible à l'arrêt, peut survenir chez les patients sous sorafenib. Elle peut être précédée d'une hypersensibilité du cuir chevelu due à la sécheresse de celui-ci et être suivie d'une modification de la texture des cheveux lors de la repousse.

L'hyperlipasémie et l'hyperamylasémie qui peuvent être observées sous sorafénib sont le plus souvent transitoires et non graves.

3.7. Interactions médicamenteuses

Le sorafénib est un inhibiteur des cytochromes 2C8, 2C9 et 2B6. Les médicaments métabolisés par ces enzymes peuvent donc voir leur concentration plasmatique augmenter en association au sorafénib. Néanmoins, à la dose de 400 mg deux fois par jour, il semblerait qu'il n'y ait pas d'inhibition cliniquement significative. Par précaution, lorsque la warfarine, substrat du CYP2C9, est administrée en même temps que le sorafénib, la surveillance de l'INR doit être renforcée.

Le sorafénib est métabolisé par le CYP3A4. Ses concentrations plasmatiques pourront donc diminuer en présence d'inducteurs et augmenter en présence d'inhibiteurs de ce cytochrome (cf. 2.7).

La solubilité du sorafénib diminue à un pH > 5. Les médicaments anti-acides (IPP et antihistaminiques H2-) peuvent donc influencer les concentrations plasmatiques du sorafénib. Par précaution, ils doivent être pris à distance de la prise du sorafénib, soit 2 heures avant ou 2 heures après celui-ci.

La néomycine peut réduire la biodisponibilité du sorafénib.

3.8. Contre-indications

La seule contre-indication figurant dans le RCP du sorafenib est l'hypersensibilité à la molécule ou à un de ses excipients. Néanmoins, certains cas de figure peuvent également faire exclure l'utilisation du sorafenib chez certains patients, par exemple une HTA non contrôlée ou une cardiopathie préexistante.

4. Évaluation de la réponse aux anti-VEGFR

L'évaluation de la réponse aux traitements anti-VEGFR est fondamentale pour orienter la stratégie thérapeutique et ce d'autant plus que le coût et la toxicité de ces thérapies ciblées ne sont pas négligeables. Jusqu'à présent, les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) version 1.1 [85] étaient la référence internationale pour évaluer la réponse tumorale aux traitements anticancéreux. Ils définissent quatre types de réponse possible :

- Réponse complète : disparition de toutes les lésions et/ou plus petit axe des atteintes ganglionnaires < 10 mm.
- Réponse partielle : diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres de toutes les lésions cibles.
- Stabilité tumorale : diminution inférieure à 30% ou augmentation de moins de 20% de la somme des plus grands diamètres de toutes les lésions cibles.
- Progression tumorale : augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres de toutes les lésions cibles ou apparition de nouvelles lésions.

Ces critères radiologiques qui se basent sur des données morphologiques, ne semblent pas toujours applicables aux anti-angiogéniques, anti-VEGFR et anticorps anti-VEGF. En effet, les taux de réponse objective observés avec ces molécules sont inférieurs à 20% selon les critères RECIST et ce, malgré une amélioration significative de la SSP de la maladie [86]. Cette méthode d'évaluation de la réponse tumorale consiste à comparer la somme des plus grands diamètres de la tumeur avant et après traitement. Or, certains patients répondent positivement aux traitements anti-angiogéniques sans pour autant qu'une diminution de la taille de leur tumeur soit observée. Ceci s'explique par le mode d'action de ces médicaments. La diminution de l'angiogenèse conduit à une modification de la densité tumorale (diminution du nombre de vaisseaux intratumoraux et du flux sanguin) et à une nécrose tumorale, plutôt qu'à une diminution de la taille de la tumeur. La mesure de la densité tumorale semble donc être un paramètre intéressant pour évaluer la réponse aux anti-angiogéniques. Les critères de Choi qui évaluent à la fois la diminution de la taille de la tumeur et de la densité tumorale pourraient donc être plus adaptés aux anti-angiogéniques [86].

5. Mécanismes de résistance aux anti-VEGFR

Ciblant l'environnement tumoral (cellules de l'endothélium vasculaire) et non les cellules cancéreuses elles-mêmes, il a d'abord été pensé qu'il n'y aurait pas de problème de résistance avec les anti-angiogéniques. Or, 15 à 20 % des patients sont d'emblée résistants à ces traitements (résistance primaire) [87]. De plus, les anti-angiogéniques auraient une action limitée dans le temps : après une diminution visible de leur taille, les tumeurs seraient capables de reprendre leur croissance (résistance secondaire). Diverses hypothèses [87] sont actuellement étudiées pour expliquer cet échappement thérapeutique, notamment :

- L'activation de voies secondaires de l'angiogenèse tumorale indépendantes du VEGF.
- L'inhibition insuffisante du VEGFR liée soit, à des taux insuffisants d'anti-angiogéniques ou à une augmentation de l'expression du VEGFR.
- L'activation de voies secondaires de croissance.
- L'augmentation de l'expression d'HIF- α (et donc des facteurs de croissance VEGF et PDGF) suite à l'hypoxie intratumorale induite par les anti-angiogéniques.

6. L'axitinib (Inlyta®)

6.1. Présentation de la molécule

L'axitinib appartient à la classe des indazoles.

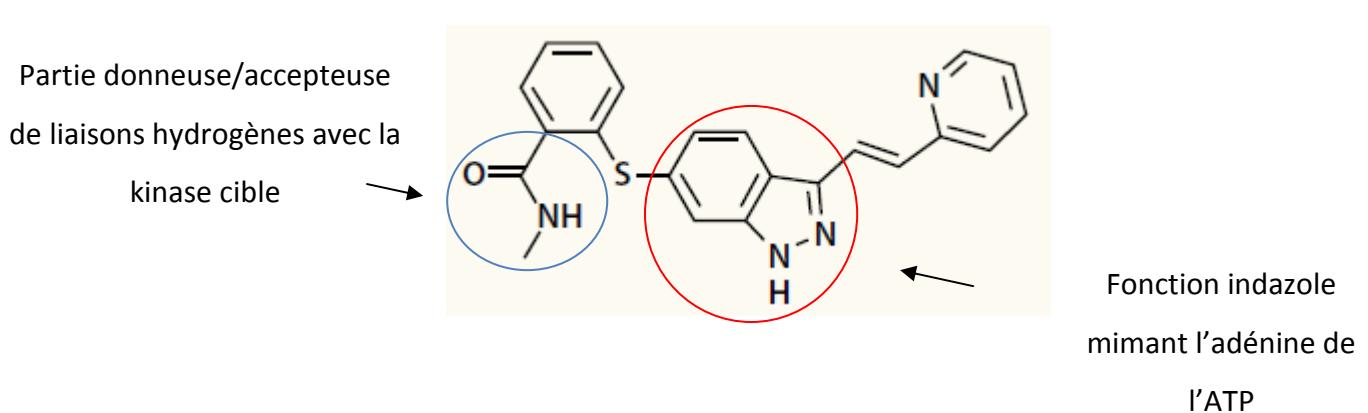


Figure 19 : Structure moléculaire de l'axitinib [88]

6.2. Place de l'axitinib dans la stratégie thérapeutique du CCR métastatique

Inlyta® (axitinib), commercialisé comme Sutent®, par le laboratoire Pfizer a obtenu son AMM le 3 septembre 2012 dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine ». Cette AMM fait suite à la publication de l'étude AXIS [39] de phase III, multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert et qui a été effectuée chez 723 patients atteints d'un CCR avancé en échec d'un traitement de première ligne (sunitinib, béravacizumab, temsirolimus ou cytokine). Celle-ci avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'axitinib administré à la dose de 5 à 10 mg, deux fois par jour par rapport au sorafénib administré à la dose de 400 mg, deux fois par jour. L'étude AXIS a montré une amélioration de la SSP de la maladie de deux mois (6,7 mois *versus* 4,7 mois) et un meilleur taux de réponse pour l'axitinib, avec une tolérance semblable.

6.3. Forme pharmaceutique

Dans la spécialité Inlyta®, l'axitinib se présente sous la forme de comprimés pelliculés dosés à 1 mg ou 5 mg. Celui-ci est donc actif à de très faibles doses.

6.4. Modalités d'administration

L'axitinib s'administre initialement à la posologie de 5 mg, deux fois par jour (demi-vie courte, cf. 6.8). Une adaptation progressive de la dose est faite en fonction de la tolérance du traitement par le patient. En cas de bonne tolérance de l'axitinib, la dose de ce dernier peut être augmentée à 7 mg, deux fois par jour et jusqu'à 10 mg, deux fois par jour. En cas de mauvaise tolérance de l'axitinib, la dose de ce dernier peut être diminuée à 3 mg, deux fois par jour et jusqu'à 2 mg deux fois par jour. Les adaptations de doses doivent se faire à 15 jours d'intervalle au minimum [89].

L'administration peut se faire indifféremment au cours ou en dehors d'un repas selon le RCP de l'axitinib [90]. Toutefois, il est noté une influence de l'alimentation sur l'exposition plasmatique (cf. pharmacocinétique) et il sera préférable de prendre le médicament en dehors des repas.

6.5. Cibles de l'axitinib

L'originalité de l'axitinib par rapport aux autres ITK déjà sur le marché est sa spécificité pour le VEGFR. En effet, à la différence des autres ITK multicibles, l'axitinib présente une très haute affinité pour les VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3. Il pourrait également agir sur d'autres cibles (c-KIT et PDGFR- β) mais à une puissance nettement moins importante.

6.6. Profil de tolérance de l'axitinib

6.6.1. Comparaison avec le sorafénib

Les effets indésirables retrouvés sous axitinib dans les différentes études cliniques s'apparentent aux effets des autres ITK anti-VEGFR, avec quelques particularités liées à sa spécificité d'action sur le VEGFR. La dose limitante retrouvée dans les études de phase II est l'HTA qui correspond à l'effet indésirable le plus fréquent sous axitinib (39,3% des patients). En revanche, l'axitinib présente une meilleure tolérance cutanée qu'avec le sorafénib (cf. tableau 7)

Tableau 7 : Effets indésirables les plus fréquents sous axitinib et sorafénib rapportés dans l'étude AXIS [39] (en rouge figurent les effets indésirables > 30%)

Effet indésirable	Axitinib	Sorafénob
Anémie	35%	52%
SMP	27%	51%
Rash	13%	32%
Alopécie	4%	32%
HTA	40%	29%
Fatigue	39%	32%
Nausées	32%	22%
Vomissements	24%	17%
Hypothyroïdie	19%	8%
Dysphonie	31%	14%
Diminution de l'appétit	34%	29%
Diarrhée	55%	53%
Elévation des lipases	27%	46%
Hypophosphatémie	13%	50%
Hypocalcémie	39%	59%
Elévation de la créatininémie	55%	41%
Lymphopénie	33%	36%

6.6.2. Gestion des effets secondaires sous axitinib

La gestion des effets indésirables sous axitinib est la même que celle décrite précédemment pour le sunitinib et le sorafénib. Néanmoins, la prise en charge de l'HTA sous axitinib [89] est particulièrement importante à connaitre compte tenu de son risque élevé d'apparition :

Avant instauration du traitement, un contrôle de la tension artérielle doit être systématique. En cas d'HTA *de novo*, un traitement antihypertenseur sera mis en place. En cas d'HTA non contrôlée malgré un traitement antihypertenseur déjà présent (tension artérielle > 140/90 mm Hg, trois jours de suite), la dose de celui-ci sera augmentée. En cas de dose maximale déjà atteinte, un nouvel antihypertenseur sera ajouté.

Les patients doivent être informés du risque élevé d'HTA et doivent être sensibilisés aux signes d'alertes afin de prendre contact avec leur médecin (céphalées, troubles visuels, valeurs tensionnelles > 140/90 mm Hg, trois jours de suite ou augmentation de la valeur diastolique > 20 mm Hg par rapport à la valeur initiale). Un contrôle de la tension artérielle devra être effectué régulièrement : toutes les semaines pendant le premier cycle, puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et enfin, une fois par mois par la suite.

6.7. Suivi des patients sous axitinib

Le bilan initial et le suivi sous axitinib s'apparente à celui des autres anti-VEGFR et comprend principalement :

- Une surveillance de la tension artérielle.
- Une surveillance de la fonction cardiaque.
- Une surveillance de la fonction thyroïdienne (une hypothyroïdie doit être recherchée devant toute asthénie car sa survenue est fréquente).

6.8. Pharmacocinétique de l'axitinib en comparaison avec le sorafénib

Le profil pharmacocinétique de l'axitinib s'apparente globalement à celui du sorafénib (cf. tableau 8).

Tableau 8 : Pharmacocinétique de l'axitinib et du sorafénib

	Axitinib	Sorafénib
Absorption	<ul style="list-style-type: none"> - Concentration maximale obtenue en 4 heures. - Biodisponibilité influencée par l'alimentation : diminution de 10% de l'exposition plasmatique avec un repas modérément riche en graisse, et augmentation de 19% avec un repas riche en graisse. 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentration maximale obtenue en 3 heures. - Biodisponibilité influencée par l'alimentation : diminution de 30% de l'exposition plasmatique avec un repas riche en graisse.
Distribution	Liaison aux protéines plasmatiques > 99%.	Liaison aux protéines plasmatiques : 99,5%.
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatique - Enzymes impliquées : CYP3A4 et CYP3A5 essentiellement CYP1A2, CYP2C19, UDP-glucuronosyltransférase 1-A1 	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatique - Enzymes impliquées : CYP3A4, UDP-glucuronosyltransférase 1-9
Excrétion	<ul style="list-style-type: none"> - Fécale : 30 à 60% (dont 12% sous forme inchangée). - Urinaire : 23% (métabolites). - Demi-vie d'élimination : 2,5 à 6,1 heures. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fécale : 77% (dont 55% sous forme inchangée). - Urinaire : 19% (métabolites). - Demi-vie d'élimination : 25 à 48 heures.

6.9. Interactions médicamenteuses

Tout comme le sunitinib et le sorafénib, l'axitinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4. Son association avec des inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome devra donc être évitée et le cas échéant, il faudra adapter sa posologie.

L'axitinib est métabolisé à un moindre degré, par les CYP1A2, 2C19 et par l'UDP-glucuronosyltransférase 1A1. L'association avec des substrats de ces enzymes devra donc être prise en compte. A noter également que le tabac est un inducteur du CYP1A2 et qu'il peut potentiellement augmenter son activité, au risque de diminuer la concentration plasmatique de l'axitinib.

6.10. Utilisation de l'axitinib en pratique courante

L'axitinib (Inlyta®) fait partie de l'arsenal thérapeutique des oncologues depuis le 24 octobre 2012 pour prendre en charge le cancer du rein. Néanmoins, il reste encore à l'intégrer dans les recommandations thérapeutiques et à déterminer sa place parmi les autres médicaments disponibles dans cette indication. D'après son AMM, l'axitinib peut être utilisé après échec d'un traitement par sunitinib ou cytokine. Jusqu'à présent, les traitements recommandés en seconde ligne sont l'évérolimus (Afinitor®) après échec d'un anti-angiogénique et le sorafénib (Nexavar®) après échec de l'immunothérapie. En cas d'échec d'un traitement par cytokine, l'axitinib sera préféré au sorafénib (cf. résultats de l'étude AXIS). Qu'en est-il après échec d'un traitement par sunitinib? Est-il préférable de cibler une autre voie de signalisation avec l'évérolimus ou de rester sur une action anti-angiogénique avec l'axitinib? D'autres études sur l'axitinib sont en cours et devraient permettre d'éclaircir son utilisation dans le traitement du cancer du rein et de définir sa place par rapport à l'évérolimus.

III. Les inhibiteurs de mTOR

1. La protéine mTOR

La protéine mTOR, présente chez tous les mammifères, est une sérine-thréonine kinase impliquée dans la voie de signalisation de la PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase). Cette protéine de haut poids moléculaire (289 KDa) [91] est formée de 2549 acides aminés [92]. Elle appartient à la famille des « protéines kinases reliées aux PI3K » qui ont une structure commune de 5 domaines [92, 93] (cf. figure 20). A l'extrémité N-terminale se trouve le domaine HEAT (*Huntington, EF3, A subunit of PP2A, TOR1*) qui se répète jusqu'à 20 fois, puis le domaine FAT (FRAP, ATM, TRAP), le domaine kinase, le domaine NRD (domaine régulateur négatif) et enfin le domaine FATC (autre domaine FAT) à l'extrémité C-terminale. Ce dernier est indispensable à l'activité kinase de mTOR. La protéine mTOR possède un domaine supplémentaire entre FAT et kinase, appelé FRB (FKBP12-rapamycin binding) qui interagit avec le complexe inhibiteur de mTOR/FKBP12 [92, 93]. Ses rôles clés dans la régulation du métabolisme, dans la croissance, dans la progression du cycle et dans la survie cellulaire font de la protéine mTOR une cible particulièrement intéressante des nouvelles thérapies ciblées [94].

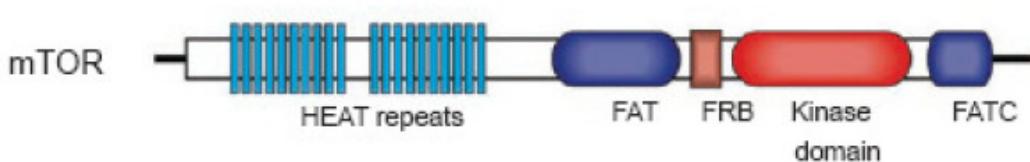


Figure 20 : Structure de la protéine mTOR [93]

2. Voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR

La voie PI3K/Akt/mTOR permet de répondre aux besoins métaboliques de la cellule et consiste en une cascade d'activation intracellulaire par de nombreuses phosphorylations (cf. figure 23).

PI3K est la première protéine impliquée dans cette voie. Cette protéine kinase, constituée de deux sous-unités, p85 et p110, est activée soit par liaison de la sous-unité p85 à son récepteur ou de la sous-unité p110 à la protéine RAS [95]. Elle permet la formation de PIP3 (Phophatidylinositol-3-Phosphate) par phosphorylation de la PIP2 (Phophatidylinositol-2-Phosphate). PIP3 se lie à la sérine-thréonine kinase Akt, favorisant sa translocation à la membrane cellulaire où elle est activée par PDK1 (Phosphatidylinositol3-Dependant Kinase1) par double phosphorylation.

Akt est un proto-oncogène qui a plusieurs cibles, dont la protéine mTOR lorsqu'elle forme le complexe mTORC1 avec les protéines Raptor (*Regulatory-Associated Protein Of mTOR*) et mLST8/G β L (*Mammalian Lethal sec-13*) (cf. figure 21). mLST8/G β L ne semble pas indispensable à l'activité du complexe contrairement aux protéines Raptor et mTOR [92].

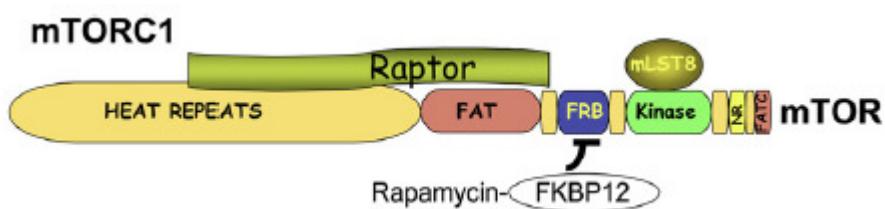


Figure 21 : Structure du complexe mTORC1 [92]

Akt peut activer le complexe mTORC1 de deux manières [91, 92] : par phosphorylation directe de mTOR ou par phosphorylation de la protéine TSC2. Cette dernière forme avec

TSC1 le complexe TSC1/TSC2 qui inactive la protéine Rheb (*Ras Homolog Enriched in Brain*). Or, Rheb est nécessaire à l'activation de mTORC1. La phosphorylation de la protéine TSC2 entraîne la dissociation du complexe TSC1/TSC2 et donc l'inactivation de ce dernier. La protéine Rheb peut alors interagir avec le complexe mTORC1 et permettre son activation.

La protéine mTOR peut également être intégrée à un autre complexe, mTORC2, composé outre la protéine mTOR, des protéines RICTOR (*Rapamycine Insensitive Companion Of mTOR*), mLST8 et Sin 1 (*SAPK-Interacting protein*) (cf. figure 22). L'intégrité du complexe est indispensable à l'activité de mTORC2 dont le rôle est de réguler l'organisation du cytosquelette.

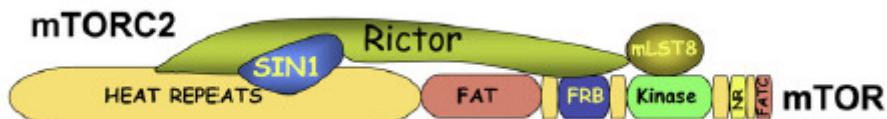


Figure 22 : Structure du complexe mTORC2 [92]

Le complexe mTORC1 régule la traduction protéique, le cycle cellulaire et l'apoptose en phosphorylant deux protéines : 4EBP1 (*4E-Binding Protein 1*) et S6K1 (aussi appelée p70S6K) [95, 96, 97].

4EBP1 forme un complexe avec Eif4E (*Eucaryotic translation Initiation Factor 4E*) qui bloque la traduction de protéines impliquées dans la progression du cycle cellulaire de G1 en S, dans l'angiogenèse et dans la glycolyse. Lorsqu'il est phosphorylé par mTORC1, 4EBP1 se dissocie d'Eif4E. Celui-ci alors libre, peut se lier à un autre facteur d'induction de la traduction protéique : eIF4G. Celui-ci alors libre permet le recrutement de ribosomes à l'extrémité 5' des ARNm et la traduction de protéines favorisant la progression du cycle cellulaire de G1 à S (cycline D1, c-myc, ornithine décarboxylase) et de protéines favorisant l'angiogenèse (VEGF, HIF) et la glycolyse.

S6K1 forme un complexe avec eIF3 (*Eucaryotic Initiation Factor 3*) qui est inhibé par la protéine mTOR. Lorsque celle-ci forme le complexe mTORC1, il y a levée d'inhibition. S6K1, activée après phosphorylation, permet l'activation du ribosome 40S. Cela conduit à la traduction d'ARNm en facteurs d'elongation, protéines ribosomales, IGF2 (*Insulin Growth*

factor 2)... Elle phosphoryle également la protéine pro-apoptotique Bad ce qui entraîne son inactivation et donc, favorise la survie cellulaire.

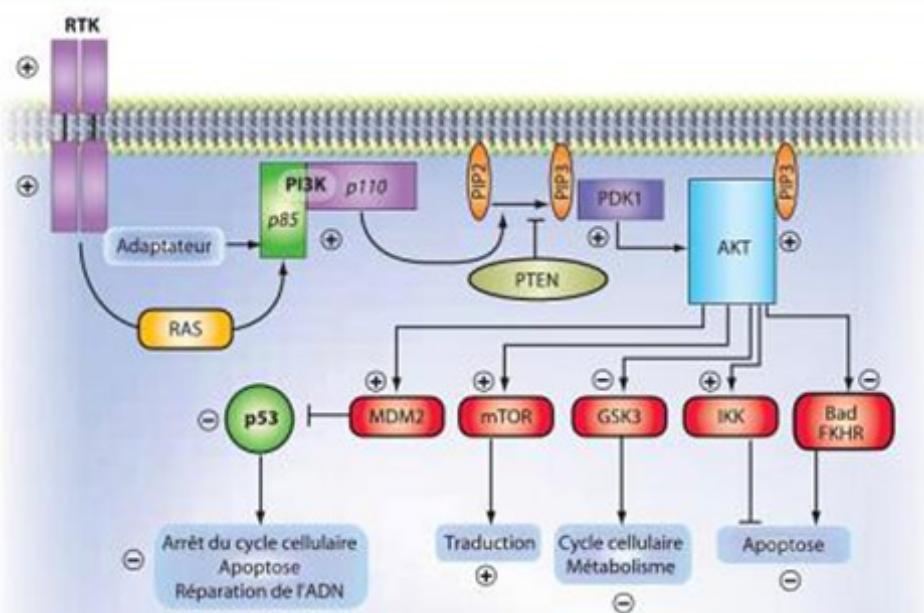


Figure 23 : La voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR [98]

3. Régulation de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR

La voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR peut être activée de plusieurs manières pour répondre aux besoins de la cellule, soit par Akt en réponse à la liaison de facteurs de croissance ou de l'insuline sur leurs récepteurs cellulaires, soit par divers signaux environnementaux [92, 99] (cf. figure 24) :

- Etat énergétique de la cellule.

Le ratio AMP/ATP, représentant le niveau énergétique de la cellule, est régulé par l'*AMP activated protein Kinase* (AMPK). Lorsque le taux d'ATP est faible (état énergétique faible), l'AMPK est activée et permet d'une part, la formation d'ATP à partir d'AMP, d'autre part l'activation du complexe TSC1/TSC2. Il en résulte une inhibition du complexe mTORC1. A l'inverse, un haut état énergétique conduit à l'activation du complexe mTORC1.

- Taux en nutriments dans la cellule.

La disponibilité en glucose dans la cellule permet la synthèse d'ATP, ce qui inhibe l'AMPK. Il en résulte donc une inactivation du complexe TSC2/TSC2 conduisant à la levée

d'inhibition du complexe mTORC1. A l'inverse, un taux bas en glucose conduit à l'activation de l'AMPK. Il en résulte l'activation du complexe TSC1/TSC2 et donc l'inhibition de mTORC1. Les acides aminés permettent quant à eux, une activation directe de mTORC1.

- Hypoxie

L'hypoxie peut conduire à l'inhibition de mTORC1 selon deux mécanismes distincts. D'une part, elle favorise la transcription de la protéine REDD1 (sous l'influence de HIF-1) qui exerce un contrôle négatif sur mTORC1. D'autre part, elle constitue un stress énergétique pour la cellule, ce qui conduit à une activation de l'AMPK et donc à une inhibition de mTORC1 selon le mécanisme décrit précédemment.

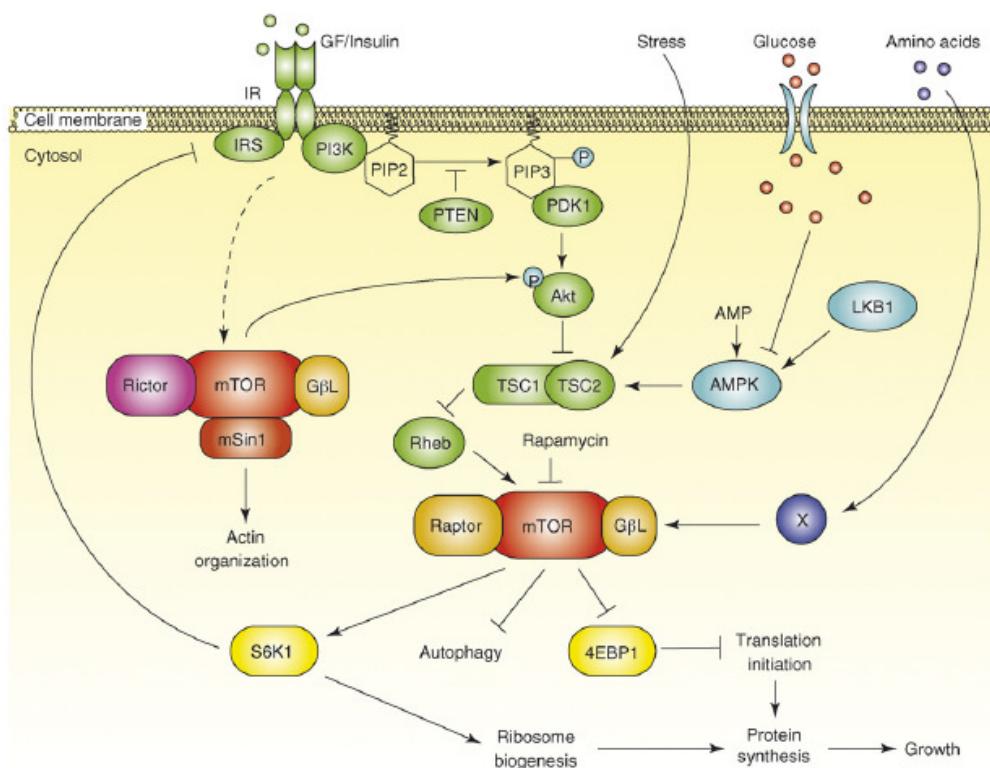


Figure 24 : Mécanismes de régulation de la protéine mTOR [99]

Légende :

—| : contrôle négatif

→ : contrôle positif

Le complexe mTORC1 agit donc comme un commutateur du métabolisme cellulaire. Il détecte d'une part, la disponibilité en facteurs de croissance et en nutriments, d'autre part, le niveau énergétique de la cellule. En fonction des besoins estimés, il adapte le niveau de traduction d'ARNm en protéines [95].

Par ailleurs, la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR est sous le contrôle de pro-oncogènes qui exercent un contrôle positif et d'anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs qui exercent un contrôle négatif sur cette voie. La protéine RAPTOR est un pro-oncogène puisqu'elle permet le recrutement des substrats de la protéine mTOR (4EBP1, S6K1) tandis que PTEN (*phosphatase and tensin homologue gene*) antagoniste de PI3K et PRAS40, inhibiteur du complexe mTORC1, sont des gènes suppresseurs de tumeurs.

4. Dérégulation de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR

Dans les processus tumoraux et notamment dans le carcinome rénal, la voie PI3K/AKT/mTOR peut être suractivée suite à un déséquilibre entre les pro-oncogènes et les anti-oncogènes. Toutes les étapes de cette voie de signalisation peuvent être concernées [97] (cf. figure 25).

Il peut y avoir perte des mécanismes de régulation négative :

- Perte de fonctionnalité de PTEN.

Des mutations ou délétions peuvent se produire sur le gène PTEN, conduisant à une diminution de son expression. PTEN exerçant un contrôle négatif sur PI3K, il y a levée d'inhibition et donc activation d'Akt et mTOR.

- Perte de fonctionnalité du complexe TSC1/TSC2.

Le complexe TSC1/TSC2 peut être altéré de différentes manières. Des mutations au niveau des gènes codant pour TSC1 et TSC2, une surexpression de TSC2 ou une phosphorylation de TSC2 peuvent conduire à une inactivation du complexe TSC1/TSC2. Il en résulte une perte des fonctions inhibitrices sur la protéine Rheb et donc une activation excessive du complexe mTORC1.

- Mutation ou délétion du gène VHL.

Cette anomalie est fréquente dans de nombreux carcinomes rénaux. Elle entraîne une accumulation d'HIF qui stimule l'angiogenèse en favorisant l'expression des facteurs de croissance VEGF et PDGF (cf. partie II.1.).

Il peut aussi y avoir une suractivation des mécanismes de régulation positive :

- Amplification des gènes codant pour PI3K et Akt.
- Surexpression des facteurs de croissance.
- Surexpression de la protéine RAS par activation de récepteurs à activité tyrosine kinase.

Toutes ces dérégulations conduisent à une activation excessive de la protéine mTOR et donc à une surexpression des protéines 4EBP1 et S6K1. Il en résulte une perte du contrôle de la traduction protéique, du cycle cellulaire et du métabolisme cellulaire, ce qui contribue au développement tumoral.

