Thèse d'exercice

Université de Limoges

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2018 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 10 décembre 2018
par

Anthony LAGORCE

né le 3 janvier 1993, à Périgueux (24)

Rôle du Pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'hypertension artérielle induite par le Pazopanib

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX	Président
M. Francis COMBY, maître de conférences	Directeur
M^{me} Claire FILLOUX, docteur en pharmacie	Co-directrice
M^{me} le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU	Juge
M^{me} Mylène POISSON, docteur en pharmacie	Membre invité

Thèse d'exercice

Université de Limoges

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2018 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le10 décembre 2018
par

Anthony LAGORCE

né le 3 janvier 1993, à Périgueux (24)

Rôle du Pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'hypertension artérielle induite par le pazopanibErreur ! Il n'y a pas de texte répondant à ce style dans ce document.

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX	Président
M. Francis COMBY, maître de conférences	Directeur
M^{me} Claire FILLOUX, docteur en pharmacie	Co-directrice
M^{me} le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU	Juge
M^{me} Mylène POISSON, docteur en pharmacie	Membre invité

Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBULengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE

BY-NC-ND

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

BY-NC-ND

LAVERDET Betty	(1.09.2016 au 31.08.2017) PHARMACIE GALENIQUE
PHAMThanhNhat	(1.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

OUDART Nicole

BY-NC-ND

Ceux qui ont le privilège de savoir ont le devoir d'agir.
Albert Einstein

BY-NC-ND

Remerciements

A Monsieur le Professeur Franck SAINT-MARCOUX,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,

Pour la qualité de vos enseignements au cours de mon cursus universitaire,

Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Francis COMBY,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse,

Pour la qualité des enseignements que vous m'avez transmis au cours de mon cursus universitaire,

Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Claire FILLOUX,

Pour avoir accepté de co-diriger cette thése,

Pour le temps et l'implication que vous avez consacrés à la construction de ce travail,

Pour la qualité de vos enseignements au cours de mon cursus universitaire,

Pour le stage passé à vos côtés en pharmacovigilance,

Veuillez trouver ici mes très sincères remerciements et ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU,

Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury,

Pour les enseignements que vous m'avez transmis lors de mon cursus universitaire,

Pour les conseils apportés au début de cette thèse,

Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Mylène POISSON,

Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury,

Pour les conseils que vous m'avez apportés depuis le début de mon cursus,

Pour le savoir et la passion que vous avez su me transmettre,

Je tiens très sincérement à vous remercier et à vous témoigner mon profond respect.

A Madame Sophie LEOBON,

Je tiens à vous remercier très sincèrement pour votre aide et votre implication.

BY-NC-ND

Aux infirmières du CTO de Limoges,

Pour m'avoir accueilli dans votre bureau,

Pour l'aide que vous m'avez apportée lors de mon travail,

Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

A mes proches,

A mes parents,

Pour tout le soutien que vous avez su m'apporter au cours de ma vie, pour tout ce que vous avez fait pour moi. Recevez ce travail comme remercierrments et témoignage de mon amour.

A Cyrielle,

Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes,

Merci de m'avoir supporté et aidé durant toutes ces années,

Pour tout le bonheur qui m'attend à tes côtés,

Je t'aime.

A mes grands-parents Claude, Simone, Christian, Monique,

Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné.

Je te dédie cette thèse papi Claude, tu me manques.

A mes oncles, mes tantes, et mes cousins,

Chaque retrouvaille avec vous est un vrai plaisir,

Chacun de vous a participé à ce que je suis devenu,

Merci pour tous les moments passés avec vous.

A mes amis d'enfance,

A Jérémy, merci d'avoir grandi à mes côtés, merci d'avoir toujours été présent pour moi, tu es bien plus qu'un simple ami.

A Valentin, merci d'avoir partagé autant de bons moments avec moi, merci pour tous les fous rires et les soirées passées avec toi.

A tous les autres, merci pour tout.

BY-NC-ND

A mes amis de fac,

Pour tous les moments mémorables passés à vos cotés,

Pour tout ce que l'on a partagé au cours de ces études,

Merci à vous tous, sans vous ces années auraient été moins fun !

BY-NC-ND

Droits d’auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*

BY-NC-ND

Table des matières

Liste des abréviations....17
Introduction....21
I. Pazopanib....23
I.1. Présentation....23
I.2. Mécanisme d'action....23
I.3. Indications....26
I.3.1. Cancer du rein avancé (RenalCellCarcinoma - RCC)....26
I.3.2. Sarcome des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma - STS)....27
I.4. Modalités d'administration....29
I.5. Précautions d'emploi et effets indésirables....29
I.5.1. Hypertension artérielle....30
I.5.2. Dysfonctionnement cardiaque/Insuffisance cardiaque....30
I.5.3. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes....31
I.5.4. Evènements thrombotiques artériels....31
I.5.5. Evènements thromboemboliques veineux....31
I.5.6. Evènements hémorragiques....31
I.5.7. Autres précautions d'emploi / Effets indésirables....32
I.5.7.1 Effets hépatiques....32
I.5.8. Interactions médicamenteuses....33
I.6. Toxicité cardiaque....34
II. Angiogénèse....36
II.1. Physiologie de l'angiogenèse....36
II.1.1. Le processus....37
II.1.2. L'angiogenèse par « sprouting »....38
II.1.3. L'angiogenèse intussusceptive....40
II.1.4. L'angiogenèse par septation....40
II.1.5. L'angiogenèse tumorale....40
II.2. Structures des vaisseaux tumoraux....42
II.3. Le switch angiogénique et la régulation....42
II.3.1. Les angiopoïétines et récepteurs Tie....44
III. Le système cardiovasculaire....46
III.1. Anatomie cardiaque....46
III.2. Physiologie cardiaque....49
III.2.1. Le cycle cardiaque....49
III.2.2. L'activité électrique cardiaque....51
III.2.3. Régulation de la fréquence cardiaque....53
III.3. Physiologie cardiovasculaire....55
III.3.1. L'hémodynamique cardiaque....55
III.3.2. Les vaisseaux....56
III.4. La pression artérielle....58
III.4.1. Facteurs de régulation de la pression artérielle....59
III.4.2. Mécanismes nerveux de régulation de pression artérielle....59
III.4.3. Mécanismes hormonaux de régulation de la pression artérielle....60
III.5. Hypertension artérielle....63

BY-NC-ND

III.5.1. Mesure de la pression artérielle 65
III.5.1.1 Méthode stéthacoustique 66
III.5.1.2 Méthode oscillométrique 68
III.5.2. Les bonnes pratiques de mesure 68
III.5.3. Objectifs tensionnels 69
III.6. Prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle 71
III.6.1. Mesures hygiéno-diététiques 71
III.6.2. Traitement pharmacologique 72
III.6.2.1 Diurétiques 72
III.6.2.1.1. Diurétiques thiazidiques (chlorthalidone et indapamide) 73
III.6.2.1.2. Diurétiques de l'anse 74
III.6.2.1.3. Antialdostérone 74
III.6.2.1.4. Autres diurétiques épargneurs potassique 74
III.6.2.2 Bêtabloquants 75
III.6.2.3 Inhibiteurs calciques 77
III.6.2.4 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion 78
III.6.2.5 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 79
III.6.2.6 Autres antihypertenseurs 79
III.6.2.6.1. Antihypertenseurs d'action centrale 79
III.6.2.6.2. Antihypertenseurs vasodilatateurs 80
III.6.3. Initiation du traitement pharmacologique 80
III.6.4. Choix des classes thérapeutiques 82
IV. Centre des thérapies orales 83
IV.1. Présentation du centre des thérapies orales 83
IV.2. Fiches du Réseau d'Oncologie Hématologie du Limousin 84
IV.3. Résultats de l'enquête 87
IV.3.1. Méthodes 87
IV.3.2. Résultats 88
IV.4. Rôle du pharmacien d'officine 94
V. Discussion 96
Conclusion 97
Références bibliographiques 98
Annexes 102
Serment de Galien 128

BY-NC-ND

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique du pazopanib 23
Figure 2 : Les récepteurs VEGFR et leurs différents ligands 24
Figure 3 : Schéma de l'interaction entre les différents PDGF et les 3 types de PDGFR [7]...25
Figure 4 : Représentation schématique des tissus mous du corps [15] 28
Figure 5 : Le processus angiogénique au niveau de l'arbre vasculaire (A) et au niveau cellulaire (B) [25] 36
Figure 6 : Vasculogenèse embryonnaire [26] 37
Figure 7 : Les différentes étapes de l'angiogenèse par bourgeonnement [22] 38
Figure 8 : Rôle des différents facteurs de l'angiogenèse par bourgeonnement [26].....39
Figure 9 : Représentation en trois dimensions et en deux dimensions de l'angiogenèse par intussusception [22].....40
Figure 10 : Les différents mécanismes angiogéniques tumoraux [26].....41
Figure 11 : Images obtenues à partir d'un microscope de la morphologie de vaisseaux sanguins normaux (A) et de vaisseaux sanguins tumoraux (B) [26].....42
Figure 12 : Action de l'HIF1α en présence d'oxygène (A) et lors d'une hypoxie (B) [36] 43
Figure 13 : Principales familles de gènes activés par HIF-1.....44
Figure 14 : Schéma d'une coupe verticale cardiaque [40].....46
Figure 15 : Coupe histologique des tuniques cardiaques [41].....47
Figure 16 : Schéma d'une coupe verticale de cœur représentant l'anatomie du tissu nodal .48
Figure 17 : Schéma de la circulation sanguine [41] 49
Figure 18 : Variation du volume sanguin ventriculaire (en mL) et de la pression artérielle (en mmHg) lors d'un cycle cardiaque [41].....51
Figure 19 : Potentiel d'action d'un myocyte ventriculaire.....52
Figure 20 : Différence entre le potentiel de membrane (en mV) d'un myocyte automatique..53
Figure 21 : Innervation sympathique et parasympathique cardiaque [42] 54
Figure 22 : Schéma de la structure des artères et des veines 57
Figure 23 : Différences histologiques des différents vaisseaux sanguins.....58
Figure 24 : Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) [42].....61
Figure 25 : Action de la vasopressine sur le tube collecteur rénal 63
Figure 26 : Dispositif utilisé lors de la Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle ou Holter Tensionnel.....65
Figure 27 : Sphygmomanomètre et un stéthoscope 67
Figure 28 : Mesure de la pression artérielle à l'aide d'un sphygmomanomètre et d'un stéthoscope.....67

BY-NC-ND

Figure 29 : Appareils de mesure tensionnelle utilisant la méthode oscillométrique, à gauche un appareil pour bras, à droite un appareil pour poignet.....68

Figure 30 : Bonnes pratiques d'automesure de la pression artérielle [47].....69

Figure 31 : Schéma d'un néphron.....73

Figure 32 : Action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur l'angiotensine II et la bradykinine.....78

BY-NC-ND

Table des tableaux

Tableau 1 : Modifications des doses en cas d'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse [3] .32

Tableau 2 : Tableau de la prévalence de l'hypertension artérielle en France en 2014 64

Tableau 3 : Tableau des bêtabloquants utilisés dans l'hypertension en fonction de leurs propriétés 76

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de la prise en charge en fonction des chiffres tensionnels et des risques cardiovasculaires [45].....81

Tableau 5 : Récapitulatif des antécédents cardiovasculaires chez les patients du CTO 88

Tableau 6 : Récapitulatif des antécédents divers retrouvés chez les patients du CTO 89

Tableau 7 : Récapitulatif des différents types de métastases 89

Tableau 8 : Les différents grades d'hypertension observée chez les patients du CTO 91

Tableau 9 : Récapitulatif des décisions prises suite aux événements d'hypertension artérielle 92

Tableau 10 : Récapitulatif des causes d'arrêt du pazopanib chez les patients du CTO 93

BY-NC-ND

Liste des abréviations

AAD : Antiangiogénique

Ach : Acétylcholine

ADH : Antidiuretic Hormone

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMPc : Adenosine Monophosphate cyclique

AMT : Automesure Tensionnel

Ang : Angiopoiétine

ANP : Atrial Natriuretic Factor

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Ao : Aorte

AP : Artère Pulmonaire

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine 2

ARN : Acide Ribonucléique

ASC : Aire Sous la Courbe

ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque

ATP : Adenosine TriPhosphate

BCRP : Breast Cancer Resistance Protéine

BNP : Brain natriuretic peptide ou Peptide natriurétique de type B

Ca^{2+} : Ion Calcium

CAo : Crosse de l'aorte

CHEP : Canadian Hypertension Education Program

Cl- : Ion Chlore

C_{max} : Concentration maximale observée

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CTO : Centre des Thérapies Orales

CYPXXX : Cytochrome

DICTO : Dispositif Infirmier de Coordination dans les Thérapies Orales

DP : Dossier Pharmaceutique

ESH : European Society of Hypertension

ETP : Education Thérapeutique

Fc : Fréquence cardiaque

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

BY-NC-ND

FGF : Fibroblast Growth Factor

GIST : Gastro Intestinal Stromal Tumor

HAS : Haute Autorité de Santé

HIFα : Hypoxia Inductible Factor α

HTA : Hypertension artérielle

ICa : Inhibiteur Calcique

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

JNC 8 : the Eight Joint National

K^+ : Ion Potassium

LEC : Liquide Extra Cellulaire

Mab : Monoclonal AntiBody

MAPA : Mesure automatique de la Pression Artérielle

MEC : Matrice Extra Cellulaire

MEDDISPAR : Médicaments à dispensation particulière

MHD : Mesure Hygiéno-Diététique

miRNA : Micro ARN

mmHg : Millimètre de Mercure

MMPs : Métalloprotéases matricielles

Na^+ : Ion Sodium

NaCl : Chlorure de Sodium

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NIH : National Institutes of Health

NO : Monoxyde d'azote

OATP : Organic-Anion-Transporting Polypeptide

OD : Oreillette Droite

OG : Oreillette Gauche

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONP : Ordre national des pharmaciens

P : Valve pulmonaire

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

BY-NC-ND

PAS : Pression Artérielle Systolique

PCO2 : Pression partielle du dioxyde de carbone

PDGF : Platelet-derived growth factor

PDGFR : récepteur du facteur de croissance plaquettaire

P-gp : Glycoprotéine P

pH : Potentiel Hydrogène

pKa : constante d'acidité

PO_2 : Pression partielle de l'oxygène

PPS : Programme Personnalisé de soin

PS : Professionnel de santé

Qc : Débit cardiaque

RCC : Renal Cell Carcinoma

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCP : Réunion de Concertation pluridisciplinaire

RCV : Risque CardioVasculaire

ROHLim : Réseau d'Oncologie Hématologie Limousin

SFHTA : Société Française d'HyperTension Artérielle

SMR : Service Médical Rendu

SNA : Système Nerveux Autonome

SNC : Système Nerveux Central

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

STS : Soft Tissues Sarcoma

TAF : Tumor Angiogenesis Factor

TGF : Transforming Growth Factor

t_{max} : Temps pour atteindre la C_{max}

TNF-α : Tumor Necrosis Factor α

Tri : Valvule tricuspide

VCI : Veine Cave Inférieure

VCS : Veine Cave Supérieure

VD : Ventricule Droit

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VEGFR : Récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire

VES : Volume d'éjection systolique

VG : Ventricule Gauche

BY-NC-ND

VHL : Protéine Von-Hippel Lindau

VP : Veines Porte

BY-NC-ND

Introduction

C'est dans les années 1950 que les premières chimiothérapies modernes furent utilisées pour combattre le cancer. Ces molécules (6-mercaptopurine, vinblastine, vincristine, *etc...*) présentent une bonne efficacité malgré leurs effets indésirables graves. Cette cytotoxicité n'est pas spécifiquement dirigée contre les cellules cancéreuses. En effet, celle-ci s'applique à la fois aux cellules saines et aux cellules cancéreuses. L'atteinte des cellules saines est responsable des nombreux effets indésirables liés à ces médicaments. Il était donc important de chercher de nouvelles molécules afin de proposer une alternative aux anciens médicaments anticancéreux cytotoxiques. De nouvelles découvertes ont donc permis d'obtenir des cibles pharmacologiques plus spécifiques aux cellules cancéreuses. Ceci garantit une meilleure efficacité mais aussi une meilleure tolérance du traitement : c'est la naissance des thérapies ciblées.

Les thérapies ciblées sont le résultat de progrès de la recherche scientifique qui ont permis de mieux connaitre les différents mécanismes mis en place par les cellules cancéreuses. C'est ainsi que l'on a découvert l'importance des voies de signalisation propres à la croissance et à la multiplication des cellules cancéreuses impliquant les tyrosine kinases.

Ces découvertes ont permis le développement de deux grandes classes de médicaments bloquant spécifiquement ces voies : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs des tyrosine kinases (ITK). Ces derniers sont des inhibiteurs enzymatiques qui bloquent ces voies de signalisation et *in fine* le developpement tumoral. De plus ces médicaments ont plusieurs cibles différentes : activation de l'apoptose, bloquage de la croissance et de la multiplication des cellules cancéreuses, bloquage de l'angiogénèse.

Malgré tout, les thérapies ciblées possèdent de nombreux effets indésirables qui peuvent être très génants pour la continuité du traitement. Parmi les toxicités fréquemment retrouvées chez ces molécules, on peut citer la toxicité cardiaque avec notamment l'hypertension artérielle. Cette toxicité est surtout présente dans les traitements qui intéragissent avec l'angiogénèse.

Certaines thérapies ciblées sont disponibles dans les pharmacies d'officine. Le pharmacien doit donc s'occuper de la délivrance de ce type de médicament. Ces traitements peuvent être qualifiés de « lourds » car ils touchent des pathologies sévères et possèdent de nombreux effets indésirables importants. La délivrance doit alors s'accompagner de nombreux conseils afin que l'efficacité et l'observance soient au rendez-vous.

Parmi les molécules disponibles, j'ai choisi de m'intéresser plus particulièrement au pazopanib. Cette molécule appartient à la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Commercialisée sous le nom de VOTRIENT®, elle est indiquée dans le traitement du cancer du rein, et du sarcome des tissus mous. Son mécanisme d'action est dirigé contre l'angiogénèse et possède une toxicité cardiaque, notamment un risque d'hypertension artérielle qui peut être gravissime.

Dans une première partie, nous allons donc développer les différentes spécificités pharmacologiques de ce médicament. Ensuite dans une deuxième partie, nous verrons les différents mécanismes physiologiques mis en jeu lors de l'angiogénèse. Puis la troisième partie sera consacrée à des rappels physiologiques sur l'appareil cardiovasculaire avec un développement centré sur l'hypertension artérielle et ses différents traitements. Enfin dans

BY-NC-ND

une dernière partie, nous aborderons le travail réalisé par le CTO (Centre des thérapies orales), service créé au CHU de Limoges en 2015 qui s'occupe de la prise en charge des patients atteints de cancer et traités à domicile. Une analyse des données recueillies par le CTO concernant le pazopanib a été réalisée.

BY-NC-ND

I. Pazopanib

I.1. Présentation

Références [1], [2], [3].

Le pazopanib est fabriqué par le laboratoire NOVARTIS et distribué en France sous le nom de spécialité VOTRIENT®, comprimés pelliculés dosés à 200mg ou 400mg.

L'autorisation de mise sur le marché a été attribuée par l'Agence Européenne du Médicament le 14 juin 2010. Elle concerne les indications suivantes :

- Le cancer du rein avancé (Renal Cell Carcinoma – RCC)
- Le sarcome des tissus mous (Soft Tissues Sarcoma – STS)

VOTRIENT® 200mg est disponible en flacon avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés pelliculés

VOTRIENT® 400mg est disponible en flacon avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés pelliculés ou de 60 comprimés pelliculés.

Ce médicament est classé dans la liste I des substances vénéneuses, il est donc délivrable uniquement sur ordonnance. C'est un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La prescription est uniquement hospitalière et réservée aux spécialistes et aux services d'oncologie médicale, de cancérologie, et d'hématologie. Les dispositions réglementaires de dispensation sont téléchargeables sur le site MEDDISPAR. [Annexe 1]

I.2. Mécanisme d'action

Références [4], [5], [5], [6], [8], [9], [10], [11].

Le pazopanib (figure 1) fait partie de la classe pharmacologique des inhibiteurs de protéines tyrosine kinase. Ce sont des enzymes ayant un rôle important dans les cascades de signalisation des facteurs de croissance.

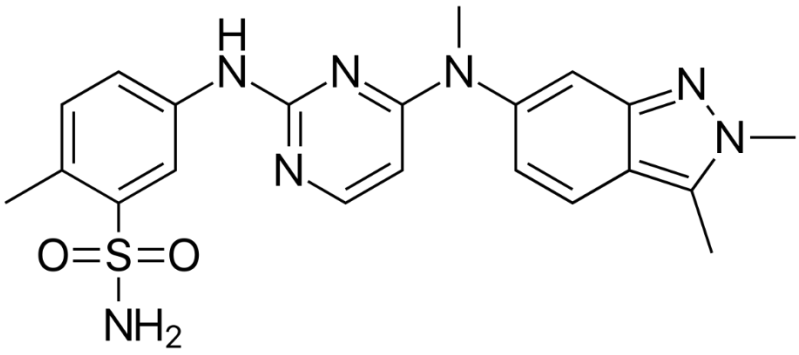


Figure 1 : Structure chimique du pazopanib

BY-NC-ND

Les tyrosines kinases catalysent la réaction entre une protéine effectrice et l'adénosine triphosphate (ATP). Ainsi un groupement phosphate de l'ATP sera transféré sur la protéine effectrice, cette protéine sera « activée », et pourra à son tour agir dans la voie de signalisation. On retrouve ces enzymes sous la forme de récepteurs transmembranaires, elles interagissent alors avec des signaux extracellulaires, on les retrouve aussi en intracytoplasmique.

La cible pharmacologique de ces molécules est le site de fixation de l'ATP, il y a alors une compétition entre l'ATP et le médicament. On empêche le transfert du groupement phosphate sur la protéine effectrice, ce qui bloque la chaine de signalisation. Le pazopanib cible spécifiquement certaines tyrosines-kinases notamment au niveau des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, et VEGFR3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFRα et PDGFRβ) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT).

Les récepteurs VEGFR et leurs ligands les VEGF sont les acteurs de l'angiogenèse. Celle-ci existe à l'état physiologique et pathologique : c'est un phénomène complexe. Les cellules cancéreuses utilisent ce processus afin de former de nouveaux vaisseaux qui permettront l'expansion et la croissance de ces cellules. En situation d'hypoxie, la tumeur va donc sécréter le VEGF, celui-ci ira interagir avec l'endothélium vasculaire, provoquant à la fois une prolifération des cellules de l'endothélium mais aussi l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Il y a 6 types de ligands pour les récepteurs VEGFR (figure 2), ils sont notés de VEGF-A à VEGF-F et il existe 3 types de récepteurs : le VEGFR-1 (FLK-1/KDR) et le VEGFR-2 (FLT-1) sont des récepteurs endothéliaux alors que le VEGFR-3 est retrouvé au niveau lymphatique. L'activation du VEGFR-1 entraine la migration des cellules endothéliales, le VEGFR-2 module lui leur prolifération, leur perméabilité et leur survie. Ces phénomènes sont possibles grâce à la phosphorylation provoquée par les domaines tyrosine-kinase de ces récepteurs. En bloquant ces enzymes on bloque donc l'angiogenèse, et donc la croissance et la prolifération tumorale.

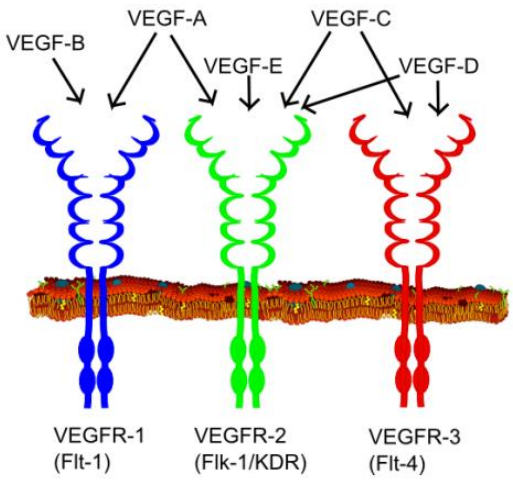


Figure 2 : Les récepteurs VEGFR et leurs différents ligands

BY-NC-ND

Le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) et le PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) jouent un rôle dans la croissance, la différenciation et la prolifération de nombreuses cellules. Comme pour le VEGF et le VEGFR ils sont surexprimés par les cellules cancéreuses. Ils furent découvert dans les années 70, les chercheurs pensaient au départ que ces protéines se trouvaient uniquement dans les plaquettes, d'où son nom. En effet, ils avaient observé une prolifération fibroblastique dans un sérum coagulé alors qu'il n'y avait que très peu de prolifération dans un plasma pauvre en plaquettes. Aujourd'hui, on sait que ce facteur de croissance est le produit d'un oncogène et qu'il est présent dans de nombreux types cellulaires.

Il existe 5 PDGF différents :

- 4 Homodimères PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC, PDGF-DD
- 1 Hétérodimère PDGF-AB

Ils vont interagir avec les récepteurs PDGFR-α et PDGFR-β, qui ont une structure similaire avec un domaine extracellulaire composé par 5 immunoglobulines, et une partie intracellulaire avec des domaines kinases. Lors de la fixation d'un des PDGF, le récepteur se dimérise, cette dimérisation est essentielle pour la suite de la cascade car cela permet notamment une autophosphorylation du récepteur. On peut avoir des homodimères ou bien des hétérodimères, la sélection se fait en fonction du type de PDGF qui se lie aux récepteurs. On peut voir voir la structure des différents récepteurs et leurs intéractions avec les différents ligands dans la figure 3.

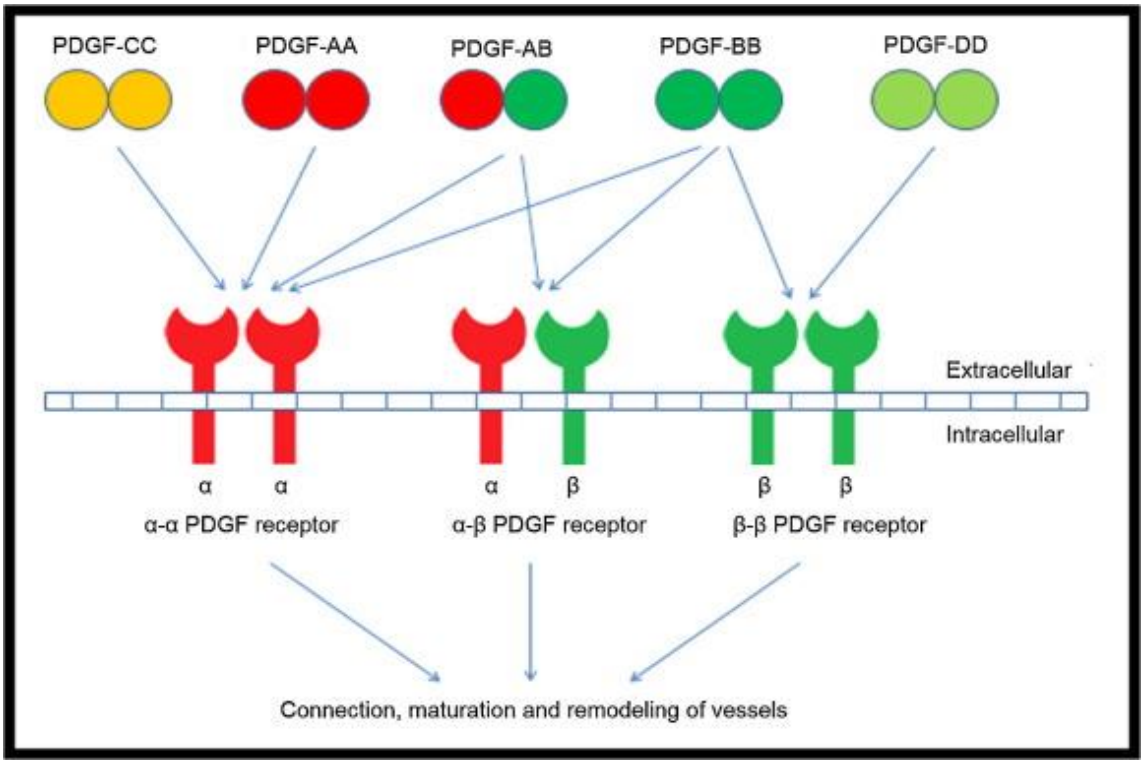


Figure 3 : Schéma de l'interaction entre les différents PDGF et les 3 types de PDGFR [7]

BY-NC-ND

Les fonctions normales du PDGF ont surtout été mises en évidence lors du développement du mésenchyme. On le retrouve aussi dans le développement du squelette, de la spermatogénèse, des cheveux, des poumons, de l'angiogenèse ou encore des villosités intestinales.

Lors d'un cancer, les gènes codant pour les PDGF et les PDGFR mutent et sont surexprimés. La mutation du gène codant pour ces protéines induit le plus souvent une augmentation de la concentration de celle-ci au niveau de la tumeur. C'est le cas pour de nombreux types de tumeurs. Les chercheurs ont remarqué que les cellules cancéreuses développaient une « addiction » vis-à-vis des stimulations issues de ces mutations, et si on inhibe cette stimulation on active l'apoptose de la cellule tumorale.

Certaines études montrent que le fait de bloquer le VEGF qui agit sur les cellules endothéliales et le PDGF qui joue un rôle dans le développement des péricytes augmente l'efficacité sur l'angiogenèse.

La protéine c-kit est retrouvée sur la surface de nombreux types de cellules. C'est un autre récepteur à activité tyrosine kinase, il interagit avec le stem cell factor (SCF). Encore une fois ce système intervient dans de nombreux processus physiologiques. On retrouve ce système impliqué dans l'inflammation notamment. Comme les deux précédents le c-kit est souvent surexprimé par les cellules cancéreuses ce qui peut en faire un bon marqueur biologique pour la détection de tumeur.

I.3. Indications

I.3.1. Cancer du rein avancé (RenalCellCarcinoma - RCC)

Références [12], [13].

La première indication du pazopanib est le cancer du rein avancé (RenalCellCarcinoma – RCC), il s'agit donc du carcinome rénal aussi connu sous le nom d'adénocarcinome rénal. 90% des cancers rénaux sont des carcinomes. En France c'est le 9ème cancer de l'adulte, et c'est le 3ème cancer urologique après les cancers de la prostate et de la vessie. L'incidence ne cesse d'augmenter depuis 30 ans (du fait de l'amélioration et de la généralisation des examens d'imagerie), en France 11 000 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans. L'adénocarcinome rénal touche plus les hommes que les femmes (sex ratio 1,5) et c'est le cancer urologique le plus meurtrier.

Il existe différents facteurs de risque, dont les principaux sont l'insuffisance rénale chronique et la transplantation rénale. L'obésité, le tabagisme et l'hypertension artérielle sont les facteurs de risque que l'on retrouve ensuite. Certaines pathologies héréditaires augmentent le risque de développer des tumeurs rénales (la maladie de Von Hippel-Lindau, le syndrome de Birt-Hogg-Dubbé, …).

BY-NC-ND

Il existe différents sous-types d'adénocarcinomes :

- Carcinome à cellules claires (70% des cas)
- Carcinome tubulo-papillaire (10-15% des cas)
- Carcinome chromophobe (< 5%)
- Carcinome de Bellini ou carcinome des tubes collecteurs (1%)
- Autres types

Le pazopanib est indiqué dans les stades avancés du cancer rénal, c'est-à-dire le stade métastasique du cancer. Le but du traitement est d'augmenter la survie du patient en limitant la progression du cancer. Plus précisément le pazopanib peut être initié chez les patients adultes préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

I.3.2. Sarcome des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma - STS)

Références [14], [15], [16].

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) stipule : « Votrient est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS. »

Les sarcomes sont des cancers assez rares, les cellules tumorales ont pour origines les tissus conjonctifs (os, cartilage, vaisseaux, muscles, graisse, peau …). Il existe 50 types différents de sarcomes, parmi lesquels on retrouve les sarcomes des tissus mous.

On parle de tissus mous pour les tissus de soutien du corps en dehors du système osseux. Leur rôle est de relier, soutenir, ou entourer les organes et les structures du corps. On retrouve les muscles, le tissus adipeux, les tissus fibreux (tendons, ligaments), le tissu synovial, les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs périphériques (figure 4).

BY-NC-ND

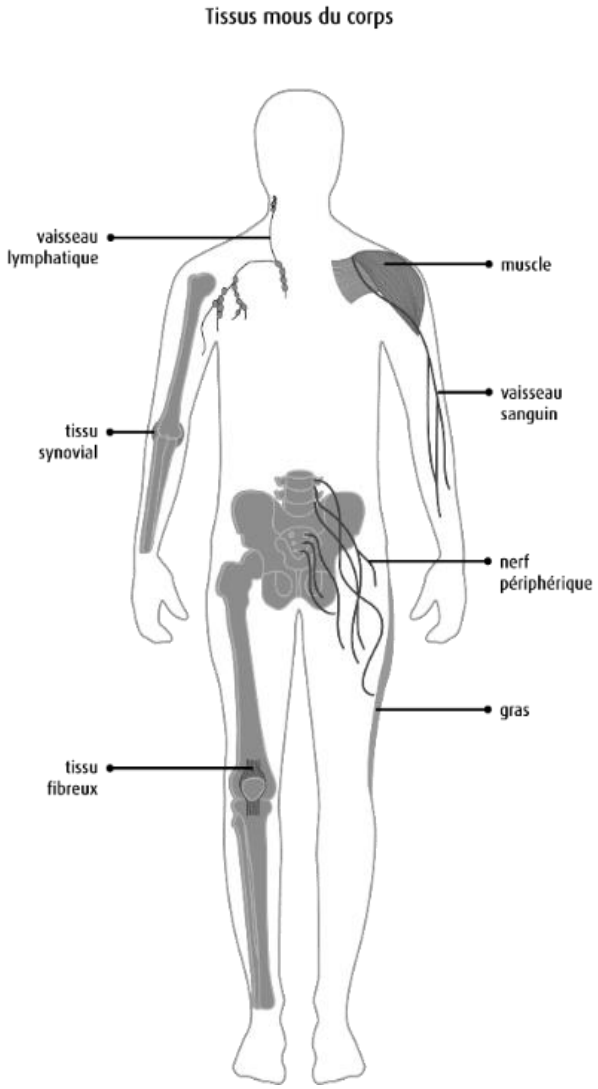


Figure 4 : Représentation schématique des tissus mous du corps [15]

En fonction du tissu atteint il existe des sous-types de sarcomes des tissus mous, par exemple on parle de liposarcome pour une atteinte du tissu adipeux, d'un léïomyosarcome pour une atteinte des cellules musculaires lisses, un angiosarcome pour une atteinte des vaisseaux sanguins, *etc.* L'OMS répertorie 12 grandes classes de sarcomes des tissus mous, subdivisées en 113 sous-types histologiques [Annexe 2].

En France en 2015, on estimait que 4000 nouveaux cas de sarcomes des tissus mous étaient diagnostiqués. C'est donc une pathologie assez rare qui représente moins de 1% de l'ensemble des cancers. Au stade localisé, le traitement est principalement tourné vers une intervention chirurgicale et un recours à la radiothérapie. Ce n'est que lors du stade métastasique qu'une chimiothérapie est utilisée. Le pazopanib est utilisé uniquement chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous métastasiques (hors Gastro Intestinal Stromal Tumor ou GIST et liposarcome) après un échec de traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide.

BY-NC-ND

I.4. Modalités d'administration

Références [3], [17], [18].