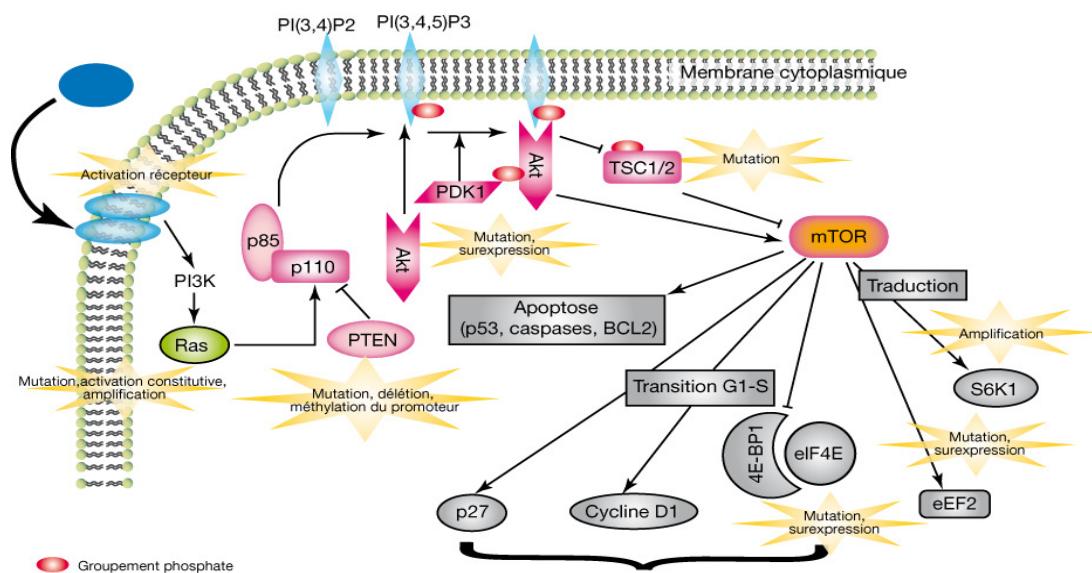


Figure 25 : Mécanismes impliqués dans la dérégulation de la voie PI3K-Akt-mTOR [95]

5. Généralités sur les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR dérivent d'un antibiotique, la rapamycine, également appelée sirolimus. Cette molécule de la famille des macrolides, découverte en 1975, est produite par la bactérie *Streptomyces hygroscopicus* [94, 99]. Elle a d'abord été utilisée pour ses

propriétés antifongiques puis immunosuppressives et antiprolifératives. La famille des inhibiteurs de mTOR est composée de trois molécules connues sous le nom de rapalogues : l'évérolimus, le ridaforolimus et le temsirolimus. Deux d'entre elles sont actuellement utilisées dans le traitement du cancer du rein : l'évérolimus (Afinitor®) et le temsirolimus (Torisel®). Ce dernier, administrable par voie injectable et réservé à l'usage hospitalier ne sera pas détaillé ici.

5.1. SAR

Les inhibiteurs de mTOR présentent la même structure chimique que la rapamycine; une lactone macrocyclique avec deux domaines distincts :

- Un domaine de liaison à l'immunophiline FKBP-12.
- Un domaine effecteur qui interagit avec le domaine FRB de Mtor.

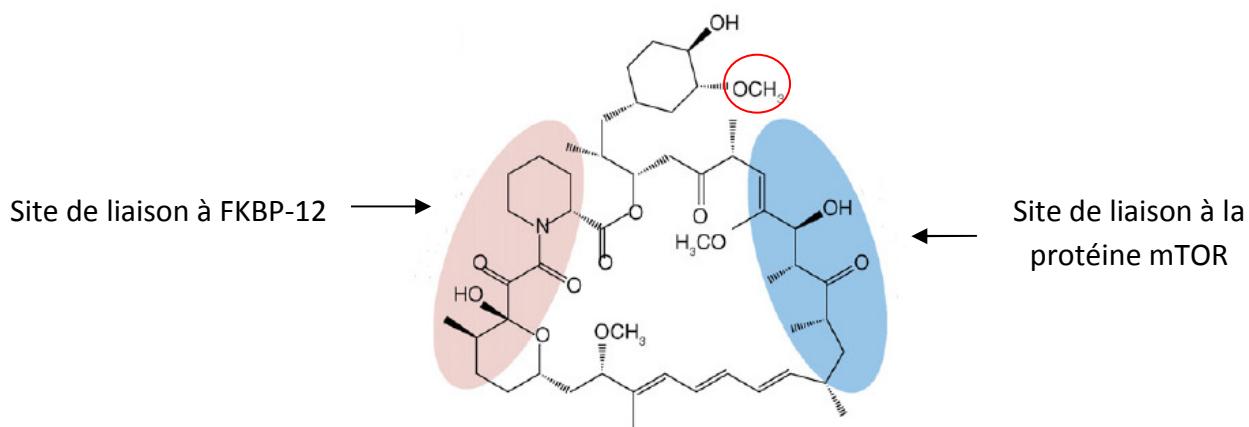


Figure 26 : Structure de la rapamycine [99]

La rapamycine se lie grâce à son groupement méthoxy à une immunophiline, FKBP-12, pour exercer son effet inhibiteur sur mTOR. Le complexe rapamycine/FKBP-12 interagit avec la protéine mTOR en s'insérant dans la partie hydrophobe formée par le domaine FRB [99]. Cette interaction induit un changement conformationnel, perturbant la liaison de mTOR à RAPTOR et donc la formation de mTORC1. La phosphorylation des substrats de mTOR (4EBP1 et S6K1) ne peut plus se faire correctement, celle-ci nécessitant l'intégrité du complexe

mTORC1. Le complexe mTORC2 serait quant à lui insensible à la rapamycine aux doses utilisées [92].

La rapamycine présente des problèmes de biodisponibilité et d'hydrosolubilité. Des modifications ont donc été effectuées afin d'améliorer sa solubilité sans perdre l'activité immunosuppressive, antifongique et antiproliférative de la molécule. Les modifications concernent le carbone C40, avec remplacement de la fonction hydroxyle par une fonction ester pour le temsirolimus (CC1779) et éther pour l'évérolimus (RAD001) [95, 97]. Le temsirolimus, administré par voie intraveineuse est une prodrogue. Après administration dans l'organisme, il se transforme en sirolimus par hydrolyse. L'évérolimus est administré par voie orale.

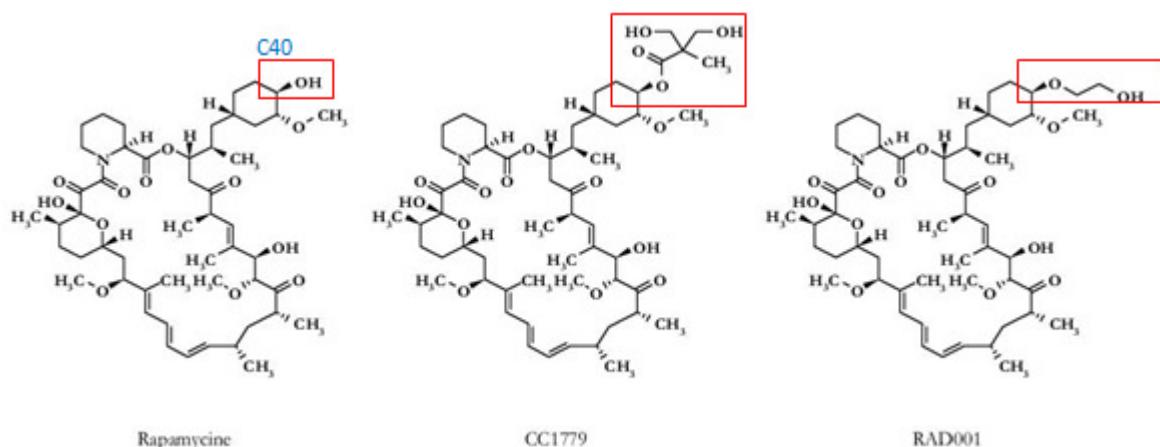


Figure 27 : Structures chimiques comparatives de la rapamycine, du CC1779 (temsirolimus) et du RAD001 (évérolimus) [98]

5.2. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de mTOR agissent de la même manière que la rapamycine. Après liaison à l'immunophiline FKBP-12, les analogues de la rapamycine exercent un effet inhibiteur sur mTORC1 en empêchant la phosphorylation des protéines 4EBP1 et S6K1. L'inhibition du complexe mTORC1 a plusieurs conséquences [100] :

- Inhibition de la croissance et de la prolifération cellulaire.

L'inhibition de mTOR empêche la traduction de cycline D1, ce qui se traduit par un blocage de la croissance tumorale (celle-ci contribuant normalement au passage de la cellule de la phase G1 à S).

- Diminution de la glycolyse des cellules tumorales.
- Effet anti-angiogénique indirect.

Les inhibiteurs de mTOR diminuent l'expression d'HIF et la sécrétion des facteurs de croissance VEGF et PDGF. L'approvisionnement des cellules cancéreuses en facteurs de croissance se trouvant diminué, l'angiogenèse tumorale est alors freinée (cf. partie II.1).

5.3. Place de l'évérolimus dans la stratégie thérapeutique du cancer du rein

Afinitor® a obtenu son AMM le 3 août 2009 dans l'indication suivante : « traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF ». Cette AMM fait suite à la publication de l'étude RECORD-1 [101], de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle qui a été réalisée chez 416 patients atteints d'un CCR métastatique ayant progressé sous anti-VEGF. Celle-ci avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'évérolimus, administré à la dose de 10 mg par jour, *versus* placebo. Cette étude a montré une amélioration de la médiane de SSP de la maladie (principal critère de jugement) de 3 mois avec l'évérolimus (4,9 mois *versus* 1,9 mois avec le placebo). Son SMR a été jugé important tandis que son ASMR a été jugée mineure (ASMR IV) [101].

5.4. Effets secondaires de classe des dérivés de la rapamycine

Les effets indésirables des dérivés de la rapamycine peuvent être classés en quatre grades en fonction de leur intensité et de leur gravité, selon la classification NCI-CTCAE (cf. annexe 13) [68]. Leur fréquence d'apparition est variable en fonction des études ; les pourcentages présentés ci-dessous ne sont donc donnés qu'à titre indicatif.

5.4.1. Stomatite

Les stomatites qui surviennent chez 44% des patients sous évérolimus et temsirolimus [101, 103], sont le principal effet indésirable des inhibiteurs de mTOR. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse buccale qui se traduit par des ulcérations douloureuses de type aphtoïdes. Contrairement aux mucites provoquées par les chimiothérapies

conventionnelles, les lésions sont dans ce cas, discrètes, ovoïdes, bien délimitées avec une zone centrale blanche et une marge rouge inflammatoire [103, 104]. Cet effet indésirable, dose-dépendant, apparaît généralement au cours des deux premiers mois de traitement [105] avec un pic de sévérité dans les cinq premiers jours [106]. Il est rarement grave (3% de grade 3 dans l'étude RECORD-1) mais altère la qualité de vie des patients et peut entraîner une mauvaise observance. Les patients ayant eu une chimiothérapie antérieure et ceux traités par une bithérapie (inhibiteur de mTOR associé à un autre anticancéreux) présentent généralement des stomatites de plus haut grade et de plus longue durée [104].



Figure 28 : Stomatite sous inhibiteur de mTOR [104]

La prise en charge dépend du grade de la stomatite [106] (cf. annexe 13). Au grade 1, peu symptomatique, la prise en charge repose sur l'utilisation de bains de bouche antiseptiques plusieurs fois par jour, sans alcool ni eau oxygénée, pour ne pas exacerber l'inflammation. Il n'y a pas nécessité de modification de dose de l'évérolimus. A partir du grade 2, l'ajout d'un antalgique, d'un dermocorticoïde voire d'un antifongique ou un antiviral selon les cas, est indispensable. Les antifongiques azolés qui interfèrent avec le métabolisme de l'évérolimus (puissante classe inhibitrice du CYP3A4), doivent être évités dans la mesure du possible. La posologie de l'évérolimus sera diminuée si les symptômes sont trop gênants, jusqu'au retour à un grade 1. Au grade 3, la diminution de la dose est systématique et définitive. Au grade 4, le traitement doit être interrompu.

Malgré ces recommandations, il semblerait que les bains de bouche au bicarbonate de sodium et le fluconazole par voie orale soient inefficaces tant en traitement curatif que préventif. Les topiques anti-inflammatoires apporteraient quant à eux un bénéfice, même si

leur usage dans le traitement des stomatites n'est pas encore validé [104]. Néanmoins, les bains de bouche restent largement utilisés, notamment pour diminuer l'acidité, humidifier la cavité buccale et donc limiter les processus douloureux.

Avant l'instauration d'un traitement par inhibiteur de mTOR, une consultation chez le dentiste doit être conseillée aux patients. En cas d'infection préexistante, celle-ci devra être prise en charge avant le début du traitement.

Les conseils pour prévenir ou prendre en charge cet effet indésirable sont les mêmes que ceux relatifs à la prise en charge des stomatites sous anti-VEGFR (cf. II.1.4.4).

5.4.2. *Pneumopathie non infectieuse*

Une pneumopathie non infectieuse de grade 1 à 4 peut survenir dans les six premiers mois de traitement chez les patients sous inhibiteurs de mTOR. Il semblerait que cette incidence soit plus importante en pratique courante (30% des patients traités par temsirolimus ou évérolimus) que dans les essais cliniques (14% des patients sous évérolimus dans l'étude RECORD-1, < 5% des patients sous temsirolimus selon plusieurs études de phase II [101, 107, 108]).

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques (toux, dyspnée, hypoxie, fièvre), voire asymptomatiques. Plus rarement, elles s'accompagnent d'un épanchement pleural. La radiographie montre une opacité en verre dépoli et parfois une opacité réticulaire, ou une zone de consolidation focale du parenchyme pulmonaire. Cette opacité bilatérale, est principalement présente dans les lobes inférieurs.



Figure 29 : Opacité en verre dépoli sous évérolimus [105]

Des hypothèses ont été proposées pour expliquer la survenue de cet effet indésirable, mais le mécanisme impliqué n'est pas entièrement élucidé. Celui-ci pourrait être lié à une toxicité directe des inhibiteurs de mTOR sur les pneumocytes, à une réaction auto-immune ou à un phénomène d'hypersensibilité retardée [107].

La prise en charge varie suivant le grade de la pneumonie [105]. Les patients asymptomatiques présentant seulement des modifications radiographiques et les patients ayant des symptômes mineurs (grade 1) ne nécessitent pas de prise en charge particulière ni de diminution de dose. En cas de signes cliniques et de difficultés respiratoires (grades 2 à 3), une diminution de la dose, voire un arrêt temporaire du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes peut être nécessaire. Une corticothérapie pourra également être instaurée. Les patients doivent être orientés vers un pneumologue afin d'exclure toute cause infectieuse. En cas d'interruption du traitement, sa reprise se fera à demi-dose. Enfin, un arrêt définitif du traitement est recommandé pour les pneumonies de grade 4.

En cas de signes respiratoires ou de pathologie pulmonaire avant l'instauration du traitement, des examens complémentaires doivent être envisagés (scanner, test de fonction respiratoire,...). Le traitement ne devra être commencé qu'après disparition des signes respiratoires et une surveillance particulière sera portée pendant le traitement.

5.4.3. Anomalies métaboliques

Des hyperglycémies et des dyslipidémies (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) sont des anomalies métaboliques fréquentes sous inhibiteurs de mTOR : 76% d'hypercholestérolémie, 71% d'hyertriglycéridémie et 50% d'hyperglycémie ont été rapportées dans l'étude RECORD-1 avec l'éverolimus ; 27% d'hyperlipidémie, 24% d'hypercholestérolémie et 26% d'hyperglycémie ont été rapportées dans l'étude de phase III comparant l'efficacité du temsirolimus à l'INF- α 2a chez des patients atteints d'un cancer du rein de mauvais pronostic [109]. Ces effets indésirables peuvent s'expliquer par le rôle de la protéine mTOR dans le métabolisme cellulaire.

Leur prise en charge dépend du grade de l'anomalie, c'est-à-dire du taux de cholestérol, triglycéride ou glucose dans le sang (cf. annexe 13) [105] :

Les anomalies de grade 1 peuvent être gérées sans traitement en respectant certaines règles hygiéno-diététiques : privilégier les acides gras insaturés (huile de tournesol, huile d'olive, huile de colza) aux acides gras saturés (beurre, crème fraîche), les viandes blanches et le poisson aux viandes rouges, les sucres lents aux sucres rapides,...

A partir du grade 2, un traitement doit être associé aux règles hygiéno-diététiques. Celui-ci repose sur l'utilisation des hypoglycémiants et/ou hypolipémiants classiques du diabète et des dyslipidémies, selon les recommandations de la HAS. Une diminution de la posologie de l'inhibiteur de mTOR peut parfois s'avérer nécessaire jusqu'à normalisation des valeurs glycémiques et lipidiques. Dans de rares cas seulement, le traitement doit être interrompu.

Ces effets indésirables qui dépassent rarement le grade 2, concernent surtout les patients présentant déjà des anomalies du métabolisme lipidique et glucidique avant traitement par inhibiteur de mTOR. Avant l'instauration du traitement, il convient de vérifier le bon équilibre glycémique et lipidique des patients. En cas d'anomalies, une prise en charge (respect des règles hygiéno-diététiques et traitement adapté si besoin) est indispensable pour permettre le retour à la normale des paramètres biologiques concernés avant le début du traitement.

Une surveillance de la glycémie et des paramètres lipidiques doit être effectuée au cours d'un traitement par inhibiteur de mTOR, et ce d'autant plus, en cas de pathologie préexistante car des modifications du traitement hypoglycémiant et/ou hypolipémiant pourront s'avérer nécessaires.

5.4.4. Infections

Les inhibiteurs de mTOR ont des propriétés immunosuppressives ce qui rend les patients plus sensibles aux infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires. Des cas de réactivation d'infections ont été décrits, notamment d'hépatite B mortelles. Le titrage des anticorps anti-HBV (Virus de l'hépatite B) devra être effectué avant le début du traitement par inhibiteur de mTOR afin d'instaurer un traitement antiviral prophylactique si besoin

[110]. Toute infection préexistante doit être traitée jusqu'à guérison complète avant l'instauration du traitement.

Les patients doivent être informés du risque accru d'infections sous inhibiteurs de mTOR. Ils doivent immédiatement prévenir leur médecin traitant en cas de signes d'infection afin de mettre en place un traitement approprié. Un arrêt temporaire du traitement pourra être envisagé à la demande de l'oncologue. Lors de l'initiation du traitement, le pharmacien expliquera au patient les signes d'une infection (fièvre, toux, frissons,...) et lui rappellera quelques gestes de prévention des infections : se laver régulièrement les mains, éviter le contact avec les personnes ayant une maladie contagieuse, se désinfecter soigneusement en cas de plaie,...

5.4.5. Toxicité cutanée

Comme avec la plupart des thérapies ciblées, une toxicité cutanée peut se manifester sous inhibiteurs de mTOR. Celle-ci est encore peu décrite dans la littérature mais se présenterait sous différentes formes : xérose, eczéma, éruption acnéique ou maculopapuleuse,... Même si sa régression est parfois spontanée, sa prise en charge est importante car elle peut être responsable d'une interruption de traitement. La gestion de cette toxicité cutanée repose sur l'utilisation d'un pain surgras sans savon pour la toilette, d'une crème émolliente en cas de xérose et parfois de dermocorticoïdes en cas d'eczéma avec lésions suintantes.

5.4.6. Autres toxicités

D'autres toxicités communes à tous les traitements anticancéreux peuvent également se manifester sous inhibiteurs de mTOR :

- Toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie,...).
- Toxicité générale (fatigue, asthénie, anorexie,...).
- Toxicité gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée,...).

Leur prise en charge est la même que celle des toxicités hématologique, générale et gastro-intestinale sous anti-VEGFR.

5.5. Suivi des patients sous inhibiteurs de mTOR et conduite à tenir en cas de désordre observé

Seul le suivi sous évérolimus, administré par voie orale, sera détaillé dans cette partie.

5.5.1. Suivi des patients sous inhibiteurs de mTOR

Il n'existe pas de recommandations officielles concernant le suivi des patients sous inhibiteurs de mTOR. Néanmoins, celui-ci associe toujours une surveillance clinique, biologique et une évaluation de l'évolution de la tumeur par imagerie médicale.

L'interrogatoire et l'examen clinique lors des consultations de suivi doivent rechercher des signes d'infection pulmonaire (toux, dyspnée,...).

Une surveillance de la fonction rénale et un bilan biologique comprenant au minimum NFS, ionogramme, dosages de la glycémie, du cholestérol, des triglycérides et des enzymes hépatiques doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, puis régulièrement par la suite (avant chaque consultation oncologique).

5.5.2. Conduite à tenir en cas de désordre observé

Il n'existe pas de recommandations concernant la conduite à tenir en cas de désordre observé sous inhibiteurs de mTOR. Celle-ci dépend de l'oncologue et se fait au cas par cas, en fonction du contexte général. Différentes stratégies sont possibles :

- Diminution de la dose.
- Interruption temporaire du traitement puis reprise à demi-dose.
- Reprise retardée du cycle.
- Changement de médicament.

6. L'évérolimus

6.1. Forme pharmaceutique

Dans la spécialité Afinitor®, l'évérolimus existe sous la forme de comprimés non sécables dosés à 5 mg ou 10 mg. L'évérolimus est également retrouvé dans deux autres spécialités : Certican®, utilisé dans la prévention du rejet de greffe et Votubia®, utilisé dans le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

6.2. Conditions de prescription et de délivrance

L'évérolimus (Afinitor®), commercialisé par le laboratoire Novartis, a obtenu son AMM en 2009. Il s'agit d'un médicament à prescription restreinte (prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou en cancérologie) et à surveillance particulière pendant le traitement. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et est disponible en officine.

6.3. Indications

Afinitor® est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. Il est également indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. Enfin, il a obtenu le 21 juillet 2012, aux Etats-Unis, une extension d'AMM dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif. Il devrait bientôt bénéficier de cette nouvelle indication en Europe (avis positif de l'agence européenne du médicament (EMEA)) [111].

6.4. Pharmacocinétique [100]

- Absorption :

Le pic de concentration de l'évérolimus est obtenu 1 heure après son administration à jeun ou avec un repas léger sans matière grasse. Son absorption et sa concentration maximale sont diminuées avec un repas riche en graisses (cf. tableau 9).

Tableau 9 : Influence de l'alimentation sur l'exposition systémique à l'évérolimus 10 mg

	Repas riche en graisses	Repas léger en graisses
Exposition systémique	Diminuée de 22%	Diminuée de 32%
Concentration maximale	Diminuée de 54%	Diminuée de 42%

- Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 74%. Le volume de distribution est de 191 l dans le compartiment central et de 517 l dans le compartiment périphérique apparent.

- Métabolisme :

L'évérolimus est métabolisé par le CYP3A4 et la glycoprotéine P. Il existe six métabolites principaux de l'évérolimus (trois monohydroxylés, deux à cycle ouvert et un conjugué phosphatidylcholine) qui sont 100 fois moins actifs que celui-ci.

- Elimination :

L'évérolimus est principalement éliminé par les fèces (80 %) et à moindre degré, par les urines (5 %). La demi-vie de la molécule est de 26 à 48 heures.

6.5. Posologie et modalités d'administration

La dose recommandée est de 10 mg, en une prise par jour, à la même heure, à jeun ou avec un repas pauvre en graisse. En cas d'effets indésirables nécessitant des modifications de dose, la posologie est diminuée à 5 mg par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans et chez les insuffisants rénaux. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la posologie journalière sera de 5 mg par jour.

6.6. Effets secondaires spécifiques de l'évérolimus

De nombreuses autres toxicités que celles décrites précédemment ont été rapportées dans le RCP du médicament Afinitor® [100]. Seuls les effets très fréquents ($\geq 1/10$) et fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Effets indésirables très fréquents et fréquents sous Afinitor®

Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
<ul style="list-style-type: none">- Anorexie- Dysgueusie- Céphalées- Épistaxis- Œdème périphérique- Fièvre	<ul style="list-style-type: none">- Insomnie- Déshydratation- Conjonctivite- Œdème de la paupière- HTA- Hémoptysie- Sécheresse buccale- Douleur abdominale- Dysphagie- Dyspepsie- Hypokaliémie- Hypophosphatémie- Augmentation des enzymes hépatiques- Arthralgie, douleur thoracique.

6.7. Interactions médicamenteuses

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4. Son association avec des inducteurs ou des inhibiteurs de ce cytochrome doit être évitée : les inducteurs du CYP3A4 entraîneront une diminution de ses concentrations par augmentation de son métabolisme tandis que les inhibiteurs du CYP3A4 entraîneront une augmentation de ses concentrations et donc de sa toxicité par diminution de son métabolisme.

L'association avec d'autres substrats du CYP3A4, en particulier ceux à marge thérapeutique étroite, est également déconseillée car il y aurait un phénomène de compétition au niveau de leur métabolisme.

L'évérolimus est un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P. Les inhibiteurs de la glycoprotéine P diminuent l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales ce qui accroît sa toxicité. A l'inverse, les inducteurs de la glycoprotéine P augmentent l'efflux de l'évérolimus des cellules intestinales, ce qui diminue sa concentration sanguine.

L'association avec d'autres substrats de la glycoprotéine P doit être évitée car il y aurait un phénomène de compétition au niveau de leur métabolisme.

6.8. Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indication particulière à l'utilisation de l'évérolimus.

7. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de mTOR

La protéine mTOR paraissait être une cible très intéressante des nouvelles thérapies ciblées, étant située en aval de la voie PI3K/Akt/Mtor et ne semblant pas être mutée dans les phénomènes cancéreux [112]. Il était donc supposé qu'il n'y aurait pas de problème de résistance avec les inhibiteurs de mTOR. Or, la réponse à ces traitements ne serait pas durable dans le temps et se traduirait à terme par une progression de la maladie. Différentes hypothèses sont proposées pour expliquer cette résistance [113] (cf. figure 28). Parmi elles :

- Les substrats de la protéine mTOR seraient plus ou moins sensibles à l'action des inhibiteurs de mTOR. Alors que la phosphorylation de S6K1 semble totalement inhibée, la phosphorylation de la protéine 4E-BP1 pourrait être restaurée malgré l'action des inhibiteurs de mTOR.

- L'activation de mTORC1 entraîne un rétrocontrôle négatif sur la formation de PI3K (*via* S6K1). L'inhibition de mTORC1 pourrait lever ce rétrocontrôle négatif, ce qui se traduirait par une activation de PI3K et d'Akt en amont de mTOR.

- Il existe un phénomène de compétition entre mTORC1 et mTORC2 pour l'accès à la protéine mTOR. L'inhibition de mTORC1 conduirait à une formation accrue du complexe mTORC2 qui serait capable d'activer Akt.

- L'inhibition de mTORC1 conduirait à une activation accrue de la voie MAPK-ERK.

- Des mutations de la protéine mTOR ou de FKBP-12 seraient possibles.

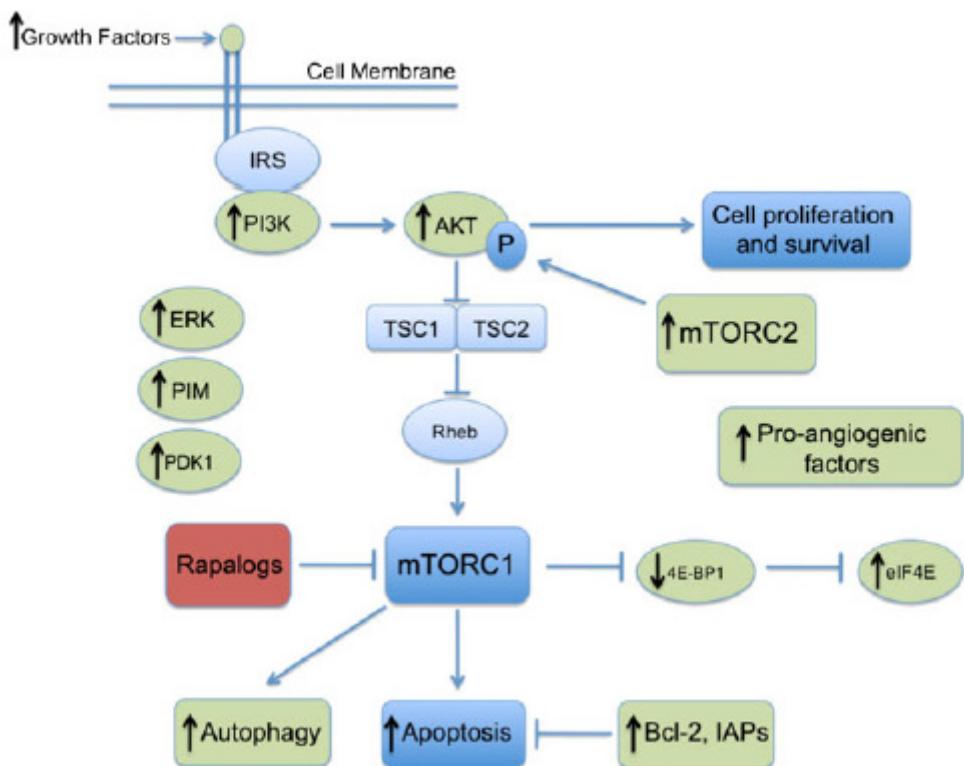


Figure 30 : Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de mTOR [113]

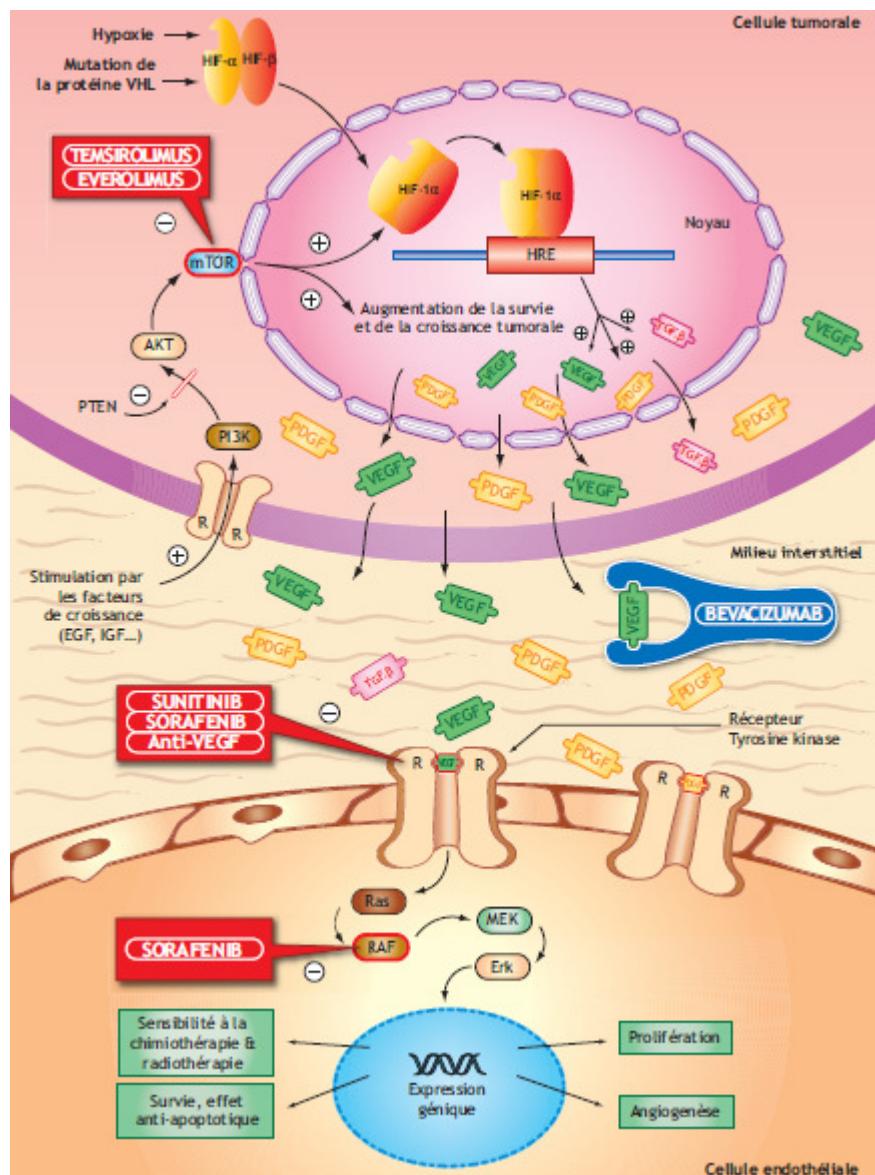


Figure 31 : Schéma récapitulatif des thérapies ciblées utilisées dans le traitement du cancer du rein
[41]

PARTIE III : LE PHARMACIEN, ACTEUR DU RÉSEAU VILLE-HÔPITAL : exemple de l’Institut de Cancérologie de l’Ouest-Paul Papin (ICO-Paul Papin)

I. Objectifs

La mise sur le marché des thérapies ciblées par voie orale, en plein essor actuellement et la sortie de la réserve hospitalière pour certaines d’entre elles, ont permis d’améliorer la qualité de vie des patients atteints d’un cancer. Elles diminuent les contraintes liées à la prise du médicament : traitement à domicile, administration moins désagréable que la voie injectable, réduction du nombre de déplacements domicile-hôpital, maintien d’une autonomie et d’un lien social,... C’est pourquoi, elles sont souvent préférées aux traitements par voie IV ou SC lorsqu’elles sont proposées aux patients. Elles permettent également un désengorgement des hospitalisations de jour et de ce fait, conduisent à une diminution des dépenses des hôpitaux.