Le pazopanib est donc un médicament utilisé par voie orale, et comme la plupart des médicaments utilisés en oncologie la prise du médicament doit respecter plusieurs règles. L'intérêt de ses règles est de permettre une administration optimale du médicament afin que celui-ci soit le plus efficace possible sans être toxique. Car un non-respect des modalités d'administration peut entrainer une variation de la pharmacocinétique notamment au niveau de la phase d'absorption avec une majoration du risque de toxicité ou une inefficacité.

C'est pour cela que les comprimés de pazopanib doivent être pris sans nourriture et au moins une heure avant ou deux heures après un repas. En effet lors des essais cliniques, il a été démontré que la concentration systémique de pazonpanib augmentait lors de l'administration avec de la nourriture. L'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} étaient augmentées d'un facteur 2 environ.

De plus les comprimés doivent être pris entiers avec de l'eau et il ne faut surtout pas les écraser ou bien les casser. Car l'ASC s'en trouve augmentée de 46% environ, la C_{max} est doublée et cela diminue le t_{max} d'environ 2 heures. On voit donc bien que le fait d'écraser ou de couper les comprimés modifie la biodisponibilité et la vitesse d'absorption, ce qui peut compromettre l'efficacité du traitement.

I.5. Précautions d'emploi et effets indésirables

Référence [3].

La très grande majorité des médicaments possède une ou plusieurs précautions d'emploi et mises en garde qui sont souvent en lien avec des effets indésirables. En ce qui concerne les médicaments utilisés en oncologie, notamment les inhibiteurs de la tyrosine kinase, il en existe beaucoup dont ceux qui concernent le système cardiovasculaire. Certaines précautions d'emploi se retrouvent pour la quasi-totalité des molécules de cette classe thérapeutique, en effet le pazopanib n'est pas le seul inhibiteur de la tyrosine kinase qui entraine des troubles cardiaques.

L'objet de cette thèse portant sur les effets cardiovasculaires du pazopanib et notamment l'hypertension artérielle, cette partie a pour but de présenter les autres précautions d'emploi qui concernent la sphère cardiaque, ainsi que les principaux effets indésirables du médicament. Mais en aucun cas de dresser une liste exhaustive de toutes les mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables liés à la prise du pazopanib.

BY-NC-ND

I.5.1. Hypertension artérielle

Référence [3].

Le pazopanib est donc une molécule connue pour son effet hypertensif, en effet lors des essais cliniques, des épisodes d'augmentation de la pression artérielle sont survenus chez les patients traités par le médicament. Cet effet indésirable est noté comme très fréquent dans le RCP du produit.

Ces événements surviennent dès le début du traitement, environ 40% des cas avant le 9ème jour de traitement et 90% des cas dans les 18 premières semaines de traitement. Avec des valeurs qui dépassent les 150 mmHg pour la pression systolique et 90 mmHg pour la pression diastolique.

C'est pour cela qu'il faut contrôler la tension artérielle avant l'initiation du traitement, puis dans les 7 jours qui suivent l'initiation du traitement. Par la suite une surveillance fréquente de la tension est recommandée.

Le plus souvent un traitement anti-hypertenseur est mis en place et une réduction de la dose de pazopanib est possible. Toutefois lors de la survenue d'épisodes hypertensifs sévères et persistants, malgré la prise d'anti-hypertenseurs, l'arrêt du pazopanib est recommandé.

I.5.2. Dysfonctionnement cardiaque/Insuffisance cardiaque

Référence [3].

Pendant les essais cliniques des cas de dysfonctionnement cardiaque ont été détectés. Il faut évaluer la balance bénéfice/risque avant d'initier un traitement chez un patient ayant un antécédent de dysfonctionnement cardiaque. D'autant plus que l'utilisation du pazopanib n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée à sévère et chez les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en dessous de la normale.

Pendant les études cliniques, ce sont des cas d'insuffisance cardiaque congestive et des diminutions du FEVG qui ont été mis en évidence. Notamment lors de l'étude pivot de phase III (VEG110727), 15 patients sur 140 traités par pazopanib ont eu une diminution de leur FEVG. Cette étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluait l'efficacité et la sécurité du pazopanib dans l'indication Sarcome des Tissus Mous. Il est important de noter que sur les 15 patients ayant eu une diminution du FEVG, 13 ont présenté une hypertension artérielle associée.

L'hypertension artérielle peut provoquer ou aggraver les phénomènes de dysfonctionnement cardiaque. De plus 99% des patients de l'étude (dont les 15 atteints par le dysfonctionnement cardiaque) ont reçu une administration d'anthracycline, molécule connue pour sa cardiotoxicité.

BY-NC-ND

4 patients ont connu une évolution favorable avec un retour à plus ou moins 5% de leur valeur initiale du FEVG. Pour 5 patients la récupération ne fut que partielle (dans les valeurs normales mais plus de 5% de leur valeur initiale de FEVG) et pour 1 patient l'évolution ne fut pas favorable. Les données de suivi n'étaient pas disponibles pour les 5 patients restants.

La prise en charge est la même que pour l'hypertension, à savoir : un arrêt ou une diminution de la dose de pazopanib, ainsi qu'un traitement adapté. Un contrôle de la FEVG à l'initiation du traitement puis périodiquement, est recommandé chez les patients à risque.

I.5.3. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes

Référence [3].

Des allongements de l'intervalle QT et des torsades de pointes sont survenus au cours des essais cliniques. C'est pour cela qu'il faut utiliser le pazopanib avec précaution chez les patients ayant ce type d'antécédents, mais aussi chez les patients prenant des molécules torsadogènes (amiodarone, citalopram, cyamémazine, dompéridone, hydroxyzine, moxifloxacine, sotalol, tiapride, *etc*…). Avant et pendant le traitement il est recommandé d'effectuer des électrocardiogrammes réguliers, ainsi que des ionogrammes dans le but de maintenir les électrolytes dans les valeurs usuelles.

I.5.4. Evènements thrombotiques artériels

Référence [3].

Des événements de type infarctus du myocarde, accident ischémique et accident ischémique transitoire (AIT) ont été observés pendant les études cliniques. Il est important de noter que ces événements ont quelquefois eu une issue fatale. Il faudra donc utiliser le VOTRIENT® avec prudence chez les patients ayant des antécédents thrombotiques.

I.5.5. Evènements thromboemboliques veineux

Référence [3].

Des événements de type thrombose veineuse et embolie pulmonaire d'issue fatale ont été rapportés pendant les études cliniques. Leur incidence était plus élevée dans la population STS (5%), que dans la population RCC (2%). Il faudra donc utiliser le VOTRIENT® avec prudence chez les patients ayant des antécédents thromboemboliques.

I.5.6. Evènements hémorragiques

Référence [3].

Des événements hémorragiques dont quelques-uns d'issue fatale ont été rapportés pendant les études cliniques. Il faut donc utiliser le pazopanib avec précaution chez les patients ayant un risque hémorragique important.

BY-NC-ND

I.5.7. Autres précautions d'emploi / Effets indésirables

Référence [3].

I.5.7.1 Effets hépatiques

Le pazopanib est une molécule assez toxique pour le foie, en effet de nombreux dysfonctionnements hépatiques ont été déclarés aux cours des investigations cliniques. On peut retrouver une augmentation des enzymes hépatiques, mais aussi des hyperbilirubinémies. Des cas graves d'ictère et d'insuffisance hépatique ont aussi été rapportés, pouvant aller jusqu'au décès du patient.

C'est pour cela que la fonction hépatique des patients doit être contrôlée tout au long du traitement. Il faut réaliser un test avant l'instauration, puis à la 3ème, 5ème, 7ème et 9ème semaine de traitement puis au 3ème et 4ème mois. Il n'est pas recommandé d'administrer du pazopanib chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée une diminution des doses et un renforcement du contrôle de la fonction hépatique sont recommandés. La diminution posologique est en fonction de l'élévation de la concentration sanguine des transaminases et de la bilirubine. Le tableau 1 récapitule les modifications de dose en cas de troubles hépatiques.

Tableau 1 : Modifications des doses en cas d'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse [3]

Résultats des tests de la fonction hépatique	Modification de dose
Elévation des transaminases comprise entre 3 et 8 x LSN	Poursuite du traitement par pazopanib avec contrôles hebdomadaires de la fonction hépatique jusqu'au retour des transaminases aux valeurs de Grade 1 ou aux valeurs initiales.
Elévation des transaminases > 8 x LSN	Arrêt du traitement par pazopanib jusqu'au retour des transaminases aux valeurs de Grade 1 ou aux valeurs initiales. Dans le cas où le bénéfice potentiel de la reprise du traitement par pazopanib est estimé supérieur au risque d'hépatotoxicité, le pazopanib peut être réintroduit à une dose réduite de 400 mg par jour et des tests hépatiques sériques doivent être pratiqués sur une base hebdomadaire, pendant 8 semaines. Si, après avoir réintroduit le pazopanib, une élévation des transaminases > 3 x LSN est de nouveau constatée, le traitement par pazopanib doit être définitivement arrêté.
Elévation des transaminases > 3 x LSN avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 x LSN	Arrêt definitif du pazopanib. Surveillance des patients jusqu'au retour à des valeurs de Grade 1 ou aux valeurs initiales. Le pazopanib est un inhibiteur de l'UGT1A1. Une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) légère peut survenir chez des patients atteints du syndrome de Gilbert. Les patients ne présentant qu'une hyperbilirubinémie indirecte légère, avec un syndrome de Gilbert connu ou suspecté, et chez lesquels une élévation des ALAT > 3 x LSN est observée doivent être pris en charge conformément aux recommandations établies pour les élévations des ALAT isolées.

BY-NC-ND

I.5.8. Interactions médicamenteuses

Référence [3].

Le pazopanib est principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A4 (métabolisation mineure par le CYP1A2 et CYP2C8), c'est aussi un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la breast cancer resistance protein (BCRP). Les différents métabolites du pazopanib sont très peu présents au niveau de l'imprégnation plasmatique, et ils ne présentent que peu d'activité.

En conséquence l'administration concomitante du pazopanib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (itraconazole, clarithromycine, atazanavir, jus de pamplemousse…), de la P-gp et de la BCRP doit être évitée car cela entraine une augmentation des concentrations plasmatique de pazopanib.

L'administration concomitante d'inducteur enzymatique du CYP3A4 comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine ou l'alcool est aussi à éviter car elle diminue la concentration sanguine de pazopanib. Il en va de même pour les inducteurs de la P-gp et/ou de la BCRP qui peuvent diminuer la distribution du pazopanib.

L'utilisation de microsomes hépatiques humains a démontré que le pazopanib inhibe de nombreux cytochromes sans pour autant entrainer des effets significatifs en clinique. Cependant les études ont révélé que le pazopanib était un inhibiteur modéré du CYP3A4, de la P-gp et de la BCRP.

Le pazopanib est un inhibiteur du polypeptide de transport d'anion organique humain (OATP1B1), c'est un peptide qui intervient notamment dans la pharmacocinétique des « statines ». Cette inhibition affecte toutes les « statines » mais surtout la simvastatine, il y a donc un risque d'augmentation de l'incidence de l'élévation des transaminases. Il est donc recommandé d'utiliser les « statines » avec prudence chez les patients traités par VOTRIENT®.

Il n'est pas recommandé d'associer le pazopanib avec des molécules augmentant le pH gastrique, en effet une diminution de 40% de la biodisponibilité a été mesurée lors de la prise concomitante de pazopanib et d'ésoméprazole. Si toutefois l'administration de telles molécules est médicalement nécessaire, les modalités de prise du pazopanib devront être adaptées :

- Pour un inhibiteur de la pompe à protons : le pazopanib devra être pris le soir en prise unique sans nourriture et en même temps que l'IPP
- Pour les antagonistes du récepteur H2 : le pazopanib devra être pris sans nourriture, au moins 2 heures avant ou au moins 10 minutes après la prise de l'antagoniste H2
- Pour les antiacides d'action rapide : la prise de pazopanib devra être faite 1 heure avant ou 2 heures après la prise d'un antiacide d'action rapide.

BY-NC-ND

I.6. Toxicité cardiaque

Références [3], [19], [20], [21].

La toxicité cardiaque du pazopanib est surtout liée à son mécanisme d'action, notamment vis-à-vis du VEGF. L'inhibition de ce facteur de croissance est l'étiologie principale de la survenue ou de l'aggravation de l'hypertension artérielle chez les patients traités. C'est pour cela qu'on peut parler d'un effet de classe. En effet toutes les molécules qui inhibent le VEGF auront plus ou moins une toxicité cardiaque. Il faut savoir que 60% des patients recevant un traitement antiangiogéniques (AAD) souffrent d'hypertension artérielle au cours de leur traitement, l'incidence passe à 90% s'il y a 2 molécules AAD associés.

Différents mécanismes sont impliqués dans la survenue de cet effet indésirable, premièrement il y a une diminution de compliance artérielle associée à une diminution du nombre de capillaires. Ces phénomènes entraineront une diminution de la disponibilité du NO et une stimulation de l'endothéline. De plus les traitements AAD peuvent entrainer une altération de la fonction rénale ce qui aggrave les phénomènes d'HTA. Les mécanismes précis ne sont pas encore totalement élucidés. Dans la littérature on retrouve de nombreuses études qui confirment la toxicité cardiaque sans pour autant expliquer le mécanisme. La compréhension du mécanisme de cette toxicité permettrait de mieux prendre en charge l'hypertension et par extension l'observance du traitement.

L'hypertension artérielle est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement mais elle nécessite une prise en charge hygiéno-diététique et médicamenteuse. Les médicaments recommandés sont les mêmes que ceux utilisés pour traiter une hypertension classique. Malgré cette prise en charge, les crises hypertensives peuvent être gravissimes, et dans certains cas déclencher d'autres pathologies cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus, AVC, *etc*.) Toute la problématique des AAD est donc là, le patient doit contrôler rigoureusement sa tension artérielle, le prescripteur doit réagir rapidement et utiliser le bon traitement dès les premiers signes d'hypertension, sinon le traitement ITK devra être interrompu au risque de compromettre la rémission de la maladie du patient.

Dans la littérature, on retrouve de nombreux cas, très souvent graves avec parfois même une issue fatale. J'ai choisi deux cas assez similaires pour illustrer mes propos.

1er cas : celui-ci concerne une patiente de 51 ans qui reçoit du pazopanib pour un sarcome thoracique. Cette patiente ne présentait pas de facteur de risque cardiovasculaire avant la prise du VOTRIENT®. Pourtant deux semaines après l'introduction du pazopanib, le traitement dû être interrompu à cause d'une asthénie. Après quelques jours d'interruption, le traitement fut remis en place avec une diminution de la dose quotidienne. Pourtant la patiente fut hospitalisée pour une dyspnée aggravée et une asthénie. Les premiers examens permirent d'exclure l'embolie pulmonaire et autres troubles pulmonaires. La seule anomalie présente sur le bilan sanguin de la patiente fut une augmentation de la concentration sanguine du peptide natriurétique de type B (BNP), signe d'une possible insuffisance

BY-NC-ND

cardiaque. C'est l'échographie cardiaque réalisée ensuite qui révéla une insuffisance cardiaque aiguë et grave. Malgré l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement correcteur la patiente décéda 3 jours plus tard.

2ème cas : il concerne un patient âgé de 70 ans qui prenait du VOTRIENT® afin de traiter un cancer rénal avancé. Le patient présentait plusieurs antécédents cardiaques tels qu'une fibrillation auriculaire traitée par warfarine et une atteinte coronarienne associée à une diminution du volume d'éjection ventriculaire. Durant la première semaine de traitement le patient présenta une dyspnée aggravée par l'effort, ainsi qu'une asthénie. Ces symptômes s'aggravèrent très rapidement, à tel point que le patient fut admis en service de soins intensifs, où il fut intubé. Très rapidement les médecins trouvèrent le patient en état de choc cardiogénique, ils utilisèrent donc la dobutamine et la norépinephrine afin de le traiter. Après neuf jours sous ce traitement le patient fut extubé, son hospitalisation se poursuivit pendant 29 jours puis il fut transféré en centre de rééducation. Le devenir du traitement par pazopanib n'est pas décrit dans ce cas-là mais il ne fait aucun doute que le traitement aurait dû être stoppé définitivement après cette toxicité.

BY-NC-ND

II. Angiogénèse

II.1. Physiologie de l'angiogenèse

Références [22], [23], [24], [25].

C'est Judah Folkman, médecin américain, qui publie en 1971 les premiers travaux sur l'angiogenèse. Il remarque assez rapidement que les tumeurs ont un fort besoin en nutriments et en oxygène. Pour cela il faut qu'elles soient correctement vascularisées. Cette découverte fut la pierre angulaire des traitements anti-angiogéniques qui seront commercialisés au début des années 2000. La figure 5 illustre les principales étapes de l'angiogenèse.

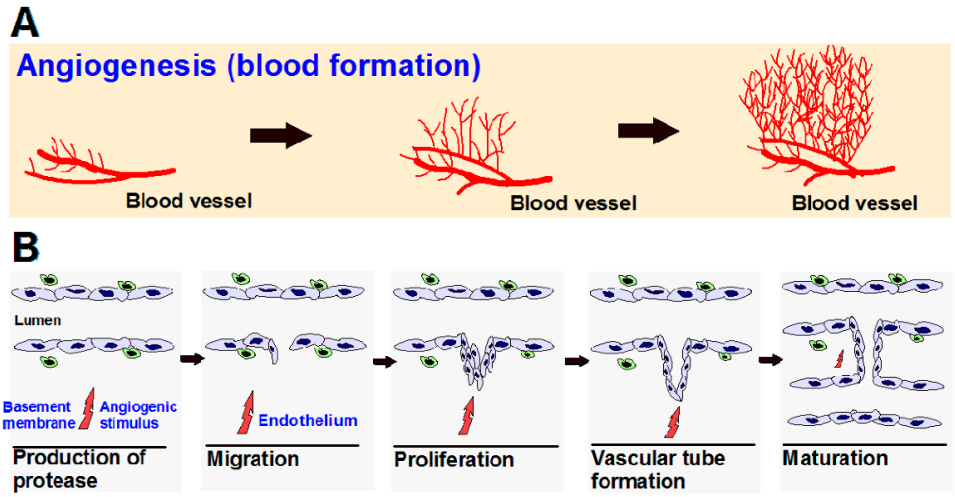


Figure 5 : Le processus angiogénique au niveau de l'arbre vasculaire (A) et au niveau cellulaire (B) [25]

Judah Folkman arrive à plusieurs conclusions :

- La croissance tumorale est dépendante d'une vascularisation correcte,
- La vascularisation tumorale se fait en grande partie par l'angiogenèse,
- Il existe un « switch angiogénique » qui est utilisé par la tumeur pour enclencher l'angiogenèse,
- La régulation de l'angiogenèse est liée à la sécrétion d'un facteur qu'il nomme le TAF (Tumor Angiogenesis Factor) et met ainsi en évidence pour la première fois le VEGF,
- Si on bloque cette angiogenèse, on inhibe la croissance tumorale. Il existe donc une possible voie de traitement.

Concrètement c'est le processus qui permet aux nouveaux vaisseaux de croître, c'est un phénomène physiologique qui peut être détourné dans certaines pathologies. Les vaisseaux sanguins assurent la diffusion des nutriments aux différents organes et tissus, d'où l'importance d'un processus qui permet de subvenir aux différents besoins de

BY-NC-ND

l'organisme. Ce processus est régulé par différents facteurs, d'une part des modulateurs métaboliques, mais aussi des modulateurs physiques.

II.1.1. Le processus

Références [22], [26].

Durant l'embryogenèse le système cardio-vasculaire se forme en premier. Les cellules endothéliales qui composent les vaisseaux proviennent du mésoderme. Les cellules du mésoderme se différencient en hémangioblastes. A partir de ces cellules, on obtient les différentes cellules souches hématopoïétiques et les angioblastes qui donneront les cellules endothéliales. Au niveau embryonnaire, on appelle le processus vasculogenèse (figure 6). Les cellules migrent en amas sous formes d'îlots sanguins, et ce sont ces îlots qui forment le premier plexus capillaire. En effet c'est à partir de ces îlots que les cellules endothéliales sont créées et que les vaisseaux primitifs seront formés.

Les cellules et les vaisseaux formés pendant l'embryogenèse serviront à la formation des artères, des veines et des vaisseaux lymphatiques. Cette formation est bien évidemment dépendante de nombreux facteurs comme le VEGF, le FGF ou le TGF-β.

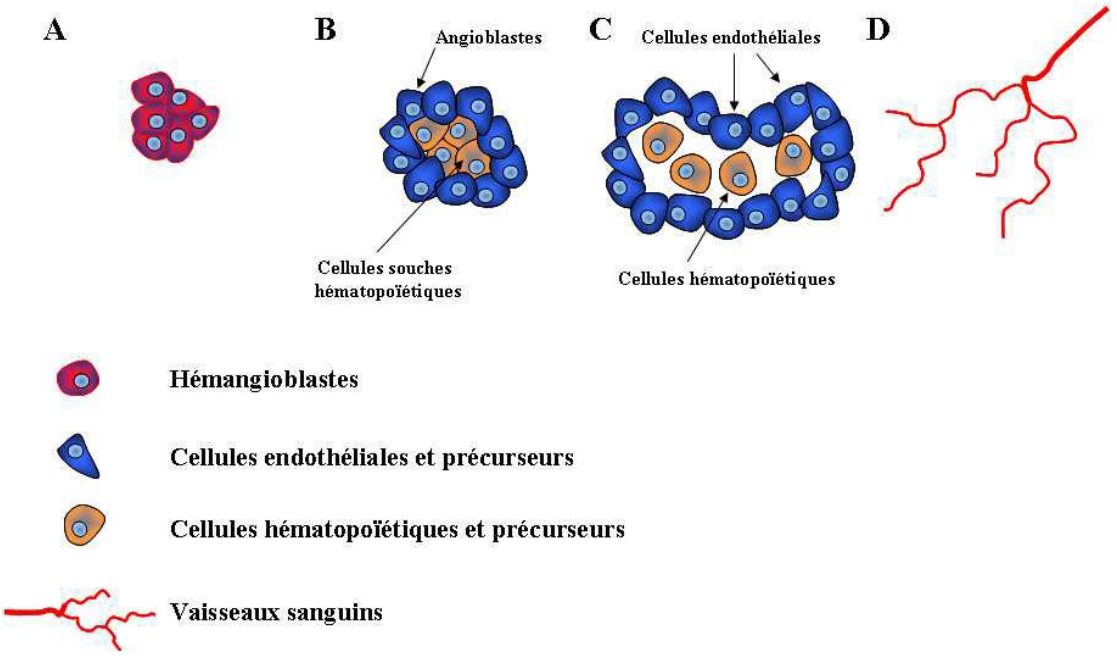


Figure 6 : Vasculogenèse embryonnaire [26]

L'angiogenèse aussi appelée néovascularisation concerne la formation et la croissance de tous les types de vaisseaux. Il existe trois types d'angiogenèse :

- L'angiogenèse par « sprouting »
- L'angiogenèse intussusceptive
- L'angiogenèse par septation

BY-NC-ND

II.1.2. L'angiogenèse par « sprouting »

Références [22], [26], [27].

C'est le processus le mieux compris. Comme son nom anglais l'indique (sprout = germer) elle est caractérisée par une germination endothéliale. Cette germination est influencée par des stimuli angiogéniques comme le VEGF-A. Elle permet d'ajouter des vaisseaux sanguins à des tissus qui ne possédaient pas de vascularisation auparavant.

L'angiogenèse commence à la suite du stimulus angiogénique notamment une sécrétion de VEGF-A après une hypoxie. Ceci entraine un changement dans le maintien de l'adhérence cellulaire vasculaire aboutissant à une dilatation du vaisseau et une augmentation de la perméabilité vasculaire. D'autres molécules angiogéniques comme l'angiopoëtine-2 (Ang-2) provoquent le détachement des péricytes aux cellules musculaires lisses ce qui renforce le phénomène de dilatation vasculaire.

Par la suite les cellules endothéliales synthétisent des protéases et des métalloprotéinases matricielles qui sont ensuite libérées afin de dégrader la matrice extracellulaire (MEC) et la membrane basale. Cette étape est fondamentale puisqu'elle permet la libération de nombreux facteurs angiogéniques (VEGF, FGF2) et ce sont eux qui permettront la migration et la prolifération cellulaire nécessaire à l'angiogenèse. Les principales étapes de ce processus sont illustrées dans la figure 7.

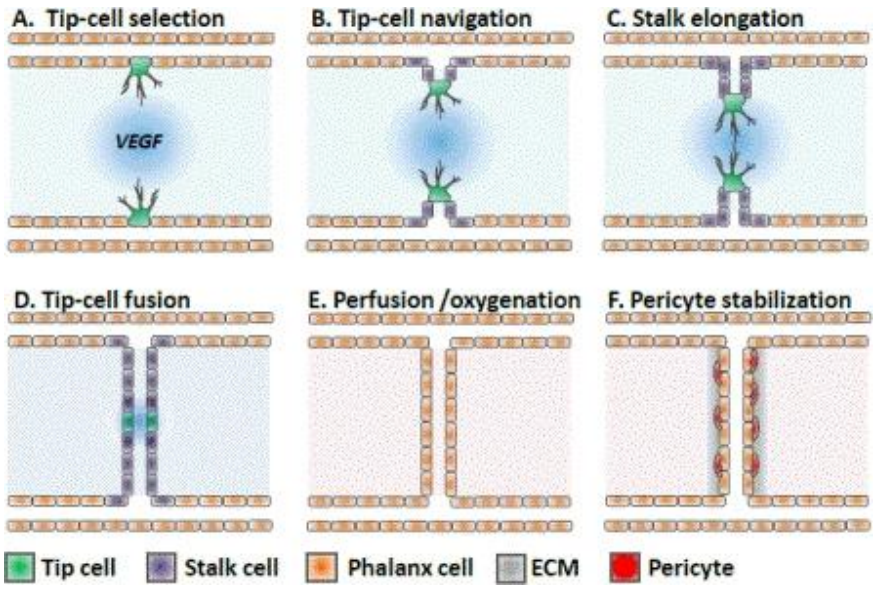


Figure 7 : Les différentes étapes de l'angiogenèse par bourgeonnement [22]

BY-NC-ND

Il y a donc une migration et une prolifération cellulaire dans cette zone, c'est le phénomène de « sprouting ». Les cellules endothéliales vont se transformer en deux types de cellules : la « tip cell » ou cellule de la tête apicale et les « stalkcell » ou cellule suiveuse basale.

La « tip cell » est la pointe du bourgeonnement, elle est située à la pointe du prolongement capillaire. Elle a la faculté de former de longs filopodes qui permettent la migration de cette cellule vers le stimulus. La longueur des filopodes est proportionnelle à la concentration en facteurs pro-angiogéniques.

Les « stalkcell » sont les cellules qui sont à la base du bourgeonnement. Elles ont un fort pouvoir prolifératif ce qui permet l'extension du bourgeonnement.

La régulation de cette migration est faite par le VEGF, le FGF2 et le PDGF, ainsi que de nombreuses protéines interagissant avec la MEC. Généralement deux bourgeonnements se rejoignent par leurs « tip cell » ce qui déclenche la dernière phase.

Pour finir, on a donc un nouveau capillaire qui se transforme en tube endothélial et du lumen, sous la régulation du VEGF et l'Ang1 sécrétés par les « stalkcell » (figure 8). La production d'une nouvelle MEC, l'arrivée de péricytes et de cellules musculaires lisses terminent la formation du nouveau vaisseau sanguin. Il faudra impérativement qu'un flux se mette en place dans le néovaisseau pour terminer sa maturation sinon celui-ci disparaitra.

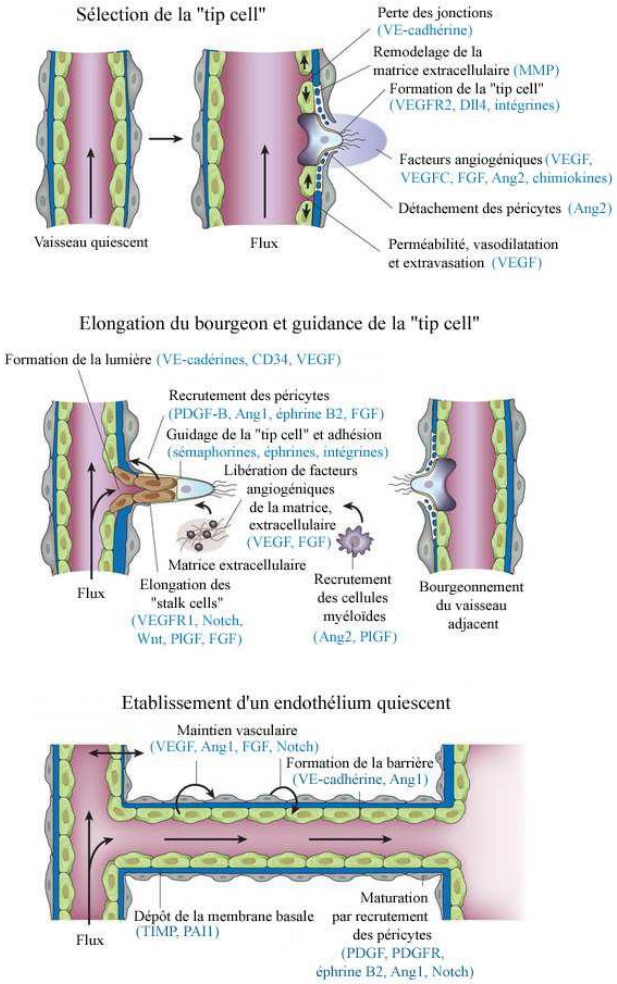


Figure 8 : Rôle des différents facteurs de l'angiogenèse par bourgeonnement [26]

BY-NC-ND

II.1.3. L'angiogenèse intussusceptive

Références [22], [26].

Décrite en 1995 par PH. Burri, elle n'est pas encore aujourd'hui complètement comprise. C'est un processus de division de vaisseaux déjà existants (figure 9), il y a d'abord un élargissement des vaisseaux qui correspond à l'invagination de l'endothélium. Il y a formation d'une séparation dans la lumière du vaisseau. En effet, le contact entre deux cellules endothéliales provoque une réorganisation des jonctions intercellulaires. La séparation nouvellement formée est renforcée par les fibroblastes et les péricytes en synthétisant la matrice extracellulaire.

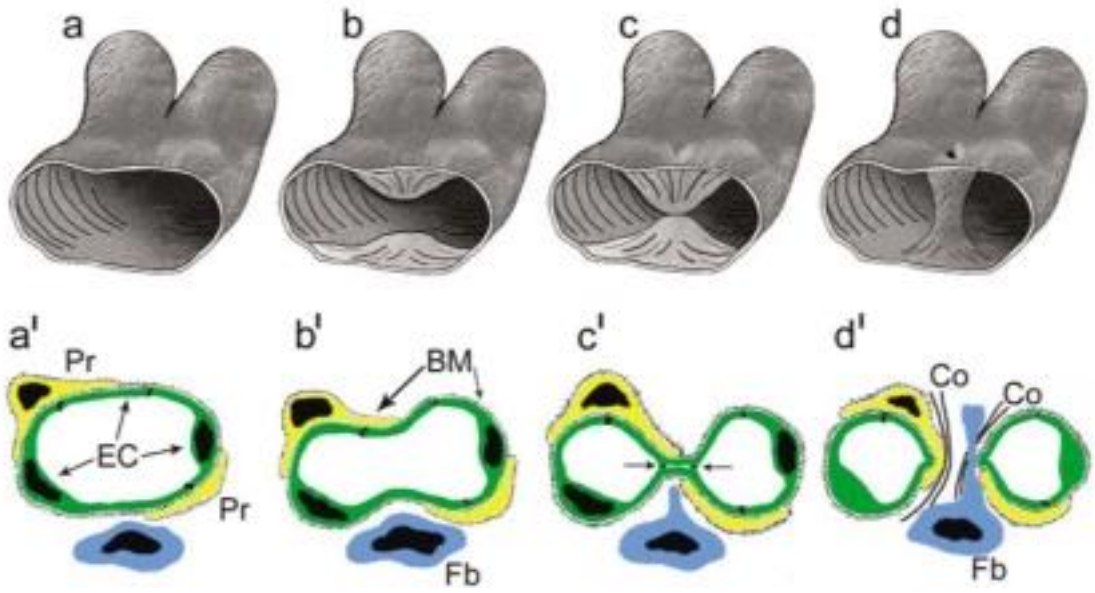


Figure 9 : Représentation en trois dimensions et en deux dimensions de l'angiogenèse par intussusception [22]

II.1.4. L'angiogenèse par septation

Références [28], [26].

C'est une prolifération de cellules endothéliales qui vient cloisonner un vaisseau sanguin en deux.

II.1.5. L'angiogenèse tumorale

Références [22], [29], [30], [31], [32].

La croissance d'une tumeur sans vascularisation est très limitée. Elle mesure rarement plus d'un 1 à 2mm^3, tout simplement car il y a une carence en oxygène et en nutriments. C'est d'ailleurs cette hypoxie et le stress métabolique qui vont déclencher la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques. Dans la majorité des cas les tumeurs utilisent l'angiogenèse par « sprouting », mais le processus tumoral utilise aussi d'autres voies. Les différents mécanismes sont regroupés sous la forme de schéma dans la figure 10.

BY-NC-ND

Vasculogenèse : en recrutant des cellules progénitrices endothéliales de la moelle osseuse les tumeurs sont capables de reproduire ce qui se passe pendant la vasculogénèse embryonnaire. Ce n'est pas très courant car il y a peu de cellules progénitrices endothéliales circulantes chez un adulte.

Intussusception : comme ce phénomène utilise un vaisseau préexistant pour former deux nouveaux vaisseaux, les cellules cancéreuses utilisent une fois les premiers vaisseaux formés pour augmenter le nombre de vaisseaux et la complexité du réseau vasculaire.

Cooptation vasculaire : les cellules cancéreuses en contact direct avec des vaisseaux sanguins normaux peuvent dévier le vaisseau de son trajet normal pour qu'il soit incorporé directement à la tumeur. Ce type de vascularisation serait limité aux premiers stades de croissance tumorale et il semblerait se retrouver lors de la dissémination des métastases.

Imitation vasculaire ou « vascular mimicry » : une étude récente a démontré la capacité des cellules du mélanome à « se transformer » en cellules endothéliales afin de former des réseaux vasculaires que l'on peut retrouver chez les embryons mais aussi au niveau tumoral. Comme les cellules tumorales surexpriment une multitude de gènes différents elles vont pouvoir produire un grand nombre de protéines propres à certains types cellulaires (les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les péricytes et les cellules endothéliales). Cela permet à ces cellules de s'incorporer dans la formation des vaisseaux pour les prolonger.

Différenciation de cellules souches tumorales en cellules endothéliales : selon des études certaines cellules endothéliales étaient issues de la différenciation de glioblastomes tumoraux.

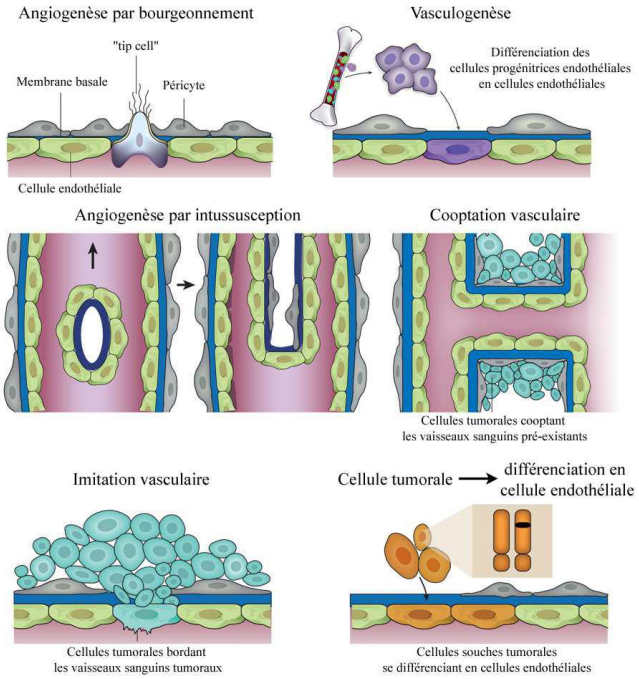


Figure 10 : Les différents mécanismes angiogéniques tumoraux [26]

BY-NC-ND

II.2. Structures des vaisseaux tumoraux

Références [33], [34], [35].