Ces thérapies ciblées, au coût élevé, ne sont pas dénuées d’effets secondaires ce qui expose les patients à un risque de non adhérence au traitement. Elles requièrent une bonne compréhension de la part des patients, livrés à eux-mêmes pour s’auto-administrer le médicament et réagir vis-à-vis de possibles effets secondaires. La complexité de la prise (schéma thérapeutique spécifique, alimentation influençant la biodisponibilité du médicament,...), l’état général, l’âge ou encore l’état psychologique du patient sont autant de facteurs de risque de mauvaise observance.

Il paraît donc essentiel lors de l’instauration d’une thérapie ciblée de s’assurer de la compréhension du traitement par le patient et de l’attitude qu’il doit avoir vis-à-vis de l’apparition de certains effets secondaires.

A cela s’ajoute une autre difficulté liée à la dispensation du médicament : ces thérapies ciblées sont des molécules récentes, peu prescrites et donc peu connues des pharmaciens d’officine. Dans le cas du cancer du rein, le nombre de patients potentiels sous Sutent®, Nexavar® et Afinitor® serait respectivement de 5 440, 2 400 et 2 760 patients par an en France [51, 53, 102]. Le nombre d’offices en France en 2012 étant de 22 706 [114], moins

d'une pharmacie sur deux délivrerait ces traitements. Comment garantir une dispensation optimale de ces médicaments ?

Enfin, de leur côté, les médecins généralistes sont chargés d'assurer le suivi de patients traités par des médicaments dont ils ne connaissent pas bien les caractéristiques et les effets secondaires. Ils peuvent ainsi se retrouver face à des questions dont ils n'ont pas la réponse ou face à des effets indésirables difficilement gérables en ville.

Une étroite collaboration entre les différents acteurs de santé et notamment entre les professionnels des centres de cancérologie et de ville paraît donc fondamentale pour accompagner au mieux ces patients vulnérables.

Le guide de bonnes pratiques des voies orales anticancéreuses [115], réalisé par l'observatoire interrégional des Médicaments et de l'Innovation Thérapeutique Bretagne - Pays de Loire (réseau OMIT Bretagne-Pays de la Loire), propose un exemple de coordination des soins entre les différents professionnels de santé. Ce guide présente le rôle de chaque intervenant et montre comment peut s'articuler la coopération entre les différents acteurs du réseau ville-hôpital.

Certains éléments de ce guide sont déjà bien en place à l'ICO-Paul Papin, comme par exemple la remise d'un carnet de liaison au patient favorisant la communication entre les différents professionnels qui l'entourent. Néanmoins, ce carnet de liaison a un rôle interne, c'est-à-dire qu'il permet l'amélioration de la communication entre les différents professionnels de l'ICO-Paul Papin, mais ne crée pas de lien avec les professionnels de l'extérieur.

D'autres éléments de ce guide sont présents en pratique courante à l'ICO-Paul Papin mais pourraient être améliorés, comme la remise de la fiche d'information sur le médicament au patient. Le support d'information délivré varie suivant les oncologues et professionnels de santé du centre (fiche interne élaborée par les oncologues, carnet édité par le laboratoire commercialisant le médicament, fiche d'information OMIT,...). Une harmonisation des pratiques pourrait être discutée. Un autre exemple est le lien médecins généralistes / ICO-Paul Papin. Celui-ci existe, puisque ces derniers reçoivent les ordonnances et les comptes-rendus des consultations de leurs confrères. Néanmoins, ils ne reçoivent pas

de fiches d'information sur le médicament de leur patient comme le préconise le guide de bonnes pratiques des voies orales anticancéreuses.

Enfin, certains éléments de ce guide sont complètement laissés pour compte, comme la prise de contact avec les pharmaciens d'officine. Il est noté dans ce guide qu'à l'initiation du traitement, il doit être transmis aux pharmaciens d'officine l'ordonnance du patient, accompagnée de la fiche professionnelle (idéalement avant la sortie du patient). Cette démarche a fait l'objet d'une réflexion lors de l'élaboration du projet d'établissement en 2010 mais rien n'est encore organisé dans ce sens.

Ce dernier point justifie la volonté de l'ICO-Paul Papin d'améliorer la communication avec les pharmaciens d'officine. L'objectif de ce travail était d'apporter une réponse à cette faille du réseau ville-hôpital, en envoyant aux pharmacies d'officine concernées les ordonnances des thérapies ciblées par voie orale des patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique, avant leur sortie, ainsi que des fiches d'informations actuelles et validées sur ces traitements.

L'objectif est que le pharmacien d'officine soit plus à l'aise lors de la dispensation d'une thérapie ciblée par voie orale, qu'il puisse donner à ses patients les conseils appropriés et qu'il sache repérer les effets secondaires nécessitant une consultation médicale. L'objectif secondaire étant de pouvoir anticiper la commande du médicament et de satisfaire les besoins du patient.

L'envoi de ces fiches d'information aux médecins traitants devait permettre d'améliorer la communication, déjà présente, avec ces derniers. L'objectif est qu'ils puissent repérer les effets indésirables nécessitant une réorientation vers le médecin oncologue référent.

Enfin, la réalisation d'entretiens avec des patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique et traités par une thérapie ciblée par voie orale, devait permettre d'évaluer l'état des connaissances du patient sur son traitement et de ce fait, mesurer l'intérêt de la mise en place d'une consultation pharmaceutique dans le suivi des patients cancéreux traités par voie orale. Ces entretiens ont été réalisés dans le but d'amorcer l'ETP des patients atteints d'un cancer qui se met en place à l'ICO-Paul Papin et qui implique

différents intervenants : pharmaciens, oncologues, infirmières, attachés de recherche clinique, cadre de santé, directrice des soins,...

II. Matériel et méthode

1. Durée de l'étude

Cette étude s'est déroulée sur 4 mois, d'août à novembre 2012. Les premiers entretiens patients se sont déroulés du 28 août au 26 octobre 2012, date limite pour obtenir l'avis des pharmaciens d'officine sur cette démarche et réaliser les deuxièmes entretiens patients. Ces derniers se sont déroulés du 12 octobre au 27 novembre 2012.

2. Sélection des patients

2.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude ont été sélectionnés parmi les patients du Dr X et du Dr Y, oncologues référents dans le cancer du rein et parmi les patients du Dr Z³ spécialisé dans les thérapies ciblées par voie orale. Ils devaient répondre aux critères d'inclusion suivants :

- Etre atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique.
- Etre traités par une thérapie ciblée par voie orale (Afinitor®, Nexavar® ou Sutent®).
- Avoir rendez-vous avec l'un des trois oncologues cités précédemment entre le 28 août et le 26 octobre 2012.

2.2. Critères d'exclusion

Des critères d'exclusion ont été ajoutés afin de faciliter le déroulement de l'étude :

- Interruption de la thérapie ciblée avant le premier entretien patient.
- Patients suivis à l'extérieur de l'ICO-Paul Papin.
- Patients ayant rendez-vous après 18h20 avec leur oncologue (certains patients ayant plus d'une heure de route de l'ICO-Paul Papin jusqu'à leur domicile).

2.3. Détermination du nombre de patients à inclure

Le nombre de patients à inclure n'était pas défini au départ.

³ Les trois médecins impliqués dans l'étude ont été appelés Dr X, Y, Z par soucis d'anonymat.

2.4. Recrutement des patients

Afin de connaître le nombre de patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude, le logiciel « PRIMA patient V.6 » a été utilisé. Celui-ci permet l'accès aux plannings des médecins de l'ICO-Paul Papin. A partir des plannings de ces derniers, il a été possible de voir quels patients avaient rendez-vous entre le 28 août et le 25 octobre 2012 avec les trois oncologues. Puis, en consultant le dossier informatisé des patients, il a été regardé quel était le diagnostic et le traitement actuellement utilisé, ce qui a permis de ne sélectionner que les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude.

3. Déroulement de l'étude

3.1. Phase préalable d'observation des oncologues

Afin de mettre en œuvre cette étude, il était important de voir au préalable quelles informations les médecins délivraient et quels mots ils employaient pour s'adresser à leurs patients. Cette phase préalable d'observation avait également pour objectif d'observer l'attitude des patients face au médecin (inquiétude, questionnement,...) et d'évaluer leur compréhension vis-à-vis des ordonnances et de la stratégie thérapeutique proposée par l'oncologue. Il a été demandé aux oncologues X, Y et Z leur accord pour assister à une de leurs matinées ou de leurs après-midis de consultation. Les trois médecins ont accepté.

3.2. Collecte d'informations sur les patients

Afin de préparer les entretiens avec les patients sélectionnés dans l'étude, une première phase de recueil d'informations à partir du logiciel « Prima patients V.6 » a été réalisée. Il a été relevé pour chaque patient : son âge, sa situation familiale, l'historique de la stratégie thérapeutique employée, le médicament actuellement utilisé ainsi que sa posologie et la présence éventuelle d'effets secondaires. L'objectif était de comprendre où le patient en était dans sa maladie, d'appréhender son quotidien et d'être en mesure de répondre à d'éventuelles questions.

3.3. Élaboration d'une « check-list » et réalisation des premiers entretiens patients

Les premiers entretiens patients ont été menés à partir d'une « check-list » (cf. annexe 14), servant de ligne de conduite durant le rendez-vous. Elle devait permettre d'obtenir différents renseignements, mais pouvait être adaptée en fonction des réponses du patient.

Celui-ci devait pouvoir s'exprimer librement. L'entretien n'était pas enregistré pour faciliter la parole du patient et la durée de celui-ci n'était pas limitée. Le patient pouvait être accompagné d'un proche s'il le souhaitait.

Le premier entretien patient se déroulait en cinq étapes :

- Présentation auprès du patient (nom, prénom, profession), cadre de l'étude, but de l'entretien, indication de la durée approximative de celui-ci (une vingtaine de minutes).
- Questionnement du patient sur son traitement.
- Remise au patient d'une fiche d'information OMIT «patient » sur son traitement (cf. annexes 15, 17, 19).
- Demande d'accord du patient pour faxer à sa pharmacie habituelle (s'il en a une) et à son médecin traitant :

→ La fiche d'information OMIT « professionnels de santé » sur son traitement (cf. annexes 16, 18, 20)

→ La nouvelle ordonnance prescrite par l'oncologue lorsqu'il y en avait une.

Si le patient donnait son accord, il était notifié dans un cahier le nom de sa pharmacie habituelle et de son médecin traitant.

- Demande d'accord du patient pour la réalisation d'un deuxième entretien (à l'ICO-Paul Papin ou par téléphone) et explication de son but. Si le patient donnait son accord, il était notifié ses coordonnées téléphoniques pour planifier directement avec lui le rendez-vous ou réaliser l'entretien téléphonique.

Les principales informations obtenues lors de ce premier entretien étaient notifiées dans un cahier le jour même, accompagnées des noms et des coordonnées des pharmacies, des médecins traitants et des patients.

3.4. Prise de contact avec la pharmacie et le médecin traitant du patient

A l'issue du premier entretien, la pharmacie du patient et son médecin traitant étaient contactés par téléphone pour obtenir leur numéro de fax. Il leur était expliqué qu'ils allaient

recevoir une fiche d'information sur le médicament du patient X et pour certaines pharmacies l'ordonnance, lorsqu'il y en avait une, afin d'anticiper la commande du médicament.

Ainsi à l'issu de cet appel, il leur était faxé la fiche d'information OMIT « professionnels de santé » relative au médicament du patient. Il était également faxé aux pharmacies l'ordonnance du patient lorsqu'il y avait une nouvelle prescription.

3.5. Élaboration d'un questionnaire et réalisation des deuxièmes entretiens patients

Les deuxièmes entretiens patients avaient pour objectif d'évaluer l'intérêt de la mise en place d'entretiens pharmaceutiques et l'impact de la création d'un lien ville-hôpital pour le patient. Ils ont été menés à partir d'un questionnaire préétabli en 19 points (cf. annexe 21), organisé en trois parties :

- Délivrance du médicament par le pharmacien.
- Consultation chez le médecin traitant.
- Opinion des patients sur le premier entretien.

Comme pour les premiers rendez-vous, ces entretiens n'étaient pas enregistrés et leur durée n'était pas limitée. Les patients pouvaient venir accompagnés d'un proche.

3.6. Élaboration et envoi d'un questionnaire de satisfaction aux pharmaciens d'officine

Dans le mois qui suivait l'envoi des fiches d'information OMIT « professionnels de santé » sur le médicament des patients, un questionnaire de satisfaction (cf. annexe 22) était envoyé par courrier à chaque pharmacie référente, accompagné d'une lettre explicative (cf. annexe 23). Celui-ci comprenait 22 questions en « oui/non » ou à réponse rapide. Il devait être renvoyé, soit par fax ou par courrier, à la pharmacie de l'ICO-Paul Papin. Il n'avait pas été mentionné de date limite de renvoi du questionnaire pour laisser à chaque pharmacie le temps de répondre. Le but de ce questionnaire était de connaître le quotidien des pharmaciens par rapport aux thérapies ciblées par voie orale et de recueillir leur avis sur cette démarche d'amélioration du lien ville-hôpital.

Il a été choisi de ne pas réaliser de questionnaire à l'attention des médecins traitants car ce travail était plus spécifiquement orienté vers l'amélioration de la communication avec les pharmaciens d'officine. Néanmoins, il paraissait quand même intéressant de faire bénéficier les médecins traitants des fiches d'information OMIT « professionnels de santé » sur les thérapies ciblées par voie orale de leurs patients.

4. Planification des entretiens patients

4.1. Planification des premiers entretiens patients

Dans un premier temps, il a été envisagé de faire appel aux secrétaires des oncologues pour prévenir les patients de ces entretiens. La secrétaire du Dr Z qui a été la première sollicitée, a accepté de contacter les deux premiers patients concernés suite à la demande du pharmacien chef de service de l'ICO-Paul Papin. Un seul des deux patients a pu être joint avant le rendez-vous. Après discussion avec le Dr X, il a été décidé que ses patients ne seraient pas prévenus à l'avance et qu'elle les informerait de cet entretien à la fin de sa consultation. La liste des patients à voir a donc été transmise à sa secrétaire afin qu'elle le notifie sur le planning de consultation. Il a été demandé à la secrétaire du Dr Y de prévenir ses deux premiers patients concernés par l'étude. Celle-ci n'ayant pas eu le temps de le faire, il a été décidé par la suite, de s'adresser directement aux patients avant leur consultation, en leur indiquant la possibilité d'en parler avec le Dr Y.

Même lorsque l'oncologue devait se charger de prévenir le patient, il a été décidé de se présenter auprès de celui-ci en amont de la consultation. Le médecin ne pensait pas toujours à parler de cet entretien au patient et ce dernier était parfois attendu après sa consultation (ambulancier, autre rendez-vous,...).

4.2. Planification des deuxièmes entretiens patients

Pour les patients qui revenaient à l'ICO-Paul Papin avant le 25 octobre 2012 (pour une consultation ou un examen d'imagerie par exemple), il était prévu un deuxième entretien. Celui-ci était planifié directement avec le patient par téléphone. Pour les patients qui ne revenaient pas avant le 25 octobre 2012 à l'ICO-Paul Papin, ce deuxième entretien se faisait par téléphone.

5. Les fiches d'information médicaments de l'OMIT

Deux types de fiches d'information sur les traitements anticancéreux par voie orale sont disponibles sur le site internet de l'OMIT [115] : des fiches médicaments à l'attention des patients et des fiches médicaments à l'attention des professionnels de santé. Elles reprennent les informations essentielles du RCP des différentes molécules en s'adaptant au public visé.

Les fiches patients comprennent les informations suivantes (cf. annexes 15, 17, 19) :

- Nom de la spécialité et dénomination commune internationale.
- Prescription et délivrance.
- Présentations et conservation.
- Mode d'emploi.
- Interactions.
- Effets indésirables, prévention et conduite à tenir.
- Conseils.

Les fiches professionnels de santé comprennent les informations suivantes (cf. annexes 16, 18, 20) :

- Indication /AMM.
- Conditions de prescription et de délivrance.
- Présentations et caractéristiques.
- Posologie.
- Interactions.
- Effets indésirables, prévention et conduite à tenir.
- Recommandations à donner aux patients.

III. Résultats

1. Phase préalable d'observation des oncologues

La phase d'observation des oncologues a eu lieu les mardis 29 mai (Dr Y), 10 juillet (Dr X) et 24 juillet 2012 (Dr Z). Les patients vus lors de ces journées de consultations n'étaient pas obligatoirement des patients traités par voie orale (sauf pour le Dr Z), ni des patients atteints

d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique. Cette phase d'observation s'est révélée très intéressante. En effet, lorsque le pharmacien d'officine dispense une ordonnance, il ne sait pas quel diagnostic a été fait. Il ne peut seulement que le supposer au vu du contenu de la prescription. Il ne sait pas non plus quelles informations le médecin a donné à son patient. Seul l'interrogatoire du patient lui permet de savoir ce que celui-ci a compris, sous réserve qu'il accepte de communiquer. Avoir une idée des informations que les médecins délivrent à leurs patients lors d'une consultation oncologique était une réelle opportunité.

L'observation des trois oncologues a permis de mettre en évidence quelques similitudes et différences dans leurs pratiques professionnelles, même s'il est difficile de pouvoir faire une véritable comparaison.

Les trois oncologues s'adressaient de manière franche à leur patient, en leur expliquant le plus clairement possible la situation. La réponse au traitement et la stratégie thérapeutique qui en découlait étaient les principaux points abordés lors de la consultation par les oncologues X et Y. La présentation des effets secondaires d'un nouveau médicament ou le questionnement sur la tolérance du traitement étaient également évoqués. L'oncologue Z, n'étant pas l'oncologue référent des patients, intervenait principalement sur les effets secondaires lors de consultations intermédiaires. A ce titre, l'examen médical représentait une grande partie de sa consultation tandis qu'il n'était réalisé que face à certains signes par les Dr X et Z. Un fait intéressant a été observé lors des consultations du Dr Y : celui-ci, après explication au patient des différentes stratégies thérapeutiques envisageables et exposition des avantages et inconvénients de chacune des stratégies, laissait le patient réfléchir sur le traitement qu'il préférerait. Puis, le Dr Y et son patient décidaient ensemble de la thérapeutique retenue. La retranscription de l'entretien était souvent réalisée devant le patient pour l'oncologue X, tandis qu'elle était faite après la consultation pour les oncologues Y et Z.

Le temps de consultation, d'une vingtaine de minutes par patient, est un facteur limitant à son bon déroulement : les patients doivent parfois être recadrés pour ne pas s'éloigner de l'objectif de la consultation. De ce fait, ceux-ci pourraient parfois avoir le sentiment de ne pas se sentir assez écoutés.

La présence du conjoint, d'un membre de la famille ou d'un proche peut être un avantage car elle peut permettre d'obtenir certaines informations que le patient lui-même ne penserait pas à dire. En revanche, elle peut parfois nuire à la communication entre l'oncologue et son patient et empêcher le patient de s'exprimer lui-même.

D'autre part, la lourdeur administrative peut être un frein, tant pour le médecin que pour le patient. Les différentes ordonnances (prescription du traitement anticancéreux, de prévention ou de traitement des effets indésirables, du laboratoire,...) faites sur plusieurs types de support (ordonnance classique, sécurisée ou à 4 volets) peuvent perturber les patients et ce, d'autant plus qu'elles doivent être présentées à différents interlocuteurs (pharmacie de l'ICO-Paul Papin, pharmacie d'officine, infirmière, laboratoire d'analyse). Aux ordonnances s'ajoutent également d'autres documents à faire compléter par les infirmières ou par les secrétaires, soit pour prévoir un rendez-vous ou attester de la venue du jour. Il n'est donc pas étonnant que certains patients se sentent un peu perdus face à cette masse d'informations.

Le patient lui-même peut être un facteur limitant au bon déroulement d'une consultation : son état psychologique, son niveau de compréhension (barrière de la langue parfois), l'acceptation ou non de sa maladie, son état général, son âge,... sont autant de paramètres que l'oncologue doit prendre en compte lorsqu'il s'adresse à son patient. L'évolution de la maladie (positive ou négative), le type de cancer, le traitement utilisé,... influencent également le déroulement de la consultation.

Ces trois demi-journées d'observation ont donc conforté la volonté de réaliser une étude auprès des patients sous thérapie ciblée par voie orale.

2. Nombre de patients inclus dans l'étude

Parmi les 48 patients pris en charge pour un cancer du rein par les Dr X, Y et Z entre le 28 août et le 26 octobre 2012 (cf. annexe 24), 31 patients étaient traités par une thérapie ciblée par voie orale (20 patients par Sutent®, 9 patients par Afinitor® et 2 patients par Nexavar®). A noter que sur les 17 autres patients, 6 d'entre eux ont commencé après l'étude une thérapie ciblée par voie orale ou en commenceront une prochainement.

Parmi les 31 patients traités par une thérapie ciblée par voie orale au moment de l'étude, 3 patients étaient suivis à la clinique de l'Anjou, 2 patients avaient rendez-vous après 18h20 avec leur médecin (un de ces deux patients est décédé au cours de l'étude) et 3 patients ont dû interrompre leur traitement ou en changer pour une autre voie d'administration.

Il y avait donc 23 patients à inclure dans l'étude. Sur ces 23 patients :

- 2 patients ont débuté une thérapie ciblée par voie orale suite à la consultation du médecin et n'avaient donc pas été inclus lors de la sélection des patients.
- 3 patients n'ont pas pu être rencontrés pour des problèmes d'emploi du temps.
- 2 patients auraient dû être sollicités et ne l'ont pas été.

Ainsi, 16 patients auraient pu être rencontrés au cours de cette étude. Parmi eux, 6 patients n'ont pas pu être vus :

- 1 patient était attendu par son ambulancier.
- 1 médecin a décalé un rendez-vous programmé l'après-midi au matin.
- 4 rendez-vous manqués n'ont pas pu être expliqués.

Au final, seulement 10 patients ont été sollicités : 4 patients avaient rendez-vous avec le Dr X, 3 patients avec le Dr Y et 3 patients avec le Dr Z. Les 10 patients ont accepté de participer à cette étude.

3. Analyse des premiers entretiens patients

Dix entretiens ont été réalisés entre le 28 août et le 23 octobre 2012 au terme des consultations avec les trois oncologues. Ils se sont tenus dans une des salles de consultation pour 7 patients et dans la salle de rétrocéssion de la pharmacie de l'ICO-Paul Papin pour les 3 autres patients. La durée des entretiens a été variable, entre 20 et 50 minutes. 6 patient(e)s sont venu(e)s accompagné(e)s de leur conjoint(e), 1 patiente est venue accompagnée de sa fille et de son mari et 3 patients sont venus seuls.

3.1. Caractéristiques des patients interrogés

3.1.1. Sexe

Le sexe ratio des patients était de 2 femmes pour 8 hommes.

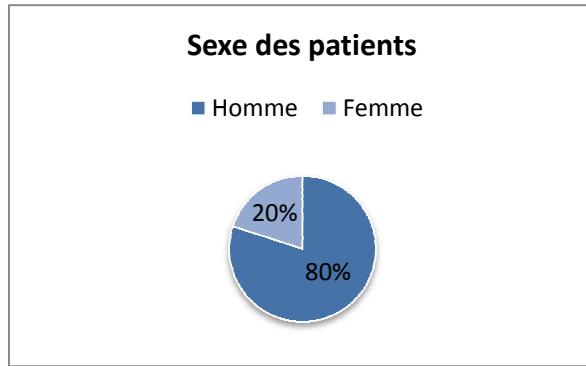


Figure 32 : Sexe des patients

3.1.2. Âge

L'âge moyen des patients était de 62,5 ans et variait entre 54 et 81 ans.

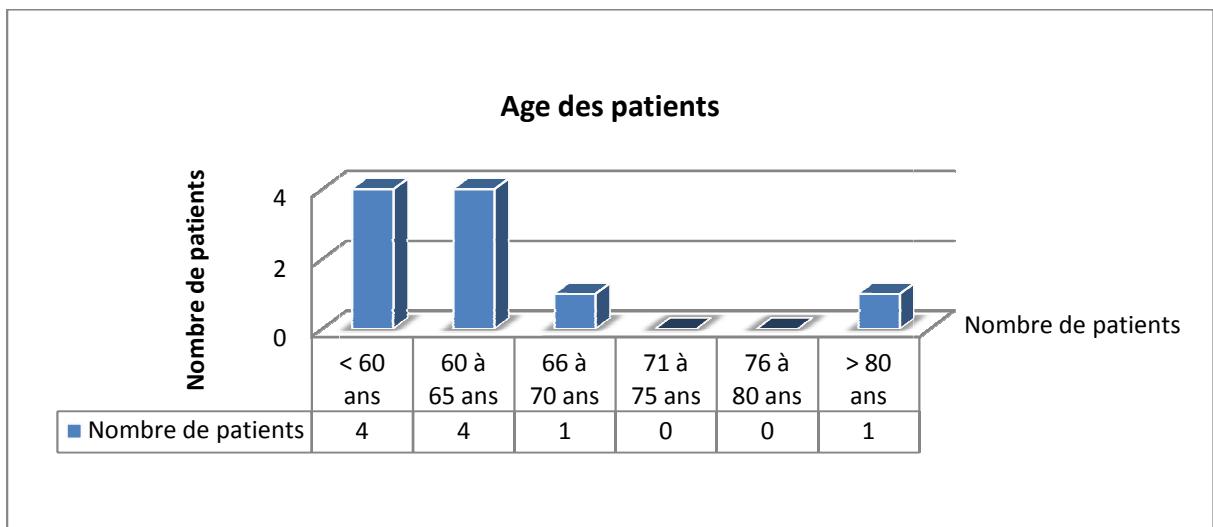


Figure 33 : Âge des patients

3.1.3. Situation professionnelle

9 patients sont retraités ou en arrêt de travail et 1 patient est encore actif (traiteur).

3.1.4. Thérapie ciblée utilisée

Sutent® est la principale thérapie ciblée par voie orale utilisée dans le cancer du rein avancé et/ou métastatique à l'ICO-Paul Papin, ce qui rejoint les recommandations thérapeutiques.

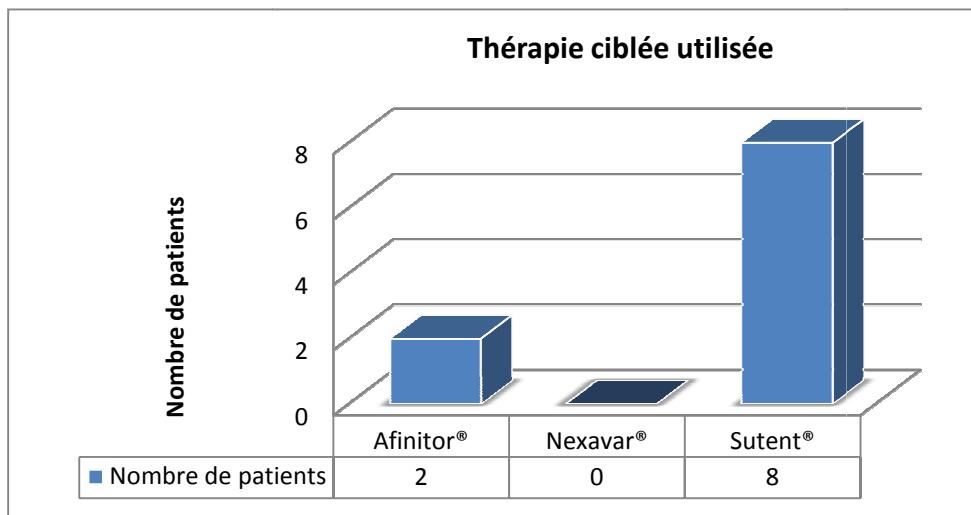


Figure 34 : Thérapie ciblée utilisée

3.1.5. Nombre de cycles révolus

Le nombre de cycles révolus, c'est-à-dire le nombre de cycles terminés déjà effectués par le patient est présenté dans le graphique ci-dessous :

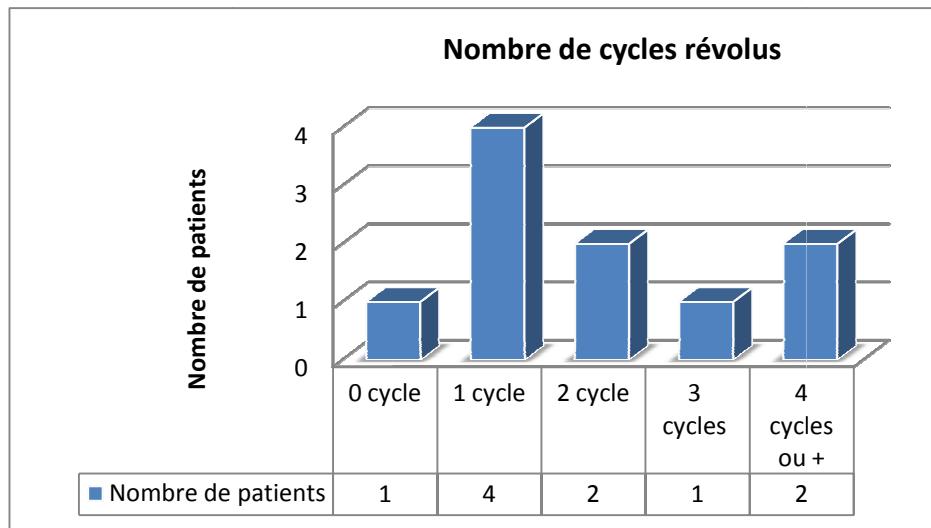


Figure 35 : Nombre de cycle révolus

3.1.6. Posologie

Chez les 2 patients sous Afinitor®, la posologie était de 10 mg par jour, tandis que la posologie de Sutent® variait selon les patients :

- 50 mg pendant 4 semaines, suivi de 2 semaines de pause thérapeutique pour 4 patients
- 37,5 mg pendant 4 semaines, suivi de 2 semaines de pause thérapeutique pour 3 patients
- 37,5 mg pendant 3 semaines puis 25 mg pendant 1 semaine, suivi de 2 semaines de pause thérapeutique pour 1 patient

A noter également qu'un des patients traités par Sutent® 50 mg a vu sa posologie diminuer à 37,5 mg au cours de l'étude.