Les vaisseaux tumoraux sont totalement différents des vaisseaux sains (figure 11), d'un point de vue fonctionnel mais aussi au niveau de leur structure. Les vaisseaux forment des réseaux désorganisés et irréguliers. Le diamètre de ces vaisseaux est souvent très variable et ils sont très ramifiés. En effet les tumeurs ont un besoin énorme en nutriments et la mise en place de la vascularisation doit être rapide.

Au niveau histologique, les vaisseaux tumoraux sont des capillaires essentiellement composés de cellules endothéliales en monocouche défectueuse non homogène, présentant des jonctions inter-endothéliales lâches. Ces jonctions expliquent les phénomènes hémorragiques liées à la présence de tumeurs. L'accumulation de plusieurs anomalies n'offre pas à la tumeur une perfusion sanguine régulière. L'anarchie des réseaux sanguins tumoraux provoque le plus souvent une hypoxie tissulaire qui déclenche la production en grande quantité de facteurs pro-angiogéniques. Le phénomène d'angiogenèse se met donc en place en formant de nouveaux vaisseaux et ainsi de suite.

Cette vascularisation particulière entrave le bon fonctionnement des traitements anti-cancéreux ; en effet les molécules ont parfois des difficultés à atteindre les cellules tumorales. D'où l'intérêt d'utiliser des molécules capables de freiner la mise en place de l'angiogenèse, afin de réguler la croissance tumorale mais aussi d'augmenter l'efficacité de certaines molécules anti-cancéreuses.

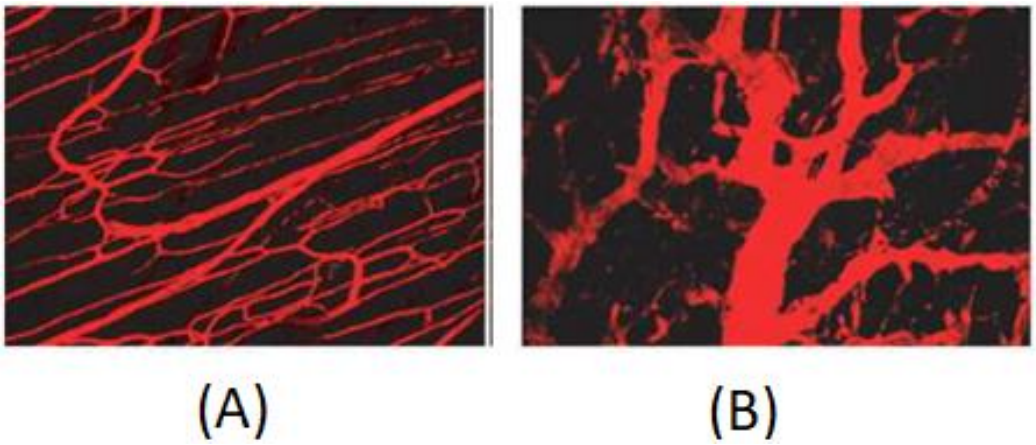


Figure 11 : Images obtenues à partir d'un microscope de la morphologie de vaisseaux sanguins normaux (A) et de vaisseaux sanguins tumoraux (B) [26]

II.3. Le switch angiogénique et la régulation

Références [24], [27], [36], [37].

On doit cette notion à Judah Folkman ; l'angiogenèse est régulée par des facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques, le switch angiogénique correspond à la perte de l'équilibre physiologique. Il y a augmentation de la production de facteurs pro-angiogéniques (VEGF) due notamment à l'hypoxie cellulaire et au stress métabolique.

BY-NC-ND

Parmi les facteurs endogènes on trouve 2 catégories :

Facteurs pro-angiogéniques : ce sont généralement des facteurs de croissance. A l'âge adulte ils sont peu présents et on les retrouve essentiellement au cours du développement embryonnaire. On retrouve le VEGF, le FGF, le PDGF, Ang2, …. En dehors des facteurs de croissance on retrouve des cytokines (TGF-β, TNF-α) et les métalloprotéinases matricielles (MMPs). Et enfin il existe des micro-ARN (miRNA) qui jouent sur l'expression des gènes ayant un rôle dans l'angiogenèse.

Facteurs anti-angiogéniques : pour la plupart ce sont des fragments protéiques issus de la dégradation de la MEC comme l'endostatine après dégradation du collagène XVIII. Des molécules ayant plusieurs fonctions comme les interleukines sont aussi sécrétées par les cellules de l'inflammation.

Grâce à la pression en oxygène (PO_2) intra-cellulaire on peut évaluer l'état d'hypoxie d'une cellule. A l'état basal celle-ci n'excède pas 2 à 5 mmHg. Les chercheurs ont remarqué que plus une cellule est éloignée d'un capillaire sanguin plus cette pression diminue et plus le pH environnant diminue.

L'hypoxie tissulaire provoque l'augmentation de la formation de radicaux libres. Les radicaux libres perturbent grandement l'intégrité cellulaire et peuvent même induire la mort de la cellule. Ce sont tous ces phénomènes qui sont responsables d'une réponse organisée de la cellule, le tout est coordonné par un facteur transcriptionnel : le HIF1α (Hypoxia Inductible Factor-1 alpha).

Normalement celui-ci est dégradé par le protéasome après avoir été fixé par la protéine VHL (Von Hippel Lindau). Lors d'une hypoxie cependant, la portion C-Terminale de HIF1α subit une modification conformationnelle qui empêche la protéine VHL de se fixer. Dès lors HIF1α se dimérise avec HIF1β (figure 12), l'hétérodimère nouvellement formé va alors se diriger dans le noyau afin d'activer la transcription de plusieurs gènes, notamment celui du VEGF, mais aussi de ceux responsables de la glycolyse et de l'érythropoïèse car ce sont aussi des moyens d'adaptation à l'hypoxie.

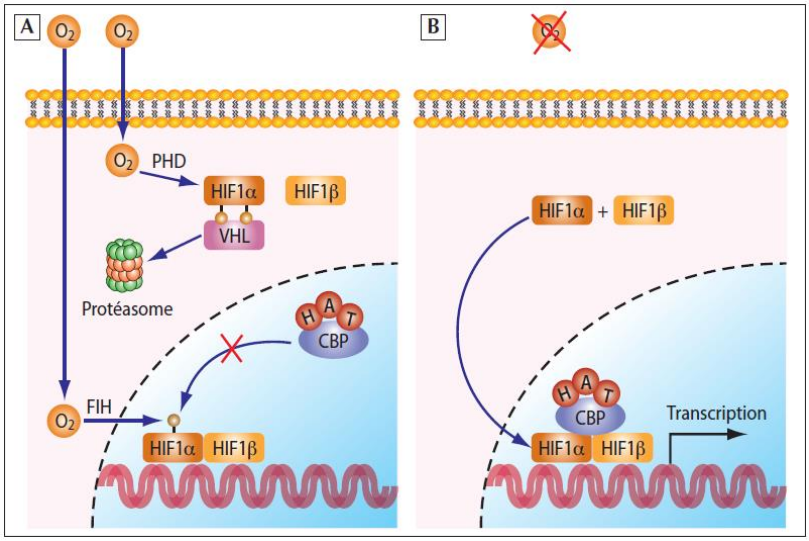


Figure 12 : Action de l'HIF1α en présence d'oxygène (A) et lors d'une hypoxie (B) [36]

BY-NC-ND

L'HIF1α et l'hypoxie sont donc à la base du phénomène angiogénique et ce sont les acteurs du « switch angiogénique ». Il faut noter qu'en plus de l'hypoxie il existe d'autres facteurs capables d'activer le HIF1α (figure 13).

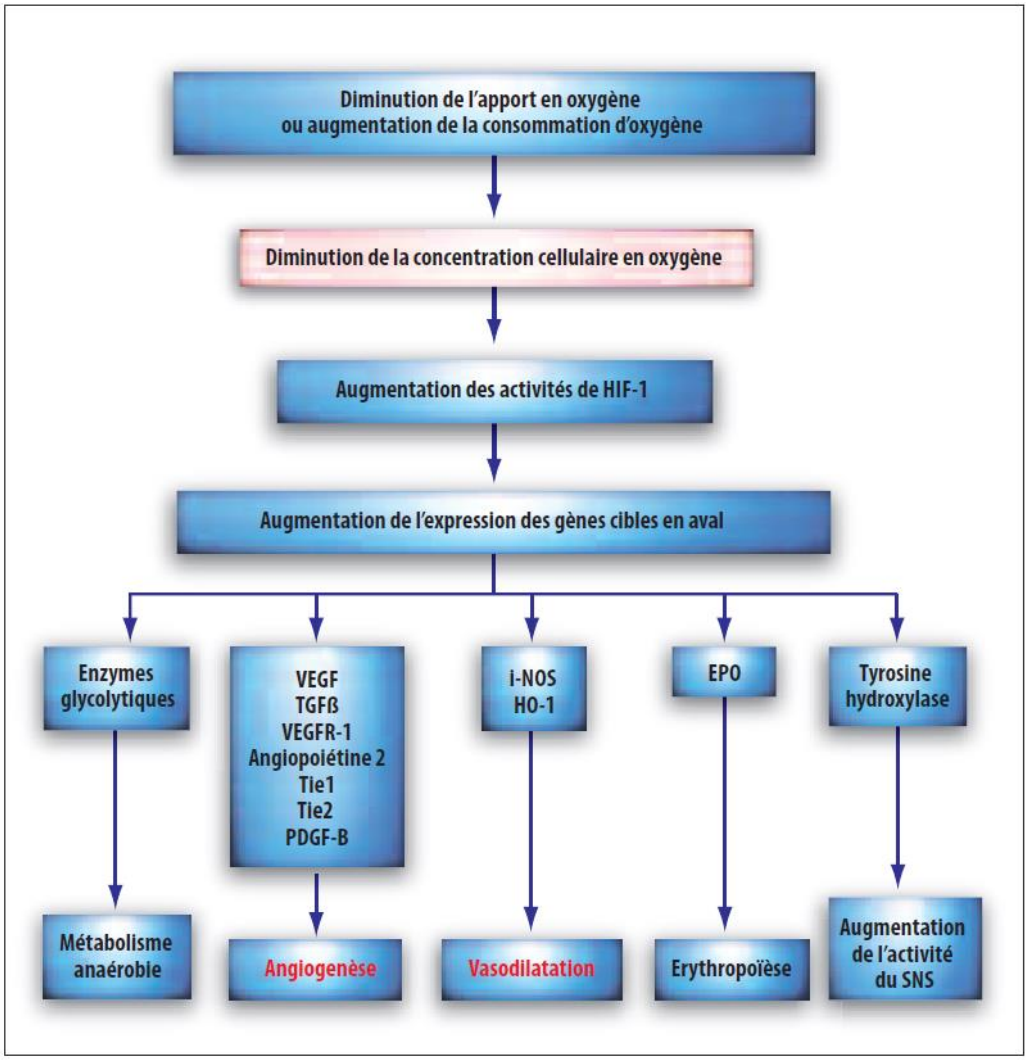


Figure 13 : Principales familles de gènes activés par HIF-1.

II.3.1. Les angiopoïétines et récepteurs Tie

Références [38], [39], [40].

En plus du VEGF il existe d'autres molécules pro-angiogéniques, notamment les angiopoïétines. On retrouve deux isomère Ang1 et Ang2 qui interagissent avec 2 récepteurs transmembranaires tyrosine kinase : Tie1 et Tie2. Ang 1 est produit essentiellement par les cellules murales et les fibroblastes, alors que Ang2 provient des cellules endothéliales plus spécifiquement lors d'une hypoxie. Ang1 intervient donc dans un rôle plus « classique » qu'Ang2, on dit qu'il a un rôle de quiescence. Ang1 est un agoniste du récepteur Tie-1, alors qu'Ang2 se comporterait plus comme un antagoniste/agoniste.

BY-NC-ND

Lors d'une hypoxie, il y a une augmentation de l'expression du VEGF, ce qui stimule la production endothéliale d'Ang2, celui-ci est alors fortement exprimé. La forte concentration d'Ang2 inhibe la fixation entre Ang1/Tie-2. La liaison Ang1/Tie-2 entraine la phosphorylation du récepteur, ce qui permet un maintien des jonctions inter-cellulaires et des jonctions avec la membrane basale. En empêchant cette liaison, Ang2 déstabilise les jonctions cellulaires, augmente la perméabilité vasculaire et rend l'endothélium vasculaire plus sensible aux autres facteurs pro-angiogéniques.

La régulation est donc très fine ; il existe de nombreux systèmes qui peuvent interagir avec l'angiogenèse. Dans les cellules saines cette régulation permet une homéostasie, alors qu'au cours d'un cancer c'est cette régulation qui est affectée, ce qui ouvre donc une possibilité de traitement.

BY-NC-ND

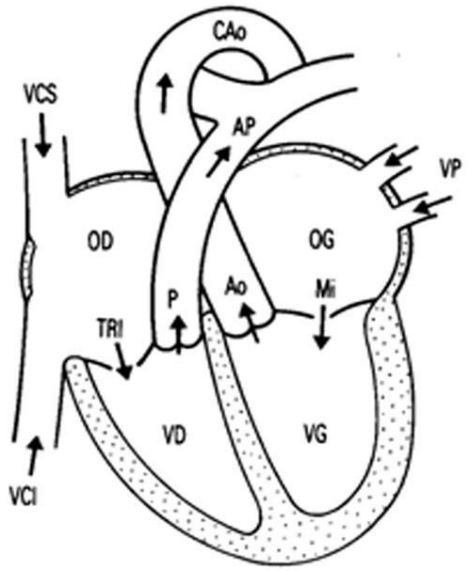
III. Le système cardiovasculaire

III.1. Anatomie cardiaque

Références [41], [42], [43].

Le cœur est situé dans le médiastin antérieur entre les deux poumons, c'est lui qui est responsable de la circulation sanguine dans l'organisme. Il est composé de trois couches : le péricarde qui enveloppe l'extérieur, le myocarde responsable de la contraction et l'endocarde qui tapisse les cavités intérieures.

Le cœur est séparé en deux par un septum qui délimite le cœur gauche et droit. C'est un organe creux, que l'on divise en 4 cavités distinctes (voir figure 14) : les oreillettes gauche et droite et les ventricules gauche et droit. L'oreillette droite (OD) communique avec le ventricule droit (VD) par la valve tricuspide (TRI) et l'oreillette gauche (OG) communique avec le ventricule gauche (VD) par la valve mitrale (MI).



VCS : Veine cave supérieure
VCI : Veine cave inférieure
OD : Oreillette droite
TRI : Valve tricuspide
VD : Ventricule droit
P : Valve pulmonaire
AP : Artère pulmonaire
VP : Veines portes
OG : Oreillette gauche
Mi : Valve mitrale
VG : Ventricule gauche
Ao : Valve aortique
CAo : Crosse de l'aorte

Figure 14 : Schéma d'une coupe verticale cardiaque [40]

L'OD est alimentée par la veine cave supérieure (VCS) et la veine cave inférieure (VCI), puis le ventricule droit éjecte le sang dans l'artère pulmonaire (AP). L'OG est alimentée par les 4 veines pulmonaires (VP), puis le VG éjecte le sang dans l'aorte (CAo). Chaque artère, à savoir l'artère pulmonaire (AP) et l'aorte sont séparées du ventricule par un appareil valvulaire. Ces valves sont appelées valve aortique (Ao) et valve pulmonaire (P), elles sont formées par 3 valvules sigmoïdes.

BY-NC-ND

Les différentes tuniques (figure 15) qui composent le cœur sont :

L'endocarde, membrane endothéliale qui tapisse la face interne du myocarde.

Le myocarde, muscle strié un peu particulier puisqu'il est composé de myocytes qui sont des cellules contractiles. Leur contraction est régulée de manière autonome par le système nerveux sympathique et parasympathique. Son épaisseur est plus importante au niveau des ventricules car c'est à cet endroit que la contraction est la plus importante.

Le péricarde, enveloppe externe du cœur qui est divisée en deux feuillets appelés péricarde fibreux (ou péricarde épais) et péricarde séreux. Le péricarde séreux est lui-même divisé en deux feuillets : le feuillet pariétal qui tapisse le péricarde fibreux et le feuillet viscéral qui tapisse le myocarde. Entre ces deux feuillets se trouve une « cavité » nommée espace péricardique. C'est un espace qui assure les mouvements cardiaques car il permet le glissement.

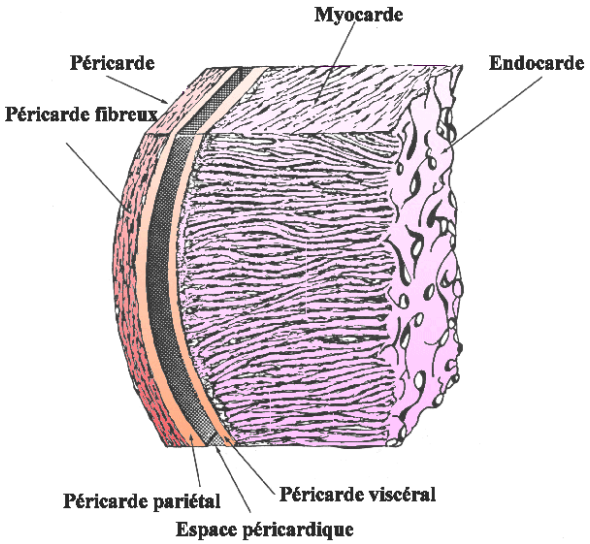


Figure 15 : Coupe histologique des tuniques cardiaques [41]

Le tissu nodal (figure 16) est la pierre angulaire de la contraction cardiaque. En effet, grâce à son organisation, il permet de générer et de propager un courant électrique au sein du tissu cardiaque ce qui entraine la contraction du myocarde.

Il est constitué de différents nœuds, reliés entre eux par des faisceaux. On retrouve le nœud sino-auriculaire (de Keith et Flack) au niveau de l'oreillette droite, plus précisément au niveau de la jonction avec la veine cave supérieure. Ce nœud est relié par 3 faisceaux internodaux au nœud auriculo-ventriculaire (d'Aschoff-Tawara) que l'on retrouve entre l'oreillette droite et le ventricule droit, au niveau de la valve tricuspide. Ensuite on trouve le faisceau de His, qui se divise en réseau de Purkinje qui innerve les deux ventricules.

BY-NC-ND

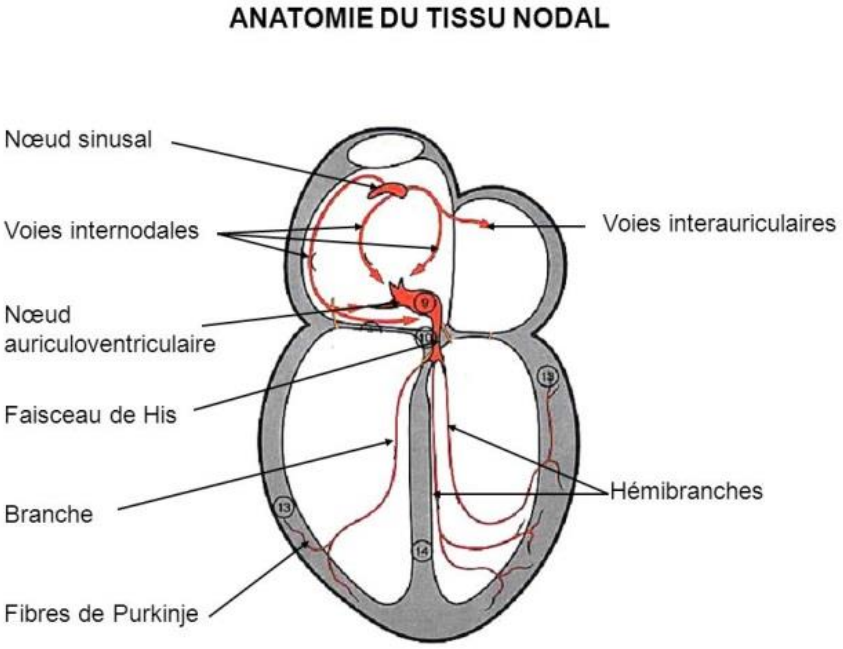


Figure 16 : Schéma d'une coupe verticale de cœur représentant l'anatomie du tissu nodal

Le cœur permet l'oxygénation des autres organes mais il a lui-même aussi de grands besoins en oxygène. Une circulation sanguine conséquente est donc nécessaire. Le cœur est irrigué par le système coronaire qui est composé de deux artères coronaires (droite et gauche) et de trois veines principales (grande veine cardiaque, petite veine cardiaque, veine moyenne cardiaque) ainsi que de veines accessoires.

La cellule cardiaque produit l'essentiel de son ATP en utilisant la respiration cellulaire aérobie par ses mitochondries. Ce processus métabolique utilise de nombreux intermédiaires enzymatiques afin de produire de l'ATP à partir de glucides ou d'acides gras. Une des sources cardiaques d'ATP est la créatine phosphate qui est métabolisée par la créatine kinase, cette enzyme sert de marqueur dans l'infarctus. En effet la créatine kinase ne sort de la cellule que lors de la mort cellulaire, un taux élevé dans le sang de créatine kinase est donc le signe d'une lyse des cellules musculaires cardiaques ou des cellules musculaires squelettiques.

BY-NC-ND

III.2. Physiologie cardiaque

III.2.1. Le cycle cardiaque

Références [41], [42], [43].

La circulation sanguine (figure 17) possède une architecture bien particulière. Le cœur distribue le sang dans un système à haute pression qui est représenté par les artères. Celles-ci se terminent par des artérioles où la pression diminue puis enfin des capillaires qui sont les lieux d'échanges. Le sang retourne au cœur par un système à basse pression qui est représenté par les veines. En prenant en compte l'anatomie du cœur on se rend assez vite compte qu'il existe en réalité deux cœurs : un au niveau anatomique mais aussi un au niveau fonctionnel. Le cœur droit qui assure la circulation pulmonaire et le cœur gauche qui assure la distribution du sang dans tout l'organisme.

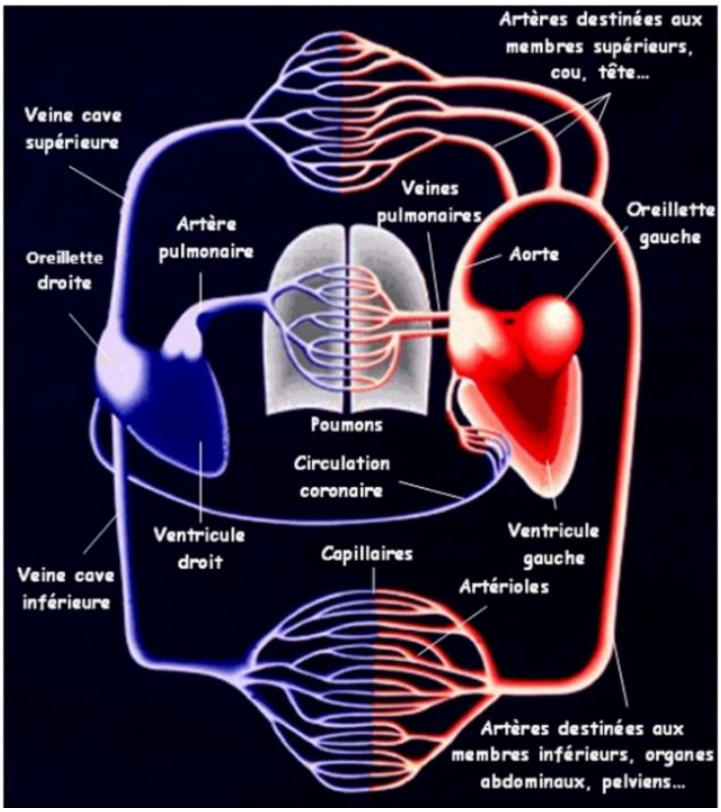


Figure 17 : Schéma de la circulation sanguine [41]

Il existe donc un cycle de contraction et de relâchement du cœur qui permet une circulation normale du sang. Ce cycle est une alternance entre une contraction du myocarde que l'on appelle systole et un relâchement appelé diastole. Ces contractions sont contrôlées par le tissu nodal et chaque partie du cœur possède sa propre contraction en fonction de l'activité électrique. Le cycle cardiaque commence par une diastole généralisée, puis une systole auriculaire et enfin une systole ventriculaire. Pendant la systole ventriculaire les oreillettes sont déjà en diastole, ce cycle dure environ 0,8 secondes.

BY-NC-ND

Le cycle cardiaque peut-être découpé en plusieurs phases en fonction de l'évolution de la pression intra-ventriculaire notamment et donc en fonction de l'ouverture ou de la fermeture des valves cardiaques. Il est alors composé de 4 phases :

1) Contraction iso-volumique : le courant de dépolarisation qui démarre du nœud sino-auriculaire se propage jusqu'au ventricule qui se contracte alors, c'est la systole ventriculaire. La contraction ventriculaire comprime le sang à l'intérieur du ventricule et la pression augmente jusqu'à dépasser la pression de l'oreillette, ce qui entraine la fermeture de la valve auriculoventriculaire pour empêcher tout reflux. Il faut un certain temps pour que la pression ventriculaire augmente suffisamment pour ouvrir les valves sigmoïdes. Il y a donc un instant où le sang est enfermé dans le ventricule malgré la contraction du myocarde sans modification du volume, c'est ce que l'on appelle la contraction isovolumétrique.

2) L'éjection systolique : une fois que la pression dans le ventricule est supérieure à celle de l'aorte ou de l'artère pulmonaire, les valves aortique et pulmonaire s'ouvrent, et le sang est éjecté. Le volume éjecté par les ventricules est appelé le volume d'éjection systolique, il est d'environ 80mL. Mais le volume ventriculaire est lui d'environ 130mL, il y a donc un volume de sang résiduel d'environ 50mL qui reste dans le ventricule. C'est ce que l'on appelle le volume télésystolique. Le volume télésystolique sert à augmenter le volume d'éjection de la systole suivante.

3) La relaxation isovolumétrique : la contraction se termine et les valves artérielles se referment à la fin de la systole ce qui provoque une chute de la pression ventriculaire. C'est donc le début de la diastole, pendant quelques secondes le sang ne peut pas entrer dans le ventricule car la pression est encore trop élevée par rapport à celle des oreillettes.

4) Le remplissage ventriculaire : lorsque la pression intra-ventriculaire devient inférieure à la pression dans les oreillettes, les valves mitrale et tricuspide s'ouvrent et le sang accumulé dans les oreillettes va se loger dans les ventricules. Le remplissage ventriculaire est au début très rapide puis devient de plus en plus lent. La fin du remplissage se produit lors de la systole auriculaire. Le volume de sang contenu dans les ventricules est maximal, on parle de volume télédiastolique (compris entre 100 et 150 mL).

BY-NC-ND

La figure 18 permet d'appréhender toutes les variations de pression et de volume lors d'un cycle cardiaque complet.

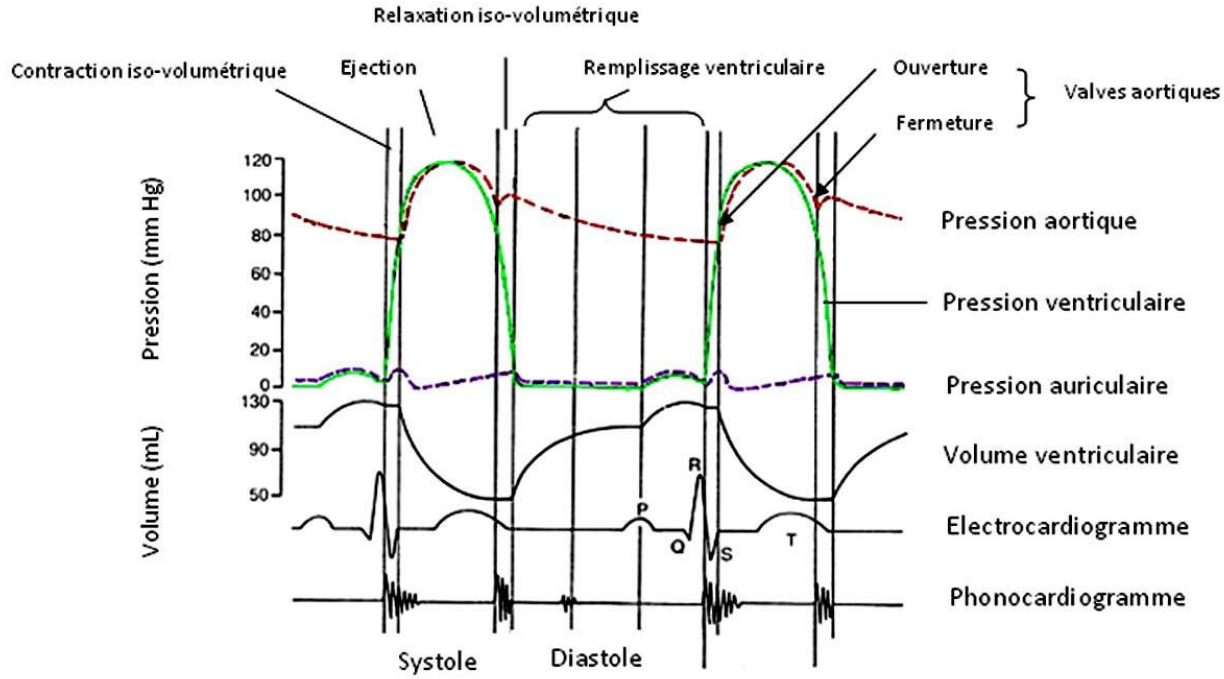


Figure 18 : Variation du volume sanguin ventriculaire (en mL) et de la pression artérielle (en mmHg) lors d'un cycle cardiaque [41]

III.2.2. L'activité électrique cardiaque

Références [41], [42], [43].

Les cellules du myocarde sont donc des cellules musculaires contractiles (à contraction lente). Ce sont des cellules polarisées et l'intérieur de leur membrane plasmique est chargé négativement alors que l'extérieur de la membrane est chargé positivement.

C'est leur dépolarisation qui entraine leur contraction et celle-ci est rythmée par le nœud sinusal sans l'intervention du système nerveux central. La dépolarisation se transmet de cellule en cellule, cela s'apparente à un syncytium fonctionnel.

Il existe deux types de myocytes : les myocytes automatiques et les myocytes contractiles. Les premiers forment le tissu nodal et sont capables de générer des potentiels d'action. Généralement ils se regroupent pour former les nœuds sinusal et atrioventriculaire ou bien ils forment un tronc (faisceau de His) ou des ramifications (fibre de Purkinje) afin de propager la dépolarisation. Les myocytes contractiles sont majoritaires et assurent la contraction.

Le potentiel d'action qui se propage dans les myocytes contractiles est provoqué par des échanges ioniques, notamment de Sodium, de Potassium, et de Calcium (figure 19).

BY-NC-ND

Ce potentiel se découpe en plusieurs phases, premièrement une entrée de Na^+ et Ca^{2+}, puis une perte importante de K^+ provoquent une dépolarisation (0). S'en suit une repolarisation rapide initiale due à la fermeture des canaux K^+ (1), mais très vite des canaux lents Ca^{2+} voltage-dépendants s'ouvrent, ce qui permet de maintenir une phase de plateau (2). Cette phase de plateau est propre aux cellules cardiaques, elle est provoquée par un transfert de Ca^{2+} du sarcolemme vers le cytosol. L'augmentation de calcium dans le cytosol entraine la contraction de la cellule. Ensuite des canaux potassiques voltages dépendants s'ouvrent et les canaux calciques se ferment entraînant la repolarisation rapide tardive (3).

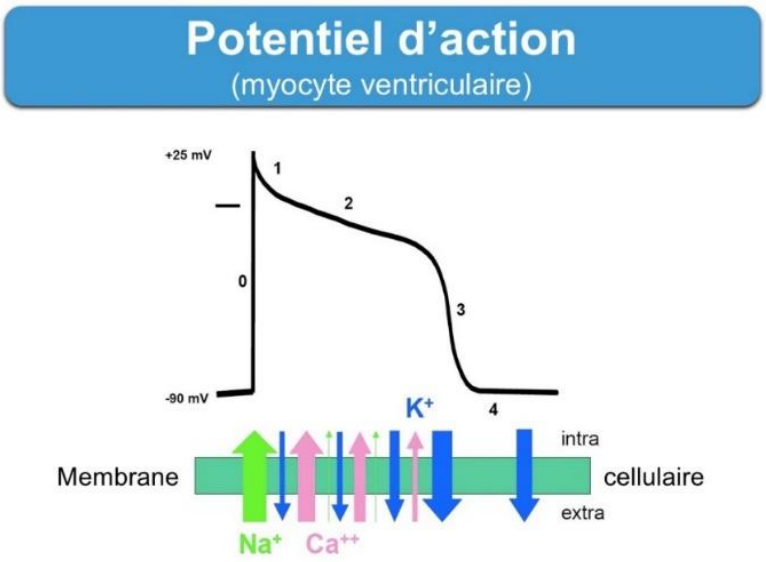


Figure 19 : Potentiel d'action d'un myocyte ventriculaire

La concentration cellulaire est donc dépendante de l'entrée de Ca^{2+} dans le cytosol. Le calcium provient du milieu extra-cellulaire, mais surtout du sarcolemme qui représente le réservoir calcique de la cellule. C'est l'ion Ca^{2+} qui se lie à la troponine afin de faire glisser les filaments d'actine contre les filaments de myosine, et ainsi induire la contraction de la cellule.

Il existe une période réfractaire qui correspond à l'intervalle de temps durant lequel une deuxième contraction ne peut être déclenchée. En effet un potentiel d'action ne peut pas être déclenché tant que le précédent n'est pas terminé. Cette période dure plus longtemps que la contraction de la cellule grâce au maintien de la phase de plateau. Ce phénomène est très important car il empêche le muscle cardiaque d'être exposé à la contraction permanente ce qui empêcherait le sang de circuler.

Au niveau des myocytes automatiques, le potentiel d'action est différent (figure 20), car celui-ci n'a pas pour but la contraction mais l'induction de stimuli électriques au myocarde, c'est ce que l'on appelle le potentiel Pacemaker.

BY-NC-ND

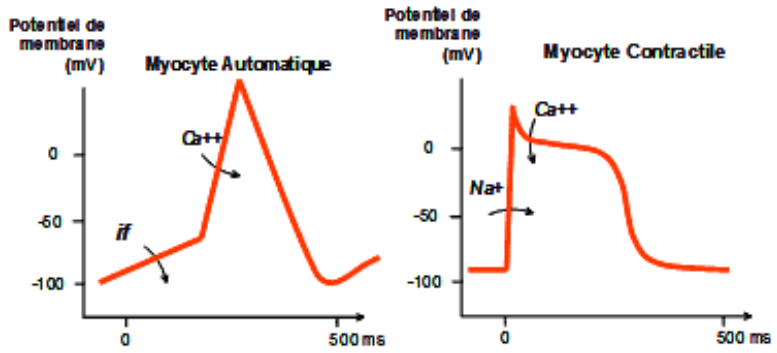


Figure 20 : Différence entre le potentiel de membrane (en mV) d'un myocyte automatique

Au niveau du cœur, le début de la dépolarisation a lieu au niveau du nœud sinusal, il va spontanément générer des potentiels d'action. La fréquence de ce stimulus est modulée par les besoins de l'organisme, il se propage dans les deux oreillettes de myocyte en myocyte. C'est le nœud sinusal qui rythme la fréquence des contractions cardiaques, il envoie entre 60 et 100 pulsations par minute.

Le nœud atrio-ventriculaire est lui aussi capable de générer une dépolarisation, mais sa fréquence de potentiel d'action est plus basse. Et c'est la dépolarisation qui parvient du nœud sinusal qui déclenche un nouveau potentiel d'action au niveau du nœud atrio-ventriculaire. La dépolarisation se poursuit dans le faisceau de His puis dans les fibres de Purkinje. Cette dépolarisation induit la systole ventriculaire, qui est donc décalée de quelques fractions de seconde par rapport à la systole auriculaire.

III.2.3. Régulation de la fréquence cardiaque

Références [41], [42], [43].

Le système nerveux autonome (SNA), est responsable de la régulation extrinsèque du cœur, c'est lui qui va moduler la fréquence cardiaque. Le SNA est divisé en deux systèmes : le système sympathique et le système parasympathique. Globalement il existe un système cardio-accélérateur représenté par le système sympathique et un système cardio-inhibiteur représenté par le système parasympathique.

Ce sont les changements de pression mesurés par des barorécepteurs présents au niveau cardiaque et vasculaire qui induiront des modifications de certains paramètres cardiaques. Il y a 4 paramètres cardiaques qui sont sous l'influence du SNA : la fréquence (chronotropisme), la force de contraction (inotropisme), l'excitabilité (bathmotropisme) et la vitesse de conduction (dromotropisme).

Le système nerveux autonome agit à l'aide de médiateurs chimiques et de récepteurs. Le premier médiateur est l'acétylcholine (Ach) qui agit plutôt comme un frein au niveau cardiaque, elle interagit avec les récepteurs muscariniques et nicotiniques. Il y a ensuite les catécholamines qui interagissent avec les récepteurs adrénergiques α et β. Les catécholamines comportent l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine, elles agissent comme un stimulant cardiaque et augmentent la fréquence.

BY-NC-ND

Le système parasympathique (figure 21) est le système inhibiteur, c'est lui qui est actif au repos. Il provient du nerf vague, nerf crânien au territoire assez large, aussi appelé nerf pneumogastrique. Il se sépare en trois efférences au niveau cardiaque : le nerf cardiaque supérieur, le nerf cardiaque moyen et le nerf cardiaque inférieur. Il abaisse la fréquence cardiaque, la contractibilité et la vitesse de conduction, c'est pour cela qu'on l'appelle le frein cardiaque. Il est très peu présent au niveau vasculaire, il n'agit donc que très peu sur la vasoconstriction ou la vasodilatation.

Le système sympathique (figure 21) est le système excitateur, il est actif lors de situations bien particulières notamment au cours du stress, où il domine le système parasympathique. Il se sépare en trois efférences au niveau cardiaque : le nerf cardiaque supérieur, le nerf cardiaque moyen et le nerf cardiaque inférieur. Il augmente la fréquence cardiaque, la contractibilité et la vitesse de conduction, c'est pour cela qu'on l'appelle l'accélérateur cardiaque. Très présent au niveau au niveau des vaisseaux sanguins il possède un rôle très important dans la vasoconstriction et la vasodilatation.

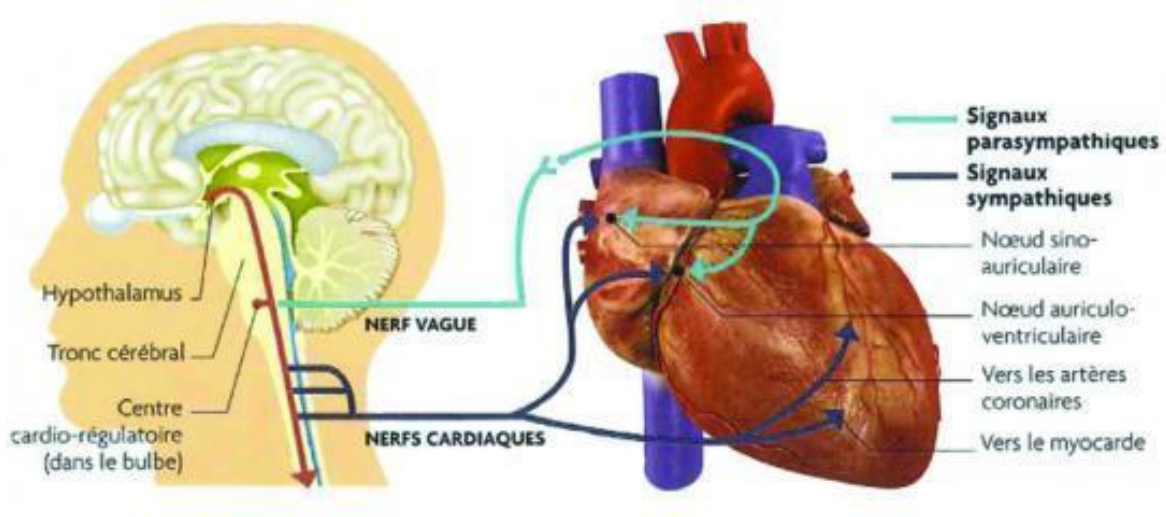


Figure 21 : Innervation sympathique et parasympathique cardiaque [42]

Plusieurs autres facteurs peuvent influencer la fréquence cardiaque. Le premier est l'activité physique qui va augmenter la fréquence et le débit cardiaques. Les systèmes hormonaux peuvent aussi modifier la fréquence cardiaque, l'hyperthyroïdie provoque une tachycardie par exemple. Les concentrations sanguines de potassium et de sodium provoquent un changement dans la contractibilité des myocytes ce qui modifie le comportement du cœur. Pour conclure il faut citer le système rénine-angiotensine qui sera développé dans une autre partie et qui est un système fondamental de la régulation cardiaque.

BY-NC-ND

III.3. Physiologie cardiovasculaire

III.3.1. L'hémodynamique cardiaque

Références [41], [42], [43].

Le débit cardiaque est un paramètre important qui doit être suffisamment fort pour apporter l'oxygène et les nutriments à tous les organes. Il correspond au produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique et il est exprimé en mL/min ou en L/min.

$$Qc = Fc \times VES$$

La pression est fonction du débit sanguin et de la résistance circulatoire périphérique. Le système cardiovasculaire a donc pour objectif d'assurer un débit cardiaque à une pression artérielle suffisante pour que les organes soient suffisamment irrigués.

Il convient donc de définir maintenant les différents facteurs qui influent le débit et donc la pression artérielle. Le premier est la fréquence, comme indiqué précédemment, c'est le chronotropisme : une fréquence plus élevée augmente le débit et par conséquent la pression.

Ensuite il y a le volume d'éjection systolique qui par extension correspond à la contractibilité ou inotropisme. En effet, une variation de la force de contraction modifierait le volume d'éjection systolique.

On trouve ensuite la précharge, phénomène expliqué par la Loi de Starling. Celle-ci stipule qu'il existe une relation entre l'étirement des fibres musculaires cardiaques et leur force de contraction. Plus les ventricules se remplissent, plus les fibres s'étirent, mieux il se contracte. Le volume de remplissage ventriculaire en fin de diastole est appelé volume télédiastolique. On peut donc en conclure que plus le volume télédiastolique est important plus le volume d'éjection ventriculaire est grand (jusqu'à un certain point puisqu'ensuite on attend un plateau). Plusieurs facteurs influencent la précharge : la durée de la diastole ventriculaire et le retour veineux. La diastole ventriculaire est plus courte lorsque la fréquence cardiaque augmente et inversement. Si un des deux ventricules éjecte plus de sang que l'autre, ce volume de sang finira quand même dans l'autre ventricule et donc augmentera l'éjection de celui-ci afin de compenser.

Pour finir on trouve la postcharge : cela correspond aux différentes forces qui s'opposent à l'éjection systolique. La pression artérielle joue un rôle prépondérant dans ce phénomène car plus cette pression est élevée moins le ventricule éjectera de sang.

BY-NC-ND

III.3.2. Les vaisseaux

Références [28], [41], [42], [43].

Le système vasculaire est composé de plusieurs types de vaisseaux : les artères, les veines, les capillaires et les vaisseaux lymphatiques.

Les artères assurent l'apport de sang du cœur vers les organes, elles possèdent une paroi élastique afin d'amortir les hautes pressions régnant dans les artères. Le système artériel débute à la sortie du ventricule gauche avec l'aorte, qui va ensuite se ramifier. Cet ensemble forme le réseau à haute pression puisque le débit sanguin et la pression y sont assez importants.

Les veines assurent le retour veineux des organes vers le cœur. Le retour veineux est principalement assuré par le cœur et notamment les ventricules lors de leur diastole. Contrairement aux artères, les veines comportent de nombreuses valvules dans les membres inférieurs. Celles-ci possèdent un rôle assez important dans le retour veineux. En effet la contraction des muscles striés comprime les veines, ce qui entraine la fermeture de ces valvules et facilite le retour veineux. C'est notamment la marche qui permet d'activer ce système.

Les vaisseaux lymphatiques assurent le drainage du tissu interstitiel afin de l'évacuer dans la circulation sanguine, plus précisément dans le système veineux.

Histologiquement les artères et les veines sont très proches car ils sont composés de 3 couches morphologiquement différentes : l'intima la couche la plus interne, la média couche intermédiaire et l'adventice couche la plus externe (figure 22).

L'intima est la couche la plus interne mais aussi la moins épaisse. Elle est composée d'une monocouche de cellules endothéliales qui forment un endothélium et qui repose sur la membrane basale vasculaire. L'intima est en contact direct avec le sang, c'est donc un lieu d'échanges important. Un des premiers rôles de cet endothélium est d'être une barrière physique, cela permet au sang d'être fluide en empêchant la coagulation. Mais c'est aussi une barrière perméable qui permet les échanges d'oxygène, de nutriments, mais aussi la sortie des déchets sanguins afin de permettre leur élimination. C'est également à ce niveau que le tonus vasculaire va être régulé grâce à la sécrétion de facteurs vasoconstricteurs ou bien vasodilatateurs comme le NO qui ira agir sur les cellules musculaires lisses de la media. Pour terminer c'est aussi une tunique très importante dans l'angiogenèse. En effet, c'est à partir de la prolifération de l'endothélium que la formation de nouveaux vaisseaux est possible.

La média est la tunique intermédiaire, elle est composée en grande majorité par des cellules musculaires lisses. C'est grâce à ces fibres que le tonus vasculaire va pouvoir modifier le diamètre des artères et des veines en entrainant une contraction ou une relaxation de ces cellules.

BY-NC-ND

L’adventice est la couche la plus externe, elle est composée par d’une couche de tissu conjonctif peu organisé, mais aussi de cellules (fibroblastes) qui assurent l’ancrage du vaisseau sanguin dans le tissu.

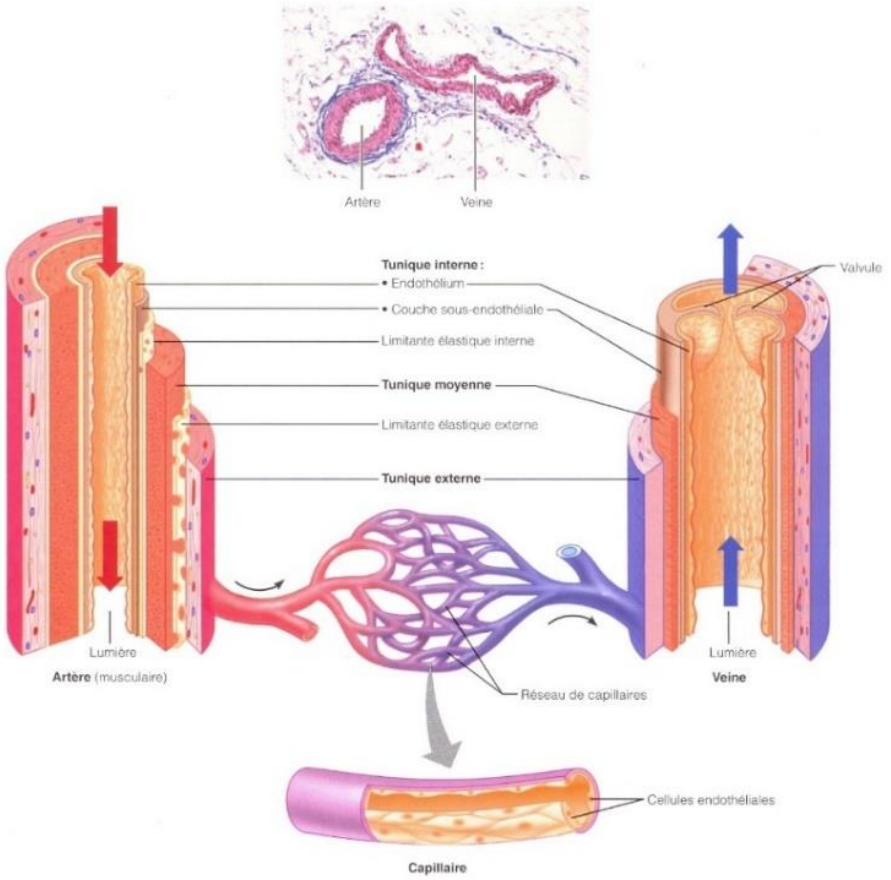


Figure 22 : Schéma de la structure des artères et des veines

Les artérioles et les veinules sont différentes morphologiquement et histologiquement des artères et des veines (figure 23). En effet le diamètre de leur lumière est de 30µm en moyenne contre 1mm à 2cm pour certaines artères et veines. Histologiquement elles sont formées par une monocouche de cellules endothéliales et de quelques cellules musculaires lisses (tonus vasculaire).

Les capillaires sont les plus petits vaisseaux du système vasculaire (figure 23). Le diamètre de leur lumière varie de 5µm à 8µm. Ils sont quant à eux composés d’une unique couche de cellules endothéliales recouvertes de quelques péricytes le tout reposant sur une membrane basale. Les péricytes sont des cellules qui entourent l’endothélium des capillaires et remplacent les cellules musculaires lisses dans leur rôle de vasoconstriction et vasodilatation car elles sont capables de se contracter.

BY-NC-ND

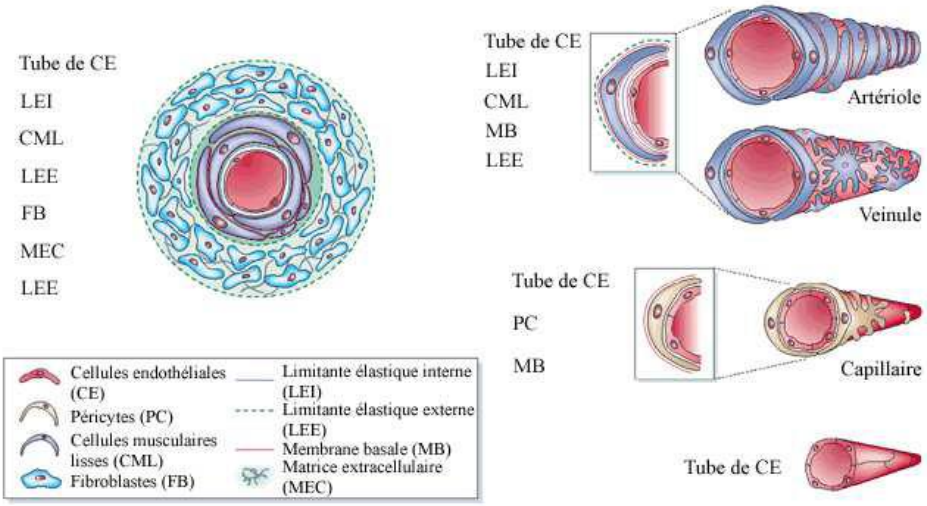


Figure 23 : Différences histologiques des différents vaisseaux sanguins

III.4. La pression artérielle

Références [41], [42], [43].

Par définition, il s'agit de la pression exercée par le sang dans les artères et c'est elle qui va influer sur le débit sanguin des vaisseaux. Elle varie dans le temps mais aussi au cours d'un cycle cardiaque. En effet, cette pression augmente lors de la systole ventriculaire et diminue lors de la diastole ventriculaire. On distingue alors une pression systolique et une pression diastolique.

La tension artérielle systolique est la valeur maximale, elle se situe entre 100 - 130mmHg. Elle est inversement proportionnelle à l'élasticité aortique. En effet, l'élasticité aortique correspond à la post-charge, plus l'aorte est élastique moins la post-charge est importante. Une post-charge diminuée entraine une diminution de la pression artérielle systolique car très peu de forces s'opposent à l'éjection du sang. Ce faisant, elle est proportionnelle au volume systolique, plus le volume est important plus la post-charge est importante (il faut beaucoup de force pour éjecter le sang). C'est pour cela que la tension artérielle systolique augmente avec l'âge. Le vieillissement des artères entraine une baisse de leur élasticité et donc une diminution de leur diamètre. Il est plus difficile pour le cœur d'éjecter le sang (augmentation de la post-charge).

La tension artérielle diastolique correspond comme son nom l'indique à la pression artérielle lors de la diastole ventriculaire, elle est donc moins importante que la pression artérielle systolique (60-90mmHg). Elle est proportionnelle à la résistance vasculaire périphérique, c'est la force qui s'oppose à l'écoulement du sang dans les vaisseaux. Elle dépend du diamètre du vaisseau, mais aussi de la viscosité du sang. Le tonus vasculaire est responsable de la variation du diamètre vasculaire, il est essentiellement régulé par le système nerveux autonome (sympathique et parasympathique). L'hypoxie tissulaire entraine la libération de NO par l'endothélium vasculaire ce qui entraine une vasodilatation afin d'augmenter la perfusion sanguine.

BY-NC-ND

III.4.1. Facteurs de régulation de la pression artérielle

Références [41], [42], [43].

La régulation se fait par trois voies qui sont plus ou moins liées : voie nerveuse, hormonale et rénale. Si l'organisme a besoin d'une régulation rapide, c'est le système nerveux et les hormones qui seront mis en jeu, alors qu'au contraire le système rénal permet une régulation de la pression artérielle sur le long terme.

C'est là qu'intervient le tonus vasculaire ; au repos il existe une contraction minimale des muscles lisses présents dans les vaisseaux sanguins. En effet, les fibres musculaires lisses possèdent une forte activité autonome de base et le système sympathique stimule encore plus cette activité en libérant de la noradrénaline. Ce tonus est important car il permet les phénomènes de vasoconstriction/vasodilatation. En effet, la contraction minimale des muscles lisses vasculaires, permet un ajustement du diamètre de la lumière du vaisseau en augmentant ou en diminuant cette concentration en noradrénaline.

III.4.2. Mécanismes nerveux de régulation de pression artérielle

Références [41], [42], [43].

La régulation du système nerveux autonome se fait grâce au maintien du tonus vasculaire, mais il existe des barorécepteurs et des chimiorécepteurs qui servent à détecter les différentes variations de pression dans les vaisseaux.

Les barorécepteurs sont situés essentiellement dans le sinus carotidien et dans la crosse de l'aorte. Ces récepteurs, sensibles à la pression, s'activent à court terme. Ils agissent en quelques secondes et tendent à maintenir une pression artérielle normale. C'est un arc réflexe qui interagit avec le système nerveux autonome. Il y a donc : des récepteurs, des neurones afférents, un centre de contrôle, des neurones efférents ainsi que des effecteurs.

La position des récepteurs au niveau de la carotide permet un contrôle rapide et précis de la pression du sang qui arrive au cerveau. L'aorte donne naissance aux artères qui irriguent le reste de l'organisme, il est donc important que l'organisme puisse adapter la pression à partir de ce niveau-là. Les barorécepteurs envoient des potentiels d'action en permanence qui sont plus importants et plus nombreux lorsque la pression augmente et inversement. Ces potentiels arrivent jusqu'au centre cardiovasculaire situé dans le tronc cérébral au niveau du bulbe rachidien grâce aux neurones afférents. Le centre cardiovasculaire module l'activité sympathique et parasympathique à travers les neurones efférents et enfin les effecteurs.

L'information fournie par les barorécepteurs permet de moduler la fréquence cardiaque, le volume systolique et la résistance vasculaire périphérique (diamètre des capillaires). En cas d'hypertension, les barorécepteurs ne sont plus capables de faire baisser la pression au long terme, de plus ils « s'habituent » à considérer la hausse de pression artérielle comme étant une valeur normale.

BY-NC-ND

L'hypotension orthostatique est un phénomène qui survient lors d'un changement de position (d'une position horizontale vers une position verticale). La position horizontale entraine une accumulation de sang dans les veines des membres inférieurs. Lors de transition vers la position verticale l'accumulation de sang dans les membres inférieurs diminue le retour veineux. Cette diminution affecte le débit cardiaque et la pression artérielle ce qui déclenche l'arc réflexe des barorécepteurs afin d'augmenter rapidement la pression artérielle. Pour autant, lors d'un alitement prolongé, les barorécepteurs ont tendance à perdre ce reflexe compensatoire, ce qui peut provoquer une baisse rapide de la pression artérielle et donc des étourdissements ou encore des syncopes. De nombreux médicaments peuvent entrainer ce phénomène notamment tous ceux qui possèdent une action vasodilatatrice.

En parallèle des barorécepteurs, il existe des chémorécepteurs ou chimiorécepteurs situés au niveau de la bifurcation carotidienne et au niveau de la crosse de l'aorte ce qui leur permet de détecter des modifications dans la composition du sang (PO_2, PCO_2 et pH). C'est aussi un arc réflexe qui possède une architecture nerveuse similaire à celle des barorécepteurs. L'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose augmentent la pression artérielle et inversement. Ils possèdent un rôle important dans la régulation de la ventilation pulmonaire, mais ils peuvent moduler l'activité sympathique/parasympathique et donc le débit cardiaque et la résistance vasculaire périphérique.

III.4.3. Mécanismes hormonaux de régulation de la pression artérielle

Références [41], [44], [45].

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (figure 24), est un système hormonal très développé qui a pour but de contrôler l'homéostasie du sodium. Cette homéostasie est très importante car elle module le volume du liquide extracellulaire (LEC) et donc la volémie mais aussi directement la pression artérielle.

Les ions sodium (Na^+) et chlorure (Cl^-) sont responsables de 90% de la pression osmotique du LEC. Celle-ci se définit comme étant la pression qui empêche un solvant de passer à travers une membrane semi-perméable.

Le chlorure de sodium (NaCl) module donc le passage de l'eau du liquide extracellulaire vers le liquide intracellulaire. En effet, une augmentation de la concentration en Na+ dans le LEC provoque une augmentation de la pression osmotique entrainant ainsi une rétention d'eau dans le compartiment extracellulaire. Il y a donc une augmentation du volume du LEC. Le plasma est un des constituants du LEC, ce qui signifie qu'une augmentation du LEC se traduit aussi par une augmentation du volume sanguin (volémie), ce qui aboutit à une augmentation de la pression artérielle. Il faut donc des systèmes de régulation très fins du Na+ afin de contrôler au mieux la pression artérielle.

BY-NC-ND

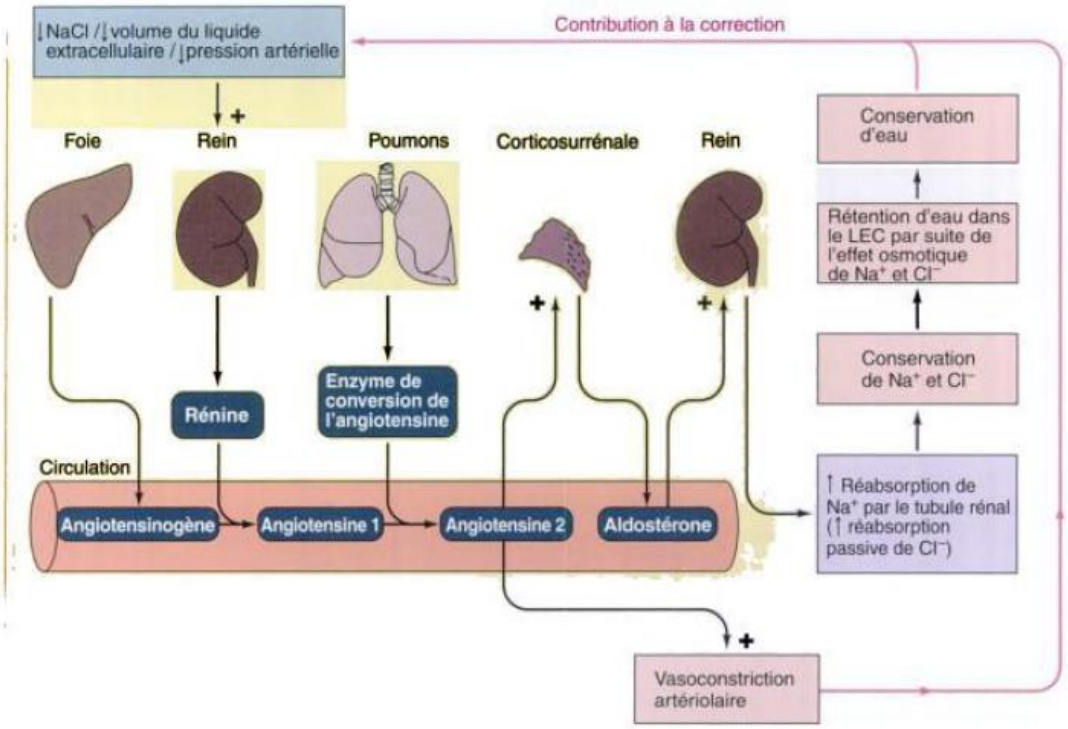


Figure 24 : Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) [42]

Le SRAA sécrète de la rénine lors d'une baisse de NaCl, une diminution de la volémie ou lors d'une diminution de la pression artérielle. La rénine, sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire au niveau du rein, déclenche une cascade d'événements qui entraine une réabsorption du Na^+ au niveau de transporteurs actifs situés dans le tube distal. Cette réabsorption active est accompagnée d'une réabsorption passive de Cl^- grâce au gradient électrique créé par le Na^+. La rétention sodée entraine donc une augmentation de la volémie et de la pression artérielle.

Une fois sécrétée, la rénine transforme l'angiotensinogène en angiotensine 1, protéine plasmatique produite par le foie. Elle est présente en permanence dans le compartiment plasmatique et en très grande quantité.

L'angiotensine 1 est amenée au niveau du poumon par la circulation sanguine. Elle est ensuite transformée en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion. L'angiotensine 2 est l'élément principal de cette cascade. En effet, elle va agir sur les vaisseaux sanguins afin d'entrainer une vasoconstriction artériolaire ce qui va augmenter la pression artérielle, mais elle va également se fixer au niveau de la glande surrénale afin d'entrainer la sécrétion de l'aldostérone qui est une hormone minéralocorticoïde.

L'aldostérone augmente directement la réabsorption de Na^+ par le tube distal et le tube collecteur, en augmentant le nombre de canaux Na+ et de transporteurs ATPase Na^+-K^+ au niveau de la membrane basolatérale. L'augmentation de la réabsorption de Na^+ est donc accompagnée d'une réabsorption d'ion Cl^- de manière passive : cette réabsorption sodée va donc contribuer à rétablir la volémie et la pression artérielle.

BY-NC-ND

On voit ici le système majeur de régulation de la pression artérielle sur le long terme, c'est aussi un système de choix pour les cibles thérapeutiques, nous verrons en effet que de nombreuses classes de médicaments jouent sur ce système.

Il existe un autre système hormonal qui intervient dans la régulation de la pression artérielle, c'est celui du peptide natriurétique auriculaire (ANP). Ce peptide est produit par le cœur, puis stocké dans des cellules spécialisées de l'oreillette. Une augmentation du volume LEC va entrainer une distension au niveau de l'oreillette ce qui va permettre la libération du peptide dans la circulation.

L'ANP va agir au niveau du tube distal du néphron et ainsi favoriser l'excrétion de Na^+ dans les urines : c'est ce que l'on appelle la natriurèse. Elle est accompagnée par une excrétion d'eau ce qui a pour effet de baisser indirectement la pression artérielle. Elle contribue également à la diminution de la sécrétion de rénine et d'aldostérone. Pour compléter son action antihypertensive, l'ANP diminue le débit cardiaque et baisse la résistance vasculaire périphérique.

C'est le principal système qui s'oppose au SRAA. Il semblerait qu'une insuffisance dans ce système régulateur pourrait être la cause d'hypertension artérielle chronique.

Une dernière hormone d'importance régule la pression artérielle : il s'agit de la vasopressine, encore appelé l'hormone antidiurétique (ADH). Elle est produite dans l'hypothalamus par des neurones. Elle est libérée dans le sang au niveau de l'hypophyse postérieur ou neurohypophyse. Elle sera libérée en cas d'augmentation de l'osmolalité du plasma ; ce sont des osmorécepteurs situés dans l'hypothalamus qui régule ce stimulus. Bien que cette voie ne soit pas la voie principale, une baisse de la volémie ou de la pression artérielle entraine une libération d'ADH. Ces variations sont détectées par les barocepteurs carotidiens et les volorécepteurs situés dans la crosse de l'aorte qui envoient ensuite des signaux au niveau de l'hypothalamus.

L'ADH agit au niveau du tube collecteur en augmentant la réabsorption de l'eau (figure 25). Pour ce faire, elle se fixe sur les récepteurs V2 situés sur le pôle basolatéral des cellules principales du tubule collecteur. Les récepteurs V2 sont couplés à une protéine G qui stimule la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intra-cellulaire entrainant l'activation de la protéine kinase A (PKA).

La PKA va permettre d'augmenter la production de vésicules de stockage contenant des aquaporines et leur insertion à la membrane apicale. Les aquaporines sont des canaux transporteurs d'eau qui vont permettre à l'eau de traverser la cellule du tube collecteur pour regagner la circulation sanguine. L'augmentation de la réabsorption de l'eau augmente la volémie et donc permet d'augmenter la pression artérielle.

BY-NC-ND

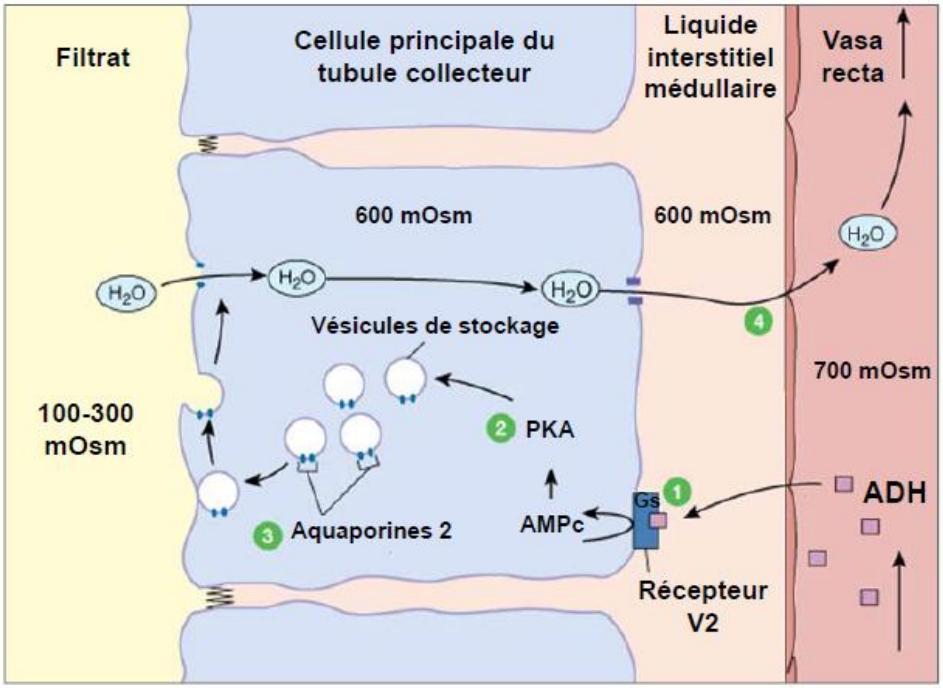


Figure 25 : Action de la vasopressine sur le tube collecteur rénal

En plus de son action sur la régulation du bilan hydrique, la vasopressine est aussi un vasoconstricteur. Les récepteurs V1, situés dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, entrainent une constriction des petits vaisseaux, ce qui augmente la résistance vasculaire périphérique et donc la pression artérielle.

III.5. Hypertension artérielle

Références [46], [47], [48].

L'hypertension artérielle (HTA) se définit comme une élévation de la pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg. Ces valeurs sont établies par des consensus internationaux et français (pour information, en novembre 2017 les américains ont abaissé les chiffres tensionnels considérés comme normaux à 130/80 mmHg). La mesure doit être effectuée dans un cabinet médical et doit être répétée au moins trois fois. L'HTA est un signe de pathologie cardiaque sous-jacente et lorsqu'elle fait suite à un problème cardiaque on parle d'HTA secondaire, sinon on parle d'HTA essentielle.

La plupart des patients traités pour l'HTA le sont aussi pour d'autres pathologies comme l'hypercholestérolémie (46% des hypertendus) et/ou le diabète (17% des hypertendus). L'HTA est une pathologie chronique mais aussi le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent en France.

BY-NC-ND

L'incidence ne cesse de progresser avec le vieillissement de la population et l'augmentation des comportements à risque comme la consommation de tabac (8,6 millions en 2000 contre 12 millions en 2016). Dans le monde, on estime qu'un milliard de personnes sont diagnostiquées comme hypertendues. En France, en 2014, la prévalence de cette pathologie était de 19% dans la population générale (tableau 2).

Tableau 2 : Tableau de la prévalence de l'hypertension artérielle en France en 2014

Prévalence du traitement antihypertenseur selon l'âge et le sexe en France en 2014			
Prévalence	Hommes	Femmes	Total
<25 ans	0,2	0,2	0,2
25-44 ans	2,9	3,2	3,1
45-64 ans	24,9	22,2	23,5
65-84 ans	61,2	57,1	58,9
≥85 ans	75,7	75,8	75,7
Total	17,8	19,4	18,6
Prévalence standardisée*	19,7	18,4	19,0

*Prévalence standardisée sur l'âge de la population européenne (Eurostat, population EU 27, 2010).Champ : France entière (hors Mayotte).Sources : Sniiram (Cnamts), statistiques démographiques : Insee.

Environ 45% des décès par maladie cardiaque sont provoqués par l'hypertension et 51% sont provoqués par des accidents vasculaires cérébraux (AVC). L'HTA augmente fortement le risque d'AVC, d'infarctus, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et donc de décès. Si le patient contrôle régulièrement sa tension, le risque de complications graves diminue significativement. Il est donc important d'éduquer le patient afin d'avoir le meilleur suivi possible. Les patients atteints de cancer sont des patients très fragilisés d'où la nécessité de prendre en charge le mieux possible les complications liées aux traitements et à la pathologie, d'autant plus une maladie comme l'hypertension artérielle qui peut fortement diminuer l'espérance de vie.

On peut noter que la gestion de l'hypertension est surtout une démarche hygiéno-diététique. En effet, le premier traitement de l'HTA est une meilleure hygiène de vie. Il y a des habitudes à combattre comme la sédentarité, la consommation d'alcool, de sel, l'abus de tabac, le surpoids, l'obésité, *etc*… et d'autres à encourager comme l'activité physique ou l'éducation thérapeutique du patient (ETP) afin d'améliorer l'observance et la qualité de vie en assurant le suivi régulier de la tension du patient. Si la pression artérielle n'est pas régulée avec ces méthodes hygiéno-diététiques ou si le patient possède des risques cardio-vasculaires importants, une prise en charge thérapeutique sera mise en place.

BY-NC-ND

III.5.1. Mesure de la pression artérielle

Références [46], [47], [48].