Parmi les 4 patients dont la posologie est de 37,5 mg :

- 2 patients avaient rencontré des effets indésirables importants à la dose de 50 mg.
- 1 patient avait commencé son traitement directement à cette posologie (37,5 mg), en raison de son insuffisance rénale.

Pour le patient présentant un schéma thérapeutique inhabituel (37,5 mg + 25 mg), celui-ci avait présenté une neutropénie de grade I mais la raison de ce schéma particulier n'est pas renseignée dans le dossier du patient.

Les posologies sont adaptées au cours des cycles en fonction de la tolérance du médicament, comme le montre le graphique suivant :

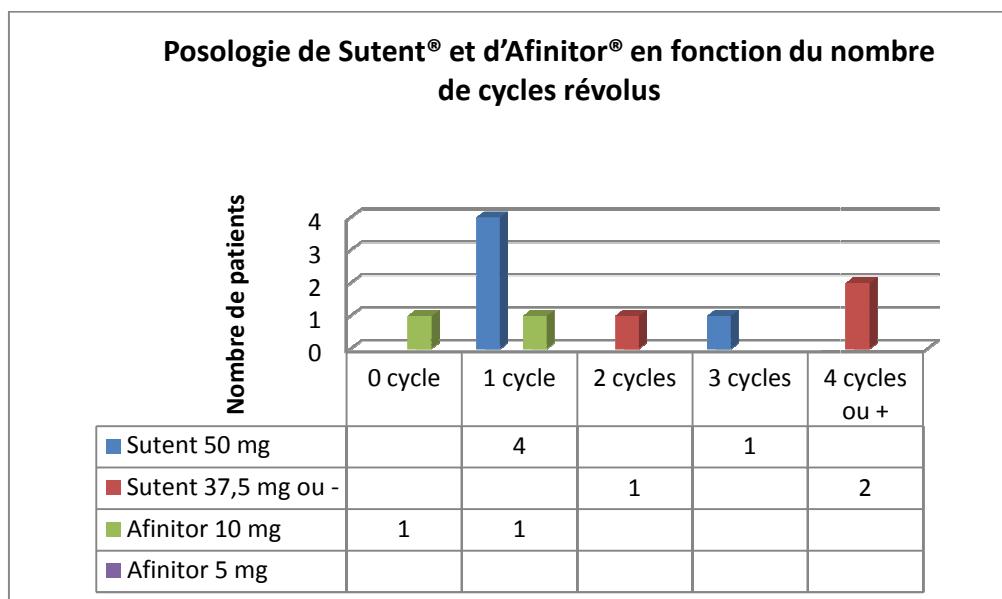


Figure 36 : Posologie de Sutent® et d'Afinitor® en fonction du nombre de cycles révolus

3.1.7. Ligne de traitement des médicaments Afinitor® et Sutent®

Sutent® est principalement utilisé comme première ligne de traitement et Afinitor® comme deuxième ligne de traitement, ce qui est en adéquation avec les recommandations thérapeutiques.

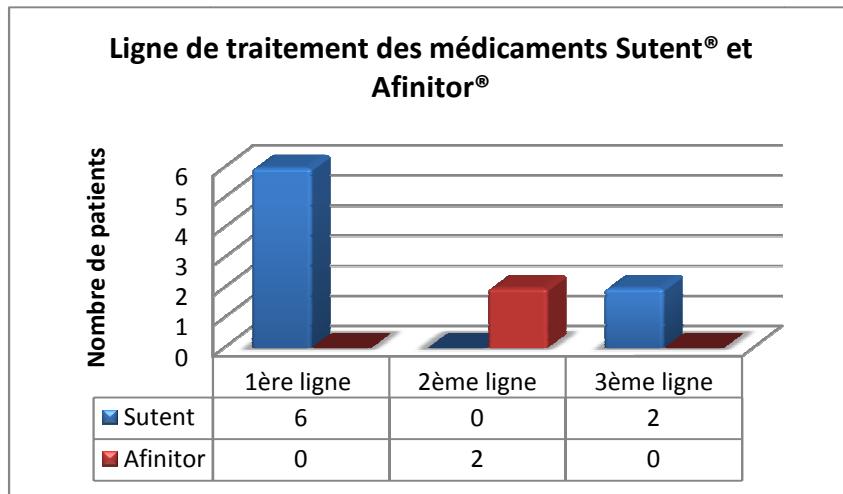


Figure 37 : Ligne de traitement des médicaments Sutent® et Afinitor®

3.2. Connaissance du patient sur son traitement

3.2.1. Connaissances générales

A la question « *Quel est le nom du médicament que vous prenez actuellement pour votre cancer?* », tous les patients étaient capables de citer le nom de leur médicament.

A la question, « *Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ?* », les patients qui avaient débuté récemment leur traitement pouvaient dire exactement à combien de cycle ils étaient rendus. Les patients qui avaient débuté leur traitement il y a plus de 6 mois donnaient une date très approximative. Un seul patient venait de changer de médicament au terme de la consultation avec l'oncologue.

A la question, « *Quel est la posologie du médicament que vous prenez actuellement ?* », 7 patients savaient quel était le dosage du médicament qu'ils prenaient et 3 l'ignoraient. Parmi ceux qui ne le connaissaient pas, 2 d'entre eux avaient débuté récemment leur traitement et ne savaient pas qu'il existait plusieurs dosages.

A la question (posée uniquement aux patients sous Sutent®), « *Où en êtes-vous dans le cycle du médicament ?* », les 8 patients interrogés savaient avec exactitude où ils en étaient.

3.2.2. Prise du traitement au quotidien

A la question « *A quel moment prenez-vous votre traitement anticancéreux ?* », qui a été posée à 9 patients, tous ont répondu qu'ils prennent leur traitement anticancéreux tous les jours au même moment de la journée (à une demi-heure près).

Cinq patients prennent leur médicament le matin :

- 1 patient à son réveil.
- 2 patients au petit déjeuner, en même temps que leurs autres médicaments.
- 1 patient à jeun (patient sous Afinitor®).

Deux patients prennent leur médicament le midi :

- 1 patient après le déjeuner vers 14 heures.
- 2 patients en mangeant (dont un pour éviter l'apparition de troubles digestifs).

Un patient prend son médicament le soir avant le coucher, sur conseil de son oncologue.

La patiente pour laquelle cette information n'a pas été obtenue est sous Afinitor®. La fiche OMIT indique que le médicament Afinitor® peut être pris « au cours ou en dehors des repas » (cf. annexe 19). Les ordonnances types des oncologues précisent quant à elles que ce médicament doit être pris « à jeun ou après un repas léger sans matières grasses » (l'alimentation riche en graisses diminuant l'absorption du médicament). Cette information manquante chez cette patiente a seulement été constatée lors de l'analyse des données, après les deux entretiens. La patiente n'a pas été recontactée pour préciser cette information, les deux entretiens ayant déjà été très difficiles à mener (communication difficile avec cette patiente de 81 ans qui ne comprenait pas toujours le sens des questions posées).

A la question « *Vous arrive t'il d'oublier de prendre votre médicament ?* », 1 seul patient a répondu que cela lui était déjà arrivé lorsqu'il a débuté le traitement. Depuis, il utilise l'alarme de son téléphone portable pour le lui rappeler.

A la question (posée uniquement aux patients sous Sutent®), « *Vous aidez-vous d'un calendrier pour vous repérer dans le cycle du médicament?* », aucun patient n'a répondu qu'il utilisait un calendrier. Les Dr Y et Z précisent sur l'ordonnance à quelles dates un cycle commence et se termine, ce qui facilite la prise du médicament (par exemple pour un deuxième cycle, il serait écrit : «C2 : du ... au ... »). Une autre patiente se sert de la grille de report de ses chiffres tensionnels pour savoir quand commencer et arrêter son traitement.

A la question, « *Etes-vous au courant que le pamplemousse et le jus de pamplemousse doivent être évités durant votre traitement ?* » :

- 8 patients étaient au courant (information écrite dans la notice du médicament, sur l'ordonnance parfois et dite par le médecin et/ou le pharmacien).
- 1 patient ne le savait pas (mais n'en consomme pas).
- 1 patient a redemandé confirmation pour le jus de pamplemousse.

La prise de médicaments d'automédication est un élément qui a souvent été oublié d'être demandé au fil des entretiens. La prise potentielle de phytothérapie a été évoquée chez une patiente : celle-ci voulait savoir si elle pouvait prendre un complément alimentaire à base d'huiles essentielles et de propolis pour augmenter ses défenses immunitaires. Il lui a été expliqué que peu d'études avaient été réalisées sur les compléments alimentaires et que par conséquent leur usage devait être évité en association avec les traitements anticancéreux.

3.2.3. Connaissance des effets secondaires

A la question, « *Connaissez-vous les principaux effets secondaires du médicament que vous prenez ?* », tous les patients dérivaient très vite vers les effets indésirables auxquels ils étaient confrontés. Certains patients avaient tendance à minimiser ces effets ou dire qu'ils n'en n'avaient pas (pour 1 patient) alors que certains d'entre eux étaient évoqués dans la suite de la conversation. Ces mêmes patients ne pensaient pas toujours à mentionner ces effets, car dans la mesure où ils avaient été prévenus de leur possible survenue, leur apparition leur semblait « normale ».

Les effets indésirables retrouvés chez les patients sont principalement ceux évoqués dans la littérature et sont présentés dans le tableau 11 pour les patients sous Sutent® et

dans le tableau 12 pour les patients sous Afinitor®. Certains effets qui n'ont été évoqués que lors de la deuxième consultation sont également présentés dans ces tableaux. A noter que les anomalies biologiques (hématologiques et/ou métaboliques) étaient rarement évoquées par les patients et sont peut-être sous estimées.

Tableau 11 : Effets indésirables retrouvés chez les patients sous Sutent®

Effet indésirable	Sutent® à pleine dose (5 patients)	Sutent® à dose diminuée (3 patients)	% rapporté dans les essais cliniques selon le RCP [82]
- SMP	3/5	1/3	22,2%
- Paresthésie		1/3	6,1%
- Stomatite aphteuse	2/5	1/3	29,2%
- Infection buccale		1/3	NR
- Déchaussement dentaire	1/5		NR
- Asthénie	4/5	1/3	62,6%
- Diminution de l'appétit		1/3	30%
- Perte de poids		1/4	7,5%
- Diarrhée	4/5	1/4	52,3%
- Reflux gastro-intestinal	1/5	1/4	6,0%
- Nausées/ vomissements	1/5	1/4	N : 44% V : 26,7%
- HTA		2/4	22,8%
Anomalie hématologique :			
- Thrombocytopénie	1/5		14,9%
- Lymphopénie		1/4	2,5%
- Hypothyroïdie		1/4	9,7%
- Constipation		1/4	11,6%
- Diminution de la FEVG		1/4	10,1%
- Hémorroïdes	1/6		2,1%
- Vertiges		1/4	5,5%
- Céphalées	1/6		14%
- Infection urinaire		1/4	NR*

* NR : Non rapporté

La fréquence des effets indésirables (à pleine dose et à dose diminuée) retrouvés chez les patients sous Sutent® sont globalement en adéquation avec ceux rapportés dans le RCP de la molécule. Dans ce dernier, il est fait une distinction entre le SMP et une simple sécheresse de la peau tandis qu'elle n'a pas été faite dans cette étude. Cela explique sans

doute la fréquence plus élevée retrouvée (50% *versus* 22,2%). Par ailleurs, certains effets indésirables qui avaient conduit à une diminution de la posologie chez plusieurs patients ne sont pas détaillés ci-dessus.

Tableau 12 : Effets indésirables retrouvés chez les patients sous Afinitor®

Effet indésirable	Afinitor® à pleine dose (2 patients)	Fréquence rapportée dans le RCP [99]
Stomatite	2/2	Très fréquent
Hyperglycémie	1/2*	Très fréquent

* Chez la deuxième patiente, la glycémie et la lipidémie ne figuraient pas dans les résultats de la prise de sang alors qu'elles avaient bien été prescrites par l'oncologue.

Les deux effets indésirables retrouvés chez les patients sous Afinitor® font partie des effets indésirables très fréquents rapportés dans le RCP de la molécule.

A noter également qu'un des patients ayant interrompu son traitement au cours de l'étude et qui n'a donc pas pu être rencontré avait d'abord présenté une stomatite importante puis une toxicité pulmonaire (effet indésirable fréquent) sous Afinitor®.

3.2.4. Gestion des principaux effets secondaires

- Gestions du SMP provoqué par Sutent® :

Les patients sous Sutent® qui n'ont pas d'effets secondaires cutanés (6/8) n'utilisent pas de crème hydratante en prévention.

Les patients sous Sutent® qui présentent des effets secondaires cutanés (4/8) utilisent l'ordonnance qui leur avait été prescrite pour prendre en charge cet effet indésirable (savon surgras + cold cream) et ont demandé des conseils à leur pharmacien. L'un des patients n'a pas contacté l'ICO-Paul Papin lors de l'apparition de ce SMP. Il ne s'est pas inquiété dans la mesure où il avait été prévenu de la survenue possible de cet effet indésirable.

- Gestions des stomatites provoquées par Sutent® et Afinitor® :

Les patients sous Afinitor® qui présentent des stomatites (2/2) utilisent l'ordonnance qui leur avait été prescrite pour prendre en charge cet effet indésirable : bain de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4%, en association avec un antifongique en cas de mycose buccale (amphotericine B (Fungizone®), miconazole (Loramyc®) ou fluconazole) et Pyralvex®

en cas d'apparition d'aphtes. La première patiente n'a pas prévenu son médecin référent, ni son médecin traitant ou son pharmacien lors de l'apparition de cet effet indésirable. Or, au départ, elle n'utilisait pas correctement le bain de bouche. Cette patiente ne cherchant pas elle-même ses médicaments, il n'est pas évident pour la pharmacie de savoir comment se passe le traitement. Le deuxième patient qui n'était pas soulagé par l'utilisation des bains de bouche (sur l'ordonnance ne figurait pas d'antifongique), a demandé conseil à son pharmacien. Celui-ci lui a délivré un traitement symptomatique qui n'a pas été suffisant. Il a finalement contacté l'ICO-Paul Papin à la demande de sa femme qui s'inquiétait (stomatite l'empêchant de manger et de parler). Le patient ne voulait pas appeler l'ICO-Paul Papin considérant qu'il s'agissait d'un effet indésirable prévisible du traitement.

Les patients sous Sutent® qui présentent des stomatites ou des infections buccales (4/8) utilisent l'ordonnance qui leur avait été prescrite pour prendre en charge cet effet indésirable. Un des patients qui trouve les bains de bouche peu efficaces ne les utilise que 3 à 4 fois par jour (au lieu de 8 à 10 fois comme cela est préconisé sur la prescription).

Les patients sous Sutent® qui ne présentent pas cet effet indésirable (4/8) n'utilisent pas de bains de bouche en prévention. Un patient, dont cet effet a disparu depuis la diminution de la posologie du Sutent® utilise en prévention des bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4% durant les 15 premiers jours de traitement.

- Gestion des troubles digestifs sous Sutent® :

Les patients présentant un reflux gastro-intestinal (2/8) ont consulté leur médecin qui leur a instauré un traitement par IPP. Un des deux patients n'a pas été calmé malgré l'instauration de l'IPP. Il n'a pas osé appeler l'ICO-Paul Papin par peur de déranger. Sa femme en particulier indique qu'elle s'est sentie démunie et impuissante.

Les patients présentant des diarrhées ou des nausées (occasionnelles) n'utilisent pas ou rarement d'anti-diarrhéiques et d'anti-nauséeux. Un patient explique lors du deuxième entretien qu'il se sert maintenant des conseils de la fiche OMIT qui lui a été remise (faire plusieurs petits repas par jour,...) et que cela semble le soulager.

3.3. Demande d'accord des patients pour contacter leur pharmacie référente et leur médecin traitant

Les 10 patients ont accepté que leur pharmacie référente et leur médecin traitant soient contactés.

3.4. Demande d'accord des patients pour le deuxième entretien

Les 10 patients ont accepté d'être revus ou recontactés par téléphone pour un deuxième entretien.

4. Prise de contact avec la pharmacie référente et le médecin traitant

4.1. Avec la pharmacie référente

Les pharmacies des 10 patients ont été contactées par téléphone à l'issue des entretiens. Toutes ont accepté de donner leur numéro de fax et semblaient apprécier cette démarche. Les fiches d'information OMIT ont été envoyées à chacune des pharmacies. En revanche, seules 4 ordonnances ont été envoyées :

- 2 patients devaient attendre l'accord de l'oncologue pour reprendre leur traitement.
- 1 patient ne reprenait pas tout de suite son traitement car il devait réaliser des soins dentaires.
- 2 patients n'avaient pas de nouvelle prescription car la dernière ordonnance avait été faite pour deux cycles et le renouvellement n'était pas prévu dans l'immédiat.
- 1 patient n'a pas compris qu'il n'avait pas besoin de passer à sa pharmacie pour commander son médicament.

4.2. Avec le médecin traitant

Les médecins traitants des 10 patients ont été contactés par téléphone à l'issue des entretiens : 2 médecins ont été directement joints et les 8 autres l'ont été par l'intermédiaire de leur secrétaire. Les fiches d'information OMIT ont été envoyées à tous les médecins traitants sollicités : 9 fiches ont été envoyées par fax et 1 fiche a été envoyée par courrier, le médecin nous ayant indiqué que son fax ne fonctionnait pas. Un des fax n'a pas marché.

5. Analyse des deuxièmes entretiens patients

Les deuxièmes entretiens patients se sont déroulés entre le 12 octobre et le 27 novembre 2012. Ils se sont tenus dans une des salles de consultation pour 2 patients, dans la salle de rétrocéssion de la pharmacie de l'ICO-Paul Papin pour 1 patient, dans une salle d'attente pour 2 patients et par téléphone pour 5 patients. Pour les 5 patients revus à l'ICO-Paul Papin, 4 d'entre eux sont venus accompagnés de leur époux(se). La durée des entretiens a été variable, entre 10 et 60 minutes.

5.1. Dispensation du traitement par le pharmacien d'officine

A la question 1, (posée uniquement aux patients pour lesquels une ordonnance avait été faxée) « *Votre médicament avait-il été commandé lorsque vous êtes passé le chercher ?* », les 4 patients ont répondu que leur médicament avait bien été commandé. Ce système était déjà en place dans une pharmacie, la patiente s'adressant à la secrétaire de son oncologue référent pour faxer l'ordonnance.

2 pharmacies ont eu un problème d'approvisionnement auprès de leur grossiste. Pour l'une des pharmacies, l'un des dosages de Sutent® manquait, mais il n'y a pas eu d'interruption de traitement car il restait des comprimés au patient. Pour l'autre pharmacie, qui n'arrivait pas à se procurer Afinitor®, le pharmacien titulaire a été porter le médicament au domicile du patient dès sa réception afin qu'il puisse commencer son traitement.

A la question 2, « *Votre pharmacien ou la personne qui a délivré votre ordonnance a-t-il (elle) plus cherché à savoir comment se passait votre traitement (suite à la fiche d'information qui leur a été remise) ?* », aucun des patients n'a senti de différence avec les précédentes délivrances.

4 patients expliquent que le pharmacien titulaire de leur pharmacie est déjà bien impliqué dans leur prise en charge et qu'il leur demande toujours comment se passe le traitement. Les autres membres de l'équipe officinale par contre ne sont pas ou peu impliqués.

5 patients n'ont pas été particulièrement questionnés sur la tolérance de leur médicament.

Parmi eux :

- 1 patient a été servi par un pharmacien (supposé remplaçant par ce dernier) qui ne l'a pas questionné, mais par ailleurs, celui-lui ci n'éprouvait pas le besoin de parler de son traitement.
- 1 patient est traité depuis plus de 2 ans par Sutent® avec une très bonne tolérance.
- 1 patient considère que les pharmaciens sont « des distributeurs de médicaments » et qu'ils ne posent pas particulièrement de questions lors de la dispensation du médicament.

1 patiente n'était pas en mesure de répondre à cette question car c'est son mari qui cherche ses médicaments à la pharmacie.

A la question 3, « *Vous a-t-on donné certains conseils ? Si oui, lesquels ?* », 2 patients ont répondu que le pharmacien leur avait donné des conseils. Le premier patient (qui explique que son pharmacien est très impliqué dans sa prise en charge) débutait son traitement par Afinitor®. Il a plutôt évoqué les conseils donnés par ce dernier lorsqu'il a présenté une stomatite (prise en charge des aphtes, puis réorientation médicale). Le deuxième patient a eu des conseils par rapport au SMP qu'il rencontre sous Sutent®. 7 patients ont répondu qu'il ne leur avait pas été donné de conseils.

Parmi eux :

- 3 patients prennent leur médicament depuis plusieurs cycles et se disent habitués à leur traitement.
- 1 patient rapporte un contexte particulier expliquant que le traitement du patient n'a pas beaucoup été évoqué (discussion autour du départ à la retraite du pharmacien).

1 patiente n'était pas en mesure de répondre à cette question car c'est son mari qui cherche ses médicaments à la pharmacie. Elle ne se souvient pas si celui-ci lui a parlé de conseils qui lui auraient été donnés à la pharmacie.

A la question 4, « *Votre pharmacien ou la personne qui a délivré votre ordonnance vous a-t-il (elle) parlé de la fiche d'information que nous leur avons remise ?* », la réponse était oui pour un patient seulement. 8 patients ont répondu que le pharmacien ne leur en avait pas

parlé mais 2 d'entre eux l'ont aperçu. 1 patient n'était pas en mesure de répondre à cette question car c'est son mari qui cherche ses médicaments à la pharmacie.

A la question 5, « *Leur avez-vous parlé de la fiche d'information que nous vous avons remise ?* », seuls 2 patients sur les 9 qui cherchent eux-mêmes leur traitement à la pharmacie ont répondu qu'ils en avaient parlé.

5.2. Consultation chez le médecin traitant

3 patients n'avaient pas eu l'occasion de se rendre chez leur médecin traitant depuis le premier entretien et 1 des médecins traitants n'a pas reçu la fiche d'information OMIT « professionnels de santé » (fax non reçu). Les questions 6, 7 et 8 ont donc uniquement été posées à 6 patients.

A la question 6, « *Votre médecin traitant s'est-il plus attardé sur votre traitement anticancéreux que d'habitude ?* », les 6 patients ont répondu que leur médecin leur parlait de leur maladie mais très peu de leur traitement anticancéreux qu'ils ne connaissent pas.

A la question 7 : « *Votre médecin traitant vous a-t-il parlé de la fiche d'information qui leur a été remise sur votre médicament ?* », un seul patient a répondu que son médecin traitant lui en avait parlé.

A la question 8, « *Votre médecin traitant vous a-t-il donné certaines informations sur votre traitement ? Si oui, lesquelles ?* », 5 patients ont répondu qu'ils n'avaient pas eu d'informations par rapport à leur traitement et 1 patient explique que son médecin traitant lui a remis une photocopie de la fiche d'information OMIT qui lui avait été envoyée.

5.3. Opinion des patients sur le premier entretien réalisé

A la question 9, « *Comment avez-vous perçu le premier entretien que nous avons eu ?* » :

- 1 patient a d'abord été étonné d'être choisi « lui » parmi d'autres malades.
- 6 patients n'ont pas été étonnés d'être sollicités et 3 d'entre eux trouvent ça normal si cela peut contribuer à améliorer la prise en charge d'autres patients.
- 1 patient n'avait pas d'avis sur la question.
- 1 patient a apprécié cet entretien.

- 1 patient et son épouse ont trouvé cet entretien très appréciable, se sentant plus à l'aise pour discuter et poser des questions qu'avec le médecin qui est « dans son monde » (sic).

Aux questions 10, 11, 12 : « *Pensez-vous que cet entretien soit utile ?* », « *Si oui à quel moment faudrait-il le faire ?* » et « *Faudrait-il le refaire ?* », 3 patients ne savaient pas si cet entretien était utile et 7 patients pensaient qu'il pouvait l'être. Parmi ces derniers, 3 patients l'ont trouvé utile à titre personnel :

- 1 patient et son épouse se sentaient plus à l'aise pour parler et poser des questions qu'avec le médecin (cf. réponse précédente).
- 2 patients et leurs épouses ont apprécié le fait de pouvoir parler et d'avoir certains conseils.

Les 4 autres patients ne l'ont pas trouvé particulièrement utile pour eux-mêmes, se considérant déjà au point sur leur traitement ou considérant que leur médecin référent leur avait déjà apporté les informations essentielles.

Néanmoins :

- 1 patient pense que cela peut être utile pour l'étudiant réalisant l'entretien (dans sa formation professionnelle).
- 1 patient pense que cet entretien peut être utile pour rassurer les patients qui débutent un traitement, pour les patients qui vont dans des pharmacies importantes où ils ne sont pas toujours servis par la même personne et pour les patients qui ont des difficultés à comprendre ou qui se renseignent sur internet. Cet entretien est aussi important pour le côté humain car il permet de ne pas se sentir comme « un simple numéro ».
- 2 patients pensent que cet entretien peut être utile lors de l'initiation d'un traitement.

Tous les patients qui trouvaient cet entretien utile pensaient qu'il fallait le faire lors de l'initiation du traitement. Pour 3 patients, cet entretien pouvait également être refait à la demande du patient pour répondre à une question par exemple.

5.4. Opinion des patients sur le rôle des pharmaciens dans leur prise en charge

A la question 13 : « *Pensez-vous que les pharmaciens de l'ICO-Paul Papin ont un rôle à jouer dans votre prise en charge?* », seulement 2 patients étaient au courant de l'existence d'une pharmacie à l'ICO-Paul Papin et 1 patient s'en doutait sans en être sûr. Aucun des patients ne savait quel rôle pouvait jouer les pharmaciens de l'ICO-Paul Papin dans leur prise en charge. Un patient aurait aimé chercher directement son traitement à la pharmacie de l'ICO-Paul Papin si cela avait été possible.

A la question 14, « *Pensez-vous que votre pharmacien de ville a un rôle à jouer dans votre prise en charge?* » :

- 3 patients ne savent pas si leur pharmacien a un rôle à jouer dans leur prise en charge.
- 2 patients pensent que leur pharmacien n'a pas de rôle direct à jouer dans leur prise en charge.
- 5 patients pensent que leur pharmacien a un rôle à jouer dans leur prise en charge, au niveau de la disponibilité pour le patient, des conseils, des renseignements sur les médicaments,... Un patient parle notamment de rôle complémentaire entre le médecin et le pharmacien qui doivent être « performants et professionnels pour contribuer à sa bonne prise en charge ».

A la question 19, « *Qu'aimeriez-vous que votre pharmacien vous apporte concernant votre traitement?* », 3 patients ne savaient pas ce que le pharmacien pouvait leur apporter et 2 patients ne voyaient pas ce que le pharmacien pouvait leur apporter de plus puisqu'ils étaient déjà satisfaits de leur prise en charge. Les 4 autres patients voulaient que leur pharmacien leur apporte :

- De la disponibilité (1 patient)
- Des conseils par rapport à leur traitement (2 patients)
- Son professionnalisme, ses connaissances par rapport au traitement, qu'il attire l'attention sur certains points, qu'il vérifie que le traitement est correctement pris et qu'il soit souriant (1 patient).

5.5. Les patients et leur traitement

A la question 15, « *Pensez-vous être bien informé sur votre traitement?* » :

- 6 patients pensent être bien informés.
- 3 patients pensent être suffisamment informés mais confient avoir lu certains effets indésirables inquiétants sur internet dont leur médecin ou leur pharmacien ne leur auraient pas parlé (toxicité cardiaque et embolie pulmonaire par exemple).

Cette réponse n'a pas été obtenue pour un patient.

A la question 16 : « *Qu'est-ce que vous attendez du médicament que vous prenez actuellement pour votre cancer?* »

- 4 patients attendent que la taille de la tumeur et/ou des métastases diminue avec le médicament.
- 1 patient attend que la taille de la tumeur diminue avec le médicament ou au moins qu'elle n'évolue pas.
- 1 attend que le médicament diminue la taille de la tumeur et qu'il la supprime.
- 1 patient attend que le médicament bloque le développement de la tumeur, mais si celle-ci diminue cela serait encore mieux.
- 1 patient attend que le médicament stabilise les lésions, mais il aimerait idéalement qu'il puisse le guérir (même si son médecin référent a été clair sur le but du traitement).
- 2 patients ne savent pas si le médicament peut les guérir.

A la question 17, « *Parmi tous vos médicaments, savez-vous identifier ceux qui sont pour votre cancer?* », les 8 patients qui prennent d'autres médicaments que leur traitement anticancéreux savent à quoi sert chacun de leurs médicaments et savent identifier leur traitement anticancéreux parmi tous leurs médicaments. 5 patients savent citer le nom de tous leurs médicaments et 3 patients savent les indications mais ne connaissent pas toujours le nom de leurs médicaments (« mes médicaments pour le cœur »). A noter qu'un des patients est sous diltiazem (Monotildiem®), traitement antihypertenseur qui augmente potentiellement la toxicité de son traitement anticancéreux.