Le diagnostic de l'HTA se fait grâce à la mesure de la pression artérielle : c'est donc un acte important dans la prise en charge de l'HTA. La pression artérielle est extrêmement variable et de nombreux paramètres (stress, anxiété, repos, activité, etc…) peuvent influer sur les valeurs tensionnelles. Il existe donc des recommandations précises afin de permettre l'obtention de valeurs exploitables : utilisation d'un matériel adapté et conforme, respect des conditions de mesure et multiplication des prises. C'est le respect de ces règles fondamentales qui permet de diagnostiquer l'HTA.

La mesure est le plus souvent effectuée par les médecins et les infirmiers dans le cadre d'une consultation médicale, on parle alors d'une mesure en consultation. Si le patient effectue la mesure lui-même à l'aide d'un appareil certifié, on parle d'une automesure tensionnelle (AMT).

Enfin il existe une troisième mesure, la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24h ou Holter Tensionnel (figure 26) qui est une mesure effectuée par un appareil automatique, pendant minimum 24 heures au domicile du patient ou en hospitalisation. Les mesures sont alors analysées en prenant bien soin de décomposer les moments d'activité au cours de la journée et les moments de repos notamment lors du sommeil.

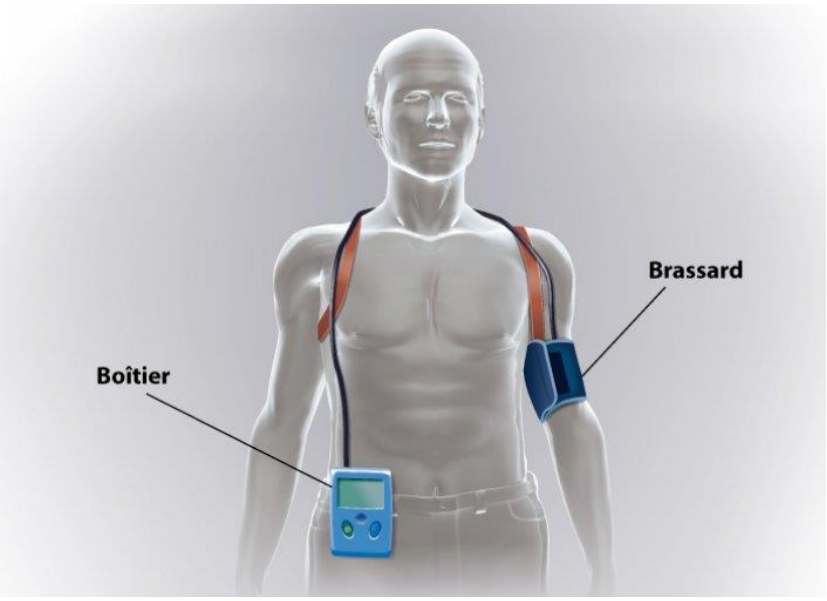


Figure 26 : Dispositif utilisé lors de la Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle ou Holter Tensionnel

BY-NC-ND

Il faut différencier ces 3 types de mesure, car il existe des phénomènes particuliers avec la pression artérielle : l'HTA « blouse blanche » et l'HTA « masquée ».

L'effet blouse blanche (ou HTA isolée de consultation) correspond à une élévation des valeurs tensionnelles lorsque la mesure est effectuée dans un cabinet médical par un professionnel de santé, alors que le patient présente des valeurs de pression artérielle normales en AMT ou MAPA. Cet effet est fréquent dans la population générale, entre 9% et 16% des non hypertendus seraient concernés. Mais ce phénomène touche aussi entre 25% et 46% des patients hypertendus. L'âge, les non-fumeurs et les femmes seraient des facteurs augmentant la prévalence de l'effet blouse blanche. Selon certaines études ce phénomène n'augmente pas le risque de complication cardiovasculaire.

L'HTA « masquée » ou HTA ambulatoire isolée est le phénomène inverse, à savoir une pression artérielle normale lorsqu'elle est mesurée au cabinet médical, mais des valeurs élevées en AMT ou MAPA. Ce phénomène complique le diagnostic de l'HTA. En effet, il n'est pas souvent recommandé d'effectuer des mesures tensionnelles à son domicile, si la PA mesurée au cabinet médical est normale. L'HTA « masquée » doit être prise en charge comme une HTA « classique » car elle expose aux mêmes risques cardiovasculaires.

La normalité tensionnelle n'a pas les mêmes valeurs s'il s'agit d'une AMT/MAPA ou d'une mesure au cabinet médical. Les valeurs de référence pour un adulte au cabinet médical sont :

- Pression artérielle systolique (PAS) < 140 mmHg
- Pression artérielle diastolique (PAD) < 90 mmHg

Alors que pour l'AMT les valeurs normales pour un adulte retenues sont :

- PAS < 135 mmHg
- PAD < 85 mmHg

Pour la MAPA les valeurs de référence diurne sont les mêmes que pour l'AMT, mais les valeurs normales pour un adultes lors du sommeil sont :

- PAS < 120 mmHg
- PAD < 70 mmHg

III.5.1.1 Méthode stéthacoustique

Références [46], [47], [48].

Cette méthode utilise un sphygmomanomètre à mercure ou un shygmomanomètre anéroïde équipé d'un brassard huméral (figure 27) : c'est la technique de référence. Il faut positionner le brassard sur le bras sans vêtement, le bord inférieur du brassard doit être situé au moins 2,5cm au-dessus de la fossette anté-cubitale. Le pavillon du stéthoscope doit être bien positionné au niveau de l'artère humérale afin d'éviter les bruits parasites et de ne percevoir que le bruit artériel (figure 28).

BY-NC-ND

Le sphygmomanomètre peut être doté d'une colonne remplie de mercure, il faut donc être vigilant en cas de fuite. Ce phénomène représente un risque écologique amenant cet appareil à disparaitre.

Figure 27 : Sphygmomanomètre et un stéthoscope

Une fois le brassard huméral correctement positionné et gonflé, le sang circulant dans l'artère humérale est bloqué, le stéthoscope est positionné en dessous du brassard. Au moment où le sang ne circule plus, aucun son ne peut être perçu par le stéthoscope.

Ensuite le brassard est progressivement dégonflé grâce à une vis qui laisse l'air s'échapper, le sang peut alors circuler, un bruit sera alors perçu au niveau du stéthoscope. La pression artérielle mesurée au moment de ce bruit correspond à la pression artérielle systolique.

Pour finir, le brassard continue de se dégonfler, plus le brassard se dégonfle moins le son du sang circulant sera audible. La pression artérielle diastolique correspond au moment où le son disparait totalement.

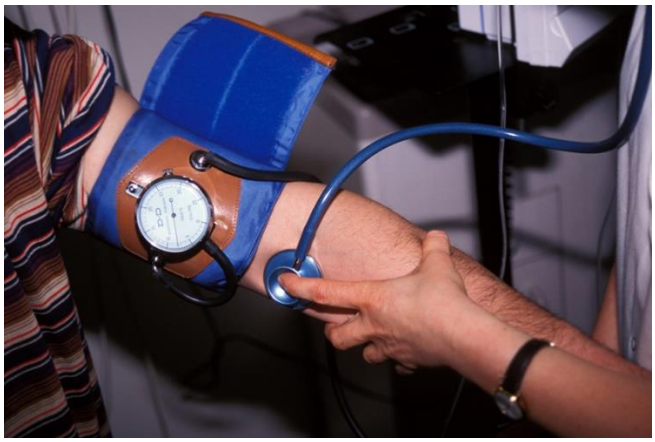


Figure 28 : Mesure de la pression artérielle à l'aide d'un sphygmomanomètre et d'un stéthoscope

BY-NC-ND

III.5.1.2 Méthode oscillométrique

Références [46]*,* [47]*,* [48]

La méthode oscillométrique, de plus en plus utilisée, a rendu possible la mise en place d'AMT. Les appareils sont donc à la fois utilisés par les patients mais aussi par les professionnels de santé. Ce sont les mêmes types d'appareil qui doivent être certifiés par l'ANSM (figure 29). C'est cette méthode qui est utilisée pour effectuer une MAPA.

Figure 29 : Appareils de mesure tensionnelle utilisant la méthode oscillométrique, à gauche un appareil pour bras, à droite un appareil pour poignet

Ces appareils comportent des brassards qui se positionnent soit au niveau du poignet, soit au niveau du bras. Pour le poignet l'appareil se positionne 2cm en dessous de la pliure du poignet. Le brassard se gonfle puis lors du dégonflage un capteur mesure l'oscillation qui a la plus grande amplitude pour obtenir la pression artérielle moyenne. La Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) recommande l'utilisation des appareils de bras plutôt que l'utilisation d'appareil de poignet.

A l'aide d'un algorithme, l'appareil recalcule la PA systolique et la PA diastolique. Cette méthode permet de réduire les erreurs de mesure et d'interprétations puisque les valeurs ne sont pas arrondies ce qui permet de limiter certaines erreurs de lecture.

III.5.2. Les bonnes pratiques de mesure

Références [46], [47], [48].

Il faut respecter un certain nombre de modalités afin d'obtenir des valeurs de PA interprétables (figure 30). L'AMT nécessite une explication et une démonstration par un professionnel de santé.

L'activité physique modifie les valeurs de pression artérielle. Ainsi, les valeurs mesurées au repos sont les seules étant interprétées. C'est pour cela que le patient doit cesser toute activité et observer un repos de plusieurs minutes avant la mesure de pression artérielle.

BY-NC-ND

Les émotions sont aussi des facteurs qui modifient la pression artérielle. Le patient doit donc être dans une pièce calme et tempérée pendant la période de repos.

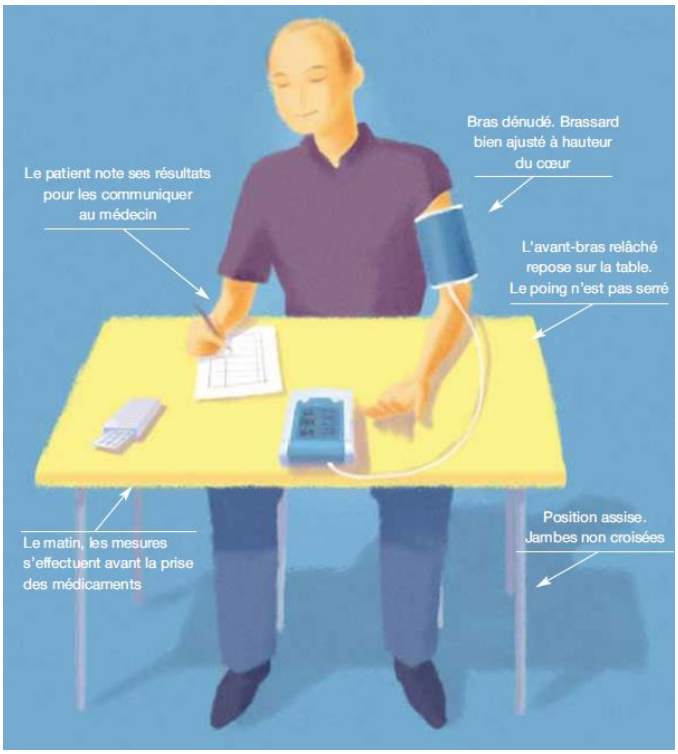


Figure 30 : Bonnes pratiques d'automesure de la pression artérielle [47]

La position lors de la mesure est une donnée importante. Le patient doit être en position assise ou couchée pendant plusieurs minutes avant la prise de mesure. Le bras doit être relâché au maximum. Il est recommandé de positionner l'avant-bras sur une table ou un accoudoir pour permettre au bras d'être soutenu et que la fossette cubitale soit au niveau du cœur. Le tensiomètre poignet doit également être maintenu au niveau de la poitrine lors de la mesure.

Le brassard doit être positionné selon les bonnes recommandations et doit avoir une taille adaptée. En effet, un brassard trop petit surestime les valeurs de PA, il est donc recommandé de posséder plusieurs tailles de brassard.

III.5.3. Objectifs tensionnels

Références [46], [47], [48], [49], [50].

La SFHTA considère que la tension artérielle doit être située entre 130 mmHg et 139 mmHg pour la pression artérielle systolique et inférieure à 90 mmHg pour la pression artérielle diastolique. Ces objectifs concernent la population générale mais aussi les patients diabétiques et les patients ayant des dysfonctionnements rénaux.

BY-NC-ND

Globalement ces chiffres sont utilisés dans le monde entier à la fois pour le diagnostic mais aussi comme objectif lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur. Cependant, une étude américaine publiée en novembre 2015 a relancé le débat sur les objectifs tensionnels utilisés aujourd'hui. L'étude SPRINT fut financée par des fonds publics américains du NIH (National Institute of Health, organisme gouvernemental américain chargé notamment de la recherche biomédicale). Elle avait pour objectif de comparer les bénéfices d'un abaissement de la pression artérielle systolique à moins de 120 mmHg par rapport au seuil normalement utilisé : PAS < 140 mmHg.

L'étude contrôlée randomisée ouverte portait sur 9361 patients dans 102 centres américains entre 2010 et 2013. Les patients devaient avoir plus de 50 ans (28% avaient plus de 75 ans), une tension comprise entre 130 mmHg et 180 mmHg et un risque cardio-vasculaire élevé. Il faut noter que les patients avec des antécédents d'AVC, et ceux atteints de diabète de type 2 ont été exclus de l'étude.

Il y avait donc deux groupes de patients :

- Le groupe traitement intensif avec un objectif PAS < 120 mmHg
- Le groupe traitement standard avec un objectif PAS < 140 mmHg

Les choix de la prise en charge et des molécules utilisées furent laissés à l'appréciation des prescripteurs afin de mimer au mieux la pratique courante. En moyenne les patients du groupe intensif ont reçu 2,8 antihypertenseurs pour une tension artérielle moyenne mesurée de 121,5 mmHg, alors que le groupe standard a reçu 1,8 molécules en moyenne pour une tension artérielle moyenne mesurée de 134,6 mmHg.

Le critère permettant de comparer les deux groupes était la diminution du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, AVC, décompensation aiguë d'insuffisance cardiaque, décès cardio-vasculaire). Une baisse de 25% (HR 0,5 ; IC 95 % 0,64 – 0,89, $p < 0,001$) de ce risque fut remarquée dans le groupe intensif, cette différence est apparue dès la première année de l'étude. En revanche les notifications d'effets indésirables qualifiés de graves (exemple : hypotension, syncope, troubles électrolytiques, insuffisance rénale aiguë, *etc*…) ont augmenté dans le groupe intensif (RR 1,88 ; $p < 0,001$).

L'étude a donc soulevé plusieurs questions dans le monde médical en ce qui concerne les objectifs tensionnels. Mais l'étude n'était pas complète. En effet elle n'incluait pas les patients diabétiques, ceux ayant des troubles au niveau rénal et ceux ayant une hypertension artérielle majeure. Et ce n'est qu'en novembre 2017 que l'American Heart Association et l'American College of Cardiology ont publié des guidelines abaissant le seuil à 130 mmHg pour la PAS et 80 mmHg pour la PAD. Les spécialistes américains ont déclaré que les complications cardio-vasculaires peuvent survenir à ces chiffres tensionnels. Ils ont donc changé les différents stades d'hypertension :

BY-NC-ND

- Pression artérielle normale : PA < 120/80 mmHg
- Pression artérielle élevée : PAS 120-129 mmHg et PAD < 80 mmHg
- Stade 1 d'hypertension artérielle : PAS 130-139 mmHg ou PAD 80-89 mmHg
- Stade 2 d'hypertension artérielle : PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg
- Crise hypertensive PAS > 180 mmHg et/ou PAD > 120 mmHg

Chez les personnes âgées, les patients diabétiques, les patients insuffisants rénaux et les patients coronariens les objectifs tensionnels sont à adapter en fonction de l'état du patient et de la pathologie.

Les groupes d'experts (SFHTA, National Institute of Health and Care Excellence (NICE), Eight Joint National Committee (JNC 8), European Society of Hypertension (ESH), Canadian Hypertension Education Program (CHEP)) considèrent qu'un objectif tensionnel inférieur à 150 mmHg pour la PAS et 90 mmHg est approprié pour les personnes âgées.

III.6. Prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle

III.6.1. Mesures hygiéno-diététiques

Références [46], [47], [48]

Toutes les études et tous les spécialistes s'accordent sur le fait que les mesures hygiéno-diététiques (MHD) sont la base du traitement de l'hypertension. Autrement dit un traitement antihypertenseur doit comporter des MHD. Les MHD importantes dans le traitement de l'hypertension sont :

- Perte de poids ou maintien d'un poids correct : lors de diverses études, il a été démontré qu'une perte de 5,1 kg entraine la diminution de la PAS de 4,4 mmHg et une diminution de la PAD de 3,6 mmHg. Il est recommandé de maintenir ou d'obtenir un score d'IMC autour de 25 kg/m², une circonférence abdominale < 102 cm chez l'homme et < 88 cm chez la femme. Le contrôle du poids se fait à l'aide des mesures diététiques adaptées et d'une activité physique régulière.
- Alimentation saine : diminution des aliments gras (graisses saturées et aliments riches en cholestérol), augmentation de la consommation de fruits et de légumes.
- Activité physique régulière : les chiffres varient énormément en fonction des études, mais une activité physique d'intensité modérée (marche, jogging, bicyclette, natation, *etc*…) d'une durée de 30 à 60 minutes dans une journée répétée au moins 3 fois par semaine suffit à diminuer la tension artérielle, il faut noter que même une activité régulière de faible intensité améliore les valeurs tensionnelles.
- Réduction de la consommation de sel : la consommation moyenne de sel par personne varie entre 9 et 12 g/jour, l'OMS recommande de baisser ce taux à moins de 5 g/jour.

BY-NC-ND

- Réduction de la consommation alcool : la consommation d'alcool augmente la prévalence et le niveau tensionnel. Il faut donc éviter la consommation régulière, se limiter à 20-30 g/jour d'éthanol pour les hommes et 10-20 g/jour pour les femmes.
- Arrêt du tabac : le tabac augmente le risque d'athérosclérose et la consommation de cigarettes augmente directement le chiffre de la fréquence cardiaque et de la PA. Il faut donc conseiller fortement son arrêt, notamment avec des substituts nicotiniques, voire des molécules ayant l'indication dans l'arrêt du tabac. Depuis 2007 en France, le sevrage tabagique est pris en charge par l'Assurance maladie sur prescription médicale sous forme de forfait (à hauteur de 150 € par an et par personne actuellement). En 2018, l'assurance maladie décida de faire évoluer cette prise en charge. Désormais une partie des substituts nicotiques est remboursée à 65% au même titre que les médicaments. Cela concerne uniquement les produits figurant sur la liste établie par l'assurance maladie [Annexe 5]. Jusqu'au 31 décembre 2018 ; le forfait de 150 € peut être appliqué pour les produits qui ne se trouvent pas sur la liste.

III.6.2. Traitement pharmacologique

Références [46], [47], [48].

Il existe différentes classes pharmacologiques qui seront détaillées par la suite. De nombreuses études montrent que chaque patient bénéficiant d'un traitement baissant sa pression artérielle voit son risque de survenue de RCV diminuer. Le traitement antihypertenseur est donc primordial pour la survie du patient. Un algorithme créé par l'HAS en 2016 récapitule tout ce qui va être développé dans cette partie. [Annexe 6]

III.6.2.1 Diurétiques

Références [46], [47], [48], [51].

Les diurétiques agissent tous au niveau du néphron (figure 31), l'objectif principal d'un diurétique est d'augmenter l'excrétion rénale du sodium. En effet, l'excrétion de sodium s'accompagne d'une excrétion d'eau. En augmentant l'excrétion de l'eau, il y a une diminution de la volémie qui s'accompagne donc d'une baisse de la tension artérielle.

Il est important de noter que la quasi-totalité du sodium filtré par le glomérule sera finalement réabsorbée, environ 66% au niveau du tube contourné proximal, environ 25% au niveau de l'anse de Henlé, et le reste sera réabsorbé au niveau du tube contourné distal sous l'influence de l'aldostérone.

BY-NC-ND

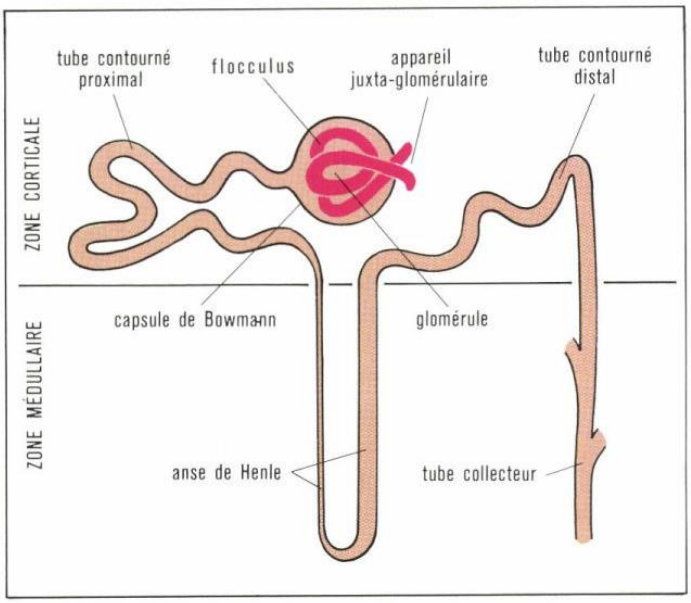


Figure 31 : Schéma d'un néphron

Il existe trois grandes classes de diurétiques :

- Les diurétiques thiazidiques : leur chef de file étant l'hydrochlorothiazide, deux autres molécules sont disponibles : l'indapamide et la ciclétanine.
- Les diurétiques de l'anse : le furosémide étant la molécule la plus utilisée, on retrouve aussi la bumétanide et la pirétanide.
- Les diurétiques épargneurs de potassium : ils sont séparés en deux catégories :
    - Les antagonistes de l'aldostérone : spironolactone et éplérénone
    - Les autres : amiloride, triamtérène.

III.6.2.1.1. Diurétiques thiazidiques (chlorthalidone et indapamide)

Ces molécules sont utilisées et recommandées pour traiter l'hypertension depuis la fin des années 70. Ils gardent une place importante dans la hiérarchie des traitements hypotenseurs. Dans l'étude menée en 2013 par l'HAS, il s'est avéré qu'elles présentaient une efficacité similaire aux autres classes. L'analyse médico-économique a d'ailleurs montré que les diurétiques thiazidiques avaient la même efficacité que les inhibiteurs calciques au niveau de la prévention des AVC.

Les données disponibles montrent que l'efficacité des diurétiques varie d'une molécule à l'autre : l'indapamide et le chlorthalidone sont plus efficaces sur l'HTA que l'hydrochlorothiazide.

Ces molécules agissent au niveau du segment proximal du tube contourné distal, ils inhibent la réabsorption du NaCl, en bloquant le cotransporteur Na^+/Cl^-. Cela entraine l'augmentation de l'excrétion du sodium mais aussi du potassium. Ils possèdent un délai et une durée d'action supérieurs aux diurétiques de l'anse et ils ne peuvent pas être utilisés chez l'insuffisant rénal.

BY-NC-ND

Les diurétiques thiazidiques possèdent de nombreux effets indésirables, ils augmentent notamment le risque de survenue d'un diabète. De plus, ils provoquent de nombreuses perturbations hydroélectriques : hyponatrémie et hypokaliémie, à cause de leurs mécanismes d'action.

III.6.2.1.2. Diurétiques de l'anse

Comme leur nom l'indique, ils agissent au niveau de l'anse de Henlé, ils inhibent le cotransporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$. Le bloquage du transport actif de chlore empêche la réabsorption de sodium mais aussi du potassium. Ils possèdent un délai d'action court (environ 30 minutes per os et l'effet maximal est obtenue en 1h) et ils agissent environ pendant 7h. Ces médicaments peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale. En effet, ils ne modifient pas l'excrétion glomérulaire et leur effet salidiurétique n'est pas modifié en cas d'insuffisance rénale.

Ils possèdent une action vasodilatatrice qui diminue la précharge. Cela s'avère particulièrement intéressant en cas d'oedeme aigu du poumon.

Comme tous les diurétiques, ils perturbent l'équilibre hydroélectrique et sont donc responsables d'hypokaliémie et d'hyponatrémie. Ces désordres s'accompagnent de déshydratation et d'hypotension orthostatique. Ils augmentent le risque de survenue d'un diabète, une élévation de la glycémie et de l'uricémie.

III.6.2.1.3. Antialdostérone

Ces molécules se lient directement au niveau des récepteurs de l'aldostérone de façon spécifique afin de bloquer les effets de l'aldostérone sur la réabsorption ionique au niveau rénal. En effet, l'aldostérone augmente la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium au niveau du tube contourné distal. En inhibant ses effets, on augmente l'excrétion du sodium et on diminue celle du potassium. Ces molécules peuvent être utilisées en cas d'hyperaldostéronisme.

Comme les autres molécules interagissant au niveau du rein, il existe un risque important de troubles hydroélectrolytiques. En ce qui concerne les molécules bloquant l'action de l'aldostérone, le risque principal est l'hyperkaliémie. Il existe aussi un risque de gynécomastie du fait des nombreuses propriétés de l'aldostérone.

III.6.2.1.4. Autres diurétiques épargneurs potassique

L'amiloride et le triamtérène agissent directement au niveau du tubule contourné distal ce qui augmente l'excrétion du sodium et baisse l'excrétion du potassium, le tout sans agir sur l'aldostérone.

BY-NC-ND

Ces molécules peuvent provoquer des troubles hépatiques, une aggravation des ulcères gastroduodénaux préexistants, une sécheresse buccale.

III.6.2.2 Bêtabloquants

Références [46], [47], [48].

Cette classe de molécules est encore utilisée en première intention dans de nombreux pays Européens pour le traitement de l'HTA. Elle est plus discutée dans certains pays car des études ont mis en évidence que les bêtabloquants étaient moins efficaces dans la prévention des AVC que d'autres classes médicamenteuses (analyse HAS 2013). Ce sont des molécules de choix pour les patients présentant un IDM récent ou les patients insuffisants cardiaques. Cependant, ils ne présenteraient pas d'avantage vis-à-vis de la prévention de l'IDM comparé aux diurétiques, aux molécules agissant sur le SRAA (IEC/ARA2) ou aux inhibiteurs calciques.

Le NICE recommande de ne pas utiliser les bêtabloquants en première intention, ils doivent être préférés pour les HTA résistantes et aussi chez les patients souffrant d'angor, d'insuffisance cardiaque chronique ou bien les patients en post-infarctus.

Les bêtabloquants sont des molécules antagonistes des récepteurs β-adrénergiques, ils entrent en compétition avec les catécholamines endogènes qui sont les agonistes de ces récepteurs. Les récepteurs β1 sont plus fréquents au niveau cardiaque, alors que les récepteurs β2 sont majoritairement présents au niveau vasculaire et bronchique.

Les récepteurs β1, lorsqu'ils sont activés, augmentent la force de contraction cardiaque (effet inotrope positif), la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope positif) et l'excitabilité ventriculaire (effet bathmotrope positif). Une inhibition de ces récepteurs entraine donc les effets inverses ce qui va avoir pour conséquence de faire baisser la pression artérielle.

Les récepteurs β2 régulent la contractilité des muscles lisses bronchiques et vasculaires mais aussi utérins et intestinaux. La stimulation de ces récepteurs induit une vasodilatation périphérique mais aussi d'une bronchodilation.

La cardiosélectivité de ces molécules (tableau 3) est une notion très importante. Un bêtabloquant cardiosélectif est une molécule qui bloque préférentiellement les récepteurs β1. Ils possèdent donc un plus grand intérêt dans le traitement des pathologies cardiaques en limitant la vasoconstriction périphérique (utilisation possible chez les patients atteints par le syndrome de Raynaud), mais aussi la bronchoconstriction (utilisation possible chez les asthmatiques).

BY-NC-ND

Une autre notion importante dans la pharmacologie des bêtabloquants est l'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), c'est une activité agoniste partielle (tableau 3). En effet, certains bêtabloquants possèdent un effet agoniste partiel qui diminue l'effet bêtabloquant, ce qui peut être intéressant chez les patients ayant une bradycardie importante. La bradycardie est une contre-indication de beaucoup de bêtabloquants.

Tableau 3 : Tableau des bêtabloquants utilisés dans l'hypertension en fonction de leurs propriétés

Bêtabloquants sélectifs		**Bêtabloquants non sélectifs**	
Avec ASI	Sans ASI	Avec ASI	Sans ASI
Acébutolol Céliprolol	Aténolol Bisoprolol Métoprolol Nébivolol Bétaxolol	Cartéolol	Nadolol Pindolol Propranolol Timolol Tertatolol

Certaines molécules possèdent des effets supplémentaires, notamment le nébivolol qui est un vasodilatateur car c'est un donneur de NO. Le labetalol et le carvedilol sont des inhibiteurs des récepteurs α-adrénergiques et le propranolol est un stabilisateur de membrane lorsqu'il est utilisé à haute dose.

Pour résumer, tous les bêtabloquants diminuent le travail cardiaque. Cela permet de diminuer la consommation d'oxygène, ce qui est très intéressant dans l'insuffisance cardiaque et dans les troubles coronariens. L'effet antihypertenseur des bêtabloquants vient de leur blocage des récepteurs β1, l'hypotension induite par les bêtabloquants est la résultante de plusieurs propriétés : baisse du débit cardiaque, diminution de la contractilité qui diminue le volume d'éjection ventriculaire et baisse de la production de rénine.

Les bêtabloquants possèdent des effets indésirables qui doivent être connus avant toute prescription. Certains effets indésirables sont propres à certaines molécules, d'autres sont plus des effets de classe. On retrouve une prise de poids (aggravé lors de la prise concomitante de diurétiques), cette prise de poids peut être associée à l'apparition d'un diabète chez les patients prédisposés. Le risque de développer un diabète diminue avec les bêtabloquants vasodilatateurs (carvédilol, céliprolol et nébivolol), leur composante vasodilatatrice permet une meilleure régulation de la pression pulsée centrale et ils augmentent moins la sensibilité insulinique. Le risque d'apparition de diabète augmente lorsque l'on associe un bêtabloquant avec un diurétique thiazidique.

On retrouve aussi des dépressions, bien souvent associées à des troubles du sommeil.

BY-NC-ND

La plupart des bêtabloquants sont contre indiqués en cas d'asthme, en bloquant les récepteurs β bronchiques, ils entrainent une bronchoconstriction pouvant provoquer une crise asthme. De plus, le blocage de ces récepteurs β entravent l'action des β mimétiques qui sont les molécules utilisées pour le traitement de la crise d'asthme. Ils sont aussi contre indiqués pour les personnes présentant le syndrome de Raynaud à cause de la vasoconstriction périphérique.

Ils sont aussi contre-indiqués lors des troubles de la conduction ou lorsqu'ils sont associés aux inhibiteurs calciques ayant une action sur le rythme cardiaque. En effet, les bêtabloquants sont bradycardisants, il y a donc un risque de majoration de la bradycardie.

III.6.2.3 Inhibiteurs calciques

Références [46], [47], [48], [52].

Les inhibiteurs calciques (Ica) sont divisés en 3 classes :

- Les phénylalkylamines : le vérapamil
- Les benzothiazépines : le diltaziem
- Les dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, manidipine, nicardipine, nifédipine, nitrendipine.

Le rapport de l'HAS en 2013 qui comparait les diverses classes pharmacologiques utilisées pour traiter l'hypertension artérielle, a mis en évidence que les ICa ont une meilleure protection vis-à-vis des AVC que les autres classes mais qu'ils s'avèrent moins protecteurs contre le risque d'insuffisance cardiaque. Le rapport précise que ce sont les dihydropyridines qui sont les plus efficaces dans le traitement de l'HTA comparées aux ICa non dihydropyridines.

Ils agissent sur le muscle cardiaque et sur le muscle lisse des vaisseaux sanguins, il faut noter que les dihydropyridines agissent préférentiellement au niveau périphérique c'est-à-dire au niveau des muscles lisses vasculaires. Alors que le vérapamil et le diltiazem agissent plus au niveau cardiaque. Ils inhibent les canaux Ca^{2+} voltages dépendants (canaux Ca^{2+} de type L ou lent), ils se fixent au niveau de la sous-unité alpha lorsque le canal est dans son état non stimulable. La fixation empêche l'ouverture du canal, ce qui réduit l'entrée du Ca^{2+} dans la cellule et donc la contraction musculaire.

Au niveau vasculaire l'inhibition des canaux Ca^{2+} entraine une vasodilatation artérielle, ce qui diminue la résistance périphérique et donc la pression artérielle. L'effet vasodilatateur artériel présente un intérêt dans l'angor stable. Il est plus important avec les dihydropyridines et cette vasodilatation entraine une activation des barorécepteurs qui induisent une tachycardie réflexe, surtout lors d'un surdosage. Le verapamil et le diltiazem possèdent une activité cardiaque importante, notamment au niveau des cellules du nœud sinusal du nœud atrioventriculaire, ils entrainent des diminutions de la fréquence cardiaque et de la conduction auriculo-ventriculaire, c'est pour cela qu'ils sont aussi utilisés comme des antiarythmiques (antiarythmiques de classe IV).

BY-NC-ND

En ce qui concerne les effets indésirables, il faut diviser la classe en trois, à savoir les molécules dihydropyridines, le diltiazem et le vérapamil.

Les dihydropyridines sont connues pour entrainer des céphalées, des vertiges, des bouffées vasomotrices, mais surtout des œdèmes périphériques (au niveau des chevilles principalement). Il existe aussi des risques de tachycardie.

Le diltiazem provoque lui aussi des troubles liées à la vasodilatation : céphalées, vertiges, œdèmes des membres inférieurs, bouffées vasomotrices et malaises. Le diltiazem possède une toxicité cutanée qui se manifeste par une urticaire ou un érythème. Cependant le diltiazem est connu pour entrainer de fortes bradycardies, des blocs sino-auriculaires et des blocs auriculo-ventriculaires.

Le vérapamil possède les mêmes effets indésirables cardio-vasculaires que le diltiazem mais il possède en plus une hépatotoxicité.

III.6.2.4 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Références [46], [47], [48], [53].

Comme leur nom l'indique, les IEC inhibent l'enzyme de conversion (figure 32) qui intervient dans le SRAA. Ils inhibent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II et empêchent la dégradation de la bradykinine. L'angiotensine II étant un puissant vasoconstricteur et une molécule augmentant la libération d'aldostérone, elle entraine une augmentation de la pression artérielle, son inhibition diminue donc la pression artérielle. La bradykinine est une molécule ayant des propriétés vasodilatatrices car elle stimule la production de NO et de prostaglandines vasodilatatrices. Il existe de nombreuses molécules dans cette classe : Bénazépril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Périndopril, Quinalapril, Ramipril, Trandolapril, Zofénopril.

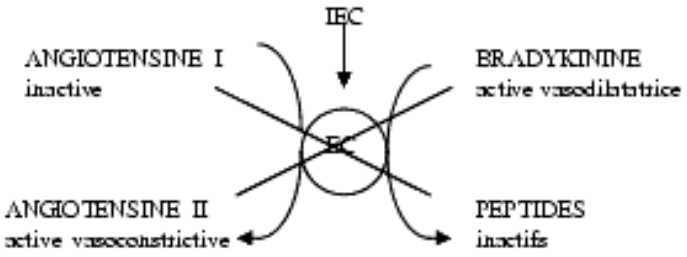


Figure 32 : Action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur l'angiotensine II et la bradykinine

Parmi les effets indésirables de cette classe, deux sont importants à connaître, la toux sèche et le risque d'angiœdème. La toux sous IEC est une toux sèche et irritative sans mucosité. Ils sont aussi néphrotoxiques, notamment lorsqu'ils sont associés aux AINS. Cette classe peut aussi induire des troubles cutanés, notamment des rashs, des prurits et des érythèmes.

BY-NC-ND

III.6.2.5 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

Références [46], [47], [48], [53].

Ces molécules inhibent de manière compétitive ou non les récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine II. Elles possèdent une plus forte affinité pour les récepteurs AT1. La stimulation des récepteurs AT1 est responsable de tous les effets de l'angiotensine II cités précédemment. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA2) possèdent donc les mêmes propriétés pharmacodynamiques que les IEC (moins les propriétés obtenues avec la bradykinine). Ils entrainent donc une baisse des résistances périphériques ce qui induit une diminution de la pression artérielle.

En France, sept molécules sont disponibles : ce sont des molécules qui terminent toutes par le suffixe « -sartan » (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan, valsartan et olmésartan). L'olmésartan a fait l'objet d'une réévaluation de son service médical rendu (SMR) par la commission de transparence de la HAS qui a abouti sur un déremboursement de toutes les spécialités contenant de l'olmésartan. En effet, cette molécule était surveillée par les centres de pharmacovigilance depuis 2012 et le signalement en raison d'un grand nombre de signalements de cas graves d'entéropathies.

Lorsqu'un patient prend une molécule de cette classe, il est assez fréquent qu'un trouble hydroélectrique survienne, notamment des hyperkaliémies et des hyponatrémies. Il existe aussi un risque d'hypotension orthostatique, de troubles intestinaux, de troubles rénaux et dans de très rares cas une toux ou un angiœdème.

III.6.2.6 Autres antihypertenseurs

Références [46], [47], [48].

Ce sont les molécules les moins utilisées, elles ne sont jamais utilisées en monothérapie et sont souvent prescrites lorsque toutes les autres options pharmacologiques ont été testées et ne sont pas suffisantes.

III.6.2.6.1. Antihypertenseurs d'action centrale

Références [54], [55], [56], [57].

On retrouve quatre molécules avec des modes d'action plus ou moins semblables car toutes les molécules agissent au niveau du système nerveux central afin de déclencher une diminution de la pression artérielle.

BY-NC-ND

La première des molécules est la clonidine. C'est un dérivé alphasympathomimétique qui agit comme agoniste partiel des récepteurs α2 au niveau du centre bulbaire. La baisse du tonus sympathique au niveau du centre bulbaire se traduit par une baisse des résistances périphériques, une baisse de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Il n'y a pas entrave des circuits réflexes qui permettent d'adapter la tension artérielle aux besoins physiologiques. Les effets indésirables que l'on retrouve fréquemment avec la clonidine sont l'hypotension orthostatique, des céphalées, des vertiges, une somnolence, des dépressions et un risque d''impuissance.

La méthyldopa est aussi utilisée comme antihypertenseur puisqu'elle inhibe le tonus sympathique. Elle stimule les récepteurs α2 adrénergiques, ce qui induit une baisse de la pression artérielle. Elle possède donc le même profil d'effets indésirables que la clonidine, mais à cela s'ajoute des syndromes parkinsoniens et des troubles hépatiques.

La moxonidine et la rilménidine sont des agonistes sélectifs des récepteurs imidazoliniques de type I. La stimulation de ces récepteurs induit une baisse du tonus sympathique ce qui entraine la baisse de la pression artérielle. Elles possèdent le même profil d'effets indésirables que la clonidine.

III.6.2.6.2. Antihypertenseurs vasodilatateurs

Références [58], [59].

Premièrement, on trouve les alpha-bloquants, la prazosine et l'urapidil. Ils inhibent les récepteurs α1 adrénergiques périphériques post-synaptiques ce qui induit une baisse des résistances périphériques et donc provoque la diminution de la pression artérielle. Ces molécules peuvent induire des vertiges, des hypotensions orthostatiques, des tachycardies, une impuissance, des céphalées et des troubles hépatiques.

Enfin on trouve le minoxidil, qui agit au niveau d'un canal potassique sensible à l'ATP que l'on retrouve surtout dans les fibres musculaires lisses artériolaires. L'activation du canal entraine un efflux de K+, une hyperpolarisation et donc une relaxation des fibres musculaires lisses. On retrouve des tachycardies, une hypertrichose, des œdèmes et des troubles gastro-intestinaux.

III.6.3. Initiation du traitement pharmacologique

Références [46], [47], [48].

L'initiation dépend à la fois des mesures tensionnelles du patient mais aussi du RCV de celui-ci. Il va donc exister différents grades d'hypertension artérielle qui vont permettre de mieux prendre en charge le patient.

BY-NC-ND

On va définir une HTA :

- De stade 1 lorsque celle-ci est comprise entre 140 mmHg et 159 mmHg pour la PAS et entre 90 mmHg et 99 mmHg pour la PAD.
- Le stade 2 correspond à une pression artérielle comprise entre 160 mmHg et 179 mmHg pour la PAS et entre 100 mmHg et 109 mmHg pour la PAD.
- Enfin le stade 3 est déclaré lorsque la PAS est supérieure ou égale à 180 mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 110 mmHg.

Les recommandations et les prises en charge vont donc varier en fonction de ces stades et des différentes comorbidités du patient (tableau 4). Par exemple, un patient avec une PA de stade 1 avec peu de risque cardiovasculaire (RCV) ne nécessitera pas la prescription de médicament antihypertenseur, il faudra appliquer les mesures hygiéno-diététiques (MHD) afin de faire baisser les chiffres de la tension. Si le patient à une PA de stade 1 et possède beaucoup de RCV, il y aura alors une prise en charge pharmacologique en plus des MHD.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de la prise en charge en fonction des chiffres tensionnels et des risques cardiovasculaires [45]

	PAS 130-139 PAD 85-89	Grade 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Grade 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Grade 3 PAS ≥ 180 PAD ≥ 110
Aucun FR	Pas d'intervention sur la PA	• MHD durant +sieurs mois • Puis TTT pharmaco • Obj PA < 140/90	• MHD durant +sieurs sem • Puis TTT pharmaco • Obj PA < 140/90	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90
1-2 FR	MHD Pas d'intervention sur la PA	• MHD durant +sieurs sem • Puis TTT pharmaco • Obj PA < 140/90	• MHD durant +sieurs sem • Puis TTT pharmaco • Obj PA < 140/90	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90
≥ 3 FR	MHD Pas d'intervention sur la PA	• MHD durant +sieurs sem • Puis TTT pharmaco • Obj PA < 140/90	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90
OD, IRC stade 3, diabète	MHD Pas d'intervention sur la PA	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90
MCV symptomatique IRC stade ≥ 4 Diabète associé à OD/FR	MHD Pas d'intervention sur la PA	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90	• MHD • TTT pharmaco immédiat • Obj PA < 140/90

FR : facteur de risque, OD : atteinte des organes cibles, MCV : maladie cardio-vasculaire, TTT pharmaco : traitement pharmacologique, Obj PA : objectif tensionnel

BY-NC-ND

III.6.4. Choix des classes thérapeutiques

Références [46], [47], [48].

En France la SFHTA recommande l'utilisation de cinq classes d'antihypertenseurs : diurétiques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, et bêtabloquants. Ce sont les classes qui ont démontré le plus d'effets sur la protection des RCV. En 2013, la SFHTA recommandait l'initiation du traitement en première intention par des IEC ou des ARA2, en seconde intention des inhibiteurs calciques, et en dernière intension les bêtabloquants ou les diurétiques. Les recommandations dépendent de la tolérance, de l'observance et surtout de l'efficacité des traitements. C'est pour cela que les bêtabloquants ne sont généralement jamais prescrits en monothérapie pour traiter l'hypertension car c'est cette classe qui semble le moins protéger contre les AVC.

On peut donc initier le traitement en monothérapie avec l'une des classes citées ci-dessus, à un dosage initial faible pour pouvoir progressivement l'adapter en fonction de l'objectif tensionnel fixé. Si jamais les objectifs ne sont pas atteints on pourra alors initier une bithérapie voire une trithérapie.

Mais on peut très bien initier le traitement par une association, notamment chez les patients ayant des RCV élevés. Certaines études montrent que l'initiation par une association augmente la probabilité d'atteindre les objectifs tensionnels et diminue le taux d'abandon.

Toutes les classes ne sont pas forcément associables. Par exemple, il n'est pas recommandé d'associer un IEC avec un ARA2 mais aussi deux IEC ensemble ou deux ARA2 ensemble. Au contraire de l'association diurétique/ARA2 ou diurétique/IEC qui est recommandée. Il est possible d'associer un ICa avec un IEC, un ARA2 ou un diurétique. Les bêtabloquants peuvent être associés aux diurétiques, l'association d'un bêtabloquant avec un IEC, un ARA2 et un ICa reste possible mais elle est moins fréquente car moins documentée.

Certains fabricants ont d'ores et déjà mis sur le marché des associations fixes à différents dosages afin de mieux contrôler les chiffres tensionnels et de faciliter l'observance.

BY-NC-ND

IV. Centre des thérapies orales

IV.1. Présentation du centre des thérapies orales

Référence [60].

Le centre des thérapies orales (CTO) de Limoges est une unité de soins qui a vu le jour en 2015. Cette création a eu lieu car les molécules utilisées en oncologie sont de plus en plus souvent administrées par voie orale et au domicile du patient. En 2013, cela concernait 25% des prescriptions. Ce pourcentage pourrait atteindre 50% d'ici 2020 selon certaines études.

Pour les patients sous traitement oral du cancer, le but du projet est d'offrir une meilleure qualité de vie avec l'administration du traitement à domicile et de diminuer l'anxiété liée à la prise de chimiothérapie hors des murs de l'hôpital : le patient n'est donc pas seul. Il est accompagné à toutes les étapes de son parcours. La prise médicamenteuse est sécurisée et un suivi rigoureux est organisé.

Un programme d'éducation thérapeutique permet aux patients de développer des comportements permettant de prévenir et/ou de reconnaître la survenue d'effets secondaires et de savoir qui contacter pour y faire face au plus vite.

Pour les professionnels de ville comme les pharmaciens d'officine, ce projet permet de les accompagner dans la prise en charge de leurs patients traités à domicile et pour les professionnels hospitaliers de bénéficier d'une organisation professionnelle sur le terrain.

C'est un groupe de professionnels exerçant dans différentes disciplines (chef de service, praticiens hospitaliers spécialistes en oncologie, infirmières en oncologie médicale, psychologues, diététiciennes, socio-esthéticiennes, docteurs en pharmacie, cadres de santé) qui a mis au point ce dispositif de prise en charge. Le CTO fonctionne actuellement avec quatre infirmières qui exercent également au sein du service d'Oncologie médicale du CHU de Limoges.

Il est paru important de fournir des outils aux patients mais aussi aux personnels de santé afin d'assurer une bonne connaissance du médicament prescrit en oncologie. Il faut donc que le patient acquiert un certain nombre d'informations mais aussi que son traitement soit accompagné d'un suivi particulier sur le long cours. Le patient doit maitriser plusieurs données sur son traitement, notamment celles sur les modalités de prise, afin qu'il puisse avoir les bons réflexes en cas d'oubli par exemple. Mais il doit aussi savoir identifier les effets indésirables les plus fréquents et les plus graves afin d'en informer au plus vite les professionnels de santé qui s'occupent de lui. Il a besoin d'une unité de soins spécifique et joignable en cas de problème.

L'accompagnement des professionnels de santé de « ville » réalisé par le CTO, permet d'articuler la transition entre l'hôpital et le retour au domicile du patient en donnant les informations nécessaires aux professionnels de santé libéraux qui s'occupent du patient. En parallèle le Dispositif Infirmier de Coordination dans les Thérapies Orales (DICTO) permet une évaluation des pratiques et le suivi du bon fonctionnement de l'unité.

BY-NC-ND

Les infirmières du CTO sont présentes dès la consultation d'annonce de la maladie et prennent en charge le patient au départ afin de lui fournir un maximum d'informations utiles pour son programme personnalisé de soins (PPS). C'est au moment de la consultation d'annonce que le patient se voit remettre un dossier patient comportant des données personnelles, les coordonnées des professionnels de santé intervenant dans son PPS, des plannings avec les rendez-vous de suivis et des documents d'informations sur la molécule qui va être utilisée pour traiter son cancer. Il s'agit des fiches du réseau du Réseau d'Oncologie Hématologie Limousin (fiche ROHLim [Annexe 2]).

A la suite de la consultation d'annonce et après décision du protocole de soins par l'oncologue au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, les infirmières du CTO prennent contact avec le médecin traitant lors d'un appel téléphonique, puis avec le pharmacien d'officine désigné par le patient et enfin avec les infirmières de « ville ». Cette prise de contact permet d'expliquer aux professionnels de santé, les modalités de suivi du traitement et de leur fournir les documents nécessaires à la bonne dispensation et au suivi de la molécule nouvellement prescrite (fiche ROHLim [Annexe 3]).

Le CTO dispose de son propre local, avec une ligne téléphonique directe, une adresse mail qui permettent une communication aisée entre le CTO et le patient mais aussi entre le CTO et tous les professionnels de santé en lien avec le patient. C'est aussi le CTO qui propose au patient de participer au programme d'éducation thérapeutique spécialement mis en place pour les thérapies orales. Actuellement le CTO gère 19 molécules orales et dispose d'une file active de 120 patients dont une trentaine est traitée par pazopanib.

IV.2. Fiches du Réseau d'Oncologie Hématologie du Limousin

Références [61], [62], [17], [18].

Ces fiches ont été réalisées par le réseau régional de cancérologie du Limousin, réseau créé le 12 avril 2011. Celui-ci est composé de membres répartis en 4 collèges et il existe un bureau de 8 membres élus pour 3 ans. Ce réseau réunit tous les acteurs qui travaillent en cancérologie dans le Limousin, il est au centre de l'organisation des soins dans ce domaine. Depuis le 17 novembre 2011 ce projet est soutenu par l'Institut National du Cancer (INCa), notamment par le financement de certains projets.

Le réseau a pour missions de :

- Promouvoir et améliorer la qualité en cancérologie, en s'appuyant sur les professionnels de santé qui organisent des réunions thématiques afin d'actualiser les référentiels régionaux en fonction des recommandations nationales.
- Promouvoir des outils de communication communs au sein de la région. Le réseau est chargé de déployer le dossier communicant de cancérologie (DCC), qui est un dossier informatisé (soumis à l'accord du patient) permettant le partage et la circulation de l'information médicale entre les professionnels de santé.
- Aider la formation continue des professionnels de santé.
- Recueillir et analyser les données de cancérologie du Limousin.

BY-NC-ND

- Evaluer la qualité des pratiques au sein du réseau.
- Informer les professionnels et les patients, notamment à l'aide de fiches conseils et d'actualités disponibles sur un site internet.

Dans le cadre du réseau, des pharmaciens et des oncologues du CHU de Limoges, ont eu l'idée d'élaborer des fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux. Un groupe de travail rassemblant des pharmaciens d'établissements de soins en cancérologie de l'ex région Limousin et trois représentants des pharmacies d'officine a été constitué et a décidé de créer deux types de fiches : une pour les patients et une pour les professionnels de santé.

Les fiches pour les patients ont été réalisées dans le but d'améliorer l'observance et l'information des patients. Elles utilisent un vocabulaire simple, accessible à tous et sont agrémentées de pictogrammes pour les différencier de la notice du produit qui reste le document de référence pour le patient. [Annexe 2]

Les fiches pour les patients ont été élaborées de manière à faire ressortir l'essentiel sur le bon usage de la molécule prescrite. La fiche comporte 4 pages et il existe 2 modèles : un format A4 et un format livret.

1. La première page comprend une photo couleur des comprimés ou des gélules à l'échelle, ainsi qu'une description de la forme galénique et les inscriptions présentes sur le médicament. Cette première information permet au patient de s'assurer de l'identité du médicament. Ensuite, on retrouve la description du conditionnement, le prix de la spécialité, ainsi que le prix par comprimé ou par gélule. Cette dernière information permet de prendre conscience du coût du traitement. En bas de page, un cadre permet d'expliquer au patient que sa posologie est individuelle et qu'il doit la respecter rigoureusement.
2. La seconde page développe des consignes générales, à savoir les mesures à prendre en cas d'oubli de prise ou de prise accidentelle de médicament pouvant entrainer un surdosage. On retrouve un rappel sur le fait de ne pas laisser ce type de traitement à la portée des enfants et aussi un rappel sur les modalités de destruction du médicament. Enfin on trouve un encadré où l'on rappelle au patient de ne pas pratiquer l'automédication, notamment avec les médicaments, compléments alimentaires ou encore les tisanes qui contiennent des plantes car il existe un risque d'interactions pharmacocinétiques avec certains de ces produits. En cas de doute les patients doivent consulter leur pharmacien ou leur médecin traitant.
3. La page 3 contient toutes les informations concernant les modalités d'administration du médicament ainsi que certains conseils. On y retrouve les consignes concernant la prise du médicament par rapport aux repas. Il y a aussi les consignes qui concernent la conservation du médicament avant et après l'ouverture du conditionnement. Ensuite on retrouve une liste de conseils, pour l'exposition au soleil, la chute des cheveux, mais aussi d'autres éléments qui peuvent être utiles dans la vie de tous les jours.

BY-NC-ND

4. La dernière page est une liste des effets indésirables les plus fréquents avec les conseils associés qui permettent de prévenir ou de corriger ces troubles. Cette liste est non exhaustive et a pour but d'aider le patient à identifier facilement un effet indésirable afin de le traiter au plus vite.

Les fiches pour les professionnels de santé (PS) [Annexe 3] sont destinées à rappeler au professionnel de santé les notions essentielles à connaître pour permettre la délivrance optimale du médicament, le RCP restant bien évidemment le document de référence La fiche PS est construite sur même modèle que « la fiche patient » et comporte aussi 4 pages :

1. La première page est similaire à la première page des fiches patient, elle contient une photo de la forme galénique, une description du conditionnement et le prix du médicament. Ensuite on retrouve directement les conditions de conservation du médicament avant et après ouverture. Pour terminer figurent les mentions des conditions de prescription et de délivrance, cela permet un contrôle rapide afin de savoir si l'ordonnance est recevable sur le plan réglementaire. Les règles de dispensation sont consultables sur le site MEDDISPAR (MEDicaments à DISpensation PARticulière) de l'Ordre National des pharmaciens (ONP) [Annexe 1]
2. Les deux pages suivantes sont un condensé du RCP de la molécule, avec notamment une description de la classe pharmacologique, les indications, la posologie usuelle, les conditions de dispensation, les modalités d'administration, les précautions d'emploi, les interactions médicamenteuses et les contre-indications.
3. La dernière page est très similaire à celle des « fiches patient », c'est une liste non exhaustive des effets indésirables les plus fréquents et les conduites à tenir dans ce cas-là. Certains effets indésirables potentiellement graves et qui nécessitent un suivi médical particulier ne seront pas présents sur la « fiche patient » afin de ne pas alarmer le patient.

L'intérêt de ces fiches n'est plus à prouver. Elles contiennent l'essentiel des informations à connaitre en médecine de ville sur le médicament utilisé. Il faut cependant avoir le réflexe d'aller les chercher lorsque le professionnel de santé reçoit la prescription de ce type de molécule afin qu'il sécurise la délivrance et qu'il fournisse des informations au patient.

Le CTO, en adressant ces fiches à tous les patients et professionnels de santé concernés, a un rôle prépondérant dans la diffusion de l'information. En effet, plus les personnes (professionnels ou non) seront au courant que ce genre d'outils existe, plus les thérapies orales seront délivrées et administrées de façon sécurisée, assurant une meilleure efficacité du traitement.

BY-NC-ND

IV.3. Résultats de l'enquête

IV.3.1. Méthodes

Nous avons réalisé une analyse des données collectées par le CTO concernant les patients traités par pazopanib. Le rôle principal du CTO est donc de communiquer avec le patient et les professionnels de santé afin d'améliorer le suivi du traitement.

Au cours de leurs appels, les infirmières collectent de nombreuses données : sur le traitement du patient, sur les éventuels effets indésirables et sur les examens biologiques réalisés en dehors de l'hôpital par exemple. Les données sont notées sur des fiches qui seront par la suite rangées dans un classeur, chaque classeur étant dédié à un patient.

Pour le pazopanib les infirmières demandent au patient d'effectuer des mesures de la tension artérielle matin et soir, afin de noter les valeurs dans un tableau. Les mesures sont faites au domicile du patient lors d'une visite médicale, par le patient lui-même en automesure, au cabinet du médecin traitant ou bien dans une pharmacie. Les infirmières contactent régulièrement les patients par téléphone pour contrôler si leur pression artérielle n'est pas trop élevée. Dans le cas où la pression artérielle serait anormale, les oncologues seront informés et une décision sera prise sur le fait de continuer ou non le pazopanib. Les médecins peuvent aussi décider de mettre en place un traitement anti-hypertenseur ou bien d'augmenter la posologie d'un traitement déjà en cours.

Nous avons tout d'abord décidé d'étudier les données collectées entre le 01/04/2015 et le 31/07/2017. Durant cette période 30 patients furent traités par pazopanib au CHU de Limoges. Finalement il s'est avéré que sur les 30 patients, il n'y avait que 29 dossiers disponibles à la consultation.

A partir de ces données, nous avons établi un premier tableau rassemblant l'histoire de la pathologie, les antécédents cardiologiques du patient, les médicaments concomitants et l'évolution avec décès ou non pendant la période de traitement par pazopanib. [Annexe 7]

Enfin dans un deuxième tableau [Annexe 8], nous avons résumé toutes les informations concernant le pazopanib et les éventuels événements d'hypertension artérielle. Nous avons donc enregistré les dates de début, de fin de traitement et la cause de l'arrêt. Ceci dans le but d'établir une durée de traitement. Ensuite chaque événement d'hypertension artérielle a été notifié : la date de l'événement, le grade de l'hypertension artérielle, la décision qui a été prise vis-à-vis de l'événement, le type de traitement utilisé et les éventuelles autres toxicités cardiaques qui peuvent accompagner une hausse de pression artérielle. Chaque évènement correspond à une période ou le patient a présenté une ou plusieurs valeurs tensionnelles au-dessus des valeurs normales. Pour attribuer le grade, la valeur la plus haute a été conservée.

BY-NC-ND

IV.3.2. Résultats

Référence [63].

Nous allons donc développer les résultats que nous avons obtenus. Il est évident que le faible échantillonnage de patients ne permet pas d'extrapoler les résultats avec ce qui se passe dans la population générale. Le but est plutôt de montrer l'intérêt d'un service tel que le CTO dans la prise en charge des traitements oraux du cancer, notamment dans la gestion des effets indésirables.

Premièrement nous allons voir les données générales recueillies concernant les patients et leur type de cancer. La moyenne d'âge des patients est de 65,3 ans (de 40 ans à 91 ans), 10 femmes et 19 hommes [sex ratio F/H : 0,53] ont été suivis par le CTO pour leur traitement par pazopanib entre le 01/04/2015 et le 31/07/2017. Plusieurs données importantes ressortent :

17 patients (58,6%) souffraient d'un cancer du rein, 12 patients (41,4%) souffraient d'un sarcome.

11 patients (37,9%) avaient des antécédents d'hypertension artérielle, 10 patients (34,5%) présentaient un autre type d'antécédent cardiovasculaire. Seulement 3 patients (10,3%) cumulaient un antécédent d'hypertension avec un autre type d'antécédent cardiovasculaire. Et 3 patients (10,3%) cumulaient 2 antécédents cardiovasculaires. 2 patients (7%) n'avaient pas d'antécédents d'HTA ni cardiovasculaire ou l'antécédent n'était pas connu. Le tableau 5 expose les différents types d'antécédents cardiovasculaires retrouvés et leur répartition.

Tableau 5 : Récapitulatif des antécédents cardiovasculaires chez les patients du CTO

Antécédents cardiovasculaires	Nombre de cas
AVC	1
Valves mécaniques	1
Souffle systolique	1
Phlébite	1
Arythmie	1
Embolie pulmonaire	1
Angor	1
Dyslipidémie	6

BY-NC-ND

19 patients (65,5%) avaient des antécédents divers qui ne concernaient pas les troubles cardiovasculaires. 3 patients (10,3%) cumulaient 2 antécédents divers. On retrouve ci-dessous le tableau 6 qui récapitule ces différents antécédents.

Tableau 6 : Récapitulatif des antécédents divers retrouvés chez les patients du CTO

Antécédents divers	Nombre de cas
Néphrectomie	14
Migraine	2
Dysthyroïdie	2
Tuberculose	2
Diabète	1
Adénocarcinome prostatique	1

Parmi les 29 patients traités par pazopanib, 22 (75,9%) présentaient des métastases au moment de l'initiation du traitement. 8 patients (28,6%) présentaient d'ailleurs 2 localisations différents de métastases, 1 patient en présentait 3 différentes et 1 patient en présentait 4 types différentes. Ceci confirme la forme avancée de leur pathologie. Ci-dessous le tableau 7 qui récapitule les différents types de métastases et leur répartition.

Tableau 7 : Récapitulatif des différents types de métastases

Type de métastases	Nombre de cas
Métastases pulmonaires	18
Métastases osseuses	8
Métastases cérébrales	4
Métastases ganglionnaires	2
Métastases surrénaliennes	1
Métastases hépatiques	1
Carcinose péritonéale	1

28 patients (96,6%) avaient des médicaments concomitants avec le pazopanib.

BY-NC-ND

7 patients (24,1%) étaient traités par des corticoïdes. C'est une notion importante car les corticoïdes peuvent induire ou aggraver les phénomènes d'hypertension. 2 patients (7%) sous corticoïdes avaient aussi un antécédent d'hypertension artérielle.

7 patients (24,1%) avaient préalablement été traités par SUTENT® (sunitinib). Cette molécule est aussi une molécule anti-angiogenèse connue pour entrainer les mêmes troubles que le pazopanib. On peut noter que 4 patients (13,8%) avaient un antécédent d'hypertension et avaient eu une cure de SUTENT®.

Pour terminer les observations générales sur l'historique des patients, il est important de noter que 14 patients (48,3%) suivis par le CTO sont décédés durant la période d'étude. Le délai entre l'arrêt du pazopanib et le décès est en moyenne de 95,4 jours. On peut néanmoins noter que 5 patients (17,2%) sont décédés dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement.

Nous allons donc nous intéresser aux évènements qui se sont produits pendant la période de traitement. Le traitement par pazopanib durait en moyenne 122 jours, ce qui est relativement court. Le traitement le plus long était de 294 jours, alors que le plus court n'a duré que 8 jours. On voit donc que la tolérance et l'efficacité du traitement varient énormément d'un patient à l'autre.

Au total 14 patients (48,3%), soit près d'un patient sur deux, ont eu des événements d'hypertension artérielle au cours de leur traitement par pazopanib. Certains patients ont connu plusieurs épisodes d'hypertension ce qui porte le total à 26 événements sur la période observée. Le délai moyen d'apparition de ces événements était de 32 jours, le délai d'apparition le plus court étant de 1 jour contre 89 jours pour le plus long. Dans une étude, réalisée en 2017, avec un objectif similaire, sur 462 patients 57% ont développé une hypertension artérielle au cours du traitement, avec un délai d'apparition moyen de 24,5 jours. Malgré notre faible échantillonnage, nous nous trouvons dans le même ordre de grandeur que les données rapportées dans la littérature.

Sur les 14 patients touchés par ces effets, 9 patients (31%) présentaient déjà une hypertension avant le début du pazopanib. Il y a donc 5 patients (17,2%) qui ont développé une hypertension durant leur traitement anti-angiogénique.

En plus des événements d'hypertension, il était possible de noter les différents événements cardiovasculaires qui peuvent être liés à la prise de pazopanib au cours du traitement. 6 événements cardiovasculaires (20,7%) ont été notifiés durant le traitement, tous ces événements sont intervenus chez les 14 patients touchés par l'hypertension durant leur cure. Voici la liste des événements retrouvés : une suspicion d'infarctus, une arythmie, un AVC, une phlébite, une insuffisance cardiaque et une hémoptysie.

BY-NC-ND

Grâce au relevé de pression artérielle présent dans le dossier des patients, il était possible d'attribuer le grade d'hypertension à chaque événement (tableau 8).

Tableau 8 : Les différents grades d'hypertension observée chez les patients du CTO

Grade d'hypertension	Nombre de cas
Grade 1	9
Grade 2	10
Grade 3	4
Pas d'informations	3
Total	26

On voit que la majorité des événements a entrainé une hypertension de grade 1 et 2 (73,1% des événements) et que seulement 4 événements (15,4%) furent des hypertensions de grade 3. Il faut aussi noter que les chiffres tensionnels étaient absents pour 3 des événements (11,5%).

Ces événements ont entrainé une modification dans le traitement du patient (tableau 9). A savoir que les prescripteurs pouvaient agir à différents niveaux, premièrement en ajoutant une molécule antihypertensive ou en augmentant/modifiant la posologie d'un antihypertenseur déjà présent. Deuxièmement en décidant de suspendre la prise du pazopanib ou de ne pas augmenter la posologie de celui-ci alors que l'augmentation était prévue dans le protocole du patient. Dans certaines situations, il a été décidé une modification du traitement antihypertenseur accompagnée d'un arrêt du pazopanib.

On peut donc conclure que les prescripteurs ont choisi principalement de modifier le traitement antihypertenseur afin de contrôler la tension pour que le patient puisse continuer le pazopanib. L'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif n'est lui utilisé que lorsque la tension n'est pas contrôlée malgré le traitement antihypertenseur. L'arrêt est donc secondaire à la modification du traitement, l'objectif étant de maintenir le pazopanib et de gérer l'hypertension artérielle avec des traitements médicamenteux.

BY-NC-ND

Tableau 9 : Récapitulatif des décisions prises suite aux événements d'hypertension artérielle

Décisions prises à la suite des événements d'HTA	Nombre de cas
Augmentation posologique d'un antihypertenseur	7
Ajout d'un médicament antihypertenseur	6
Modification posologique d'un antihypertenseur	1
Arrêt pazopanib	7
Non augmentation du pazopanib	1
Aucune	5

En ce qui concerne la « modification posologique d'un antihypertenseur » cette décision correspond à une augmentation du nombre de prises par jour sans augmenter la dose journalière du médicament. Aucune trace des décisions n'était présente pour 5 des événements (19,3%), on peut supposer qu'il existe une part d'oubli mais aussi que la hausse n'a pas perduré et donc qu'il n'était pas nécessaire de modifier la prise en charge.

Pour terminer nous avons regardé les causes d'arrêt du traitement (tableau 10) afin de connaitre le nombre de patients qui ont dû arrêter définitivement le pazopanib pour des troubles cardiovasculaires et/ou de l'hypertension artérielle.

Première conclusion : on voit que la cause principale d'arrêt est la progression de la maladie (9 patients, 31,0%) malgré le pazopanib, signe d'un manque d'efficacité du traitement. Les 2 patients qui ont arrêté le traitement à cause d'une altération de l'état général et les 2 patients qui ont arrêté le pazopanib au profit d'un traitement par radiothérapie peuvent être rapprochés des 9 patients cités ci-dessus. En effet, ils décrivent eux aussi une évolution de leur pathologie qui a entrainé l'arrêt du traitement, ce qui porte le total à 13 patients (44,8%) qui ont stoppé définitivement le pazopanib à cause de la progression de leur maladie.

La deuxième cause d'arrêt que l'on va retrouver le plus souvent est la toxicité cardiaque. En effet 4 patients ont stoppé définitivement le traitement car ils ont souffert de troubles cardiovasculaires. On retrouve un AVC, une arythmie et deux patients qui ont arrêté à cause de leur hypertension artérielle, cela représente 7% des patients. Les toxicités cardiaques sont donc plus limitantes que les autres effets indésirables connus vis-à-vis de l'observance du patient.

Enfin on voit que les autres causes d'arrêt peuvent être liées à des toxicités ou des pathologies apparaissant à cause de l'état du patient, mais elles ne concernent pas la sphère cardiaque.

BY-NC-ND

Tableau 10 : Récapitulatif des causes d'arrêt du pazopanib chez les patients du CTO

Cause d'arrêt du traitement	Nombre de cas
Progression de la maladie	9
Altération de l'état général	2
Radiothérapie	2
Hypertension artérielle	2
Toxicité cardiaque (arythmies)	1
AVC	1
Cytolyse hépatique	1
Mauvaise tolérance	1
Pneumothorax	2
Asthénie	1
Choc-septique	1
Détresse respiratoire	1
Décès	1
Pas d'informations	3

On peut noter que 2 patients (6,9%) n'avaient pas stoppé leur traitement à la date à laquelle nous avons terminé le recueil de données.

Les patients arrêtent leur traitement parce que leur pathologie progresse mais aussi parce que ce sont des traitements avec de nombreux effets indésirables. Ces effets sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. Il est donc très important que les professionnels de santé prennent en compte ces toxicités dans le suivi du patient afin qu'elles ne soient pas sous-estimées.

BY-NC-ND

IV.4. Rôle du pharmacien d'officine

Référence [64].

Le pharmacien d'officine doit faire partie intégrante de l'équipe pluridisciplinaire qui prend en charge le patient atteint de cancer.

Le personnel infirmier du CTO informe le pharmacien d'officine désigné par le patient que ce dernier va recevoir un traitement oral du cancer Pour préparer sa dispensation, le pharmacien va consulter la fiche « professionnel de santé » sur le site ROHLim pour lui permettre de mieux appréhender la molécule et les éventuels effets indésirables que le patient pourra rencontrer.

Le pharmacien devra commander le médicament à ces grossistes fournisseurs dans les plus brefs délais, pour que le patient puisse débuter son traitement au plus vite. Le personnel infirmier du CTO recontactera la pharmacie afin de s'assurer que le médicament a bien été réceptionné et commencera le suivi dès la première prise de traitement juste après le « OK chimio » donné par l'oncologue du patient après les résultats biologiques.

Le deuxième cas où le pharmacien d'officine peut être contacté par le CTO est lorsque le CTO a besoin d'informations concernant le traitement que peut prendre le patient lorsqu'il est en ville. En effet, il se peut que le patient consulte son médecin traitant ou un médecin spécialiste ou un autre prescripteur entre deux consultations hospitalières. Dans ces cas-là des changements de traitement peuvent intervenir (nouveaux médicaments, changements posologiques, arrêts d'un traitement, *etc…*) sans forcément prévenir le service d'oncologie.

En cas de doute le personnel du CTO tente de contacter les différents professionnels de santé qui s'occupent de patient, dont le pharmacien d'officine. Celui-ci est très souvent sollicité car plus souvent disponible et accessible que certains professionnels de santé consultant sur rendez-vous. Il a les outils nécessaires afin de connaitre rapidement les traitements que prennent les patients. En effet le pharmacien d'officine peut consulter l'historique de délivrance du patient afin de connaitre les dernières délivrances dans la pharmacie ainsi que l'automédication délivrée à la pharmacie.

Il se peut que le patient ait besoin de se rendre dans une autre officine que celle où il est connu. Dans ce, le pharmacien pourra s'appuyer sur le dossier pharmaceutique (DP) du patient, qui lui permet d'avoir une vue globale de ses traitements sur les 4 derniers mois. Cela implique que le dossier pharmaceutique du patient soit créé et actif, il est donc indispensable que le pharmacien d'officine sensibilise les patients chroniques et tout particulièrement ceux qui reçoivent des thérapies orales du cancer. Le DP est consultable par les pharmaciens d'officine et les services d'urgence des hôpitaux sur présentation de la carte vitale. Il est gratuit, permet d'éviter des redondances de médicaments et de gérer les éventuelles interactions ou contre-indications médicamenteuses.