Nombre de médicaments (M) par patient (autres que les médicaments relatifs au traitement anticancéreux)

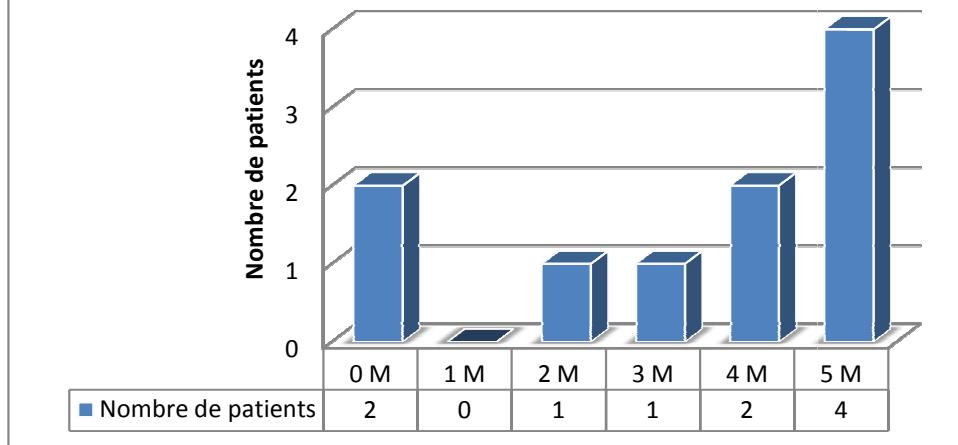


Figure 38 : Nombre de médicaments par patient autres que les médicaments relatifs au traitement anticancéreux

A la question 18, « Aimeriez-vous qu'à chaque nouvelle ordonnance, celle-ci soit faxée directement par l'ICO-Paul Papin à votre pharmacien pour qu'il commande votre médicament et que vous puissiez directement l'avoir quand vous passez à la pharmacie? »

- 4 patients ont répondu que cela ne les dérangeait absolument pas de devoir repasser à la pharmacie chercher leur traitement (mais si un protocole était mis en place, ils n'y sont pas opposés).
- 3 patients ont répondu oui à cette question. Parmi eux, 2 patients commandent déjà leur médicament à l'avance, soit en prévenant leur pharmacie par téléphone soit, par l'intermédiaire de la secrétaire de leur médecin référent.
- 2 patients ont répondu qu'ils ne savaient pas. Pour la première patiente, celle-ci ne cherche pas elle-même ses médicaments à l'officine. Pour l'autre patient, celui-ci espère ne pas avoir à reprendre ce médicament après la fin de son cycle (il n'a pas réalisé qu'il s'agira probablement d'un traitement chronique).

5.6. Autres remarques

2 patients ont évoqué le coût de leur traitement anticancéreux et de leur prise en charge globale. Un patient aimerait que pour les personnes qui disposent d'une mutuelle, celle-ci prennent en charge une partie de leur traitement. Un autre patient aimerait savoir combien

il coûte exactement à la sécurité sociale par an (consultations médicales, examens d'imagerie, médicaments,...).

6. Analyse des questionnaires de satisfaction des pharmaciens d'officine sollicités

Suite à l'envoi des questionnaires de satisfaction aux pharmaciens d'officine, 2 réponses spontanées ont été obtenues. Une lettre de relance a été envoyée 1 mois plus tard aux non-répondants, accompagnée à nouveau du questionnaire. Suite à cette relance, 4 réponses ont été obtenues. Parmi elles :

- un pharmacien expliquait que sa pharmacie avait été vendue et ne nous a pas retourné le questionnaire.
- une pharmacie n'a pas reçu la fiche d'information OMIT que nous lui avions envoyée. L'accusé réception du fax indiquait pourtant que celui-ci avait été reçu. L'ordonnance qui a été envoyée en même temps a été reçue. La fiche a été renvoyée par la suite.

Enfin, une troisième relance téléphonique a été effectuée 15 jours plus tard. Au final, 7 réponses ont été obtenues (5 par courrier et 2 par fax).

6.1. Quotidien des pharmaciens d'officine avec les traitements anticancéreux

Question 1 : « *Quels sont les médicaments anticancéreux oraux que vous dispensez dans votre quotidien?* ».

Une liste de 10 médicaments anticancéreux avait été proposée. Le pharmacien pouvait également préciser quels autres traitements anticancéreux oraux il délivrait (ligne prévue pour renseigner d'autres médicaments). Seulement 1 pharmacien a complété cette liste. Les traitements anticancéreux les plus courants en officine (Novatrex®, Xeloda®, Arimidex®, Femara®,...) n'avaient pas été mentionnés dans cette liste. La réponse à cette question est donc très certainement incomplète.

Tableau 13 : Traitements anticancéreux oraux dispensés par les pharmaciens d'officine

Anticancéreux oraux	Pharmacies concernées
Afinitor® (évérolimus)	3
Glivec® (imatinib)	1
Iressa® (géfitinib)	0
Nexavar® (sorafénib)	1
Sprycel® (dasatinib)	0
Sutent® (sunitinib)	5
Tarceva® (erlotinib)	1
Tasigna® (nilotinib)	1
Tyverb® (lapatinib)	1
Zytiga® (abiratérone)	1
Autres*	1

* Hydrea®, Xeloda®, Novatrex®, Vercyte® ont été cités par un pharmacien.

Question 2 : « *Combien de patients traités par anticancéreux oraux avez-vous (par jour, par semaine, par mois) ?* »

Le nombre d'anticancéreux oraux délivré par jour et par semaine n'a pas été indiqué. Les pharmaciens délivrent en moyenne 3 anticancéreux par mois (2,66).

Question 3 : « *Qui vient chercher les traitements anticancéreux à l'officine : le/la patient(e), le/la conjoint(e), les enfants, le/la voisin(e), autre ?* »

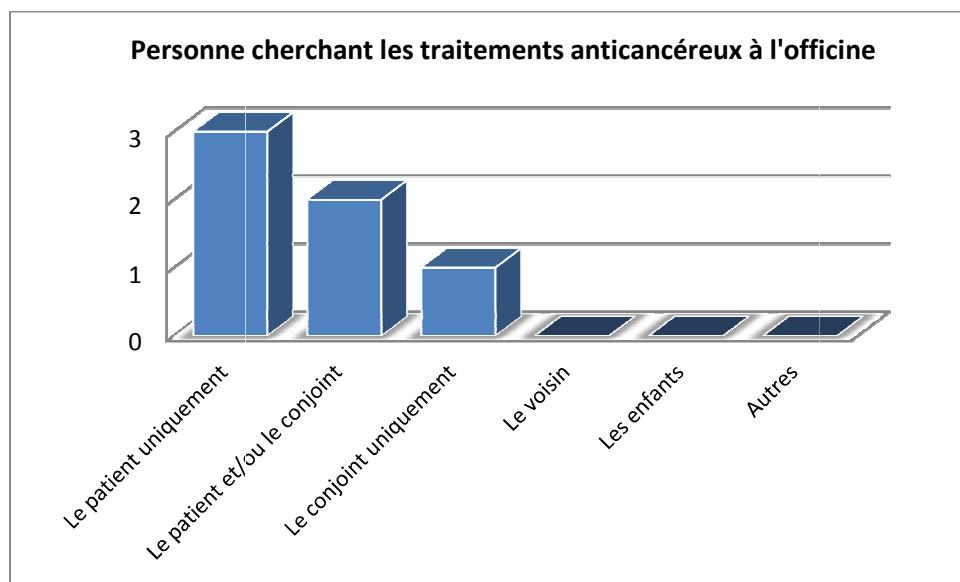


Figure 39 : Personne cherchant les traitements anticancéreux à l'officine

6.2. La fiche d'information OMIT

Question 4 : « *Quelle fiche d'information OMIT avez-vous reçue?* »

Un pharmacien indique qu'il n'a pas reçu de fiche d'information (fax pourtant reçu) et un autre pharmacien indique qu'il ne l'a pas eu en mains propres. Parmi les 4 autres pharmaciens ayant répondu à cette question, 2 ont reçu la fiche Afinitor® et 2 ont reçu la fiche Sutent®.

Question 5 : « *Une partie a t-elle plus particulièrement retenu votre attention? Si oui, laquelle ?* »

Tableau 14 : Réponse à la question 5

	Oui	Non	Non renseigné
Réponse des pharmaciens	1	3	2

Le pharmacien qui a répondu oui à cette question indique que ce sont les interactions médicamenteuses qui ont retenu son attention.

Question 6 : « *Qu'est-ce qui vous a attiré l'œil : mots en gras, pictogrammes, autres (précisez) ?* »

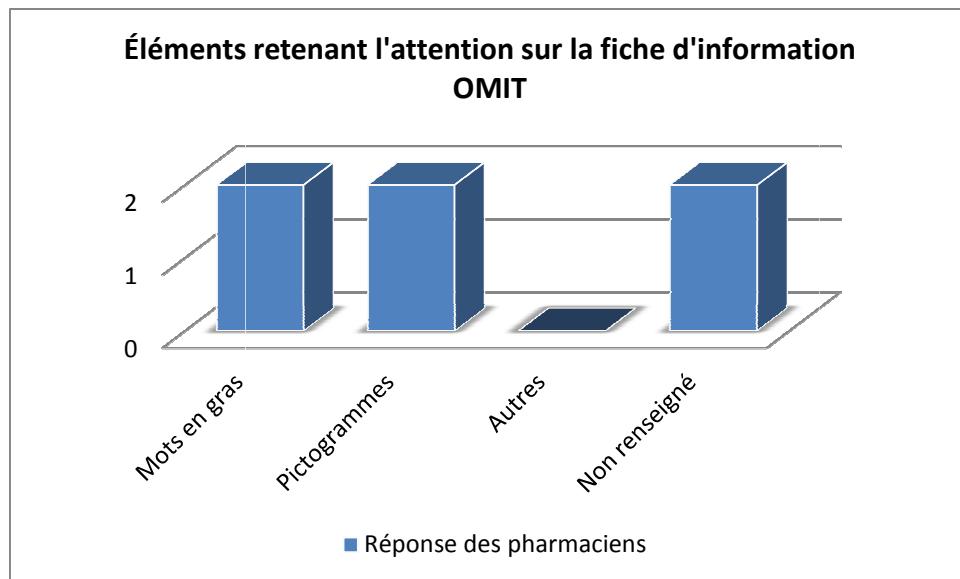


Figure 40 : Ce qui retient l'attention sur la fiche d'information OMIT

Question 7 : « Avez-vous discuté de cette fiche d'information OMIT? »

Tableau 15 : Réponse à la question 7

	Oui	Non	Non renseigné
Avec votre équipe	2	3	1
Avec le patient	3	2	1

Question 8 : « Vous a t-elle aidé dans la dispensation du médicament? »

Tableau 16 : Réponse à la question 8

	Oui	Non	Non renseigné
Réponses des pharmaciens	4	1	1

Question 9 : « Trouvez-vous qu'il manque des informations pour vous aider dans la dispensation du médicament? Si oui, lesquelles? »

Tableau 17 : Réponse à la question 9

	Oui	Non	Non renseigné
Réponses des pharmaciens	1	4	1

Le pharmacien qui a répondu oui à cette question trouvait qu'il manquait les effets secondaires les plus fréquents et le moment de prise par rapport au repas.

Question 10 : « Aimeriez-vous qu'une fiche d'information OMIT vous soit envoyée à chaque fois qu'un de vos patients débute un traitement anticancéreux par voie orale? »

Tableau 18 : Réponse à la question 10

	Oui	Non
Réponse des pharmaciens	5	1*

* Car utilise déjà ces fiches.

Question 11 : « Savez-vous où l'on peut retrouver cette fiche d'information OMIT? »

Tableau 19 : Réponse à la question 11

	Oui	Non
Réponse des pharmaciens	2	4

Question 12 (posée aux pharmaciens qui ont reçu l'ordonnance de leur patient par fax) : « Avez-vous commandé le produit dès réception du fax de l'ordonnance? Si non, pourquoi ? »

Tableau 20 : Réponse à la question 12

	Oui	Non
Réponse des pharmaciens	5	1

Parmi les 5 pharmaciens qui ont répondu oui à cette question, pour 2 d'entre eux, l'ordonnance ne leur avait pas été faxée. Le pharmacien qui a répondu non à cette question explique que le produit avait déjà été commandé car le patient connaissait le traitement.

6.3. Ressenti des pharmaciens d'officine vis-à-vis de la dispensation des traitements anticancéreux

Question 13 : « Êtes-vous à l'aise lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux? »

Tableau 21 : Réponse à la question 13

	Oui	Non
Réponse des pharmaciens	5	1

Question 14 : « Êtes-vous demandeur d'informations concernant les traitements anticancéreux? »

Tableau 22 : Réponse à la question 14

	Oui	Non	Non renseigné
Réponse des pharmaciens	5	0	1

Question 15 : « Cherchez-vous à trouver des informations sur les traitements anticancéreux? »

Tableau 23 : Réponse à la question 15

	Oui	Non	Non renseigné
Réponses des pharmaciens	4	1	1

Question 16 : « Où trouvez-vous des informations sur les anticancéreux oraux? »

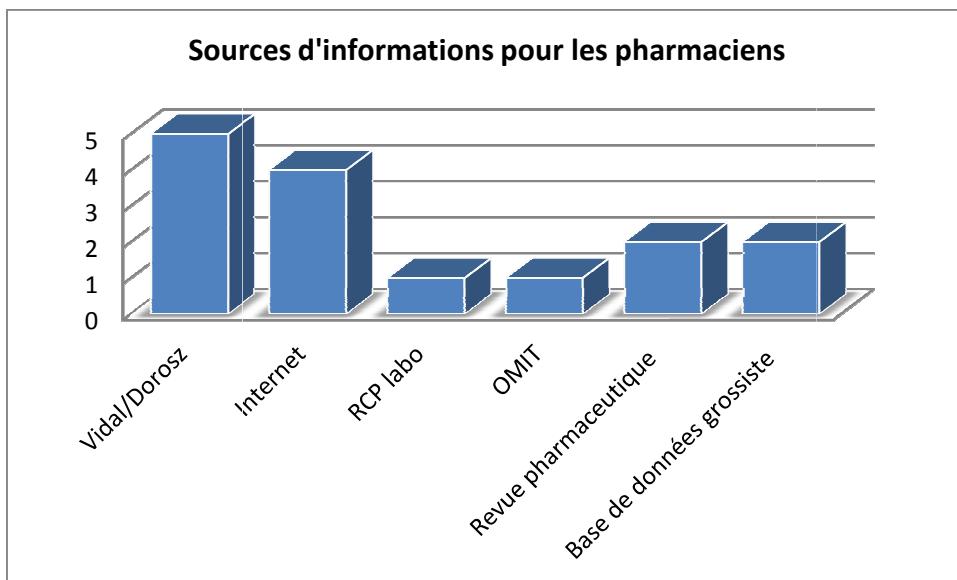


Figure 41 : Sources d'informations sur les traitements anticancéreux pour les pharmaciens d'officine

Question 17 : « Connaissez-vous le site de l' OMIT (<http://www.omit-ouest.org>) ? »

Tableau 24 : Réponse à la question 17

	Oui	Non
Réponse des pharmaciens	2	4

6.4. Satisfaction des pharmaciens d'officine vis-à-vis de cette démarche de création d'un lien ville-hôpital

Question 18 : « Avez-vous apprécié que l'on vous envoie cette fiche d'information OMIT sur le médicament de votre patient? »

Tableau 25 : Réponse à la question 18

	Oui	Non	Non renseigné
Réponse des pharmaciens	5	0	1*

* Pharmacie qui n'a pas reçu la fiche d'information OMIT

Question 19 : « Aimeriez-vous que l'on vous communique plus souvent des informations relatives aux traitements anticancéreux? »

Tableau 26 : Réponse à la question 19

	Oui	Non	Non renseigné
Réponse des pharmaciens	5	0	1

Question 20 : « Avez-vous d'autres remarques à nous communiquer? Si oui, lesquelles ? »

Tableau 27 : Réponse à la question 20

	Oui	Non	Non renseigné
Réponse des pharmaciens	0	4*	2

* Un pharmacien avait accompagné le questionnaire complété d'un post-it de remerciement, pour ce travail sur le lien ville-hôpital.

Question 21 : « Si un numéro de fax et/ou un numéro de téléphone de la pharmacie de l'ICO-Paul Papin figurai(en)t sur ces fiches d'information OMIT, pensez-vous que vous utiliseriez ces liens pour poser vos questions? »

Tableau 28 : Réponse à la question 21

	Oui	Non
Réponse des pharmaciens	5	1

Question 22 : « Par quel moyen aimeriez-vous communiquer avec la pharmacie de l'ICO-Paul Papin ? »

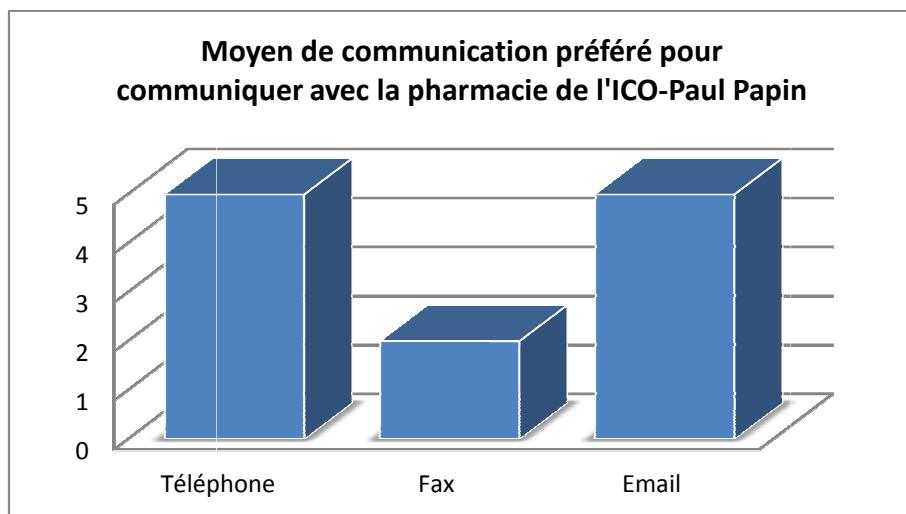


Figure 42 : Moyen de communication préféré avec la pharmacie de l'ICO-Paul Papin

Un pharmacien indique qu'il préférerait communiquer avec la pharmacie de l'ICO-Paul Papin par téléphone puis, par fax. Un pharmacien indique qu'il préférerait communiquer avec la pharmacie de l'ICO-Paul Papin par email puis, par téléphone en cas d'urgence.

IV. Discussion

1. Limites de l'étude

1.1. Petite taille de l'échantillon

La petite taille de l'échantillon constitue la principale limite de cette étude. Seuls 10 patients sur les 23 patients inclutables (et 31 traités par voie orale) ont pu être rencontrés. La contrainte de temps et la méthode de planification des entretiens expliquent en partie cela :

- Les contraintes de temps

Ce travail qui a débuté en mars 2012, a d'abord nécessité plusieurs mois de recherches bibliographiques pour comprendre la problématique du cancer du rein et ses traitements. Une période de présentation auprès du personnel de l'ICO-Paul Papin (infirmières, médecins,...), notamment lors de réunions de projet « éducation thérapeutique » a ensuite eu lieu entre les mois de mai et de juin 2012. Les congés d'été n'ont pas facilité le démarrage de l'étude qui n'a pu réellement commencer que le 28 août 2012. Les premiers entretiens patients ont dû s'arrêter au 25 octobre 2012, date limite pour avoir le temps de réaliser les deuxièmes entretiens patients, recueillir l'avis des pharmaciens d'officine et analyser les données obtenues avant le 1^{er} décembre 2012. Par ailleurs, les premiers entretiens étaient menés au terme de la consultation de l'oncologue et pouvaient durer plus longtemps que le temps d'une consultation. Lorsque deux patients étaient vus à la suite par le, ou les oncologues, un seul des deux patients pouvait être rencontré. Une période plus longue d'inclusion aurait permis d'augmenter le nombre de patients dans cette étude.

- La méthode de planification des entretiens

Seulement 2 patients ont été contactés directement par les secrétaires des médecins pour les informer de cet entretien et un seul a pu être joint. Les autres patients n'étaient pas prévenus de cet entretien avant leur arrivée à l'ICO-Paul Papin. Il aurait fallu prévoir une réunion de concertation avec les trois oncologues avant le début de l'étude pour définir avec eux comment les patients seraient prévenus et leur demander s'ils pouvaient informer leurs secrétaires de cette étude. Ainsi, il aurait été plus facile de les solliciter et d'être prévenu lorsqu'un rendez-vous était décalé. Il aurait également pu leur être demandé leur accord

pour prévenir directement les patients si leurs secrétaires n'étaient pas en mesure de le faire.

D'autre part, le faible nombre de patients sollicités est expliqué par un nombre réduit de patients incluables dans l'étude.

1.2. Conditions de réalisation des entretiens patients

La nécessité d'une salle de consultation pour la réalisation des entretiens n'a pas toujours facilité leur déroulement. Lorsqu'il n'y avait pas de salle disponible, les patients étaient vus en salle de rétrocession à la pharmacie au premier étage de l'ICO-Paul Papin. Le temps passé à se rendre jusqu'à cette salle, l'effort demandé pour certains patients âgés et les interruptions liées au téléphone et au passage du personnel de la pharmacie entraînaient indirectement le déroulement de l'entretien (souvent écourté). A noter également la gêne occasionnée pour les rétrocessions normalement faites dans cette salle.

Les premiers entretiens patients devaient être réalisés à la suite de la consultation avec l'oncologue pour obtenir les ordonnances des patients. Or, certains patients n'étaient pas disponibles, ayant par exemple un examen d'imagerie médicale programmé.

Le temps dédié à ces entretiens nécessite une grande disponibilité de l'intervenant qui dépend à la fois de l'oncologue et du patient pour organiser ses entretiens.

1.3. Élaboration, réalisation et analyse des entretiens

L'exploitation des résultats du premier entretien n'a pas été évidente (certaines données manquaient chez plusieurs patients) et a montré que la « check-list » servant de ligne de conduite durant l'entretien n'était pas suffisante. Les habitudes de vie (fumeur, non fumeur notamment) et le recours à l'automédication, aux compléments alimentaires et/ou aux plantes pour se soigner auraient dû être systématiquement demandé. L'élaboration d'un guide d'entretien aurait pu faciliter son déroulement.

Le deuxième entretien basé sur un questionnaire a permis d'obtenir des réponses comparables entre les différents patients. En revanche, la plupart des questions posées étaient des questions fermées, plus facilement exploitables, mais qui limitaient la discussion et le contenu des réponses. Il aurait par exemple mieux fallu demander au patient quels conseils le pharmacien lui avait donnés plutôt que de lui demander s'il lui en avait donné.

D'autres questions se sont avérées mal formulées et donc mal comprises par les patients. Lorsqu'il était demandé aux patients s'il fallait refaire cet entretien, certains d'entre eux pensaient que la question leur était posée personnellement. Or, l'objectif de cette question était de savoir si cet entretien devait être fait à plusieurs moments de la prise en charge (à l'initiation du traitement, après deux cycles,...).

Le fait de ne pas enregistrer les entretiens a entraîné une perte d'informations. D'autre part, l'analyse des deux entretiens a été réalisée en même temps. Faire l'analyse du premier entretien avant le deuxième aurait pu permettre d'obtenir certaines informations manquantes.

2. Interprétation des résultats

2.1. Le patient et son traitement

Les patients interrogés dans cette étude étaient bien informés sur les principaux effets indésirables de leur traitement. Cependant, de ce fait là, certains patients avaient tendance à minimiser leurs effets indésirables, en considérant leur apparition normale. Face à la survenue d'effets indésirables, certains patients n'osent pas non plus contacter l'ICO-Paul Papin et avertir leur médecin référent par peur de déranger. La conduite à tenir en cas d'apparition de ces effets est un point important sur lequel le pharmacien a un rôle à jouer et sur lequel il doit insister auprès du patient lors de l'initiation du traitement.

Des entretiens pharmaceutiques pourraient être intéressants à mettre en place à l'ICO-Paul Papin pour les patients débutant un traitement anticancéreux par voie orale afin de s'assurer que les éléments importants du traitement ont été compris. Ils pourraient également être réalisés pour certains patients, adressés à la demande du médecin référent. Enfin, ils pourraient être faits à la demande de certains patients ou de leurs conjoints.

L'âge ou encore les difficultés de compréhension d'un patient peuvent parfois rendre difficile l'entretien, d'où l'importance d'établir un diagnostic éducatif⁴ et de faire un débriefing auparavant pour voir quel apport est possible pour certains patients.

⁴ Le diagnostic éducatif est la première étape d'un programme d'éducation thérapeutique. Il consiste à définir les besoins d'un patient au travers d'un entretien. Pour cela, il faut se poser 4 questions : Qui est-il ? Que sait-il ? Que fait-il ? Quels sont ses projets ?

2.2. Les pharmaciens d'officine et les traitements anticancéreux oraux

Les points qui sont abordés dans cette partie doivent tenir compte du fait que seulement 6 questionnaires sur les 10 adressés ont été retournés et qu'ils ne sont donc pas forcément représentatifs de la majorité des pharmaciens d'officine.

L'information concernant le nombre moyen de traitements anticancéreux oraux dispensés par les pharmaciens d'officine n'a pas pu être réellement obtenue compte tenu de la manière dont la question avait été posée (la liste ne présentant que des thérapies ciblées hormis l'abiratérone (Zytiga®), récemment sortie de la réserve hospitalière). En revanche, le nombre moyen de thérapies ciblées dispensées par les pharmaciens répondants étaient de trois par mois seulement. Ce faible nombre explique que les pharmaciens d'officine soient si peu formés à la dispensation des traitements anticancéreux oraux ainsi que leur possible méconnaissance vis-à-vis d'un nouveau médicament anticancéreux. Néanmoins, les pharmaciens répondants s'estiment pour la grande majorité à l'aise lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux. Il peut facilement être supposé que les pharmaciens d'officine s'informent sur les traitements anticancéreux qu'ils dispensent tous les mois. De plus, tous les patients interrogés avaient une pharmacie habituelle, ce qui contribue à créer une relation de confiance entre le pharmacien et le patient.

La majorité des pharmaciens répondants (5/6) ont à faire soit au patient seul, ou au patient accompagné de son conjoint lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux. Le seul pharmacien qui ne voit pas directement le patient a conscience que celui puisse être problématique (par exemple, mauvaise utilisation des bains de bouche par la patiente au départ). Le pharmacien et son équipe se sont interrogés sur la possibilité d'une livraison à domicile, mais la patiente n'en voit pas l'intérêt. Comment les pharmaciens d'officine peuvent-ils s'assurer de la bonne compréhension du patient dans ce cas-là ?

2.3. Le lien pharmacie d'officine-hôpital

2.3.1. Les ordonnances faxées

Les pharmaciens ne détiennent pas dans leurs stocks ces traitements anticancéreux au coût élevé, en raison d'un possible changement de stratégie thérapeutique à tout moment (les pharmaciens n'ayant pas accès au dossier médical du patient). Lorsque l'ordonnance était faxée au pharmacien, le médicament était systématiquement commandé. Ce constat

répond à une idée préconçue selon laquelle les pharmaciens d'officine seraient réticents à commander à l'avance les traitements anticancéreux compte tenu de leur prix.

2.3.2. Les fiches d'information OMIT

La majorité des pharmaciens répondants (4/6) ne savait pas où retrouver la fiche d'information OMIT qu'ils avaient reçu et ne connaissait pas le site de l'OMIT. Tous les pharmaciens répondants qui n'utilisent pas ces fiches aimeraient les recevoir à chaque initiation de traitement anticancéreux. Ce dernier point rejoint le fait que les pharmaciens d'officine sont demandeurs d'informations par rapport aux traitements anticancéreux. Les fiches d'information OMIT étaient jugées complètes par les pharmaciens répondants et les ont aidés dans la dispensation du traitement anticancéreux. Seul un pharmacien aurait aussi souhaité avoir des informations sur le moment de prise par rapport au repas (information pourtant présente sur la fiche Sutent® qu'il a reçu : pas d'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité du sunitinib) et sur la chronobiologie (peu de données existent). En revanche, la plupart des pharmaciens répondants n'ont pas utilisé cette fiche pour parler du traitement avec leur patient. Sur les 6 pharmaciens répondants, 2 d'entre eux seulement ont parlé de cette fiche avec leur équipe. De leur côté, la majorité des patients rapporte que seul le pharmacien titulaire connaît leur traitement par rapport aux autres membres de l'équipe qui ne les interrogent pas sur la tolérance du médicament. Il pourrait être souhaitable que des recommandations sur la dispensation des traitements anticancéreux oraux soient mises en place à l'officine, par exemple, que les patients qui viennent chercher un traitement anticancéreux soient systématiquement orientés vers un pharmacien lors des premiers cycles.

Il a été constaté à quelques reprises lors des relances téléphoniques notamment, que certains des pharmaciens titulaires n'avaient pas eu la fiche d'information en mains propres ou l'avaient perdue (pour un d'entre eux). Se pose alors la question de l'intérêt de cette démarche.

3. Perspectives

3.1. Lien ville-hôpital : vers une meilleure communication avec les pharmaciens d'officine

3.1.1. Généralisation de l'envoi des fiches d'information OMIT aux pharmaciens d'officine

L'envoi aux pharmaciens d'officine de fiches d'information actuelles et validées sur les traitements anticancéreux de leurs patients s'inscrivait dans une volonté d'amélioration du lien ville-hôpital et répondait aux attentes du guide de bonnes pratiques des voies orales anticancéreuses du réseau OMIT Bretagne-Pays de la Loire. Même si quelques pharmaciens ne semblent pas avoir prêté une grande attention à l'envoi de ces fiches, cette démarche a été appréciée puisque tous les pharmaciens ayant répondu à cette enquête aimeraient que celle-ci soit réitérée.

Ces fiches ont seulement été envoyées à 10 officines. Est-il pensable de pouvoir généraliser cette démarche à tous les patients traités par une thérapie ciblée orale ? L'objectif en réalité est d'envoyer une fiche d'information à chaque initiation de traitement par voie orale. Pour se faire, il est indispensable d'obtenir auprès du patient le nom de sa pharmacie habituelle (s'il en a une). Ce renseignement pourrait être obtenu par la secrétaire « accueil consultation » et notifié dans le dossier informatique du patient, une zone dédiée à ce champ ayant été arrangée dans le logiciel « PRIMA patient V.6 ». L'envoi des fiches d'information aux pharmacies d'officine pourrait être une nouvelle mission des étudiants de pharmacie en 5^{ème} année hospitalo-universitaire (5HU). Dans ce cas-là, il faudrait que la pharmacie de l'ICO-Paul Papin puisse être informée à chaque nouvelle initiation de traitement anticancéreux dispensé en ville. Cependant, les étudiants de pharmacie 5HU n'étant là qu'à mi-temps, ces fiches ne pourraient pas toujours être envoyées. Les infirmières de l'ICO-Paul Papin pourraient également être sollicitées en l'absence des étudiants. L'envoi généralisé de ces fiches d'information par l'ICO-Paul Papin constituerait un premier pas vers l'amélioration de la communication avec les pharmaciens d'officine. Une note pourrait également préciser où retrouver ces fiches et les informer de l'existence de fiches d'information pour les patients. Les pharmaciens d'officine pourraient ainsi remettre à

leurs patients ces fiches, ce qui renforcerait leur rôle dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer.

3.1.2. Généralisation de l'envoi des ordonnances aux pharmaciens d'officine

La mise en place d'un système permettant de faxer les ordonnances aux pharmaciens des patients directement après la consultation avec l'oncologue paraît quant à elle plus compliquée à mettre en place. L'ICO-Paul Papin compte de nombreux patients et médecins ce qui représente un nombre important d'ordonnances à faxer. Qui se chargera de les faxer ? Comment les ordonnances seront-elles récupérées ? Actuellement, quelques patients s'adressent à la secrétaire de leur oncologue référent pour qu'elle faxe l'ordonnance à leur pharmacie. Cependant, une généralisation de cette pratique entraînerait incontestablement une surcharge de travail pour les secrétaires. Les infirmières présentes au niveau des salles de consultation et donc plus facilement en contact avec les patients, pourraient être sollicitées. Là encore, il conviendrait d'obtenir leur avis pour évaluer la faisabilité en pratique courante. De plus, les résultats obtenus lors du deuxième entretien patient, montrent que dans la majorité des cas, les patients habitent près de leur pharmacie et ne sont pas gênés par le fait de devoir commander leur traitement anticancéreux. Les patients plus éloignés de leur pharmacie ou qui veulent directement obtenir leur médicament se sont organisés et préviennent leur pharmacie par téléphone la veille. L'un des buts de l'envoi des ordonnances avant la sortie du patient de l'ICO-Paul Papin était que le temps passé avec le patient ne soit pas dédié à la recherche de la disponibilité du médicament auprès du grossiste, mais qu'il soit axé sur le patient et son traitement comme le rappelle le guide de bonnes pratiques des voies orales anticancéreuses :

Lors de l'initiation d'un traitement anticancéreux, le pharmacien d'officine doit informer le patient des modalités d'administration du médicament et de gestion des effets indésirables et doit s'assurer de l'inexistence d'interactions médicamenteuses ou le cas échéant, en informer le médecin traitant du patient.

Lors du renouvellement du traitement anticancéreux, le pharmacien d'officine doit vérifier la bonne observance thérapeutique, s'assurer de la tolérance du médicament, rechercher la présence d'interactions médicamenteuses et en informer le médecin traitant le cas échéant.

Or, lorsque le médicament est commandé à l'avance, au contraire, le risque est qu'il soit remis directement au patient sans prendre le temps de le questionner sur la tolérance de son traitement.

3.1.3. L'échange pharmaciens d'officine - pharmaciens de l'ICO-Paul Papin

Au-delà de l'envoi de fiches d'information sur les traitements anticancéreux qui se fait à sens unique, de l'ICO-Paul Papin vers les pharmacies d'officine, comment créer une réelle interaction entre la ville et l'hôpital? Le questionnaire soumis aux pharmaciens d'officine lors de cette étude avait notamment pour but de recueillir leur avis sur cette démarche d'amélioration du lien pharmacie d'officine/ICO-Paul Papin. Les quelques réponses obtenues montrent que les pharmaciens d'officine préféreraient échanger avec la pharmacie de l'ICO-Paul Papin par téléphone pour des urgences, mais par emails pour des questions non urgentes ou pour faire remonter certaines informations. La mise en place de cette interaction ville-hôpital par email nécessite une réactivité de la part des pharmaciens de l'ICO-Paul Papin, et donc une certaine disponibilité. Là encore, l'implication des étudiants 5HU pourrait être proposée. Il s'agirait pour ces derniers de réceptionner les emails des pharmaciens d'officine, de relever les questions ou remarques soumises et d'en rechercher les réponses. Puis, ils se chargerait de répondre aux pharmaciens d'officine après validation des réponses par un pharmacien de l'ICO-Paul Papin.

3.1.4. Implication des pharmaciens d'officine dans l'amélioration du lien ville-hôpital

Les pharmaciens sollicités dans cette étude ont été choisis parce qu'ils avaient dans leur clientèle des patients atteints d'un cancer du rein traité par voie orale. Ils étaient donc concernés par la problématique de prise en charge en ambulatoire des patients atteints d'un cancer. Sur les 10 pharmaciens contactés, 6 ont répondu au questionnaire qui leur avait été envoyés et 1 n'y a pas répondu parce qu'il prenait sa retraite. Sur les 3 non-répondants, un pharmacien a revu le patient le 26 novembre seulement et n'a peut-être pas eu le temps de répondre au questionnaire qui lui avait été envoyé quelques semaines plus tôt (patient vu lors du premier entretien quelques jours après le début d'un cycle). Les pharmaciens n'ayant pas répondu ne l'ont-ils pas fait par manque de temps ? Par manque d'intérêt ?

Pour qu'elle soit efficace, la mise en place d'une coordination ville-hôpital nécessite un investissement égal de la part de chacun des acteurs. Il a été demandé aux pharmaciens d'officine sollicités s'ils pensaient qu'ils utiliseraient un lien (téléphone ou fax) pour contacter l'ICO-Paul Papin. La réponse était oui pour la majorité d'entre eux. Il aurait également fallu leur demander s'ils souhaitaient s'investir dans un tel projet. La mobilisation des pharmaciens d'officine paraît être un point essentiel pour contribuer à la réussite de ce projet. Un sondage auprès de l'ensemble des pharmaciens du département du Maine et Loire pourrait être intéressant à réaliser afin de savoir qui parmi eux souhaiteraient s'investir dans un projet commun avec l'ICO-Paul Papin. La présence de « pharmaciens d'officine référents » et la mise en place de réunions pluridisciplinaire permettraient d'adapter les projets à la faisabilité en officine et de relayer certaines informations à la profession.

3.2. Implication des pharmaciens de l'ICO-Paul Papin auprès des patients atteints de cancer

Seulement 2 des 10 patients interrogés étaient au courant de l'existence d'une pharmacie à l'ICO-Paul Papin. Ce constat s'explique facilement du fait que les patients ne soient pas en contact avec les pharmaciens de l'ICO-Paul Papin, hormis s'ils ont des médicaments rétrocédés.

Leur rôle auprès des patients sera renforcé dans les années à venir avec la mise en place de l'ETP qui est sous la coordination du pharmacien chef de service. Les pharmaciens pourront être impliqués à chaque étape de l'ETP : diagnostic éducatif, négociation d'objectifs, intervention éducative (lors d'ateliers relatifs au traitement : « gestion des effets secondaires », « connaissance de la maladie », « traitement au quotidien »,...) et évaluation des résultats (en tant qu'observants, lorsque la séance éducative sera réalisée par un autre acteur de santé).

CONCLUSION

Les thérapies ciblées qui connaissent actuellement un large succès dans le traitement du CCR avancé et/ou métastatique ont d'abord suscité de réels espoirs pour les patients. Néanmoins, si elles permettent de prolonger la durée de vie des patients, ces traitements n'offrent que dans quelques rares cas une rémission complète de la maladie. L'émergence de mécanismes de résistance, le profil de tolérance particulier et les coûts élevés de ces thérapeutiques rendent indispensable l'identification de marqueurs biologiques prédictifs de réponse aux traitements et ce, pour optimiser l'utilisation de ces nouvelles thérapeutiques. La recherche doit encore progresser pour permettre une meilleure compréhension des mécanismes complexes mis en jeu dans le développement des tumeurs et dans leur survie. La caractérisation précise de la tumeur et de son environnement devrait permettre d'affiner la stratégie thérapeutique dans les années à venir, en améliorant la sélection des patients pour un traitement. Le développement de nouvelles thérapies ciblées, l'élaboration de nouveaux schémas d'administration ou encore l'usage des thérapies ciblées combinées sont autant de perspectives de progrès pour les années à venir.

Les thérapies ciblées par voie orale qui offrent une réponse à l'engorgement des hôpitaux et améliorent le quotidien des patients, nécessitent cependant une vigilance accrue de la part des patients et des professionnels de santé qui les entourent. L'exemple du cancer du rein, peu fréquent et donc peu connu des acteurs de santé, montre l'importance de la coordination des soins entre la ville et l'hôpital pour permettre une prise en charge optimale des patients. Celle-ci faisait déjà partie des directives gouvernementales du Plan Cancer 2003-2007. Cette étude réalisée à l'ICO-Paul Papin avait pour objectif de répondre à deux questions :

- La création d'un lien avec les pharmaciens d'officine est-elle faisable ?
- Comment ce lien peut-il s'organiser ?

A travers ce travail, il a été montré que la création d'un lien entre les pharmaciens d'officine et l'ICO-Paul Papin était tout à fait envisageable, même si elle demande du temps et de l'énergie. Bien entendu, elle ne pourra se faire que progressivement. Différentes pistes de réflexion ont été évoquées pour permettre d'organiser ce lien entre les pharmaciens

d'officine et l'ICO-Paul Papin. L'envoi généralisé des fiches d'information OMIT semble pouvoir se mettre en place assez facilement. En revanche, l'échange entre pharmaciens d'officine et pharmaciens de l'ICO-Paul Papin nécessite encore une réflexion. L'implication de pharmaciens d'officine dans ce projet paraît indispensable. La mise en place d'un projet commun entre la ville et l'hôpital dans les années à venir devra nécessairement passer par un investissement égal de la part de chaque acteur de santé et conduire à une réorganisation des pratiques professionnelles qui ne doivent plus être vues de manière isolée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Article 38, loi n°2009-879: "**Loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires**" du: 21 juillet 2009, publiée au Journal Officiel de la République Française
- [2] HANAHAN DOUGLAS, WEINBERG A ROBERT (2000): **The Hallmarks of Cancer**, *Cell*, 100: 57-70.
- [3] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2003): **Plan cancer 2003 - 2007**, [en ligne] <http://www.plan-cancer.gouv.fr> (Consulté le: 13 novembre 2012).
- [4] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2009): **Plan cancer 2009 - 2013**, [en ligne] <http://www.plan-cancer.gouv.fr> (Consulté le: 13 novembre 2012).
- [5] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2011): **La situation du cancer en France en 2011**, [en ligne] <http://www.e-cancer.fr/> (Consulté le: 5 mars 2012).
- [6] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2010): **Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux**, [en ligne] <http://www.e-cancer.fr> (Consulté le: 10 mars 2012).
- [7] FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, ET AL. (2010): **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008**, *International Journal of Cancer*, vol.127 (12): 2893-2917.
- [8] LJUNGBERG B, CAMPBELL SC, CHO HY, ET AL. (2011): **The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma**, *European Urology*, vol.60 (4): 615-621.
- [9] NAVAI N, WOOD CG (2012): **Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma**, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol.30 (2): 220-224.
- [10] THEIS RP, DOLWICK GRIEB SM, BURR D, ET AL. (2008): **Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study**, *BMC Cancer*, vol.8 (387).
- [11] OLUSI SO (2002): **Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans**, *International Journal of Obesity*, vol.26 (9): 1159-1164.
- [12] GAGO-DOMINGUEZ M, CASTELAO JE, YUAN J, ET AL. (2002): **Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States)**, *Cancer causes control*, vol.13 (3): 287-293.
- [13] FINKLE WD, MCLAUGHLIN JK, RASGON SA, ET AL. (1993): **Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States**, *Cancer Causes and Control*, vol.4 (6): 555-558.
- [14] HIATT RA, TOLAN K, QUESENBERRY CP (1994): **Renal cell carcinoma and thiazide use: a historical, case-control study (California, USA)**, *Cancer Causes and Control*, vol.5 (4): 319-325.
- [15] FRYZEK JP, POULSEN AH, JOHNSEN SP, ET AL. (2005): **A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer**, *British journal of cancer*, vol.92 (7): 1302-1306.

- [16] NEUZILLET Y, TILLOU X, MATHIEU R, ET AL. (2011): **Renal Cell Carcinoma (RCC) in Patients with End-Stage Renal Disease Exhibits Many Favourable Clinical, Pathologic, and Outcome Features Compared With RCC in the General Population**, *European urology*, vol.60 (2): 366-373.
- [17] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2010): **Guide - Affection Longue Durée : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer du rein de l'adulte**, [en ligne] <http://www.has-sante.fr> (Consulté le: 11 avril 2012).
- [18] ANDRÉ M, HÉLÉNON O, DE FROMONT M, ET AL. (2002): **Tumeur du rein : données anatomo-cliniques et détection**, *Journal de Radiologie*, vol.83 (6): 773-783.
- [19] HÉLÉNON O, MERRAN S, CLAUDON M, ET AL. (2005): *Imagerie de l'appareil génito-urinaire: Imagerie des tumeurs malignes du rein*, Edité par Flammarion, Paris, France, vol.1, chap.23, 282-315.
- [20] CHARLES T, LINDER V, MATAU A, ET AL. (2010): **Cancer du rein**, [en ligne] <https://masson.fr/article/264567> (Consulté le: 19 mars 2012).
- [21] BENOÎT G (2000): **Le cancer du rein de l'adulte**, Edité par John Libbey Eurotext, Montrouge, France.
- [22] ZHANG J, LEFKOWITZ RA, BACH A (2007): **Imaging of Kidney Cancer**, *Radiologic Clinics of North America*, vol.45 (1): 119-147.
- [23] INFO-RADIOLOGIE.CH (2005-2012): **Cancer du rein et thrombose de la veine cave inférieure**, [en ligne] <http://www.info-radiologie.ch/cancer-rein-scanner.php> (Consulté le: 21 juillet 2012).
- [24] RIOUX-LECLERC N, FERGELOT P (2008): *Le Cancer du Rein: Quelles voies moléculaires pour quelle histologie ?*, édité par Springer, Paris, France, chap.2, 35-56.
- [25] COULANGE C, RAMBEAUD JJ (1997): **Cancer du rein de l'adulte. Chapitre 6 : Anatomie pathologique**, *Progrès en urologie*, vol.7: 775-793.
- [26] VIEILLEFOND A, TISSIER F, DOREL LE THEO M, ET AL. (2005): *Imagerie de l'appareil génito-urinaire: Épidémiologie et anatomie pathologique des tumeurs du rein*, édité par Flammarion, Paris, France, vol.1, chap.22, 275-281.
- [27] UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (2010): **TNM Classification des tumeurs malignes 7ème édition**, édité par Cassini, Paris, France.
- [28] A.R.T.U.R (2012): **A.R.T.U.R Association pour la Recherche sur les Tumeurs du Rein**, [en ligne] <http://www.arthur-rein.org/diagnostic> (Consulté le: 14 novembre 2012).
- [29] UNION FOR INTERNATIONAL CANCER OF CONTROL (2011): **TNM Changes between the 6th and 7th editions: List of corrections**, [en ligne] <http://www.uicc.org/node/7735> (Consulté le: 28 juillet 2012).
- [30] NEUZILLET Y, SOULIE M, DAVIN JL (2007): **Morbidité compétitive en cancérologie urologique**, *Progrès en urologie*, vol.17 (6): 1027-1031.
- [31] EDELNEA J, RIOUX-LECLERCQ N (2008): **Carcinomes à cellules rénales et facteurs pronostiques**, *Annales de pathologie*, vol.28 (5): 374-380.

- [32] PATARD JJ, BAUMERT H, CORRÉAS JM, ET AL. (2010): **Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer du rein**, *Progrès en urologie*, vol.20, supplément 4: S319-S339.
- [33] MÉJEAN A, CORREAS JM (2008): *Le Cancer du Rein: Quelle place pour les traitements mini-invasifs ?*, édité par Springer, Paris, France, chap.5, 85-96.
- [34] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2012): **CARMENA : Essai de phase 3 randomisé comparant un traitement anti-angiogénique (sunitinib) à une néphrectomie suivie d'un traitement antiangiogénique chez des patients ayant un cancer du rein métastatique d'emble**, [en ligne] <http://www.e-cancer.fr> (Consulté le: 4 septembre 2012).
- [35] POUESSEL D, CULINE S, PATARD JJ (2008): *Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie: Efficacité des antiangiogéniques dans le cancer du rein*, édité par Springer, Paris, France, chap.6, 105-122.
- [36] THURET R, MAURIN C, SUN M, ET AL. (2011): **Traitement du carcinome rénal métastatique**, *Progrès en urologie*, (21): 233-244.
- [37] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2011): **Avis de la commission de transparence Votrient**, [en ligne] <http://www.has-sante.fr> (Consulté le: 17 mars 2012).
- [38] ESMO (2012): **New trial results on pazopanib have important implications for patients with advanced renal cell carcinoma**, [en ligne] <http://www.esmo.org/> (Consulté le: 19 octobre 2012).
- [39] RINI BI, ESCUDIER B, TOMCZAK P, ET AL. (2011): **Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial**, *Lancet*, vol.378: 1931-1939.
- [40] MOTZER R, NOSOV D, EISEN T, ET AL. (2012): **Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma : Results from a Phase III randomized, open-label, multicenter trial**, [en ligne] <http://www.asco.org/> (Consulté le: 18 juillet 2012).
- [41] ARTUR (2012): **48ème congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) - 1er au 5 juin 2012**, [en ligne] <http://www.artur-rein.org/recherche> (Consulté le: 18 juillet et le 19 octobre 2012).
- [42] LJUNGBERG B, COWAN NC, HANBURY DC, ET AL. (2010): **EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update**, *European Urology*, vol.58 (3): 398-406.
- [43] MOLINIÉ V, ALBIGÈS-CHAUVIN L (2012): **Quoi de neuf en uropathologie?**, *Revue Francophone des Laboratoires*, vol.42 (438): 63-78.
- [44] FEIGE JJ (2009): *L'angiogenèse: Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire et leurs récepteurs*, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, chap.1, 2-17.
- [45] FERON JG, ROUMIEUX M, POCARD M, ET AL. (2007): **Angiogenèse normale et tumorale**, *Journal de chirurgie viscérale*, 144 (HS3): 3-6.
- [46] COUFFINHAL T, DUFOURCQ P, DARET D, ET AL. (2001): **Les mécanismes de l'angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques**, *Revue de médecine interne*, vol.22: 1064-1082.

- [47] BLOT E, DES GUETZ G (2008): *Les thérapies ciblées: Le récepteur du VEGF*, édité par Springer, Paris, France, chap.2, 57-78.
- [48] RIBATTI D (2008): *Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis*, *Angiogenesis*, 11 (1): 3-10.
- [49] BERGERS G, E. BENJAMEN L (2003): *Tumorigenesis and the angiogenic switch*, *Nature Reviews Cancer*, 3 (6): 401-410.
- [50] MÉJEAN A, LEBRET T (2008): **La cascade métastatique : angiogenèse et nouveaux concepts**, *Progrès en urologie*, (Suppl. 7): S156-S166.
- [51] FAIVRE S (2008): *Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie: L'angiogenèse tumorale*, édité par Springer, Paris, France, chap.1, 9-13.
- [52] RAYMOND E (2008): *Le Concept de cible en cancérologie: Le Concept de cible*, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, Préface, V-XI.
- [53] POSTEL VINAY S, SORIA JC (2012): *Le ciblage de la voie du VEGF: La voie du VEGF : les récepteurs au VEGF et leurs ligands*, édité par John Libbey Eurotext, Montrouge, France, chap.1, 1-21.
- [54] MÉJEAN A, LEBRET T (2008): **Angiogenèse : l'exemple du cancer rénal**, *Progrès en urologie*, (Suppl. 7): S309-314.
- [55] MILANO G (2008): *Le concept de cible de cancérologie: Les molécules spécifiques des cibles membranaires*, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, chap.3, 22-35.
- [56] ZHANG J, L. YANG P, S. GRAY N (2009): *Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors*, *Nature Review cancer*, vol.9 : 28-39.
- [57] SAAB F (2010): **Inhibiteurs de la voie Raf/MEK/ERK : Synthèse de composés à structure 4-azaindolique et évaluation de leur efficacité par la mise au point de tests TR-FRET**, *Thèse de doctorat : Interface Chimie-Biologie : Systèmes moléculaires à visées thérapeutiques*, Université d'Orléans n°2001 277 p.
- [58] PETTERSSON M (2010): *Modern Drug Synthesis: Sunitinib (Sutent) : An angiogenesis Inhibitor*, édité par Wiley, Etats-Unis, chap.7, 87-98.
- [59] BOUCHIKHI F (2008): **Synthèse de composés hétérocycliques aromatiques azotés, inhibiteurs potentiels de kinases**, *Thèse de doctorat : Chimie organique biologique*, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand n°595 198 p.
- [60] GISSELBRECHT S (2008): *Le concept de cible de cancérologie: Les cibles à activité kinase*, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, chap.4, 36-57.
- [61] HU S, HUANG Y (2010): *Modern Drug Synthesis: Sorafenib (Nexavar) : A multikinase inhibitor for advanced renal cell carcinoma and unresectable hepatocellular carcinoma*, édité par Wiley, Etats-Unis, chap.6, 73-85.
- [62] DARBON JM (2011): *Les cibles intracytoplasmiques: Les voies des MAP kinases : ERK, p38 et JNK*, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, chap.3, 26-39.
- [63] VIDAL (2011): **Vidal 2011 Le Dictionnaire**, 87^{ème} édition, Issy-les-Moulineaux, France.
- [64] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2007): **Avis de la comission de transparence Sutent**, [en ligne] <http://www.has-sante.fr> (Consulté le : 10 octobre 2012).
- [65] MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P (2007): **Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma**, *The New England journal of medicine*, vol.356 (2): 115-124.
- [66] ESCUDIER B, EISEN T, M. STADLER W, ET AL. (2007): **Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma**, *The New England journal of medicine*, vol.356 (2): 125-134.

- [67] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2006): **Avis de la commission de transparence Nexavar**, [en ligne] <http://www.has-sante.fr> (Consulté le: 7 avril 2012).
- [68] INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2010): **Critères d'évaluation de la morbidité aiguë selon la classification du National Cancer Institute**, [en ligne] <http://www.e-cancer.fr> (Consulté le : 11 juillet 2012).
- [69] AUTIER J, MATEUS C, WECHSLER J (2008): **Effets secondaires cutanés du sorafenib et du sunitinib**, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, vol.135: 148-153.
- [70] MANCHEN E, ROBERT C, PORTA C (2011): **Management Of Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hand-Foot Skin Reaction: Viewpoints from the Medical Oncologist, Dermatologist, and Oncology Nurse**, *The journal of supportive oncology*, vol.9: 13-23.
- [71] THIBAULT F (2010): **Aspects pratiques de la prescription du sunitinib**, *Progrès en Urologie - FMC*, vol. 20 (1): F6-F12.
- [72] SIBAUD V (2009): **Toxicité cutanée induite par les thérapies ciblées anti-angiogéniques**, *Oncologie*, vol. 11: 291-297.
- [73] LOUSSILAH G, LE TOURNEAU C (2008): *Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie: Inhibiteurs de tyrosine kinase du VEGFR : modalités d'administration et toxicités*, édité par Springer, Paris, France, chap.4, 39-51.
- [74] MÉJEAN A, LEBRET T (2008): **Gestion des toxicités des traitements cibles dans le traitement du cancer du rein métastatique**, *Progrès en urologie*, Suppl. 15: S315-S319.
- [75] MOURAD JJ, I. LÉVY B (2009): *L'angiogenèse: Toxicité cardio-vasculaire des thérapeutiques anti-angiogénènes*, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, chap.9, 112-127.
- [76] THÉCITOX, JOLY F (2012): **Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées**, édité par Potentiel d'action éditions, Fernay-Voltaire, France.
- [77] HALIMI JM, AZIZI M, BOBRIE G, ET AL. (2008): **Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD)**, *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 4: 602-615.
- [78] AISSI S, MRAD BM, ZARRAA S, ET AL. (2012): **Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie ?**, *Pathologie biologie*.
- [79] SCHUTZ F, JE Y, CHOUEIRI K.T. (2011): **Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: A meta-analysis of clinical trials**, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 80: 291-300.
- [80] ESCUDIER B, ROBERT C (2008): **Le cancer du rein: Comment gérer au mieux la toxicité des traitements antiangiogéniques?**, édité par Springer, Paris, France, chap.14, 197-205.
- [81] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2011): **Avis de la comission de transparence**, [en ligne] <http://www.has-sante.fr> (Consulté le: 25 novembre 2012).
- [82] EMEA (2006): **Résumé des caractéristiques de Sutent**, [en ligne] <http://europa.emea.eu> (Consulté le : 16 juillet 2012).
- [83] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2006): **Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée**, [en ligne] <http://www.has-sante.fr> (Consulté le: 25 novembre 2012).
- [84] EMEA (2006): **Résumé des caractéristiques de Nexavar**, [en ligne] <http://europa.emea.eu> (Consulté le : 16 juillet 2012).

- [85] CHAN M, VIALLE R, THELLIER S, ET AL. (2009): **L'évaluation en oncologie : comment je fais en imagerie ?, Feuillet de radiologie**, vol. 49 (6): 392-406.
- [86] FAIVRE S, RAYMOND E (2008): *Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie: Evaluation de la réponse tumorale, biomarqueurs, perspectives*, édité par Springer, Paris, France, chap.13, 149-158.
- [87] BEUSELINCK B, KARADIMOU A, OUDARD S (2011): **Mécanismes de résistance aux antiangiogéniques dans le cancer du rein**, *Correspondances en Onco-urologie*, vol. 2 (1): 28-33.
- [88] CARMICHAEL C, LAU C, Y. JOSEPHSON D, ET AL. (2012): **Comprehensive Overview of Axitinib Development in Solid Malignancies: Focus on Metastatic Renal Cell Carcinoma**, *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, vol. 10 (5): 307-314.
- [89] B. COHEN R, OUDARD S (2012): **Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: Management of treatment-related toxicities**, *Invest New Drugs*, vol. 30: 2066-2079.
- [90]]EMEA (2012): **Résumé des caractéristiques de Inlyta**, [en ligne] <http://europa.emea.eu> (Consulté le : 25 novembre 2012).
- [91] DREYER C, SABLIN MP, FAIVRE S, ET AL. (2009): **Actualités sur la voie mTOR et ses inhibiteurs**, *Bulletin du Cancer*, vol.96 (1): 87-94.
- [92] BHASKAR PT, HAY N (2007): **The Two TORCs and Akt**, *Developmental Cell*, vol.12 (4): 16-16.
- [93] YANG Q, GUAN KL (2007): **Expanding mTOR signaling**, *Cell Research*, vol. 17 (8): 666-681.
- [94] Y. ZAYTSEVA Y, D. VALENTINO J, GULHATI P, ET AL. (2012): **mTOR inhibitors in cancer therapy**, *Cancer letters*, vol. 319 (1): 1-7.
- [95] DREYER C, FAIVRE S, SEROVA M, ET AL. (2008): *Le concept de cible en cancérologie: Métabolisme Cellulaire : La Signalisation de mTOR comme cible liée au métabolisme et à la synthèse des protéines*, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, chap.7, 116-129.
- [96] CORTOT A, ARMAND JP, SORIA JC (2006): **Les inhibiteurs de la voie PI3 kinase-AKT-mTOR**, *Bulletin du Cancer*, vol. 93 (1): 19-26.
- [97] SABLIN MP, DREYER C, FAIVRE S (2008): **Les thérapies ciblées: Développement des inhibiteurs de mTOR en oncologie**, édité par Springer, Paris, France, chap.10, 143-155.
- [98] DREYER C, RAYMOND E, FAIVRE S (2011): **Les cibles intracytoplasmiques: La voie de la PI3 kinase**, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, chap.2, 18-25.
- [99] TSANG KC, QI H, LIU LF (2007): **Targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) for health and diseases**, *Drug Discovery Today*, vol. 12 (3/4): 112-124.
- [100] EMEA (2009): **Résumé des caractéristiques de Afinitor**, [en ligne] <http://europa.emea.eu> (Consulté le : 9 avril 2012).
- [101] MOTZER R, ESCUDIER B, OUDARD S, ET AL. (2008): **Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial**, *The Lancet*, vol. 372 (9637): 449-456.
- [102] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2010): **Avis de la commission de transparence Afinitor**, [en ligne] <http://www.has-sante.fr> (Consulté le : 17 mars 2012).
- [103] GOMEZ-FERNANDEZ C, C GARDEN B, WU S, ET AL. (2011): **The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: A**

systematic review of the literature and meta-analysis, European Journal of Cancer, vol. 48 (2012): 340-346.

- [104] FERTÉ C, PACI A, ZIZI M (2011): **Natural history, management and pharmacokinetics of Everolimus-induced-oral ulcers: Insights into compliance issues, European Journal of Cancer**, vol. 47 (2011): 2249-2255.
- [105] PORTA C, OSANTO S, RAVAUD A (2011): **Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma, European Journal of Cancer**, vol. 47 (2011): 1287-1298.
- [106] AUGUSTO DE OLIVEIRA M, MARTINS F, WANG Q, ET AL. (2011): **Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis, Oral Oncology**, vol. 47: 998-1003.
- [107] DABYDEEN D.A, JAGANNATHAN J.P, RAMAIYA N (2012): **Pneumonitis associated with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Incidence, radiographic findings and correlation with clinical outcome, European Journal of Cancer**
- [108] DURAN I, SIU LL, OZA AM, ET AL. (2006): **Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus, European Journal of Cancer**, vol. 42: 1875-1880.
- [109] HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAC P, ET AL. (2007): **Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma, The New England Journal of Medicine**, vol. 356 (22): 2271-2281.
- [110] GIUSEPPE DI LORENZO, CAMILLO PORTA, BELLMUNT J, ET AL. (2011): **Toxicities of Targeted Therapy and Their Management in Kidney Cancer, European Urology**, vol. 59: 526-540.
- [111] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2012): **Afinitor : EPAR - Assessment Report - Variation**, [en ligne] <http://www.ema.europa.eu> (Consulté le: 23 novembre 2012).
- [112] BATTELLI C, CHO C.D (2011): **mTOR inhibitors in renal cell carcinoma, Therapy**, vol. 8 (4): 359-367.
- [113] CAREW JS, KELLY KR, NAWROCKI ST (2011): **Mechanisms of mTOR inhibitor resistance in cancer therapy, Targeted Oncology**, vol. 6 (1): 17-27.
- [114] ORDRE DES PHARMACIENS (2012): **Nombre d'officines - Cartes - Ordre National des Pharmaciens**, [en ligne] <http://www.order.pharmacien.fr/Cartes/Cartes-regionales-Officine/Nombre-d-officines> (Consulté le: 3 novembre 2012).
- [115] OMIT (2012): **Chimiothérapie par voie orale**, [en ligne] <http://www.omit-ouest.org/bibliotheque/> (Consulté le: 23 août 2012).