BY-NC-ND

Le pharmacien est donc au centre du parcours de soins, il permet de faire le lien entre la prise en charge hospitalière et la prise en charge de ville. Il est donc fondamental que le pharmacien d'officine s'implique encore plus dans le suivi du patient. Avec les fiches ROHLim, qu'il commente au patient dans un espace confidentiel dédié, il peut insister sur les informations que le patient a reçues lors de sa consultation d'éducation thérapeutique à l'hôpital. Il peut aussi, s'il le souhaite, contacter le CTO lorsqu'il s'interroge ou lorsqu'il détecte ou soupçonne un effet indésirable chez le patient.

Sa disponibilité et son accessibilité font de lui un pivot essentiel dans la prise en charge et le suivi du traitement. Dans le cas de l'hypertension artérielle, dès qu'il voit le patient à l'officine il peut lui proposer de contrôler sa tension artérielle et si le patient le souhaite il peut lui recommander de venir quotidiennement contrôler sa tension à l'officine. Ainsi en cas de problème le pharmacien pourra directement prévenir le CTO. Si un changement de traitement est décidé par l'oncologue, le pharmacien pourra recevoir la nouvelle ordonnance et délivrer le nouveau traitement. Cela peut permettre une meilleure prise en charge du patient, en termes de rapidité mais aussi d'efficience. Grâce à la consultation des dossiers patients, on voit très bien que cet effet indésirable peut être un frein considérable à l'efficacité du traitement et qu'il est très fréquent.

Bien souvent les traitements utilisés en oncologie sont peu connus des pharmaciens d'officine, ce qui entraine une forme de crainte dans la gestion de ceux-ci

Si on extrapole les résultats observés avec le pazopanib, aux autres molécules qui sont gérées par le CTO et qui possèdent cette même toxicité cardiaque (SUTENT® (sunitinib), NEXAVAR® (sorafénib), CABOMETYX® (cabozantinib), INLYTA® (axitinib), *etc*…) on se rend compte que ces situations peuvent se multiplier et que le pharmacien d'officine devra de plus en plus s'organiser afin de participer au mieux à la prise en charge de ces patients et aux échanges avec les autres professionnels de santé. Pour cela de nombreux outils vont permettre au pharmacien d'être de plus en plus légitime dans ce rôle de suivi des traitements tels que l'éducation thérapeutique et les nouvelles missions du pharmacien avec les bilans partagés de médication par exemple.

BY-NC-ND

V. Discussion

Les résultats obtenus à l'aide de la consultation des dossiers patients, permettent de visualiser le travail fourni par le CTO. Le CTO est un nouveau service qui devrait prendre de l'importance dans le temps, car de plus en plus de traitements du cancer seront administrés en ambulatoire. Plus les patients prendront leur traitement chez eux, plus un suivi adapté sera nécessaire, plus l'implication du CTO et du pharmacien d'officine sera importante.

Malgré tout, les données recueillies ne sont pas suffisamment nombreuses pour tirer une conclusion sur la réelle imputabilité du pazopanib dans les événements d'hypertension artérielle qui ont été relevés. Néanmoins, ces phénomènes se sont produits au cours du traitement par VOTRIENT®, spécialité connue pour sa toxicité cardiovasculaire, ces événements s'apparentent donc à de vrais effets indésirables que les professionnels de santé doivent déclarer au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de leur territoire.

Nous avons donc demandé au CRPV de Limoges d'interroger la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) afin de connaitre le nombre de déclarations qui avaient été faites à Limoges durant la période correspondant à la consultation des données du CTO. Dans les dossiers patients du CTO nous avons pu retrouver 26 événements liés à l'hypertension artérielle entre le 01/04/2015 et le 31/07/2017.Pourtant dans la même période seulement 12 déclarations de pharmacovigilance ont été enregistrées par le CRPV de Limoges. Moins d'un évènement sur deux a été signalé. Il existe donc une sous-notification des effets indésirables. Là encore le pharmacien d'officine qui a l'obligation de déclarer immédiatement tous les effets indésirables dont il est témoin, doit s'impliquer pleinement dans la prise en charge du traitement et dans le signalement de ceux-ci. En effet, le recueil des effets indésirables des thérapies orales du cancer, même s'ils sont connus et fréquents, permet d'enrichir la base de données et peut ainsi permettre d'anticiper une évolution ou une conduite à tenir.

Les données de la littérature concernant le pazopanib montrent que l'hypertension artérielle est un effet fréquent observé chez 40% à 42% des patients en début de traitement. Les résultats obtenus ici sont donc cohérents à ce qui a déjà été observé. Cela renforce le fait que cet effet indésirable est difficilement évitable et doit être pris en charge de manière optimale.

BY-NC-ND

Conclusion

Le métier de pharmacien d'officine est en pleine mutation. En effet, de nouvelles missions lui ont été confiées par la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) du 21 juillet 2009. De nouvelles molécules complexes arrivent régulièrement sur le marché et concernent des pathologies sévères qui nécessitent une prise en charge particulière. Les thérapies ciblées en sont le parfait exemple. Ces traitements initialement uniquement hospitaliers sont désormais le quotidien des officines

A l'heure où les patients seront de moins en moins à l'hôpital, les professionnels de santé « de ville » devront prendre le relais. Ce relais ne peut se faire sans une communication entre le monde hospitalier et les autres professionnels de santé. C'est pour cela que la création d'unités de soins similaires au CTO de Limoges s'inscrit dans ces objectifs et permettra d'améliorer la prise en charge du patient.

L'officine est un lieu de discussions privilégié pour les patients et les accompagnants. L'écoute que propose l'équipe officinale permet aux personnes qui le souhaitent d'échanger sur leurs pathologies et leurs traitements. Dans le cas du pazopanib, les attentes des patients et des accompagnants sont d'autant plus importantes aux vues des nombreux effets indésirables connus.

Le pharmacien se doit de mettre à jour ces connaissances le plus régulièrement possible pour accompagner le patient dans son parcours de soins. Mais plus qu'un accompagnateur, on voit ici qu'il doit s'insérer dans le protocole de soins du patient. Pour cela il lui suffit de communiquer avec les autres professionnels de santé qui prennent en charge le patient.

Cette thèse illustre une prise en charge possible des thérapies ciblées à l'officine vis-à-vis de l'hypertension artérielle que celles-ci peuvent engendrer. De nombreux outils sont déjà disponibles, il sera sûrement nécessaire de les généraliser à l'avenir. Le protocole de prise en charge des patients utilisant les thérapies ciblées ne peut se passer du pharmacien d'officine, celui-ci doit donc utiliser sa connaissance des médicaments afin d'aider patients et soignants.

BY-NC-ND

Références bibliographiques

[1] « ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Votrient 200mg ». 17-oct-2017. [En ligne]. Disponib le sur : http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/62894653.

[2] « ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Votrient 400mg ». 17-oct-2017. [En ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/63803884.

[3] EMA, « Résumé des Caractéristiques Produit - Votrient », 14-juin-2013.

[4] J.-L. Merlin, « Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie », *Lett. Pharmacol.*, vol. 22, nº 2, p. 51–62, 2008.

[5] « Traitement du carcinome rénal métastatique | Urofrance », 10-oct-2017. [En ligne]. Disponible sur : http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/traitement-du-carcinome-renal-metastatique.html.

[6] « Laboratoire de Cristallographie et RMN Biologiques - Le récepteur au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) », 19-sept-2017. [En ligne]. Disponible sur : http://lcrbw.pharmacie.univ-paris5.fr/spip.php?article146.

[7] M. C. Bryckaert, M. Fontenay, et G. Tobelem, « Le PGDF (platelet derived growth factor) et ses implications en pathologie humaine », 1991.

[8] M. A. Sadiq *et al.*, « Platelet derived growth factor inhibitors: A potential therapeutic approach for ocular neovascularization », *Saudi J. Ophthalmol.*, vol. 29, nº 4, p. 287-291, oct. 2015.

[9] C.-H. Heldin, « Targeting the PDGF signaling pathway in tumor treatment », *Cell Commun. Signal. CCS*, vol. 11, p. 97, déc. 2013.

[10] F. Marmigère, F. Scamps, et J. Valmier, « Le récepteur tyrosine kinase c-Kit : Une nouvelle cible pour les antalgiques ? », *médecine/sciences*, vol. 24, nº 5, p. 464-466, mai 2008.

[11] « NCI Dictionary of Cancer Terms », *National Cancer Institute*, 17-oct-2017. [En ligne]. Disponible sur : https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms.

[12] « Chapitre 17 - Tumeurs du rein | Urofrance », 10-oct-2017. [En ligne]. Disponible sur : http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-du-rein.html.

[13] « Kidney Cancer », 10-oct-2017. [En ligne]. Disponible sur : https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer.html.

[14] C. Honoré, P. Méeus, E. Stoeckle, et S. Bonvalot, « Le sarcome des tissus mous en France en 2015 : épidémiologie, classification et structuration de la prise en charge », *J. Chir. Viscérale*, vol. 152, nº 4, p. 224-232, sept. 2015.

[15] « Les sarcomes », *Institut Curie*. 10-oct-2017. [En ligne]. Disponible sur : https://curie.fr/dossier-pedagogique/les-sarcomes.

[16] « Qu'est-ce que le sarcome des tissus mous ? - Société canadienne du cancer ». 18-oct-2017. [En ligne]. Disponible sur : http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/soft-tissue-sarcoma/soft-tissue-sarcoma/?region=qc.

[17] R. d'Oncologie-H. du L. ROHLim, « Fiche Patient - Votrient », 02-févr-2016.

[18] R. d'Oncologie-H. du L. ROHLim, « Fiche Professionnel de Santé - Votrient », 22-sept-2016.

BY-NC-ND

[19] J.-P. BAGUET *et al.*, « GROUPE DE VALIDATION », p. 8, 2015.

[20] C. van Marcke, B. Ledoux, B. Petit, et E. Seront, « Rapid and fatal acute heart failure induced by pazopanib », *BMJ Case Rep.*, vol. 2015, sept. 2015.

[21] H. Wang, A. Rodriguez-Pla, et A. Campagna, « Rapid and life-threatening heart failure induced by pazopanib », p. 3.

[22] T. H. Adair et J.-P. Montani, *Angiogenesis*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2010.

[23] J. Folkman, E. Merler, C. Abernathy, et G. Williams, « Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis », *J. Exp. Med.*, vol. 133, nº 2, p. 275–288, 1971.

[24] J. Folkman, « Tumor angiogenesis: therapeutic implications », *N. Engl. J. Med.*, vol. 285, nº 21, p. 1182-1186, nov. 1971.

[25] M. Rajabi, S. Mousa, M. Rajabi, et S. A. Mousa, « The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment », *Biomedicines*, vol. 5, nº 2, p. 34, juin 2017.

[26] S. Fraineau, « Effets cellulaires et voies de signalisation activées par le facteur anticoagulant, la protéine S, sur les cellules endothéliales : implication lors de l'angiogenèse », Poitiers, 2012.

[27] P. Carmeliet, « Angiogenesis in health and disease », *Nat. Med.*, vol. 9, nº 6, p. 653-660, juin 2003.

[28] P. Carmeliet, « Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis », *Nat. Med.*, vol. 6, nº 4, p. 389-395, avr. 2000.

[29] B. Döme, M. J. C. Hendrix, S. Paku, J. Tóvári, et J. Tímár, « Alternative Vascularization Mechanisms in Cancer », *Am. J. Pathol.*, vol. 170, nº 1, p. 1-15, janv. 2007.

[30] J. Holash *et al.*, « Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF », *Science*, vol. 284, nº 5422, p. 1994-1998, juin 1999.

[31] A. J. Maniotis *et al.*, « Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry », *Am. J. Pathol.*, vol. 155, nº 3, p. 739-752, sept. 1999.

[32] L. Ricci-Vitiani *et al.*, « Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells », *Nature*, vol. 468, nº 7325, p. 824-828, déc. 2010.

[33] S. Morikawa, P. Baluk, T. Kaidoh, A. Haskell, R. K. Jain, et D. M. McDonald, « Abnormalities in Pericytes on Blood Vessels and Endothelial Sprouts in Tumors », *Am. J. Pathol.*, vol. 160, nº 3, p. 985-1000, mars 2002.

[34] P. Baluk, S. Morikawa, A. Haskell, M. Mancuso, et D. M. McDonald, « Abnormalities of Basement Membrane on Blood Vessels and Endothelial Sprouts in Tumors », *Am. J. Pathol.*, vol. 163, nº 5, p. 1801-1815, nov. 2003.

[35] « Openings between Defective Endothelial Cells Explain Tumor Vessel Leakiness - The American Journal of Pathology ».

[36] R. K. Jain et T. Stylianopoulos, « Delivering nanomedicine to solid tumors », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 7, nº 11, p. 653-664, nov. 2010.

[37] J. Robert et B. Lévy, « Hypoxie et facteur induit par l'hypoxie (HIF) dans les contextes tumoraux et non tumoraux », *E-VEGF-IMMUNO-Actu*, vol. 7, nº 2, p. 10–15, 2012.

[38] S. Davis *et al.*, « Isolation of Angiopoietin-1, a Ligand for the TIE2 Receptor, by Secretion-Trap Expression Cloning », *Cell*, vol. 87, nº 7, p. 1161-1169, déc. 1996.

[39] P. C. Maisonpierre *et al.*, « Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis », *Science*, vol. 277, nº 5322, p. 55-60, juill. 1997.

BY-NC-ND

[40] T. C. M. Seegar *et al.*, « Tie1-Tie2 interactions mediate functional differences between angiopoietin ligands », *Mol. Cell*, vol. 37, nº 5, p. 643-655, mars 2010.

[41] Collège National des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires (CNEC), « Chapitre 1 : Généralités », 2011-2010. [En ligne]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_1/site/html/cours.pdf.

[42] Collège National des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires (CNEC), « Bases de la cardiologie », 2009-2008. [En ligne]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/cardiologie/site/html/cours.pdf.

[43] L. Sherwood, *Physiologie humaine*. De Boeck Superieur, 2015.

[44] P. D. GODIN-RIBUOT, « Equilibre hydrique et régulation de l'osmolarité du liquide extracellulaire ».

[45] Collège Universitaire Enseignats en Néphrologie, « III L'ADH - Publication du CUEN : Physiologie et physiopathologie rénales », mars-2016. [En ligne]. Disponible sur : http://www.cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique80.

[46] L. GOURBAIL, « Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte - Rapport d'élaboration - Haute Autorité de santé », p. 150, 2016.

[47] J. Amar *et al.*, « Mesures de la pression artérielle », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 6, nº 4, p. 347-349, sept. 2012.

[48] N. POSTEL-VINAY et G. BOBRIE, « Bien mesurer la pression artérielle », p. 17.

[49] « New ACC/AHA High Blood Pressure Guidelines Lower Definition of Hypertension », *American College of Cardiology*. 28-juin-2018 [En ligne]. Disponible sur : http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2017%2f11%2f08%2f11%2f47%2fmon-5pm-bp-guideline-aha-2017.

[50] P. K. Whelton *et al.*, « 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines », *Hypertension*, vol. 71, nº 6, p. 1269-1324, juin 2018.

[51] Collège National des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires (CNEC), « Item 176 : Prescription et surveillance des diurétiques », p. 10, 2012 2011.

[52] T. Bejan-Angoulvant, J. Crochet, et A.-P. Jonville-Bera, « Pharmacologie des inhibiteurs calciques et leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 44, nº 4, p. 305-311, avr. 2015.

[53] « FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 ». 14-juin-2018. [En ligne]. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.3.html.

[54] « Résumé des caractéristiques du produit - CATAPRESSAN 0,15 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments ». 15-juin-2018. [En ligne]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68678872&typedoc=R.

[55] « Résumé des caractéristiques du produit - ALDOMET 250 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments ». 15-juin-2018. [En ligne]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60578560&typedoc=R.

BY-NC-ND

[56] « Résumé des caractéristiques du produit - PHYSIOTENS 0,2 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». 15-juin-2018. [En ligne]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60993898&typedoc=R.

[57] « Résumé des caractéristiques du produit - HYPERIUM 1 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments ». 15-juin-2018. [En ligne]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67541600&typedoc=R.

[58] « Résumé des caractéristiques du produit - EUPRESSYL 30 mg, gélule - Base de données publique des médicaments ». 15-juin-2018. [En ligne]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68140336&typedoc=R#RcpProPharmacodynamiques.

[59] « Résumé des caractéristiques du produit - LONOTEN 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments ». 15-juin-2018. [En ligne]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67395654&typedoc=R#RcpProPharmacodynamiques.

[60] Ministère des Solidarités et de la Santé, « Mise en place d'un centre de thérapies orales dans le service d'oncologie », 03-déc-2015. [En ligne]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-de-sante-vos-droits/bonnes-pratiques-en-region/nouvelle-aquitaine/article/mise-en-place-d-un-centre-de-therapies-orales-dans-le-service-d-oncologie.

[61] R. d'Oncologie-H. du L. ROHLim, « Bienvenue sur le site internet du Réseau Régional de Cancérologie du Limousin | rohlim », 2018. [En ligne]. Disponible sur : http://www.rohlim.fr/bienvenue-sur-le-site-internet-du-reseau-regional-de-cancerologie-du-limousin.

[62] R. d'Oncologie-H. du L. ROHLim, « Document d'information sur ROHLim ».

[63] D. Pinkhas, T. Ho, et S. Smith, « Assessment of pazopanib-related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development », *Cardio-Oncol. Lond. Engl.*, vol. 3, 2017.

[64] Ordre National des Pharmaciens, « Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens », 07-mars-2017. [En ligne]. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP.

BY-NC-ND

Annexes

Annexe 1. Conditions de prescription et de délivrance du VOTRIENT (MEDDISPAR)....103
Annexe 2. Fiche Conseil Patient ROHLim (02/02/2016).....105
Annexe 3. Fiche Conseil Professionnel de Santé ROHLim (22/06/2016) 109
Annexe 4. Classification OMS des Tumeurs des tissus mous, 2002 113
Annexe 5. Liste des substituts nicotiniques remboursables.....115
Annexe 6. Algorithme de prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte hors grossesse. HAS, septembre 2017.....120
Annexe 7. Tableaux des résultats de l'enquête, historique des patients.....121
Annexe 8. Tableaux des résultats de l'enquête, historique des événements cardiovasculaires 124

BY-NC-ND

Annexe 1. Conditions de prescription et de délivrance du VOTRIENT (MEDDISPAR)

Meddispar
Ordre national des pharmaciens

Médicaments à dispensation particulière à l'officine

Accueil > Médicaments > 3400949131631 - VOTRIENT

Recherche

Date de mise à jour : 09/11/2015

VOTRIENT 400mg CPR PELL B/60

PH SPE SUR

En bref Médicament à prescription hospitalière réservée à certains spécialistes et à surveillance particulière pendant le traitement

Identité

Substance active : **chlorhydrate de pazopanib**

Code CIP/ACL : **3400949131631**

Conditionnement : **Boîte de 1 flacon avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimés pelliculés**

Disponibilité : **En ville**

Laboratoire : **Novartis Pharma SAS**
Tél.: 01 55 47 60 00

Liste : **Liste 1**

Prescription

Prescription hospitalière

Prescription réservée à certains médecins spécialistes

- en cancérologie
- en hématologie
- en oncologie médicale

Surveillance pendant le traitement

Surveillance particulière effectuée par le médecin selon les modalités prévues par l'AMM.

Pas de mention spécifique portée sur l'ordonnance conditionnant la dispensation du médicament par le pharmacien.

Durée maximale de prescription

1 an

Première délivrance

Support de prescription

Ordonnance hospitalière établie par **certains spécialistes** (voir l'onglet prescription)

Délai de présentation de l'ordonnance

3 mois

BY-NC-ND

Durée de traitement délivrable

4 semaines ou 30 jours

Mentions sur l'ordonnance

- timbre de l'officine
- numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- date d'exécution
- quantité délivrée

Transcriptions ou enregistrement

- **nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la PH**
- nom, adresse et **spécialité** du prescripteur
- nom et adresse du patient
- date de délivrance
- dénomination du médicament
- quantité délivrée

Renouvellement

Identique à la première délivrance

En lien

Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

arrêté du 19/11/2013 portant inscription (JORF du 22/11/2013)

répertoire des spécialités pharmaceutiques

avis de la commission de transparence

Qualité de la prise en charge des patients traités par chimiothérapie orale – Ministère des Affaires sociales et de la Santé (12 septembre 2014)

BY-NC-ND

Annexe 2. Fiche Conseil Patient ROHLim (02/02/2016)

ROHLim
Réseau d'Oncologie - Hématologie du Limousin

Document actualisé le 02/02/2016 et validé par ROHLim

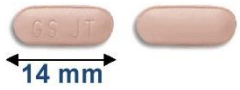
Aide mémoire

PAZOPANIB
VOTRIENT®

Formes / Présentations / Prix

Comprimés pelliculés dosés à :

- **200 mg** : roses, en forme de gélule portant l'inscription « GS JT » sur une face.



Flacon de 30 comprimés : **749,58€** soit **24,99 € le comprimé**.

- **400 mg** : blancs, en forme de gélule portant l'inscription « GS UHL » sur une face.

Flacon de 30 comprimés : **1 460,86 €,** soit **48,70 € le comprimé**.
Flacon de 60 comprimés : **2 814,28 €,** soit **46,91 € le comprimé.**

Tampon de la pharmacie

Votre posologie est stricte et individuelle, pour l'établir votre médecin tient compte du type de votre maladie, de vos antécédents et de votre tolérance au traitement.

La thérapeutique ciblée orale est un traitement anticancéreux, ce traitement nécessite **un suivi rigoureux**.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur www.rohlim.fr
Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

BY-NC-ND

Document actualisé le 02/02/2016 et validé par ROHLim

Consignes générales

Respectez votre prescription médicale et notez systématiquement chaque oubli sur un carnet.

! Vous ne devez jamais écraser, ni mâcher, ni sucer les comprimés de Pazopanib (VOTRIENT®).
Si vous avez oublié une prise de médicaments ou en cas de vomissements : attendez la prise suivante et **ne doublez pas les quantités**.

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés, contactez immédiatement votre oncologue.
N'arrêtez jamais votre traitement ou ne modifiez pas le rythme d'administration sans avis de votre oncologue.

Lavez-vous soigneusement les mains **avant et après** chaque prise.

Conservez votre traitement hors de la portée des enfants.

Rapportez à votre pharmacie tous les comprimés endommagés ou inutilisés : ne les jetez pas dans la poubelle avec les ordures ménagères.

N'ayez jamais recours à **l'AUTOMEDICATION** (même certains médicaments ou tisanes à base de plantes comme le millepertuis) : il existe un risque d'interactions médicamenteuses.

Certains aliments sont contre-indiqués (ex : pamplemousse, réglisse).

➔ **Parlez-en à votre pharmacien ou à votre médecin traitant.**
Donnez leur la liste complète de vos médicaments, même ceux vendus sans ordonnance.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur www.rohlim.fr
Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

BY-NC-ND

Document actualisé le 02/02/2016 et validé par ROHLim

Quand devez-vous prendre Pazopanib (VOTRIENT®) ?

Tous les jours, **à la même heure, en une prise au moins 1 h avant ou 2 h après un repas**, mais **toujours de la même façon**, avec un grand verre d'eau.

Comment devez-vous conserver Pazopanib (VOTRIENT®) ?

Dans sa boîte d'origine. Ne pas mettre pas dans un pilulier.
A l'abri de l'humidité.
A une température ne dépassant pas 25°C.

Exposition au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas recommandée : protégez-vous avec un écran haute protection d'indice 50 et +, un chapeau, un vêtement à manches longues et des lunettes de soleil.

Chute des cheveux sous Pazopanib (VOTRIENT®) ?

Pazopanib (VOTRIENT®) peut parfois entraîner leur dépigmentation (= décoloration) ainsi qu'une chute des cheveux.
Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.
Limitez les soins agressifs, type teinture ou permanente.

Votre vie en pratique ?

Utilisez une **contraception** efficace pendant le traitement.
L'allaitement est interdit pendant le traitement.

Pratiquez une **activité physique** : cela contribue à une meilleure qualité de vie corporelle et physiologique.

Si vous partez en **vacances**, **emportez** toujours **votre ordonnance** ainsi que **votre carte vitale** et faites activer votre dossier pharmaceutique (DP).

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur www.rohlim.fr
Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

BY-NC-ND

Document actualisé le 02/02/2016 et validé par ROHLim

Effets indésirables les plus fréquents
Prévention et conduite à tenir en cas de :

Hypertension artérielle
Si vous ressentez des maux de tête, des palpitations, des sensations de vertiges ou des bourdonnements d'oreilles, contactez votre médecin traitant.
Prudence en cas de conduite de véhicule.

Diarrhées ⇨ **Buvez au moins 2 litres d'eau par jour.**
Limitez votre consommation de lait, de café.
Evitez l'alcool, les boissons gazeuses, les matières grasses, les aliments riches en fibres (légumes verts, céréales, fruits, etc).
Privilégiez les viandes blanches, les poissons maigres, le riz, les féculents, les pommes de terre, les carottes, les bananes…
Si votre médecin vous a prescrit un traitement anti-diarrhéique, prenez-le.
Si votre diarrhée persiste, contactez votre médecin traitant.

Nausées, vomissements, perte d'appétit
Prenez :
- les antivomitifs prescrits par votre médecin,
- des repas légers et fractionnés (5 à 6 repas par jour).

Buvez fréquemment de l'eau fraîche, du cola dégazéifié, par petites gorgées entre les repas.
Evitez les aliments frits, gras, épicés, trop sucrés.

Possible modification du goût

Fatigue ⇨ Respectez une bonne hygiène de vie (alimentation saine, repos, petite marche).

Diminution du nombre de certaines cellules sanguines
Consultez sans attendre votre médecin traitant en cas de fièvre (température supérieure ou égale à 38°C), frissons ou tout autre signe d'infection (toux, mal de gorge, sensation de brûlures urinaires).
Ne prenez pas de paracétamol sans avis médical.

Crampes, douleurs musculaires :
Buvez régulièrement, évitez les mouvements répétitifs et les efforts physiques importants.

Troubles cutanés
Sécheresse de la peau : ⇨ utilisez un savon doux sans parfum et une crème hydratante.
Une **dépigmentation de la peau** peut apparaître.

Troubles hépatiques
Evitez les aliments frits, gras, trop sucrés, l'alcool. Prenez des repas légers.

Ce traitement nécessite un suivi biologique. Des analyses vous seront donc prescrites.

☎ Vous présentez des effets indésirables qui vous inquiètent : **contactez votre médecin traitant**, il décidera de la meilleure conduite à tenir.

Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter à la notice.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur www.rohlim.fr
Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

BY-NC-ND

Annexe 3. Fiche Conseil Professionnel de Santé ROHLim (22/06/2016)

ROHLim

Document actualisé le 22/09/2016 et validé par ROHLim

Fiche aide professionnel de santé

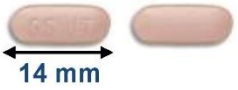
PAZOPANIB
VOTRIENT®

Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Formes / Présentations / Prix

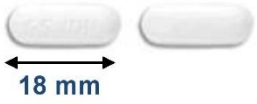
Comprimés pelliculés dosés à :

- **200 mg** : roses, en forme de gélule portant l'inscription « GS JT » sur une face.



Flacon de 30 comprimés : **749,58 €** soit **24,99 € le comprimé**.

- **400 mg** : blancs, en forme de gélule portant l'inscription « GS UHL » sur une face.



Flacon de 30 comprimés : **1 460,86 €,** soit **48,70 € le comprimé**.
Flacon de 60 comprimés : **2 814,28 €,** soit **46,91 € le comprimé.**

Conditions de prescription et délivrance

- Liste I.
- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur www.rohlim.fr
Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

BY-NC-ND

Document actualisé le 22/09/2016 et validé par ROHLim

Classe pharmacologique

Agent antinéoplasique.
Inhibiteur de protéine tyrosine - kinase:

- des récepteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3),
- des récepteurs du facteur plaquettaire (PDGFRα et PDGFRβ),
- du récepteur du facteur de cellule souche (c-kit).

Indications de l'AMM

- **Cancer du rein avancé et/ou métastatique** :
  - En 1ère ligne
  - Chez des patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.
- **Dans certains sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé,** chez des patients préalablement traités par chimiothérapie.

Posologie

La dose recommandée est de **800 mg une fois par jour**.

Des adaptations posologiques sont possibles **par paliers de 200 mg** en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables.

Mode d'administration

La dose quotidienne ne doit pas être divisée.

Les comprimés doivent être pris au moins **une heure avant** ou **deux heures après un repas**, tous les jours.

Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au **même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas.**

En cas d'oubli d'une prise de Pazopanib (VOTRIENT®), celle-ci ne doit pas être compensée le lendemain. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant.

Ne pas couper, ni écraser les comprimés.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur www.rohlim.fr
Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

BY-NC-ND

Précaution d'emploi

- Surveillance avant l'instauration du traitement et régulière ensuite :
  - du bilan hématologique : NFS, plaquettes (hémorragie, épistaxis…),
  - des fonctions hépatiques (au moins une fois toutes les 4 semaines pendant les 4 premiers mois,
  - de la pression artérielle (1 semaine après le début du traitement, puis très régulièrement),
  - de la fonction cardiaque (ECG) et des électrolytes (Ca, K, Mg),
  - de la fonction thyroïdienne (risque d'hypothyroïdie),
  - de la fonction rénale (risque de protéinurie).

Arrêt du traitement au moins 7 jours avant une intervention chirurgicale planifiée.
Contraception obligatoire pendant le traitement.

Interactions médicamenteuses

Pazopanib (VOTRIENT®) est **un substrat du CYP3A4, prendre en compte l'association à des inducteurs et des inhibiteurs du CYP3A4 :**

Inhibiteurs CYP3A4 = antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, pamplemousse, réglisse…

Inducteurs CYP3A4 = rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis, aprépitant, alcool, dexaméthasone…

- Les patients recevant un traitement anticoagulant oral concomitant seront surveillés de façon plus fréquente (TP, INR) : de rares cas d'hémorragies ont pu être observés.
- Eviter les anti-acides, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antihistaminiques H2 qui diminuent l'absorption du pazopanib.
Si la prise est nécessaire, prendre pazopanib en même temps que les IPP le soir sans nourriture, 2 heures avant ou 10 heures après la prise d'antiH2, et 1 heure avant ou 2 heures après la prise d'anti-acides.

Contre-indications

- Hypersensibilité au produit ou à un excipient.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Grossesse et allaitement.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur www.rohlim.fr
Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

BY-NC-ND

Document actualisé le 22/09/2016 et validé par ROHLim

Effets indésirables les plus fréquents Prévention et conduite à tenir en cas :

Hypertension artérielle : fréquente
Prévention = surveillance de la tension artérielle avant la mise en place du traitement, dans la 1ère semaine de traitement puis régulièrement, ainsi qu'une surveillance de la fonction cardiaque.
Que faire ? En présence de maux de tête, de sensation de vertige, de palpitations ou de bourdonnements d'oreille, il est impératif de contacter le médecin.
Un traitement par anti-hypertenseur pourra être instauré.
Prudence si conduite de véhicule.

Diarrhées : très fréquentes
Prévention = Surveiller l'alimentation.
Que faire ? Boire suffisamment (2 litres d'eau par jour), limiter la consommation de lait, de café.
Eviter l'alcool, les boissons gazeuses, les matières grasses, les aliments riches en fibres (légumes verts, céréales, fruits…).
Privilégier les viandes blanches, les poissons maigres, le riz, les féculents, les pommes de terre, les carottes, les bananes…
Conseiller des anti-diarrhéiques (Lopéramide, etc).
Si la diarrhée persiste, contacter le médecin traitant.
Surveiller le bilan rénal et la kaliémie régulièrement (recherche de déshydratation).

Nausées, vomissements, anorexie, perte d'appétit : très fréquents
Prévention = Antiémétiques, repas légers et fractionnés (5 à 6 par jour).
Que faire ? Antiémétiques, boire fréquemment de l'eau fraîche, du cola dégazéifié par petites gorgées, renutrition/réhydratation. Même surveillance que lors des diarrhées.

Asthénie : très fréquente
Que faire ? Recommander une bonne hygiène de vie (alimentation saine) et du repos.
Recherche d'anémie, carences vitaminiques, d'une hypothyroïdie.
Prudence si conduite de véhicule.

Troubles hématologiques neutropénie, thrombopénie, thrombocytopénie : fréquents
Prévention = NFS et plaquettes régulièrement.
Que faire ? Surveillance des signes évocateurs d'infection et/ou d'hémorragie.

Troubles musculo-squelettiques (myalgies, crampes musculaires) : fréquents
Que faire ? L'apport d'une supplémentation en calcium, magnésium peut permettre de soulager les crampes musculaires.

Troubles cutanés (rash, sécheresse cutanée, prurit, érythèmes) et troubles des phanères, syndrome mains-pieds : fréquents
Que faire ? Conseiller un anti-histaminique. Utiliser un savon doux sans alcool et appliquer une crème hydratante.
Votrient® peut entraîner une dépigmentation des cheveux et de petites stries noirâtres sous les ongles, qui sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Anomalies biologiques : hypoglycémie, élévation lipasémie, ASAT, ALAT, bilirubine, protéinurie et amylasémie
Prévention ? Bilans biologiques réguliers, et plus particulièrement surveillance de la fonction hépatique les 18 premières semaines de traitement.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur www.rohlim.fr
Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

BY-NC-ND

Annexe 4. Classification OMS des Tumeurs des tissus mous, 2002

ADIPOCYTIC TUMOURS

Benign

Lipoma	8850/0*
Lipomatosis	8850/0
Lipomatosis of nerve	8850/0
Lipoblastoma / Lipoblastomatosis	8881/0
Angiolipoma	8861/0
Myolipoma	8890/0
Chondroid lipoma	8862/0
Extrarenal angiomyolipoma	8860/0
Extra-adrenal myelolipoma	8870/0
Spindle cell/	8857/0
Pleomorphic lipoma	8854/0
Hibernoma	8880/0

Intermediate (locally aggressive)

Atypical lipomatous tumour/	
Well differentiated liposarcoma	8851/3

Malignant

Dedifferentiated liposarcoma	8858/3
Myxoid liposarcoma	8852/3
Round cell liposarcoma	8853/3
Pleomorphic liposarcoma	8854/3
Mixed-type liposarcoma	8855/3
Liposarcoma, not otherwise specified	8850/3

FIBROBLASTIC / MYOFIBROBLASTIC TUMOURS

Benign

Nodular fasciitis	
Proliferative fasciitis	
Proliferative myositis	
Myositis ossificans	
fibro-osseous pseudotumour of digits	
Ischaemic fasciitis	
Elastofibroma	8820/0
Fibrous hamartoma of infancy	
Myofibroma / Myofibromatosis	8824/0
Fibromatosis colli	
Juvenile hyaline fibromatosis	
Inclusion body fibromatosis	
Fibroma of tendon sheath	8810/0
Desmoplastic fibroblastoma	8810/0
Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
Calcifying aponeurotic fibroma	8810/0
Angiomyofibroblastoma	8826/0
Cellular angiofibroma	9160/0
Nuchal-type fibroma	8810/0
Gardner fibroma	8810/0
Calcifying fibrous tumour	
Giant cell angiofibroma	9160/0

Intermediate (locally aggressive)

Superficial fibromatoses (palmar / plantar)	
Desmoid-type fibromatoses	8821/1
Lipofibromatosis	

Intermediate (rarely metastasizing)

Solitary fibrous tumour	8815/1
and haemangiopericytoma	9150/1
(incl. lipomatous haemangiopericytoma)	
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Low grade myofibroblastic sarcoma	8825/3
Myxoinflammatory	
fibroblastic sarcoma	8811/3
Infantile fibrosarcoma	8814/3

Malignant

Adult fibrosarcoma	8810/3
Myxofibrosarcoma	8811/3
Low grade fibromyxoid sarcoma	8811/3
hyalinizing spindle cell tumour	
Sclerosing epithelioid fibrosarcoma	8810/3

SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS

Benign

Giant cell tumour of tendon sheath	9252/0
Diffuse-type giant cell tumour	9251/0
Deep benign fibrous histiocytoma	8830/0

Intermediate (rarely metastasizing)

Plexiform fibrohistiocytic tumour	8835/1
Giant cell tumour of soft tissues	9251/1

Malignant

Pleomorphic 'MFH' / Undifferentiated	
pleomorphic sarcoma	8830/3
Giant cell 'MFH' / Undifferentiated	
pleomorphic sarcoma	
with giant cells	8830/3
Inflammatory 'MFH' / Undifferentiated	
pleomorphic sarcoma with	
prominent inflammation	8830/3

* Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {726} and the Systematize Nomenclature of Medicine (http://snomed.org).