ANNEXES

Annexe 1 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité en 2011, tout sexe confondu

Localisations	Incidence			Mortalité		
	Effectif ^(*)	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Prostate	71 000	19,4	1	8 700	5,9	4
Sein	53 000	14,6	2	11 500	7,8	3
Côlon-rectum	40 500	11,1	3	17 500	11,9	2
Poumon	39 500	10,8	4	29 100	19,7	1
Lèvre, cavité orale, pharynx	10 700	2,9	8	3 270	2,2	11
Lymphome malin non hodgkinien	11 700	3,2	5	3 670	2,5	8
Vessie	10 980	3,0	7	4 670	3,2	5
Rein	11 080	3,0	6	3 840	2,6	7
Pancréas	9 040	2,5	10	nd	-	-
Thyroïde	6 600	1,8	13	370	0,3	20
Mélanome de la peau	9 780	2,7	9	1 620	1,1	16
Foie	8 230	2,3	11	nd	-	-
Corps de l'utérus	6 800	1,9	12	2 080	1,4	15
Estomac	6 440	1,8	14	4 430	3,0	6
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	5 930	1,6	15	3 050	2,1	14
Système nerveux central	4 770	1,3	16	3 390	2,3	10
Ovaire	4 620	1,3	17	3 150	2,1	13
Œsophage	4 280	1,2	18	3 440	2,3	9
Leucémie aiguë	3 780	1,0	20	3 220	2,2	12
Leucémie lymphoïde chronique	3 790	1,0	19	1 060	0,7	17
Larynx	3 230	0,9	21	960	0,7	19
Col de l'utérus	2 810	0,8	22	1 000	0,7	18
Testicule	2 320	0,6	23	90	0,1	22
Maladie de Hodgkin	1 840	0,5	24	290	0,2	21
Tous cancers	365 500	100,0	-	147 500	100,0	-

(*) : Effectif total arrondi

Annexe 2 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité en 2011 chez l'homme

Localisations	Incidence			Mortalité		
	Effectif ^(*)	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Prostate	71 000	34,3	1	8 700	10,3	3
Poumon	27 500	13,3	2	21 000	24,9	1
Côlon-rectum	21 500	10,4	3	9 200	10,9	2
Vessie	9 100	4,4	4	3 500	4,1	4
Lèvre, cavité orale, pharynx	7 600	3,7	5	2 550	3,0	7
Rein	7 400	3,6	6	2 550	3,0	7
Lymphome malin non hodgkinien	6 400	3,1	7	1 990	2,4	8
Foie	6 400	3,1	7	nd	-	-
Pancréas	4 480	2,2	9	nd	-	-
Estomac	4 220	2,0	10	2 810	3,3	5
Mélanome de la peau	4 680	2,3	8	900	1,1	12
Œsophage	3 140	1,5	12	2 680	3,2	6
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	3 210	1,6	11	1 590	1,9	11
Larynx	2 720	1,3	13	830	1,0	13
Système nerveux central	2 680	1,3	14	1 700	2,0	10
Testicule	2 320	1,1	15	90	0,1	17
Thyroïde	1 630	0,8	18	140	0,2	16
Leucémie lymphoïde chronique	2 140	1,0	16	610	0,7	14
Leucémie aiguë	1 970	1,0	17	1 740	2,1	9
Maladie de Hodgkin	920	0,4	19	170	0,2	15
Tous cancers	207 000	100	-	84 500	100	-

(*) : Effectif total arrondi

Annexe 3 : Classement des cancers en France par incidence et mortalité en 2011 chez la femme

Localisations	Incidence			Mortalité		
	Effectif ^(*)	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Sein	53 000	33,4	1	11 500	18,3	1
Côlon-rectum	19 000	12,0	2	8 300	13,2	2
Poumon	12 000	7,6	3	8 100	12,9	3
Thyroïde	4 970	3,1	7	230	0,4	16
Corps de l'utérus	6 800	4,3	4	2 080	3,3	5
Lymphome malin non hodgkinien	5 300	3,3	5	1 680	2,7	6
Pancréas	4 560	2,9	9	nd	-	-
Ovaire	4 620	2,9	8	3 150	5,0	4
Mélanome de la peau	5 100	3,2	6	720	1,1	14
Rein	3 680	2,3	10	1 290	2,0	10
Lèvre, cavité orale, pharynx	3 100	2,0	11	720	1,1	14
Col de l'utérus	2 810	1,8	12	1 000	1,6	12
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	2 720	1,7	13	1 460	2,3	8
Estomac	2 200	1,4	14	1 620	2,6	7
Système nerveux central	2 090	1,3	15	1 300	2,1	9
Vessie	1 880	1,2	16	1 170	1,9	11
Foie	1 830	1,2	17	nd	-	-
Leucémie aiguë	1 810	1,1	18	1 480	2,3	8
Leucémie lymphoïde chronique	1 650	1,0	19	450	0,7	15
Œsophage	1 140	0,7	20	760	1,2	13
Maladie de Hodgkin	920	0,6	21	120	0,2	18
Larynx	510	0,3	22	130	0,2	17
Tous cancers	158 500	100	-	63 000	100,0	-

(*) : Effectif total arrondi

Annexe 4 : Prévalence partielle à 5 ans par âge chez les hommes en France en 2011

Localisations cancéreuses	0-14	15-44	45-54	55-64	65-74	75 et +	Total	
Lèvre-bouche-pharynx	31	1 598	8 009	8 223	6 288	3 476	27 624	
Œsophage	0	119	1 051	1 746	1 903	978	5 797	
Estomac	0	275	858	1 465	2 369	2 709	7 677	
Côlon-rectum	9	1 563	5 234	10 803	19 968	21 717	59 295	
Foie	18	97	457	1 056	2 084	1 255	4 967	
Pancréas	0	142	293	429	841	665	2 370	
Larynx	0	281	2 253	2 671	3 300	1 930	10 436	
Poumon	0	875	5 510	8 390	10 709	6 353	31 838	
Mésothéliome de la plèvre	0	24	78	107	247	123	577	
Mélanome de la peau	42	2 606	2 091	2 439	2 674	1 945	11 796	
HOMMES	Sein	0	68	174	307	377	453	1 378
	Prostate	0	111	2 642	22 958	65 444	62 233	153 388
	Vessie	11	213	1 606	4 002	7 826	9 467	23 123
	Rein	226	833	2 476	3 698	4 884	4 134	16 251
	Système nerveux central	363	1 501	838	611	479	356	4 147
	Thyroïde	45	1 706	1 187	1 139	541	311	4 929
	Lymphome malin non hodgkinien	247	1 688	1 792	2 548	3 278	2 743	12 296
	Maladie de Hodgkin	144	1 824	486	272	238	145	3 109
	Myélome multiple et maladie immunoproliférative	0	132	508	1 173	1 789	2 037	5 639
	Leucémies	923	1 263	1 482	1 905	2 800	2 445	10 818
	Autres*	1 016	8 289	3 997	4 025	6 053	6 910	30 291
TOTAL*		3 075	25 209	43 020	79 966	144 092	132 384	427 746

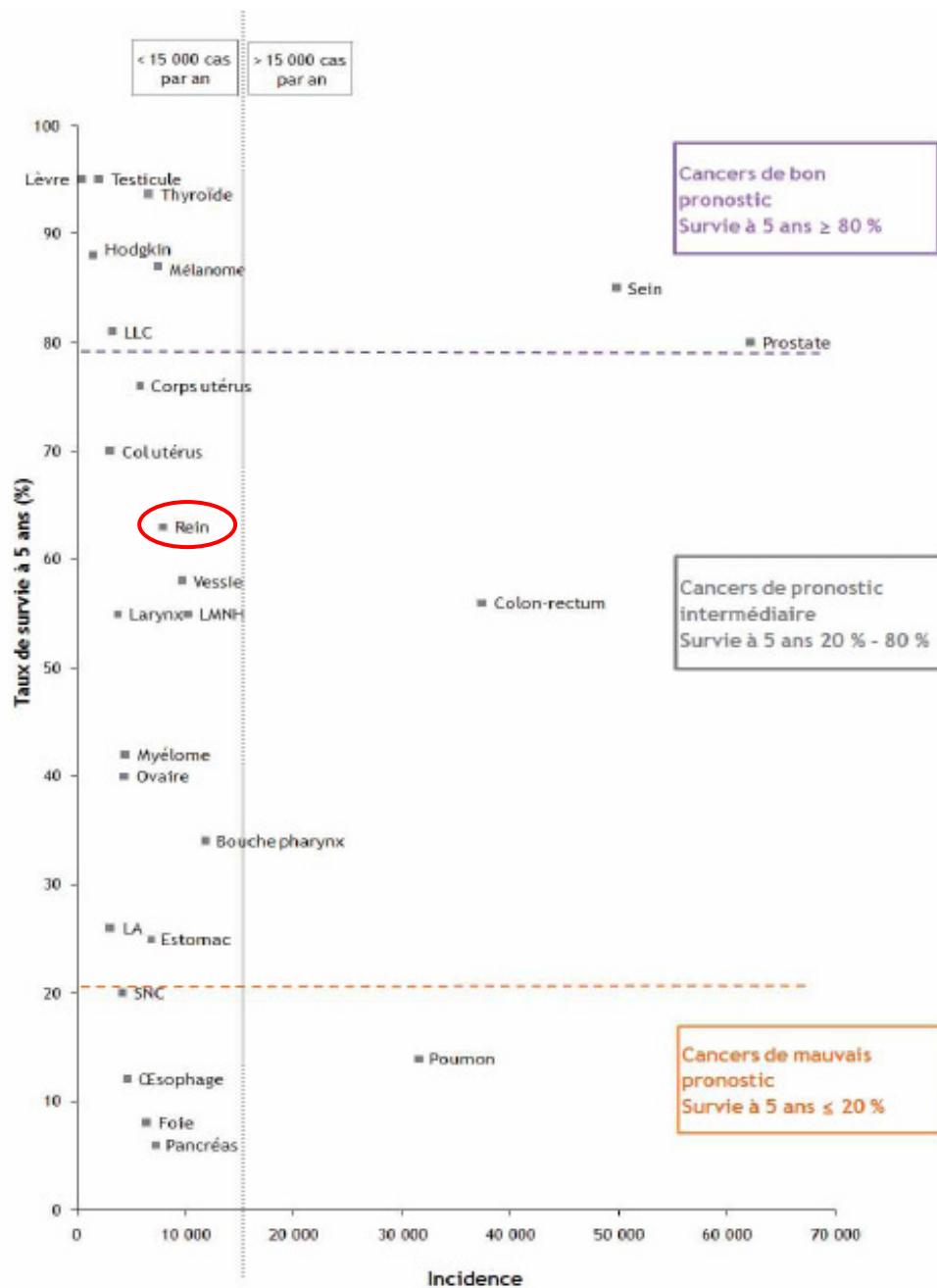
Annexe 5 : Prévalence partielle à 5 ans par âge chez les femmes en France en 2011

Localisations cancéreuses	0-14	15-44	45-54	55-64	65-74	75 et +	Total
Lèvre-bouche-pharynx	31	617	1 634	1 616	1 325	1 719	6 943
Œsophage	0	16	115	245	216	343	935
Estomac	0	247	370	580	1 293	2 376	4 866
Côlon-rectum	0	1 353	4 364	7 609	12 929	23 438	49 693
Foie	9	185	144	224	310	366	1 238
Panréas	0	138	250	419	760	973	2 540
Larynx	0	81	252	396	293	133	1 154
Poumon	0	668	1 709	1 803	2 115	1 806	8 101
Mésothéliome de la plèvre	0	11	8	68	65	64	216
Mélanome de la peau	31	4 463	3 117	3 071	2 615	3 156	16 453
Sein	0	17 213	43 561	44 999	42 443	35 573	183 788
Col de l'utérus	0	4 687	3 023	1 577	1 712	1 595	12 595
Corps de l'utérus	0	390	2 057	5 888	7 323	6 168	21 827
Ovaire	52	1 055	2 634	3 240	3 276	2 337	12 594
Vessie	0	143	245	437	1 158	2 449	4 432
Rein	206	501	939	1 703	2 663	2 774	8 785
<hr/>							
Système nerveux central	293	1 494	1 080	945	732	618	5 163
Thyroïde	73	5 859	4 944	3 830	2 377	1 033	18 116
Lymphome malin non hodgkinien	109	1 083	1 577	2 158	3 033	3 440	11 402
Maladie de Hodgkin	57	1 840	347	266	139	126	2 776
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	0	125	386	777	1 575	2 414	5 277
Leucémies	804	970	807	1 326	2 109	2 655	8 670
Autres *	628	2 338	2 585	3 308	4 577	8 204	21 640
TOTAL *	2 295	45 478	76 151	86 483	95 037	103 762	409 205

Annexe 6 : Profils évolutifs de l'incidence et de la mortalité par cancer au cours des dix dernières années en France chez l'homme et chez la femme

		HOMMES	FEMMES
Incidence	Mortalité	Localisations	Localisations
↘	↘	Lèvre-bouche-pharynx -larynx Œsophage Estomac Vessie Poumon	Estomac Col de l'utérus Ovaire Rein Vessie
↘	↗	Maladie de Hodgkin	
↗ ou début de ↘	↘	Côlon rectum	Côlon-rectum Corps de l'utérus Sein Thyroïde
↗	↗ ou ↘	Prostate Rein SNC LMNH Testicules Thyroïde	Lèvre-bouche-pharynx Larynx Œsophage LMNH, SNC Myélome multiple Mélanome cutané Maladie de Hodgkin
↗	↗	Mélanome cutané Myélome multiple	Poumon

Annexe 7 : Survie relative à 5 ans en fonction du type de cancer et de leur incidence en France en 2005



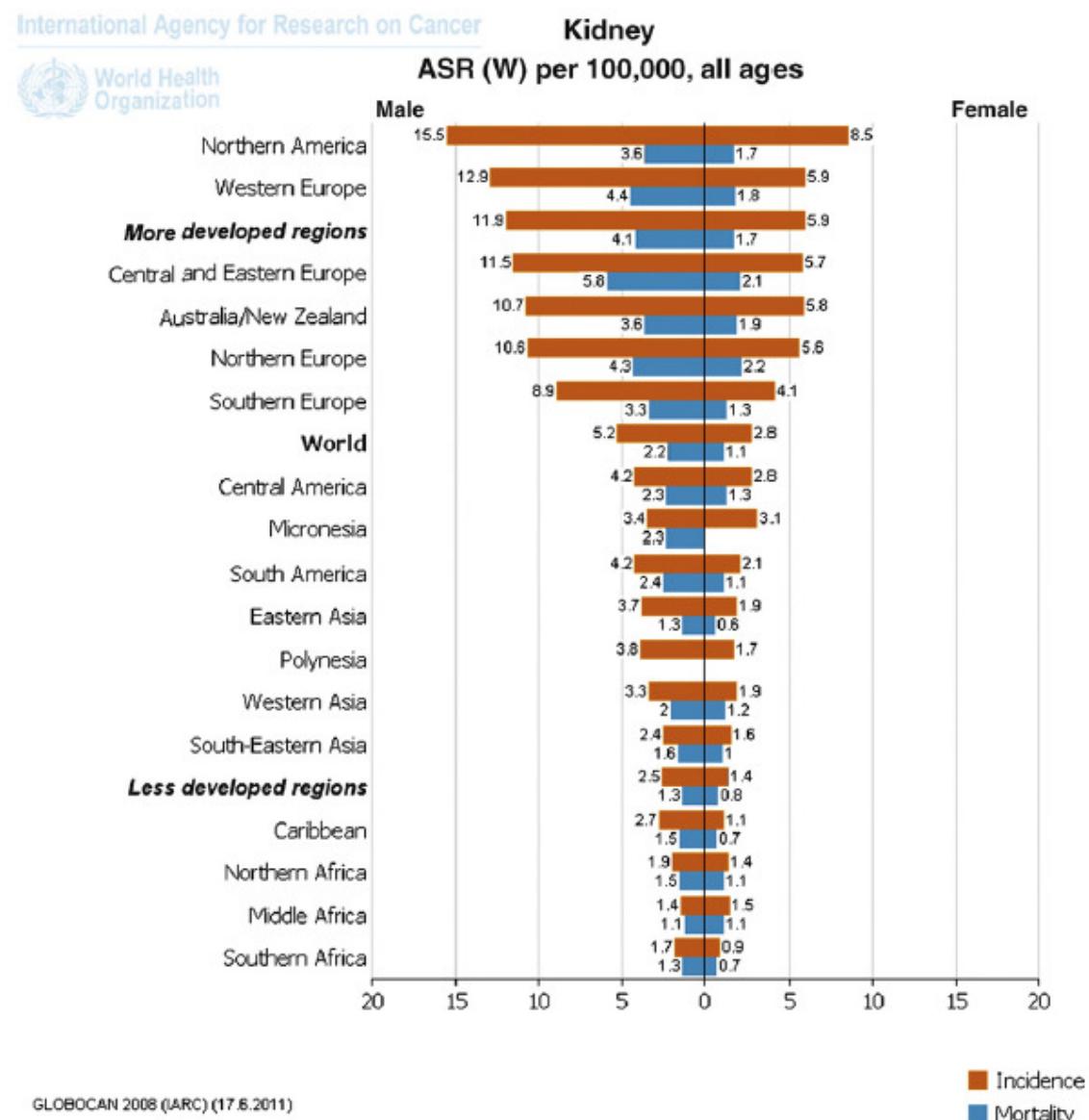
Annexe 8 : Incidence des cancers dans le monde en 2008

Cancer site	Both sexes				Male				Female			
	Cases	(%)	ASR (world)	Cum. Risk (0–74)	Cases	(%)	ASR (world)	Cum. Risk (0–74)	Cases	(%)	ASR (world)	Cum. Risk (0–74)
Lip, oral cavity	263	2.1	3.9	0.4	170	2.6	5.3	0.6	92	1.5	2.6	0.3
Nasopharynx	84	0.7	1.2	0.1	57	0.9	1.7	0.2	26	0.4	0.8	0.1
Other pharynx	135	1.1	2.0	0.2	107	1.6	3.4	0.4	27	0.4	0.8	0.1
Oesophagus	482	3.8	7.0	0.9	326	4.9	10.2	1.3	155	2.6	4.2	0.5
Stomach	989	7.8	14.1	1.7	640	9.6	19.8	2.4	349	5.8	9.1	1.0
Colorectum	1233	9.7	17.3	2.0	663	10.0	20.4	2.3	570	9.4	14.6	1.6
Liver	748	5.9	10.8	1.2	522	7.9	16.0	1.8	225	3.7	6.0	0.7
Gallbladder	145	1.1	2.0	0.2	58	0.9	1.8	0.2	86	1.4	2.2	0.3
Pancreas	277	2.2	3.9	0.4	144	2.2	4.4	0.5	133	2.2	3.3	0.4
Larynx	151	1.2	2.3	0.3	130	2.0	4.1	0.5	21	0.3	0.6	0.1
Lung	1608	12.7	23.0	2.8	1095	16.5	34.0	4.1	513	8.5	13.5	1.6
Melanoma of skin	197	1.6	2.8	0.3	101	1.5	3.1	0.3	96	1.6	2.6	0.3
Kaposi sarcoma	34	0.3	0.5	0.0	22	0.3	0.6	0.1	12	0.2	0.3	0.0
Breast	1383	10.9	39.0	4.1					1383	22.9	39.0	4.1
Cervix uteri	529	4.2	15.2	1.6					529	8.8	15.2	1.6
Corpus uteri	287	2.3	8.2	1.0					287	4.8	8.2	1.0
Ovary	225	1.8	6.3	0.7					225	3.7	6.3	0.7
Prostate	913	7.2	28.5	3.5	913	13.8	28.5	3.5				
Testis	52	0.4	1.5	0.1	52	0.8	1.5	0.1				
Kidney	271	2.1	3.9	0.5	167	2.5	5.2	0.6	103	1.7	2.8	0.3
Bladder	386	3.0	5.3	0.6	297	4.5	9.1	1.0	89	1.5	2.2	0.2
Brain, nervous system	238	1.9	3.5	0.3	127	1.9	3.9	0.4	110	1.8	3.2	0.3
Thyroid	212	1.7	3.1	0.3	49	0.7	1.5	0.2	163	2.7	4.7	0.5
Hodgkin lymphoma	67	0.5	1.0	0.1	40	0.6	1.2	0.1	27	0.4	0.8	0.1
Non-Hodgkin lymphoma	355	2.8	5.1	0.5	199	3.0	6.1	0.6	156	2.6	4.2	0.4
Multiple myeloma	102	0.8	1.5	0.2	54	0.8	1.7	0.2	47	0.8	1.3	0.1
Leukemia	351	2.8	5.1	0.5	195	2.9	5.9	0.6	155	2.6	4.3	0.4
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	12677	100.0	181.8	18.7	6639	100.0	204.4	21.2	6038	100.0	164.9	16.5

Annexe 9 : Mortalité par cancer dans le monde en 2008

Cancer site	Both sexes				Male				Female			
	Deaths	(%)	ASR (world)	Cum. Risk (0–74)	Deaths	(%)	ASR (world)	Cum. Risk (0–74)	Deaths	(%)	ASR (world)	Cum. Risk (0–74)
Lip, oral cavity	127	1.7	1.9	0.2	83	2.0	2.6	0.3	44	1.3	1.2	0.1
Nasopharynx	51	0.7	0.8	0.1	35	0.8	1.1	0.1	15	0.4	0.4	0.1
Other pharynx	95	1.3	1.4	0.2	76	1.8	2.4	0.3	19	0.6	0.5	0.1
Oesophagus	406	5.4	5.8	0.7	276	6.5	8.6	1.0	130	3.9	3.4	0.4
Stomach	738	9.7	10.3	1.2	464	11.0	14.3	1.7	273	8.2	6.9	0.8
Colorectum	608	8.0	8.2	0.9	320	7.6	9.7	1.1	288	8.6	7.0	0.7
Liver	695	9.2	10.0	1.1	478	11.3	14.6	1.7	217	6.5	5.7	0.6
Gallbladder	109	1.4	1.5	0.2	42	1.0	1.3	0.1	66	2.0	1.7	0.2
Pancreas	266	3.5	3.7	0.4	138	3.3	4.2	0.5	127	3.8	3.1	0.3
Larynx	82	1.1	1.2	0.2	70	1.7	2.2	0.3	11	0.3	0.3	0.0
Lung	1378	18.2	19.4	2.3	951	22.5	29.4	3.5	427	12.8	11.0	1.3
Melanoma of skin	46	0.6	0.6	0.1	25	0.6	0.8	0.1	20	0.6	0.5	0.1
Kaposi sarcoma	29	0.4	0.4	0.0	18	0.4	0.5	0.1	10	0.3	0.3	0.0
Breast	458	6.0	12.5	1.3					458	13.7	12.5	1.3
Cervix uteri	274	3.6	7.8	0.9					274	8.2	7.8	0.9
Corpus uteri	74	1.0	2.0	0.2					74	2.2	2.0	0.2
Ovary	140	1.8	3.8	0.4					140	4.2	3.8	0.4
Prostate	258	3.4	7.5	0.6	258	6.1	7.5	0.6				
Testis	9	0.1	0.3	0.0	9	0.2	0.3	0.0				
Kidney	116	1.5	1.6	0.2	72	1.7	2.2	0.2	44	1.3	1.1	0.1
Bladder	150	2.0	2.0	0.2	112	2.6	3.3	0.3	37	1.1	0.9	0.1
Brain, nervous system	174	2.3	2.6	0.3	97	2.3	3.0	0.3	77	2.3	2.2	0.2
Thyroid	35	0.5	0.5	0.1	11	0.3	0.3	0.0	24	0.7	0.6	0.1
Hodgkin lymphoma	30	0.4	0.4	0.0	18	0.4	0.6	0.1	11	0.3	0.3	0.0
Non-Hodgkin lymphoma	191	2.5	2.7	0.3	109	2.6	3.3	0.3	81	2.4	2.1	0.2
Multiple myeloma	72	1.0	1.0	0.1	37	0.9	1.2	0.1	34	1.0	0.9	0.1
Leukemia	257	3.4	3.6	0.3	143	3.4	4.3	0.4	113	3.4	3.1	0.3
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	7571	100.0	106.2	11.2	4225	100.0	128.8	13.5	3346	100.0	87.6	9.1

Annexe 10 : Répartition géographique des données d'incidence et de mortalité du cancer du rein en 2008



Annexe 11 : Classification OMS 2004 des tumeurs rénales

Traduction de la classification OMS 2004 des tumeurs rénales

Carcinome rénal familial

Tumeurs à cellules rénales

Bénignes

Adénome papillaire
Oncocytome

Malignes

Carcinome à cellules claires
Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires
Carcinome papillaire du rein
Carcinome chromophobe du rein
Carcinome des tubes collecteurs de Bellini
Carcinome médullaire du rein
Carcinome avec translocation Xp11
Carcinome associé au neuroblastome
Carcinome fusiforme tubuleux et mucineux
Carcinome inclassé

Tumeurs métanéphriques

Adénome métanéphrique
Adénofibrome métanéphrique
Tumeur stromale métanéphrique

Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses

Néphrome kystique
Tumeur mixte épithéliale et stromale
Sarcome synovial

Tumeurs néphroblastiques

Restes néphrogéniques
Néphroblastome
Néphroblastome cystique partiellement différencié

Tumeurs neuro-endocrines

Tumeur carcinoïde
Carcinome neuroendocrine
Tumeur primitive neuroectodermique
Neuroblastome
Phéochromocytome

Autres tumeurs

Tumeurs mésenchymateuses
Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes
Tumeurs germinales
Tumeurs métastatiques

Annexe 12 : Indice de Karnofsky [24]

Description simple	%	Critères
Peut mener une activité normale	100%	Etat général normal – Pas de plaintes, ni de signes de maladie
Pas de prise en charge particulière	90%	Activité normale – Symptômes mineurs – Signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés – Symptôme de la maladie
Incapable de travailler	70%	Capable de s'occuper de lui-même – Incapable de travailler normalement
Séjour possible à la maison	60%	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
Soins personnels possibles	50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même	40%	Invalide – Besoin de soins spécifiques et d'assistance
Soins institutionnels souhaitables	30%	Complètement invalide – Indication d'hospitalisation – Pas de risque imminent de mort
	20%	Très invalide – Hospitalisation nécessaire – Traitement intensif
Etats terminaux	10%	Moribond
	0%	Décédé

Annexe 13 : Classification CTCAE [68]

Tableau 1 : Grades de sévérité du syndrome main-pied

Caractéristiques	
Grade 1	Modifications cutanées minimes ou dermatose
Grade 2	Modifications cutanées (ex : exfoliation, vésicules, saignement, œdème) ou douleur, n'affectant pas la fonction
Grade 3	Dermatose ulcérate ou modifications cutanées douloureuses affectant la fonction

Tableau 2 : Grades de sévérité de l'hypertension artérielle

Caractéristiques	
Grade 1	HTA légère : augmentation asymptomatique et transitoire (< 24h) de la tension artérielle de > 20 mm Hg (en diastole) ou à > 150/100 si auparavant dans la plage normale
Grade 2	HTA modérée : augmentation récurrente ou persistante (>24h) ou symptomatique de > 20 mm Hg (en diastole) ou à > 150/100 si auparavant dans la plage normale
Grade 3	HTA sévère : nécessitant plus d'un médicament, ou un traitement plus intensif que précédemment
Grade 4	HTA très sévère : mettant en jeu le pronostic vital

Tableau 3 : Grades de sévérité des stomatites

GRADE	DESCRIPTION
Grade 1	Peu symptomatique Régime alimentaire normal
Grade 2	Symptomatique Régime alimentaire modifié
Grade 3	Symptomatique Impossibilité de s'alimenter et de s'hydrater oralement de manière adéquate
Grade 4	Symptômes associés à des conséquences mettant en jeu le pronostic vital

Tableau 4 : Grade de sévérité des pneumonies non infectieuses

GRADE	DESCRIPTION
Grade 1	Asymptomatique, modifications radiologiques
Grade 2	Symptômes mineurs sans répercussion sur la vie quotidienne
Grade 3	Symptômes majeurs avec répercussion sur la vie quotidienne Aide oxygénée requise
Grade 4	Pronostic vital engagé, assistance ventilatoire requise

Tableau 5 : Grades de sévérité des anomalies métaboliques

	Hyperglycémie	Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie
GRADE 1	> LSN*-160 mg/dL	> LSN-300 mg/dL	> LSN-2,5 x LSN
GRADE 2	> 160-250 mg/dL	> 300-400 mg/dL	> 2,5-5 x LSN
GRADE 3	> 250-500 mg/dL	> 400-500 mg/dL	> 5-10 x LSN
GRADE 4	> 500 mg/dL	> 500 mg/dL	> 10 x LSN

*LSN : limite supérieure de la normale

Annexe 14 : « Check-list » pour réaliser le premier entretien patient

- Se présenter, expliquer l'objectif de l'entretien, indiquer la durée approximative de l'entretien.
- Recueillir des informations sur la prise du médicament et sa tolérance : quel médicament, depuis combien de temps, moment de prise dans la journée, oublis, effets secondaires, gestion des effets secondaires, questions sur le traitement.
- Lui remettre la fiche patient médicament de l'OMIT.
- Tri dans les ordonnances si besoin.
- Lui demander si sa pharmacie habituelle et son médecin traitant connaissent son traitement.
- Lui demander s'il est d'accord pour que je contacte sa pharmacie référente et son médecin traitant (afin de leur faxer une fiche d'information sur leur médicament + ordonnance à la pharmacie s'il y en a une). S'il est d'accord, recueillir :
 - ➔ Nom du médecin référent
 - ➔ Nom / Coordonnées du médecin traitant
 - ➔ Nom/ Coordonnées de la pharmacie référente
- Demander au patient quand a lieu son prochain rendez-vous avec son médecin référent ou quand il doit revenir à l'ICO-Paul Papin :
 - ➔ Si venue à l'ICO-Paul Papin avant le 25 octobre : lui demander s'il est d'accord pour un 2^{ème} entretien et lui expliquer le but du 2^e entretien (avis sur la 1^{ère} séance...).
 - ➔ Si venue à l'ICO-Paul Papin après le 25 octobre : lui demander s'il est d'accord pour un 2^{ème} entretien par téléphone et lui expliquer le but du 2^e entretien (avis sur la 1^{ère} séance...).
- Faxer la fiche OMIT et l'ordonnance s'il y en a une.
 - ➔ A la pharmacie référente pour la fiche OMIT et l'ordonnance
 - ➔ Au médecin traitant pour la fiche OMIT
- Demander au patient s'il a d'autres questions (à propos du traitement ou autre).

Annexe 15 : Fiche « Sutent® patients » élaborée par l' OMIT Bretagne-Pays de la Loire

Fiche SUTENT® patient

Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne /Pays de la Loire

Version V1-5 / octobre 2011

SUTENT® sunitinib

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie**.



Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.



Ne jetez pas les boîtes entamées ni les gélules restantes dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et gélules non utilisées lors du renouvellement suivant.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION

Flacons de 28 gélules dosées à 12,5 mg (1438.05 €), à 25 mg (2850.45 €) ou à 50 mg (5675.25 €).



Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

MODE D'EMPLOI



La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre **médecin spécialiste**. La dose habituelle est de **50 mg**, **une fois par jour** en continu pendant 28 jours, suivie d'une période de 14 jours sans traitement.

Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les gélules de SUTENT® sont à avaler entières avec un **grand verre d'eau** à n'importe quel moment de la journée au cours ou en dehors d'un repas. Essayez de le prendre chaque jour à la même heure.

Vous pouvez vous aider d'un calendrier pour repérer les prises, voici un exemple :

Du 1^{er} au 28^e jour : **1 gélule par jour**.

Puis du 29^e au 42^e jour : **pas de prise de SUTENT®**

Puis recommencez comme au 1^{er} jour



Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées.



Le pamplemousse (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par SUTENT®.

INTERACTIONS



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.

N'hésitez pas à préciser à votre **médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.**

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Soyez à l'écoute de votre corps. Prudence en cas de conduite de véhicules. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin .
Nausées et vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (à partir de deux vomissements par jour).

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Maux de tête, palpitations, bourdonnements d'oreille	Mesurez régulièrement votre tension. Faites de l'exercice, contrôlez votre poids. Limitez la consommation de sel et d'alcool.	Contactez votre médecin si ces signes surviennent. Un traitement par anti-hypertenseur vous sera prescrit si besoin.
Diarrhée	Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Suivez la prescription médicale contre la diarrhée. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).
Inflammation de la bouche	Les aliments acides, épicés et irritants sont à éviter. Préférez une brosse à dents souple, un dentifrice doux (sans menthol) et un bain de bouche sans alcool.	En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contactez votre médecin.
Picotement, gonflement, rougeur voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds	Limitez le soleil et l'eau trop chaude. Les vêtements et les chaussures trop serrés ne sont pas conseillés. Si possible, évitez les travaux irritants pour les mains et l'utilisation des pansements adhésifs. Utilisez plutôt un savon doux sans parfum. La station debout et les marches prolongées ne sont pas conseillées. Une consultation chez un pédicure pourrait être utile avant et après le traitement.	Il s'agit d'un syndrome mains-pieds. Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis séchez sans frotter. Appliquez des crèmes hydratantes sur les zones atteintes : voir avec votre médecin.
Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin qui pourra vous prescrire des antibiotiques.
Saignements inhabituels	En cas de saignements buccaux, préférez une brosse à dents souple. L'utilisation des thermomètres rectaux est à éviter. Certains médicaments sont déconseillés (aspirine, ibuprofène...).	Prévenez votre médecin. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.

D'autres effets indésirables cutanés peuvent survenir telle qu'une modification de la couleur de la peau ou des cheveux. Possible modification du goût, perte de l'appétit.

 Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur ou à votre généraliste. Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

QUELQUES CONSEILS	
	Contactez rapidement le médecin en cas de : <ul style="list-style-type: none"> - <u>signes infectieux</u> (fièvre, toux, frissons ...). - apparition de <u>selles noires</u>, <u>de saignements de nez</u>. - <u>maux de tête</u> inhabituels, sensations de <u>vertiges</u> et de <u>bourdonnements d'oreille</u>. - <u>Essoufflement</u>, <u>œdème</u> des membres et <u>douleur thoracique</u>. - <u>gonflement</u>, <u>rougeur</u> et <u>douleur</u> de la paume des <u>mains</u> et de la plante des <u>pieds</u>.
	N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.
	Si vous avez oublié de prendre vos gélules de SUTENT®, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.
	Evitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.
REMARQUES :	

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : OMIT BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, l'Ordre des Pharmaciens B PL, les Directions Régionales du Service Médical B PL, les Comités Régionaux du Médicament et des Dispositifs Médicaux B PL et le Cancéropôle Grand Ouest.

- au CH Cholet, au CH Laval, au CH Le Mans, au CH Morlaix, au CRLCC Eugène Marquis Rennes, à l'ICO Paul Papin Angers, à la clinique V Hugo du Mans, au Pôle Hospitalier Mutualiste Saint-Nazaire et au Comité des patients du CHRU de Brest
- à l'OMéDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand

Annexe 16 : Fiche « Sutent® professionnels de santé » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire

Fiche SUTENT® professionnels de santé
Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne /Pays de la Loire

Version V1-5 / octobre 2011

SUTENT® sunitinib

INDICATIONS AMM

Le *sunitinib* est un agent antineoplasique, inhibiteur de protéine-tyrosine kinase impliqué dans la croissance tumorale, l'angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer.

Il est indiqué dans le traitement :

- Cancer du rein métastatique (*MRCC*) : traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.
- Tumeur stromale gastro-intestinale (*GIST*) : malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
- Tumeur neuro-endocrine pancréatique bien différenciée chez l'adulte, en progression, non résécable ou métastatique en 1^{ère} et 2^{ème} ligne.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les pharmacies de ville.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Trois présentations sont disponibles :

- flacon de 28 gélules à 12,5 mg (1438.05 €)
- flacon de 28 gélules à 25 mg (2850.45 €)
- flacon de 28 gélules à 50 mg (5675.25 €)

Conserver ce médicament à une température inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

Le *sunitinib* se prend une fois par jour en continu ou par cycles, selon l'indication.

MRCC et GIST : Un cycle dure systématiquement 6 semaines et s'organise de la façon suivante : une prise de 50 mg quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie de 2 semaines de repos.

Tumeur neuro-endocrine pancréatique : Une prise de 37,5 mg par jour en continu.

Dans tous les cas, la posologie peut être réduite par palier de 12,5 mg jusqu'à 25 mg par jour.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le CYP3A4, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYT 3A4 modifient la concentration du SUTENT®. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Jus de pamplemousse Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Miconazole Antiviraux Erythromycine, Clarithromycine, Josamycine	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoides à fortes doses

Une liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.

De rares cas d'hémorragies ont été observés chez des patients traités par SUTENT®. Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant (ex : warfarine ou acénocoumarol) pourront être surveillés de façon périodique en procédant à des numérasions formule sanguine-plaquettes, des tests de facteurs de coagulation (TP/INR) et des examens physiques.

Pour les vaccins inactivés, il est préférable d'attendre un délai de 3 mois après la chimiothérapie (risque de diminution de l'activité du vaccin sans augmentation des effets indésirables).

Le SUTENT® agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir liste Vidal)

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Fatigue	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Recherche d'anémie, de carence en folates ou d'une hypothyroïdie (en moyenne après 5 semaines de traitement). Si TSH anormale : traitement substitutif envisageable.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Thrombose et accidents cardiovasculaires	Surveillance des œdèmes des membres et surveillance clinique (dyspnée, essoufflement, douleur thoracique).	Prudence en cas d'antécédents coronariens ou autres affections cardiaques. Si les symptômes sont pertinents, arrêt du traitement et bilan cardiovasculaire.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Hypertension	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est >140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du <i>sunitinib</i> . En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et béta bloquants) dès que PA >150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du <i>sunitinib</i> si HTA sévère et non contrôlée. Eviter les inhibiteurs calciques (cf. Interactions)
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients >80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Stomatites, mucites	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium).	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.
Syndrome mains-pied	Limitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs.	Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente (type Dexéryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
Infections Neutropénie Thrombopénie	Une NFS devra être réalisée au début de chaque cycle de traitement. Réduction posologique à voir le spécialiste.	Si neutropénie fébrile (fièvre de plus de $38,5^{\circ}\text{C}$ en une prise ou de 38°C à 2 reprises sur moins de 24 heures, dans un contexte de neutropénie ($\text{PN} < 500/\text{mm}^3$ ou, à défaut, leucocytose $< 1000/\text{mm}^3$)), initier un traitement antibiotique suivant le protocole défini.
Dysthyroïdie	Bilan thyroïdien avant le traitement.	Si besoin, traitement substitutif.
Saignement : épistaxis, rectorragies	Surveillance des plaquettes. Si anti-coagulant associé, surveillance du TP et INR.	Si thrombopénie associée : avis d'un oncologue requis en fonction du grade de la thrombopénie.

D'autres effets indésirables peuvent survenir telle qu'une modification de la couleur de la peau, des ongles et des cheveux. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Le SUTENT® peut être pris au cours ou en dehors d'un repas avec un grand verre d'eau.



Il est conseillé au patient de s'aider d'un calendrier pour repérer les prises.



Les gélules ne doivent jamais être ouvertes ni broyées.



A conserver à une température inférieure à 25°C , dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**

Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle. Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien pour aide dans les prises**.



Ne pas boire ni manger de pamplemousse pendant le traitement.



Evitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.



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



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



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes d'hémorragie
- maux de tête inhabituels, sensations de vertiges et de bourdonnements d'oreilles...
- essoufflement, œdème des membres et douleur thoracique
- syndrome main pied

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : OMIT BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, l'Ordre des Pharmaciens B PL, les Directions Régionales du Service Médical B PL, les Comités Régionaux du Médicament et des Dispositifs Médicaux B PL et le Cancéropôle Grand Ouest.

- au CH Cholet, au CH Laval, au CH Le Mans, au CH Morlaix, au CRLCC Eugène Marquis Rennes, à l'ICO Paul Papin Angers, à la Clinique Victor Hugo du Mans et au Pôle Hospitalier Mutualiste Saint-Nazaire

- à l'OMéDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand

Annexe 17 : Fiche « Nexavar® patients » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire

Fiche NEXAVAR® Patient
Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne / Pays de la Loire

Version V1-5 / octobre 2011

NEXAVAR® sorafénib

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE		
<p>Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en cancérologie.</p>  <p>Il est disponible dans les pharmacies de ville.</p>  <p>Ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien.</p> <p>Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.</p>		
PRESENTATIONS ET CONSERVATION		
<p>Boîte de 112 comprimés rouges dosés à 200 mg (3898.11 €).</p>  <p>Conservez ce médicament à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine. Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.</p>		
MODE D'EMPLOI		
<p>La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose habituelle chez l'adulte est de 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir c'est-à-dire 4 comprimés par jour.</p> <p>Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.</p>  <p>Les comprimés de NEXAVAR® sont à avaler entiers, à heure fixe si possible, avec un verre d'eau en dehors des repas ou avec un repas pauvre en graisses (beurre, l'huile, crème fraîche ...). Essayer de respecter un intervalle de 12 heures entre la prise du matin et celle du soir (la prise pouvant parfois être décalée de 1 à 2 heures).</p>  <p>Les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni coupés ou croqués.</p>  <p>Le pamplemousse (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par NEXAVAR®.</p>		
INTERACTIONS		
 <p>Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre. En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.</p>		
 <p>Evitez les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac. En cas de besoin, ces médicaments doivent être pris à distance du NEXAVAR®. Demandez conseil à votre pharmacien.</p>		
EFFETS INDESIRABLES		PREVENTION
Diarrhée		Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.
Nausées et vomissements		Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.
CONDUITE A TENIR		
Diarrhée		Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).
Nausées et vomissements		Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (à partir de deux vomissements par jour).

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Picotement, gonflement, rougeur voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds	Limitez le soleil et l'eau trop chaude. Les vêtements et les chaussures trop serrés ne sont pas conseillés. Si possible, évitez les travaux irritants pour les mains et l'utilisation des pansements adhésifs. Utilisez plutôt un savon doux sans parfum. La station debout et les marches prolongées ne sont pas conseillées. Une consultation chez un pédicure pourrait être utile avant et après le traitement.	Il s'agit d'un syndrome mains-pieds. Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis séchez sans frotter. Appliquez des crèmes hydratantes sur les zones atteintes : consultez votre médecin.
Maux de tête, palpitations, bourdonnements d'oreille	Vérifiez régulièrement la tension artérielle. Faites de l'exercice, contrôlez votre poids. Limiter la consommation de sel et d'alcool.	Contactez votre médecin si ces signes surviennent. Un traitement par anti-hypertenseur vous sera prescrit si besoin.
Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin qui pourra vous prescrire des antibiotiques.
Saignements inhabituels	En cas de saignements buccaux, préférez une brosse à dents souple. L'utilisation des thermomètres rectaux est à éviter. Certains médicaments sont déconseillés (aspirine, ibuprofène...).	Prévenez votre médecin. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Soyez à l'écoute de votre corps. Prudence en cas de conduite de véhicules. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin.

Une perte de cheveux peut survenir pendant le traitement, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin.

 Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur ou à votre généraliste. Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

QUELQUES CONSEILS	
	Contactez rapidement le médecin en cas de :
	- <u>signes infectieux</u> (fièvre, toux, frissons ...). - <u>apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang</u> . - <u>gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds</u> . - <u>Essoufflement, œdème des membres et douleur thoracique</u> .
	N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.
	Si vous avez oublié de prendre une dose de NEXAVAR®, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Merci de le noter dans votre carnet de suivi. Informez immédiatement votre médecin si vous avez pris plus de comprimés que la dose prescrite.
	Evitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.
REMARQUES :	

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : OMIT BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, l'Ordre des Pharmaciens B PL, les Directions Régionales du Service Médical B PL, les Comités Régionaux du Médicament et des Dispositifs Médicaux B PL et le Cancéropôle Grand Ouest.
 - au CH Morlaix, au CHRU de Brest, au CRLCC Eugène Marquis Rennes, à l'ICO Paul Papin Angers, au Pôle Hospitalier Mutualiste Saint-Nazaire et au Comité des patients du CHRU de Brest.
 - à l'OMeDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand.

Annexe 18 : Fiche « Nexavar® professionnels de santé » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire

Fiche NEXAVAR® professionnels de santé
Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne /Pays de la Loire

Version V1-5 / octobre 2011

NEXAVAR® sorafénib

INDICATIONS AMM

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

- carcinomes hépatocellulaires (cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A uniquement)
- carcinomes rénaux : traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les pharmacies de ville et remboursé par la SS à 100%.

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Une seule présentation est disponible sous plaquettes thermoformées : boîte de 112 comprimés pelliculés ronds et rouges dosés à 200 mg (3898.11 €). A conserver à une température inférieure à 25°C.

POSOLOGIE

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

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

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le CYP3A4, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYT 3A4 modifient la concentration du NEXAVAR®. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Jus de pamplemousse Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Miconazole Antiviraux Erythromycine, Clarithromycine, Josamycine	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses
<ul style="list-style-type: none"> - Avec les anti-acides : diminution de la solubilité du NEXAVAR® par augmentation du pH gastrique - Avec un agent microbien : néomycine qui interfère avec le cycle entérohépatique du <i>sorafénib</i>. - L'utilisation des AVK nécessite une surveillance renforcée de l'INR. 	

Le NEXAVAR® agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir liste Vidal).

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhées	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Fatigue	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Recherche d'anémie, ou d'une hypothyroïdie. Si TSH anormale : traitement substitutif.
Erythème, prurit, syndrome mains-pieds	Limitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs.	Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente (type Dexéryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
Toxicité cardiaque	Surveillance clinique (ECG, dyspnée, essoufflement, douleur thoracique, œdème des membres).	Prudence en cas d'antécédents cardiaques. Si les symptômes sont pertinents, arrêt du traitement et bilan cardiovasculaire.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Hypertension	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est ≥ 140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du <i>sorafénib</i> . En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitements antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA > 150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du NEXAVAR® si HTA sévère et non contrôlée. Eviter les inhibiteurs calciques (cf. Interactions médicamenteuses)
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitements antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Stomatites, mucites	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium).	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.
Toxicité pancréatique	Surveillance régulière de l'amylasémie et de la lipasémie.	Alcool contre-indiqué.
Arthralgies, myalgies	S'hydrater fréquemment, ne pas faire de gestes répétitifs.	Traitements par paracétamol ou AINS.
Neutropénie, thrombopénie	Une NFS devra être réalisée avant le début de chaque cycle. Surveillance des signes évocateurs d'infection.	Si neutropénie fébrile (fièvre de plus de 38,5°C en une prise ou de 38°C à 2 reprises sur moins de 24 heures dans un contexte de neutropénie ($PN < 500/\text{mm}^3$ ou, à défaut, leucocytose $< 1000/\text{mm}^3$), initier un traitement antibiotique suivant le protocole défini.

Une alopecie peut survenir pendant le traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Il est recommandé d'administrer le *sorafénib* **en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses**. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de *sorafénib* doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.
Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien pour aide dans les prises**.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**



Ne pas boire ni manger de pamplemousse pendant le traitement.



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Evitez l'**exposition prolongée au soleil et protégez-vous** si vous devez le faire.



Eviter les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (anti-acides, IPP et antiH2)



La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués pendant le traitement par NEXAVAR®. Utiliser une méthode de contraception efficace.



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



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

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes hémorragiques.
- gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds
- essoufflement, œdème des membres et douleur thoracique

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : OMIT BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, l'Ordre des Pharmaciens B PL, Les Directions Régionales du Service Médical B PL, les Comités Régionaux du Médicament et des Dispositifs Médicaux B PL et le Cancéropôle Grand Ouest.

- au CH Morlaix, au CHRU de Brest, au CRLCC Eugène Marquis Rennes, à l'ICO Paul Papin Angers et au Pôle Hospitalier Mutualiste Saint-Nazaire

- à l'OMéDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand

Annexe 19 : Fiche « Afinitor® patients » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire

Fiche AFINITOR® Patient
Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne / Pays de la Loire

Version V1-4 / septembre 2011

AFINITOR® évérolimus

PREScription ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie**.



Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.



Ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION

Boîtes de 30 comprimés dosés à 5 et 10 mg (2893.74 € et 4123.23 €).



Conservez ce médicament dans son emballage d'origine à une **température inférieure à 25°C**, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose recommandée est de 10 mg.

Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les comprimés d'AFINITOR® sont à avaler **entiers** avec un verre d'eau, au cours ou en dehors des repas, **en une prise par jour**. Essayez de le prendre chaque jour à la même heure.



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

INTERACTIONS



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.

N'hésitez pas à préciser à votre **médecin**, les **médicaments, plantes ou tisanes** (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin.
Toux ou difficulté à respirer		Informez votre médecin dès la survenue de ces symptômes. Une adaptation de la dose sera peut être envisagée.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Nausées et vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Les aliments gras, frits et épicés ne sont pas conseillés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (à partir de deux vomissements par jour).
Diarrhée	Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Suivez la prescription médicale contre la diarrhée. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).
Saignements inhabituels	En cas de saignements buccaux, préférez une brosse à dents souple. L'utilisation des thermomètres rectaux est à éviter. Certains médicaments sont déconseillés (aspirine, ibuprofène...).	Prévenez votre médecin. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
Inflammation de la bouche	Les aliments acides, épicés et irritants ne sont pas conseillés. Utilisez plutôt une brosse à dents souple, un dentifrice doux (sans menthol) et un bain de bouche sans alcool.	En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contactez votre médecin.



Si vous ressentez des **effets non mentionnés**, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur ou à votre généraliste.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

QUELQUES CONSEILS	
	Contactez rapidement le médecin en cas de : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Signes infectieux</u> (fièvre, toux, frissons...). - <u>Apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang</u>. - <u>Essoufflement anormal, toux, difficultés à respirer</u>.
	N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.
	Si vous avez oublié une prise d' AFINITOR® , ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.
	En cas de vomissement après la prise d' AFINITOR® , ne prenez pas une nouvelle dose de d'AFINITOR® .
REMARQUES :	

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : OMIT BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, l'Ordre des Pharmaciens B PL, les Directions Régionales du Service Médical B PL, les Comités Régionaux du Médicament et des Dispositifs Médicaux B PL et le Cancéropôle Grand Ouest.

- au CH Cholet, au CRLCC Eugène Marquis Rennes, à ICO Paul Papin Angers, au Pôle Hospitalier Mutualiste Saint-Nazaire et au Comité des patients du CHRU de Brest
- à l'OMéDIT de Haute-Normandie, au Réseau Onco-Normand.

Annexe 20 : Fiche « Afinitor® professionnels de santé » élaborée par l'OMIT Bretagne-Pays de la Loire

Fiche AFINITOR® professionnels de santé
Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne /Pays de la Loire
Actu : décembre 2011 : AMM

Version V1-5 / décembre 2011

AFINITOR® évérolimus

INDICATION AMM

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires. Il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*.

L'évérolimus est indiqué dans le traitement

-du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

-de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles, par boîtes de 30 sous plaquettes thermoformées:

- Comprimés à 5 mg (2893.74 €)
- Comprimés à 10 mg (4123.23 €)

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température inférieure à 25°C.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

POSOLOGIE

La dose recommandée est de 10 mg d'évérolimus par voie orale en une prise par jour.

Les comprimés d'évérolimus doivent être pris en une prise unique, à la même heure. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

INTERACTIONS

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (PgP) G. *In vitro*, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4, le 2D6 et/ou la glycoprotéine G.

inhibiteurs et/ou inducteurs de CYP3A4/PgP : kétonocazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycine, vérapamil, ciclosporine orale, flucyclavazole, diltiazem, amprénavir, fosamprenavir, rifampicine, corticostéroïdes, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, efavirenz, névirapine, millepertuis (*Hypericum perforatum*)

inhibiteurs et/ou inducteurs de CYP2D6 : antiviraux, dexaméthasone, rifampicine ; antiarythmiques (amiodarone, flécaïnide, propafenone, quinidine), anticancéreux (doxorubicine, imatinib), antidépresseurs (imipraminiques, fluoxétine, moclobémide, paroxétine), buproprion, célecoxib, chloroquine, cimétidine, cinacalcet, dextropropoxyphène, diphenhydramine, halofantrine, halopéridol, phénothiazines, luméfantrine, mémantine, méthadone, métoclopramide, rispéridone, télithromycine, terbinafine, cocaïne).

L'utilisation des vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par AFINITOR® (exemples de vaccins vivants : antigrippal intranasal, antirougeoleux, contre les oreillons, antirubéolique, antipoliomyélétique oral, BCG (*bacillus Calmette-Guérin*), antiamarile, contre la varicelle et typhoïde Ty21a.)

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Neutropénie, thrombopénie, anémie	La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste.	Une adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.
Complication de la cicatrisation des plaies	Une altération de la cicatrisation a été observée.	La prudence est donc requise avec l'utilisation d'AFINITOR® dans la phase péri-opératoire.
Augmentation de l'ALAT et de l'ASAT	Faire pratiquer régulièrement un dosage de ces 2 enzymes.	Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique éventuelle.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épiciés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Augmentation de la créatinine	Surveiller l'urémie ou la créatininémie avant le début du traitement puis régulièrement ensuite.	
Pneumopathies non infectieuses	Le diagnostic doit être envisagé dès l'apparition de signes et symptômes non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues.	Selon la sévérité des symptômes, l'interruption du traitement pourra être envisagée jusqu'à amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. AFINITOR® pourra être réintroduit à la dose de 5 mg/jour en fonction des circonstances cliniques individuelles : à voir avec le spécialiste.
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Stomatites Mucites	éviter les aliments épices, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium).	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.
Augmentation du glucose, du cholestérol et des triglycérides	La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par AFINITOR® et régulièrement ensuite. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant instauration du traitement par AFINITOR®.	L'instauration d'un traitement hypolipémiant peut être envisagée.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés d'éverolimus doivent être **avalés entiers**, de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.
Le patient peut rapporter les comprimés restants au pharmacien pour aide dans les prises.

A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**



La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués pendant le traitement par AFINITOR®. Utiliser une méthode de contraception efficace.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



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



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes hémorragiques.
- d'essoufflement, d'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée.

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : OMIT BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, l'Ordre des Pharmaciens B PL, les Directions Régionales du Service Médical B PL, les Comités Régionaux du Médicament et des Dispositifs Médicaux B PL et le Cancéropôle Grand Ouest.

- au CH Cholet, au CRLCC Eugène Marquis Rennes, à l'ICO Paul Papin Angers, au Pôle Hospitalier Mutualiste Saint-Nazaire et au CHD La Roche

- à l'OMéDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand

- 2 -

Annexe 21 : Questionnaire de satisfaction auprès des patients

- Délivrance du médicament chez le pharmacien :

1. Votre médicament avait-il été commandé lorsque vous êtes passé le chercher ?
2. Votre pharmacien ou la personne qui vous a délivré votre ordonnance a-t-il (elle) plus cherché à savoir comment se passait votre traitement (suite à la fiche d'information qui leur a été remise sur votre médicament)?
3. Vous a t-on donné certains conseils ? Si oui, lesquels ?
4. Votre pharmacien (ou la personne vous a délivré votre ordonnance) vous a-t-il (elle) parlé de la fiche d'information que nous leur avons remise ?
5. Leur avez-vous parlé de la fiche d'information que nous vous avons remise ?

- Chez votre médecin traitant :

6. Votre médecin traitant s'est-il plus attardé sur votre traitement anticancéreux que d'habitude?
7. Votre médecin traitant vous a-t-il parlé de la fiche d'information qui leur a été remise sur votre médicament ?
8. Votre médecin traitant vous a t-il donné certaines informations sur votre traitement? Si oui, lesquelles ?

- Concernant le 1^{er} entretien que nous avons eu :

9. Comment avez-vous perçu le premier entretien que nous avons eu (ex : vous avez apprécié le moment passé avec un autre type de professionnel de santé...) ?
10. Pensez-vous que cet entretien soit utile?
11. Si oui, à quel moment faudrait-il le faire?
12. Faudrait-il le refaire?
13. Pensez-vous que le pharmacien du centre Paul Papin a un rôle à jouer dans votre prise en charge?
14. Pensez-vous que votre pharmacien de ville a un rôle à jouer dans votre prise en charge?

- Concernant votre traitement :

15. Pensez-vous être bien informé sur votre traitement?

16. Qu'est-ce que vous attendez du médicament que vous prenez actuellement pour votre cancer?
17. Dans tous vos médicaments, savez-vous identifier ceux qui sont pour votre cancer?
18. Aimeriez-vous qu'à chaque nouvelle ordonnance, celle-ci soit faxée directement par l'ICO-Paul Papin afin que votre pharmacien commande votre médicament et que vous puissiez directement l'avoir quand vous passez à la pharmacie ?
19. Qu'aimeriez-vous que votre pharmacien vous apporte concernant votre traitement? (pilulier, calendrier de prise, moment d'écoute, conseils sur la gestion des effets secondaires...)

Annexe 22 : Questionnaire de satisfaction à l'attention des pharmaciens d'officine

Questionnaire de satisfaction à l'attention des pharmaciens d'officine

Votre quotidien avec les traitements anticancéreux :

1) Quels sont les médicaments anticancéreux oraux que vous dispensez dans votre quotidien?

Afinitor® (évérolimus)

Sutent® (sunitinib)

Glivec® (imatinib)

Tarceva® (erlotinib)

Iressa® (géfitinib)

Tasigna® (nilotinib)

Nexavar® (sorafénib)

Tyverb® (lapatinib)

Sprycel® (dasatinib)

Zytiga® (abiratérone)

Autre (précisez) :

2) Combien de patients traités par anticancéreux oraux avez-vous?

Par jour :

Par semaine :

Par mois :

3) Qui vient chercher les traitements anticancéreux à l'officine?

Le conjoint / la conjointe

Le voisin / La voisine

Les enfants

Le patient / La patiente

Autre (précisez) :

Concernant la fiche d'information que vous avez reçue :

4) Quelle fiche d'information OMIT avez-vous reçue?

Sutent® (sunitinib)

Nexavar® (sorafénib)

Afinitor® (évérolimus)

5) Une partie a t-elle plus particulièrement retenu votre attention? Oui Non

Si oui, laquelle :

6) Qu'est-ce qui vous a attiré l'œil?

Les pictogrammes

Les mots en gras

Autres (précisez) :

7) Avez-vous discuté de cette fiche d'information OMIT?

Avec votre équipe? Oui Non

Avec le patient ? Oui Non

8) Vous a t-elle aidée dans la dispensation du médicament? Oui Non

9) Trouvez-vous qu'il manque des informations pour vous aider dans la dispensation du médicament? Oui Non

Si oui, lesquelles :

10) Aimeriez-vous qu'une fiche d'information OMIT vous soit envoyée à chaque fois qu'un de vos patients débute un traitement anticancéreux par voie orale?

Oui Non

11) Savez-vous où l'on peut retrouver cette fiche d'information OMIT?

Oui Non

Pour ceux qui ont reçu par fax l'ordonnance de leur patient :

12) Avez-vous commandé le produit dès réception du fax de l'ordonnance?

Oui Non

Si non pourquoi :

De façon plus générale :

13) Êtes-vous à l'aise lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux?

Oui Non

14) Êtes-vous demandeur d'informations concernant les traitements anticancéreux?

Oui Non

15) Cherchez-vous à trouver des informations sur les traitements anticancéreux?

Oui Non

16) Où trouvez-vous des informations sur les anticancéreux oraux?

Vidal/ Dorosz

Internet

Autres (précisez) :

17) Connaissez-vous le site de l' OMIT (<http://www.omit-ouest.org>) ?

Oui Non

Concernant votre Satisfaction générale :

18) Avez-vous apprécié que l'on vous envoie cette fiche d'information OMIT sur le médicament de votre patient?

Oui Non

19) Aimeriez-vous que l'on vous communique plus souvent des informations relatives aux traitements anticancéreux?

Oui Non

20) Avez-vous d'autres remarques à nous communiquer?

Oui Non

Si oui, lesquelles :

21) Si un numéro de fax et/ou un numéro de téléphone de la pharmacie de l'ICO-Paul Papin figurai(en)t sur ces fiches d'information OMIT, pensez-vous que vous utiliseriez ces liens pour poser vos questions?

Oui Non

22) Par quel moyen aimeriez-vous communiquer avec la pharmacie de l'ICO-Paul Papin ?

Téléphone

Fax

Email

Autres (précisez) :

Annexe 23 : Lettre explicative sur le questionnaire à l'attention des pharmaciens d'officine



PHARMACIE Tel 02 41 35 29 35 Fax 02 41 35 28 67	Pharmacien chef de service Catherine DEVYS 02 41 35 28 75 catherine.devys@ico.unicancer.fr	Pharmacien Pierre LEYNIA de la JARRIGE 02 41 35 28 66 pierre.leynia@ ico.unicancer.fr	Caroline FOLLIARD 02 41 35 29 26 caroline.folliard@ ico.unicancer.fr
--	--	---	---

A l'attention de :
Pharmacie X
Adresse

Angers, le ... 2012

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de mon étude autour du cancer du rein, en vu de l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, vous avez reçue vendredi 7 septembre 2012 une fiche d'information OMIT sur le médicament ..., que prend l'un de vos patients, Mr XXX. YY.

Je vous sollicite afin de connaitre votre avis sur cette démarche, qui a pour objectif d'améliorer le lien entre l'hôpital et la ville. Pour cela, je vous propose de répondre à un questionnaire qui m'aidera à évaluer votre satisfaction et vos besoins éventuels.

Merci de me retourner cette fiche complétée soit par fax au 02.41.35.28.67, ou par courrier à l'adresse suivante :

Pharmacie de l'ICO Paul Papin (à l'attention de Bénédicte Hantraye)
5, rue Moll
49 933 Angers CEDEX 9

Vous en souhaitant bonne réception, et en vous remerciant d'avance de votre précieuse collaboration, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Bénédicte Hantraye

Annexe 24 : Liste des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traité par voie orale, ayant rendez-vous avec les oncologues X, Y ou Z entre le 28 août et le 26 octobre 2012 à l'ICO-Paul Papin

Patients du Dr X. (15 patients) :

PATIENT	Thérapie ciblée orale	Médicament
BO M	OUI	Sutent®
HE F	NON	
GU A	OUI	Sutent®
LE A	OUI	Afinitor®
FR C	OUI	Sutent®
LE G	Afinitor® interrompu	
FR G	OUI	Afinitor®
RA M	NON	
CA B	OUI	Sutent®
PI G	OUI	Afinitor®
SI L	OUI	Sutent®
FI R	NON	
CH J	OUI	Sutent®
PA C	Traitemen non commencé au moment de l'étude	
DE M	Traitemen non commencé au moment de l'étude	

Patients du Dr Y. et Z. (33 patients) :

PATIENT	Thérapie ciblée orale	Médicament
LE S	OUI	Afinitor®
CH R	OUI	Afinitor®
BA A	Afinitor® interrompu	
RO V	NON	
BU J	NON	
RA C	NON	
BE M	OUI	Sutent®
GA S	NON	
VE L	NON	
LA J*	OUI	Sutent®
BO O	OUI	Nexavar®
BO P	OUI	Afinitor®
PO M	NON	
AL Y	Sutent® interrompu	

GE B	NON	
HU R	Traitement non commencé au moment de l'étude	
JO L	OUI	Afinitor®
TH M	OUI	Sutent®
BO A	OUI	Sutent®
BR P	OUI	Sutent®
GA J	OUI	Sutent®
AN S	Traitement non commencé au moment de l'étude	
SA M	OUI	Sutent®
SE M	NON	
CH D	OUI	Sutent®
BO M	Traitement non commencé au moment de l'étude	
VA J	OUI	Sutent®
HU J	OUI	Sutent®
PO R	Traitement non commencé au moment de l'étude	
LE A	OUI	Nexavar®
LO J	OUI	Sutent®
GA M	OUI	Sutent®
CO C	OUI	Sutent®

* patient décédé

Légende :

- Patients sous thérapie ciblée orale pendant l'étude
- Patients suivis à la clinique de l'Anjou
- Patients dont la thérapie ciblée a été interrompue au cours de l'étude