BY-NC-ND

SMOOTH MUSCLE TUMOURS

Angioleiomyoma	8894/0
Deep leiomyoma	8890/0
Genital leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma (excluding skin)	8890/3

PERICYTIC (PERIVASCULAR) TUMOURS

Glomus tumour (and variants)	8711/0
malignant glomus tumour	8711/3
Myopericytoma	8713/1

SKELETAL MUSCLE TUMOURS

Benign

Rhabdomyoma	8900/0
adult type	8904/0
fetal type	8903/0
genital type	8905/0

Malignant

Embryonal rhabdomyosarcoma	8910/3
(incl. spindle cell,	8912/3
botryoid, anaplastic)	8910/3
Alveolar rhabdomyosarcoma	
(incl. solid, anaplastic)	8920/3
Pleomorphic rhabdomyosarcoma	8901/3

VASCULAR TUMOURS

Benign

Haemangiomas of	
subcut/deep soft tissue:	9120/0
capillary	9131/0
cavernous	9121/0
arteriovenous	9123/0
venous	9122/0
intramuscular	9132/0
synovial	9120/0
Epithelioid haemangioma	9125/0
Angiomatosis	
Lymphangioma	9170/0

Intermediate (locally aggressive)

Kaposiform haemangioendothelioma	9130/1

Intermediate (rarely metastasizing)

Retiform haemangioendothelioma	9135/1
Papillary intralymphatic angioendothelioma	9135/1
Composite haemangioendothelioma	9130/1
Kaposi sarcoma	9140/3

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3
Angiosarcoma of soft tissue	9120/3

CHONDRO-OSSEOUS TUMOURS

Soft tissue chondroma	9220/0
Mesenchymal chondrosarcoma	9240/3
Extraskeletal osteosarcoma	9180/3

TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION

Benign

Intramuscular myxoma	8840/0
(incl. cellular variant)	
Juxta-articular myxoma	8840/0
Deep ('aggressive') angiomyxoma	8841/0
Pleomorphic hyalinizing	
angiectatic tumour	
Ectopic hamartomatous thymoma	8587/0

Intermediate (rarely metastasizing)

Angiomatoid fibrous histiocytoma	8836/1
Ossifying fibromyxoid tumour	8842/0
(incl. atypical / malignant)	
Mixed tumour/	8940/1
Myoepithelioma/	8982/1
Parachordoma	9373/1

Malignant

Synovial sarcoma	9040/3
Epithelioid sarcoma	8804/3
Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Clear cell sarcoma of soft tissue	9044/3
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	9231/3
("chordoid" type)	
PNET / Extraskeletal Ewing tumour	
pPNET	9364/3
extraskeletal Ewing tumour	9260/3
Desmoplastic small round cell tumour	8806/3
Extra-renal rhabdoid tumour	8963/3
Malignant mesenchymoma	8990/3
Neoplasms with perivascular epithelioid	
cell differentiation (PEComa)	
clear cell myomelanocytic tumour	
Intimal sarcoma	8800/3

BY-NC-ND

Annexe 5. Liste des substituts nicotiniques remboursables

LISTE DES SUBSTITUTS NICOTINIQUES PRIS EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE AU 25/09/2018
TNS remboursables à 65% ou dans le cadre du forfait de 150 euros par an jusqu'au 31/12/2018
(cette liste est amenée à évoluer)

L'Assurance Maladie
Caisse Nationale

CIP	LIBELLE CIP	MODALITES DE REMBOURSEMENT	GROUPE	âge minimal supérieur ou égal
3400937680554	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE EUCALYPTUS PASTILLES (B/96)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400936498990	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE MENTHE FRAICHEUR PASTILLES (B/96)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400936499881	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE REGLISSE MENTHE PASTILLES (B/96)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938730715	NICOPASS MENTHE FRAICHEUR 2,5 MG SANS SUCRE PASTILLES (B/96)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938729535	NICOPASS REGLISSE MENTHE (NICOTINE) 2,5 MG SANS SUCRE PASTILLES (B/96)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400930024263	NICOPATCHLIB 14 MG/24 h (nicotine) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400930024249	NICOPATCHLIB 14 MG/24 h (nicotine) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400930024300	NICOPATCHLIB 21 MG/24 h (nicotine) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400930024270	NICOPATCHLIB 21 MG/24 h (nicotine) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400930024218	NICOPATCHLIB 7 MG/24 h (nicotine) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400930024164	NICOPATCHLIB 7 MG/24 h (nicotine) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938380576	NICOPATCH 14 MG/24 H (35 MG/20 CM2) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938380286	NICOPATCH 14 MG/24 H (35 MG/20 CM2) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938381009	NICOPATCH 21 MG/24 H (52,5 MG/30 CM2) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938380637	NICOPATCH 21 MG/24 H (52,5 MG/30 CM2) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938380118	NICOPATCH 7 MG/24 H (17,5 MG/10 CM2) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938379808	NICOPATCH 7 MG/24 H (17,5 MG/10 CM2) DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Médicament remboursable à 65%	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400939650579	NICORETTESKIN 10 MG/16 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400939650920	NICORETTESKIN 15 MG/16 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400939651231	NICORETTESKIN 25 MG/16 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400926893071	NICOTINE EG FRUIT 2 mg SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/108)	Médicament remboursable à 65%	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400926896492	NICOTINE EG FRUIT 4 mg SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/108)	Médicament remboursable à 65%	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400926899745	NICOTINE EG MENTHE 2 mg SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/108)	Médicament remboursable à 65%	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400926903169	NICOTINE EG MENTHE 4 mg SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/108)	Médicament remboursable à 65%	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400937099578	NICORETTE FRUITS 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/105)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937100731	NICORETTE FRUITS 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/105)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937831129	NICORETTE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/105)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937830757	NICORETTE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/105)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937831358	NICORETTE MENTHE FRAICHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/105)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937831587	NICORETTE MENTHE FRAICHE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/105)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937096966	NICORETTE MENTHE GLACIALE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/105)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15

source : Ministère de la Santé/DSS - CNAMTS/DDGOS

BY-NC-ND

LISTE DES SUBSTITUTS NICOTINIQUES PRIS EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE AU 25/09/2018
TNS remboursables à 65% ou dans le cadre du forfait de 150 euros par an jusqu'au 31/12/2018
(cette liste est amenée à évoluer)

L'Assurance Maladie
Caisse Nationale

CIP	LIBELLE CIP	MODALITES DE REMBOURSEMENT	GROUPE	âge minimal supérieur ou égal
3400937098397	NICORETTE MENTHE GLACIALE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/105)	Médicament remboursable à 65%	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937679725	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE EUCALYPTUS PASTILLES (B/12)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400937679954	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE EUCALYPTUS PASTILLES (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400936447615	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE MENTHE FRAICHEUR PASTILLES (B/12)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400936447844	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE MENTHE FRAICHEUR PASTILLES (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400922031965	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE MENTHE FRAICHEUR PASTILLES (B/144)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400921939835	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE REGLISSE MENTHE PASTILLES (B/144)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400936499072	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE REGLISSE MENTHE PASTILLES (B/12)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400936499362	NICOPASS 1,5 MG SANS SUCRE REGLISSE MENTHE PASTILLES (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938729993	NICOPASS MENTHE FRAICHEUR 2,5 MG SANS SUCRE PASTILLES (B/12)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938730135	NICOPASS MENTHE FRAICHEUR 2,5 MG SANS SUCRE PASTILLES (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938728873	NICOPASS REGLISSE MENTHE 2,5 MG SANS SUCRE PASTILLES (B/12)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400938729016	NICOPASS REGLISSE MENTHE 2,5 MG SANS SUCRE PASTILLES (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	PIERRE FABRE MEDICAMENT	15
3400937098977	NICORETTE FRUITS 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937631297	NICORETTE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/210)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937630986	NICORETTE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400935273635	NICORETTE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400935273574	NICORETTE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400927609794	NICORETTE 2 MG, COMPRIMES A SUCER (B/20)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400927609855	NICORETTE 2 MG, COMPRIMES A SUCER (B/80)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400934805325	NICORETTE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937630528	NICORETTE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400933570569	NICORETTE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937100151	NICORETTE FRUITS 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400934839153	NICORETTE INHALEUR 10 MG, CARTOUCHES POUR INHALATION BUCCALE (B/18)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400934839214	NICORETTE INHALEUR 10 MG, CARTOUCHES POUR INHALATION BUCCALE (B/42)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400934838903	NICORETTE INHALEUR 10 MG, CARTOUCHES POUR INHALATION BUCCALE (B/6 + 1 ETUI PROTECTEUR)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400936741010	NICORETTE MENTHE FRAICHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/12)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400936549661	NICORETTE MENTHE FRAICHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400936549722	NICORETTE MENTHE FRAICHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15

source : Ministère de la Santé/DSS - CNAMTS/DDGOS

Anthony LAGORCE| Thèse d'exercice | Université de Limoges |2018
BY-NC-ND

LISTE DES SUBSTITUTS NICOTINIQUES PRIS EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE AU 25/09/2018
TNS remboursables à 65% ou dans le cadre du forfait de 150 euros par an jusqu'au 31/12/2018
(cette liste est amenée à évoluer)

CIP	LIBELLE CIP	MODALITES DE REMBOURSEMENT	GROUPE	âge minimal supérieur ou égal
3400936550261	NICORETTE MENTHE FRAICHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937631419	NICORETTE MENTHE FRAICHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/210)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400936741300	NICORETTE MENTHE FRAICHE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/12)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400936550551	NICORETTE MENTHE FRAICHE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400936550902	NICORETTE MENTHE FRAICHE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400936550490	NICORETTE MENTHE FRAICHE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400939003368	NICORETTE MENTHE GLACIALE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/210)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937096218	NICORETTE MENTHE GLACIALE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937097628	NICORETTE MENTHE GLACIALE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937576956	NICORETTE MENTHOLEE FRUITS 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/210)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400937992398	NICORETTE MICROTAB 2 MG, COMPRIME SUBLINGUAL (B/100, AVEC ETUI)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400934932564	NICORETTE MICROTAB 2 MG, COMPRIME SUBLINGUAL (B/105, AVEC DISTRIBUTEUR)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400937992459	NICORETTE MICROTAB 2 MG, COMPRIME SUBLINGUAL (B/150, AVEC ETUI)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400937991919	NICORETTE MICROTAB 2 MG, COMPRIME SUBLINGUAL (B/20, AVEC ETUI)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400934932335	NICORETTE MICROTAB 2 MG, COMPRIME SUBLINGUAL (B30, AVEC DISTRIBUTEUR)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400937992169	NICORETTE MICROTAB 2 MG, COMPRIME SUBLINGUAL (B30, AVEC ETUI)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400937992220	NICORETTE MICROTAB 2 MG, COMPRIME SUBLINGUAL (B90, AVEC ETUI)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400937986946	NICORETTE MICROTAB CITRON 2 MG, COMPRIME SUBLINGUAL (B/100)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400937986717	NICORETTE MICROTAB CITRON 2 MG, COMPRIME SUBLINGUAL (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400939650340	NICORETTESKIN 10 MG/16 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400939650630	NICORETTESKIN 15 MG/16 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400939651002	NICORETTESKIN 25 MG/16 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	15
3400922410678	NICORETTESPRAY 1 MG/DOSE, SOLUTION POUR PULVERISATION BUCCALE (B/2)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400922410500	NICORETTESPRAY 1MG/DOSE, SOLUTION POUR PULVERISATION BUCCALE (B/1)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE	18
3400926893712	NICOTINE EG FRUIT 2 mg SANS SUCRE,GOMMES A MACHER (B/204)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400926891701	NICOTINE EG FRUIT 2 mg SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400926895082	NICOTINE EG FRUIT 4 mg SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400926900496	NICOTINE EG MENTHE 2 mg SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/204)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400926898335	NICOTINE EG MENTHE 2 mg SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400926901677	NICOTINE EG MENTHE 4 mg SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS	18
3400936316751	NICOTINELL FRUIT 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18

source : Ministère de la Santé/DSS - CNAMTS/DDGOS

Anthony LAGORCE| Thèse d'exercice | Université de Limoges |2018
BY-NC-ND

LISTE DES SUBSTITUTS NICOTINIQUES PRIS EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE AU 25/09/2018
TNS remboursables à 65% ou dans le cadre du forfait de 150 euros par an jusqu'au 31/12/2018
(cette liste est amenée à évoluer)

L'Assurance Maladie
Caisse Nationale

CIP	LIBELLE CIP	MODALITES DE REMBOURSEMENT	GROUPE	âge minimal supérieur ou égal
3400939395227	NICOTINELL FRUIT 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/204)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400936317123	NICOTINELL FRUIT 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400921796124	NICOTINELL FRUIT EXOTIQUE 2 MG GOMMES A MACHER (B/204)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400921796063	NICOTINELL FRUIT EXOTIQUE 2 MG GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400938919912	NICOTINELL MENTHE 1 MG, COMPRIMES A SUCER (B/144)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400936408982	NICOTINELL MENTHE 1 MG, COMPRIMES A SUCER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400936409064	NICOTINELL MENTHE 1 MG, COMPRIMES A SUCER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400939395456	NICOTINELL MENTHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/204)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400936315341	NICOTINELL MENTHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400938924473	NICOTINELL MENTHE 2 MG, COMPRIMES A SUCER (B/144)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400936868489	NICOTINELL MENTHE 2 MG, COMPRIMES A SUCER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400936868540	NICOTINELL MENTHE 2 MG, COMPRIMES A SUCER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400936316232	NICOTINELL MENTHE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400936314979	NICOTINELL MENTHE FRAICHEUR 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400936315860	NICOTINELL MENTHE FRAICHEUR 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	18
3400933468392	NICOTINELL TTS 14 MG/24 H (35 MG/20 CM2), DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	15
3400933467913	NICOTINELL TTS 14 MG/24 H (35 MG/20 CM2), DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	15
3400933468453	NICOTINELL TTS 21 MG/24 H (52,5 MG/30 CM2), DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	15
3400933468743	NICOTINELL TTS 21 MG/24 H (52,5 MG/30 CM2), DISPOSITIFS STRANSDERMIQUE (B/28)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	15
3400933467852	NICOTINELL TTS 7 MG/24 H (17,5 MG/10 CM2), DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	15
3400933467562	NICOTINELL TTS 7 MG/24 H (17,5 MG/10 CM2), DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	GSK.SGP	15
3400937956321	NIQUITIN 14 MG/24 HEURES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400937956260	NIQUITIN 14 MG/24 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/14)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400937956031	NIQUITIN 14 MG/24 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400937955898	NIQUITIN 21 MG/24 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/14)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400937955959	NIQUITIN 21 MG/24 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400937955720	NIQUITIN 21 MG/24 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400935719676	NIQUITIN 7 MG/24 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/28)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400937956550	NIQUITIN 7 MG/24 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/14)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15

source : Ministère de la Santé/DSS - CNAMTS/DDGOS

Anthony LAGORCE| Thèse d'exercice | Université de Limoges |2018
BY-NC-ND

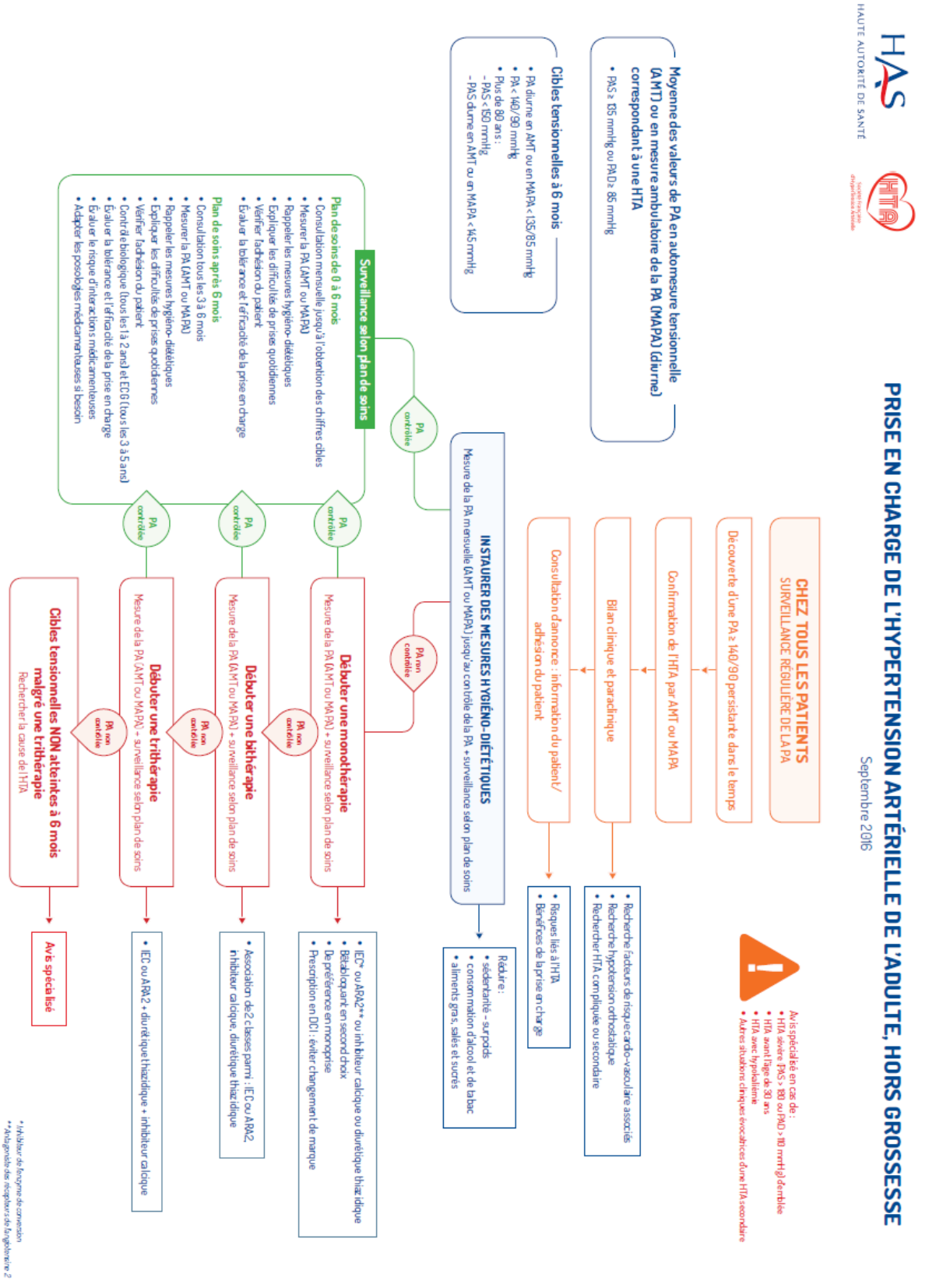
LISTE DES SUBSTITUTS NICOTINIQUES PRIS EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE AU 25/09/2018
TNS remboursables à 65% ou dans le cadre du forfait de 150 euros par an jusqu'au 31/12/2018
(cette liste est amenée à évoluer)

CIP	LIBELLE CIP	MODALITES DE REMBOURSEMENT	GROUPE	âge minimal supérieur ou égal
3400937956499	NIQUITIN 7 MG/24 HEURES, DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES (B/7)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400935752383	NIQUITIN MENTHE DOUCE 2 MG SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18
3400935752444	NIQUITIN MENTHE DOUCE 2 MG SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/72)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18
3400934702846	NIQUITIN MENTHE DOUCE 2 MG SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18
3400935752673	NIQUITIN MENTHE DOUCE 4 MG SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/36)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18
3400935752734	NIQUITIN MENTHE DOUCE 4 MG SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/72)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18
3400934702785	NIQUITIN MENTHE DOUCE 4 MG SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18
3400935960450	NIQUITIN MENTHE FRAICHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/24)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400935960689	NIQUITIN MENTHE FRAICHE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400935960801	NIQUITIN MENTHE FRAICHE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/24)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400935961051	NIQUITIN MENTHE FRAICHE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/96)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400930096635	NIQUITIN MENTHE GLACIALE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/100)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400930096628	NIQUITIN MENTHE GLACIALE 2 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400930096796	NIQUITIN MENTHE GLACIALE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/100)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400930096789	NIQUITIN MENTHE GLACIALE 4 MG SANS SUCRE, GOMMES A MACHER (B/30)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	15
3400938672190	NIQUITINMINIS 1,5 MG, SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/20)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18
3400938672312	NIQUITINMINIS 1,5 MG, SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/60)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18
3400938672541	NIQUITINMINIS 4 MG, SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/20)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18
3400938672770	NIQUITINMINIS 4 MG, SANS SUCRE, COMPRIMES A SUCER (B/60)	Forfait de 150€ par année civile JUSQU'AU 31/12/2018	OMEGA PHARMA FRANCE	18

source : Ministère de la Santé/DSS - CNAMTS/DDGOS

Anthony LAGORCE| Thèse d'exercice | Université de Limoges |2018
BY-NC-ND

Annexe 6. Algorithme de prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte hors grossesse. HAS, septembre 2017



BY-NC-ND

Annexe 7. Tableaux des résultats de l'enquête, historique des patients

Numéro	Sexe	Date de naissance	Age	Taille (m)	Poids (kg)	Antécédents d'HTA	Antécédents cardiovasculaires	Type d'antécédents cardiovasculaires	Type d'antécédents cardiovasculaires
1	M	27/05/1935	82	1,7	75	Oui	Non		
2	M	19/12/1976	40	1,81	83	Oui	Non		
3	M	17/04/1955	62	1,8	110	Non	Non		
4	M	13/09/1942	74	1,6	78	Oui	Oui	AVC	Valves mécaniques
5	F	01/09/1968	48	1,62	82	Non	Non		
6	M	26/04/1957	60	72	1,73	Non	Non		
7	M	18/06/1964	53	69	1,74	Oui	Non		
8	F	12/09/1948	68	1,53	41	Non	Oui	Dyslipidémie	Souffle systolique
9	F	05/12/1942	74	1,57	62	Non	Oui	Dyslipidémie	Phlébite
10	M	26/09/1951	65	1,82	84	Oui	Non		
11	M	19/06/1940	77	95	1,8	Non	Non		
12	M	29/04/1964	53	1,76	74	Non	Non		
13	F	06/02/1942	75	1,6	66	Oui	Non		
14	M	08/07/1968	49	1,84	80	Non	Oui	Arythmies	
15	M	30/07/1947	70	1,68	62	Non	Oui	Embolie pulmonaire	
16	M	16/10/1965	51	87	1,77	Non	Oui	Dyslipidémie	
17	F	22/12/1945	71	86	1,7	Oui	Oui	Angor	
18	F	31/12/1951	65	69	1,58	Non	Oui	Dyslipidémie	
19	F	02/09/1964	52	1,7	63	Non	Non		
20	M	12/10/1932	84	1,81	98	Non	Non		
21	M	04/05/1938	79	1,68	58	Oui	Non		
22	F	16/07/1955	62	1,55	60	Oui	Oui	Dyslipidémie	
23	M	11/05/1945	72	1,78	77	Non	Non		
24	M	03/05/1965	52	1,62	62	Non	Oui	Dyslipidémie	
25	F	10/12/1947	69	1,61	53	Non	Non		
26	F	03/12/1950	66	1,63	75	Non	Non		
27	M	01/08/1948	68	1,79	95	Non	Non		
28	M	29/06/1954	63	63	1,6	Oui	Non		
29	M	31/05/1926	91	1,8	98	Oui	Non		

BY-NC-ND

Numéro	Antécédents divers	Type d'antécédents divers	Type d'antécédents divers	Date de diagnostic	Type de cancer	Comorbidités	Type de comorbidités	Type de comorbidités
1	Oui	Néphrectomie		2010	Rein	Non		
2	Oui	Néphrectomie	Migraine	01/12/2009	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	Métastases osseuses
3	Oui	Néphrectomie		18/02/2016	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	Métastases ganglionaires
4	Oui	Néphrectomie		29/08/2016	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	
5	Non			16/12/2013	Sarcome	Non		
6	Oui	Néphrectomie		01/02/2016	Rein	Oui	Métastases osseuses	Métastases ganglionaires
7	Non			01/07/2016	Rein	Non		
8	Oui	Néphrectomie		01/04/2015	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	Métastases cérébrales
9	Non			01/11/2013	Sarcome	Oui	Métastases pulmonaires	Métastases osseuses
10	Non			01/08/2014	Sarcome	Oui	Métastases pulmonaires	
11	Oui	Adénocarcinome prostatique		01/02/2015	Sarcome	Non		
12	Non			07/11/2014	Sarcome	Non		
13	Oui	Tuberculose		06/11/2014	Sarcome	Non		
14	Oui	Néphrectomie		23/07/2012	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	Métastases cérébrales
15	Oui	Néphrectomie		17/02/2012	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	Métastases cérébrales
16	Non			01/08/2016	Sarcome	Oui	Métastases pulmonaires	Métastases osseuses
17	Oui	Néphrectomie	Diabète		Rein	Oui	Métastases pulmonaires	Métastases osseuses
18	Non			04/02/2016	Sarcome	Oui	Carcinome péritonéale	
19	Oui	Tuberculose		01/07/2015	Sarcome	Oui	Métastases pulmonaires	Métastases osseuses
20	Oui	Néphrectomie			Rein	Non		
21	Oui	Néphrectomie		20/07/2016	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	
22	Oui	Néphrectomie	Disthyroïdie	2010	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	
23	Non			01/09/2014	Sarcome	Oui	Métastases pulmonaires	
24	Oui	Néphrectomie		07/03/2012	Rein	Oui	Métastases Surrénaliennes	
25	Oui	Disthyroïdie		01/02/2016	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	
26	Non			01/07/2015	Sarcome	Oui	Métastases pulmonaires	
27	Non			01/08/2013	Sarcome	Oui	Métastases osseuses	
28	Oui	Migraine		01/09/2009	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	
29	Oui	Néphrectomie		19/03/2014	Rein	Oui	Métastases pulmonaires	

BY-NC-ND

Numéro	Type de comorbidités	Médicaments concomitants	Corticoïdes?	Déjà traité par SUTENT?	Date de début SUTENT	Date de fin SUTENT	Décès?	Date de décès
1		Oui	Non	Oui			Non	
2		Oui	Oui	Oui	01/06/2010	01/03/2011	Oui	26/07/2016
3		Oui	Non	Non			Non	
4		Oui	Non	Non			Non	
5		Oui	Non	Non			Oui	01/04/2016
6		Oui	Non	Non			Oui	08/02/2017
7		Oui	Non	Non			Non	
8		Oui	Oui	Non			Oui	02/12/2015
9		Oui	Non	Non			Oui	17/02/2017
10		Oui	Non	Non			Non	
11		Oui	Non	Non			Oui	
12		Oui	Oui	Non			Oui	09/09/2016
13		Oui	Non	Non			Non	
14		Oui	Non	Oui	13/09/2012	11/08/2014	Oui	05/12/2016
15	Métastases hépatiques	Oui	Oui	Oui	26/12/2012	05/12/2013	Non	
16		Oui	Oui	Non			Oui	24/09/2017
17		Oui	Oui	Oui	12/12/2011	02/08/2012	Non	
18		Oui	Non	Non			Oui	07/05/2017
19		Oui	Non	Non			Oui	24/05/2016
20		Oui	Non	Non			Oui	29/04/2017
21		Oui	Non	Non			Non	
22		Oui	Non	Non			Non	
23		Non	Non	Non			Non	
24		Oui	Non	Oui	06/08/2012	06/02/2013	Non	
25		Oui	Non	Non			Non	
26		Oui	Non	Non			Oui	13/05/2017
27		Oui	Oui	Non			Non	
28		Oui	Non	Oui	18/04/2013	18/03/2015	Non	
29		Oui	Non	Non			Oui	15/03/2017

BY-NC-ND

Annexe 8. Tableaux des résultats de l'enquête, historique des événements cardiovasculaires

Numéro patient	Début traitement Pazopanib	Fin traitement Pazopanib	Durée traitement	Délai apparition	Motif d'arret	Date événement HTA
1	25/01/2016	03/10/2016	252	14	Radiothérapie	08/02/2016
2	07/05/2016	06/07/2016	60	45	Pneumothorax	21/06/2016
3	06/06/2016	En cours	55	17	En cours	23/06/2016
4	03/10/2016	26/10/2016	23	8	Radiothérapie	11/10/2016
5	28/09/2015	16/03/2016	170		Détresse respiratoire	
6	16/06/2015	13/11/2016	150		Choc-septique	
7	15/12/2016	22/06/2017	189		0	
8	15/09/2015	21/09/2015	6		0	
9	19/11/2015	08/09/2016	294		Asthénie	
10	30/06/2015	21/06/2016	357		Pneumothorax	
11	20/06/2016	16/08/2016	57		Progression de la maladie	
12	27/01/2016	16/08/2016	202		Progression de la maladie	
13	15/05/2017	23/06/2017	39	1	Mauvaise tolérance	16/05/2017
14	20/06/2016	07/09/2016	79		Progression de la maladie	
15	06/06/2016	30/08/2016	85	12	Progression de la maladie	18/06/2016
16	03/05/2017	17/05/2017	14		Progression de la maladie	Ne controlais pas sa TA
17	03/12/2015	18/02/2016	77	70	Hypertension artérielle et AVC	11/02/2016
18	17/05/2016	05/09/2016	111		Progression de la maladie	
19	23/03/2016	17/05/2016	55		Décès	
20	05/09/2016	01/12/2016	87		Cyolyse hépatique	
21	17/04/2017	12/07/2017	86	29	Progression de la maladie	16/05/2017
22	14/03/2017	24/04/2017	41	6	Altération de l'état général	20/03/2017
23	09/02/2016	17/02/2016	8	7	Hypertension artérielle	16/02/2017
24	29/12/2014	01/04/2017	93	49	En cours	16/02/2015
25	07/12/2016	28/04/2017	142	89	Toxicité cardiaque (arythmies)	06/03/2017
26	06/07/2016	04/10/2016	90		Progression de la maladie	
27	04/01/2016	05/07/2016	183		Progression de la maladie	
28	19/02/2015	02/12/2015	286	26	0	17/03/2015
29	04/07/2016	24/02/2017	235	77	Altération de l'état général	19/09/2016

BY-NC-ND

Numéro patient	Grade HTA	Conséquences HTA	Type de traitements utilisé	Autres toxicité cardiaque	Date événement	Date événements HTA	Grade HTA
1	Grade 1	Augmentation posologie	Lercan 20mg	Non		16/02/2016	Grade 1
2	0	Augmentation posologie	Ramipril 5 mg Matin et soir	Hemoptysie	21/07/2016		
3	Grade 2	Augmentation posologie	tareg 160				
4	Grade 3	Augmentation posologie	Lercanidipine 10 - 0 - 15			15/10/2016	Grade 2
5				Insuffisance cardiaque	31/12/2015		
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13	Grade 1	Ajout d'un médicament	triatec 2,5 mg matin (31/05/2017)	Non		07/06/2017	Grade 2
14							
15	Grade 1	Ajout d'un médicament	Tareg 40	Phlébite	18/08/2016		
16							
17	Grade 3	Arret Votrient		AVC	11/02/2016		
18							
19							
20							
21	Grade 1	Modification posologique	Lercan 10mg matin et soir au lieu de Lercan 20 matin	Non			
22	Grade 2	Arret Votrient	Reprise du TTT le 29/03/2017	Non		18/05/2017	Grade 2
23	0	Arret Votrient					
24	Grade 2	Ajout d'un médicament	Eupressyl - Loxen	Non		25/02/2016	Grade 2
25	0	Arret Votrient		Arythmies	06/03/2016		
26							
27							
28	Grade 1	Ajout d'un médicament	Triatec 5	Non		15/04/201	Grade 1
29	Grade 1	Ajout d'un médicament	Valsartan 160mg	Non		04/10/2017	Grade 2

BY-NC-ND

Numéro patient	Conséquences HTA	Type de traitements utilisé	Autres toxicité cardiaque	Date événement	Date événement HTA	Grade HTA	Conséquences HTA
1	Ajout d'un médicament	Allpress	non				
2							
3							
4	Aucune				17/10/2016	Grade 3	Arret Votrient
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13	Non augmentation du Votrient		Non		21/06/2017	Grade 3	Arret Votrient / Augmentation posologie
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22	Augmentation posologie	Amlor 10 mg	Non				
23							
24	Aucune						
25							
26							
27							
28	Arret Votrient		Non		20/05/2015	Grade 1	Arret Loxen / Augmentation posologie
29	Aucune		Non		23/10/2017	Grade 2	Aucune

BY-NC-ND

Numéro patient	Type de traitements utilisé	Autres toxicité cardiaque	Date événement	Date événement HTA	Grade HTA	Conséquences HTA	Type de traitements utilisé	Autres toxicité cardiaque
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13	Tareg 160+bisoprolol 1,25	Suspicion Infarctus	23/06/2017					
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28	Cotareg 160/12,5	Non						
29		Non		22/11/2016	Grade 2	Aucune		Non

BY-NC-ND

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

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

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

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

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

BY-NC-ND

Rôle du Pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'hypertension artérielle induite par le pazopanib

Le pazopanib, commercialisé en France sous le nom VOTRIENT®, est un inhibiteur de la tyrosine-kinase utilisé dans le traitement du cancer du rein et du sarcome des tissus mous. Son mécanisme d'action est centré sur l'angiogenèse. Le blocage des récepteurs VEGFR inhibe ce processus afin de stopper la croissance et la prolifération tumorales. Cette molécule possède une toxicité cardiovasculaire importante, essentiellement à l'origine d'une hypertension artérielle. Cet effet indésirable peut entraver le bon déroulement du traitement et conduire à son arrêt. Afin d'améliorer l'observance et le suivi du traitement, la dispensation du pazopanib est assurée par le pharmacien d'officine du patient en collaboration avec le Centre des Thérapies Orales lui-même en lien avec le service d'Oncologie médicale.

Mots-clés : pazopanib, VOTRIENT®, inhibiteur tyrosine-kinase, cancers, angiogenèse, récepteur VEGFR, toxicité cardiovasculaire, hypertension artérielle, pharmacien d'officine, centre des thérapies orales.

Role of the pharmacist in the management of hypertension induced by pazopanib

Pazopanib, marketed in France under the name VOTRIENT®, is a tyrosine kinase inhibitor used in the treatment of kidney cancer and soft tissue sarcoma. Its action mechanism is focused on angiogenesis. Blocking VEGFR receptors inhibits this process in order to stop tumour growth and proliferation. This molecule has a significant cardiovascular toxicity, essentially causing hypertension. This adverse effect can hinder the progress of treatment and lead to its cessation. In order to improve compliance and monitoring, pazopanib is dispensed by the pharmacist in collaboration with the Oral Therapies Center which is connected to the Oncology Department.

Keywords : pazopanib, VOTRIENT®, tyrosine kinase inhibitors, cancers, VEGFR receptor, angiogenesis, arterial hypertension, cardiovascular toxicity, pharmacist, oral therapies center.