

Table des matières

TABLE DES FIGURES.....	1
TABLE DES TABLEAUX.....	2
TABLE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	8
I. LA CHRONOBIOLOGIE.....	9
1. LES RYTHMES BIOLOGIQUES	9
1.1. <i>Les caractéristiques d'un rythme biologique.....</i>	9
1.2. <i>Mécanismes de contrôle des rythmes biologiques.....</i>	11
1.3. <i>Les rythmes marqueurs</i>	12
1.4. <i>La chronopathologie.....</i>	12
2. LA CHRONOPHARMACOLOGIE	13
2.1. <i>Pharmacocinétique et pharmacodynamie</i>	13
2.1.1. Chronocinétique	13
2.1.2. Chronesthésie	15
2.1.3. Chronergie	15
2.2. <i>Thérapeutique et toxicologie.....</i>	16
2.2.1. Chronotoxicité et chronotolérance.....	16
2.2.2. Chronoefficacité	18
2.2.3. Chronothérapeutique	18
3. OBJECTIFS ET METHODOLOGIE DE LA THESE	18
3.1. <i>Niveau de preuves</i>	19
3.2. <i>Recherches bibliographique et synthèse des résultats.....</i>	19
II. DE LA CELLULE AU CANCER.....	20
1. LA CELLULE NORMALE	20
1.1. <i>Le cycle cellulaire.....</i>	20
1.1.1. Phase Gap 1 (G1)	21
1.1.2. Transition de la phase G1 à la phase S.....	21
1.1.3. Phase S.....	21
1.1.4. Phase G2	23
1.1.5. Phase M ou Mitose	23
1.1.6. Phase G0	24
1.2. <i>La régulation du cycle cellulaire</i>	25
1.2.1. Les kinases dépendantes des phosphatidyl-inositols.....	25

1.2.2.	La protéine p53.....	25
1.2.3.	Les inhibiteurs KIP/CIP(CDK inhibitor protein).....	26
1.2.4.	Les inhibitor for CDK4 (INK4)	26
1.3.	<i>Le processus d'apoptose</i>	26
2.	LA CELLULE CANCEREUSE	27
2.1.	<i>Le processus cancéreux</i>	27
2.1.1.	Oncogènes et proto-oncogènes.....	27
2.1.2.	Gènes suppresseur de tumeur.....	28
2.1.3.	Angiogenèse	28
2.1.4.	Invasion et métastases	29
2.1.5.	Propriétés des cellules cancéreuses	29
2.2.	<i>Données de chronopathologie et de chronobiologie du cancer</i>	30
2.2.1.	Travail posté et cancer.....	30
2.3.	<i>Intérêt de la connaissance du cycle cellulaire et du fonctionnement de la cellule cancéreuse en thérapeutique</i>	31
III. MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DISPONIBLES A L'OFFICINE		32
1.	LES ANTINEOPLASIQUES.....	32
1.1.	<i>Les agents alkylants</i>	32
1.1.1.	Moutarde à l'azote	33
a)	Cyclophosphamide (Endoxan®)	33
b)	Chlorambucil (Chloraminophène®).....	34
c)	Melphalan (Alkeran®)	35
d)	Chlorméthine (Caryolysine®)	36
e)	Ifosfamide (Haloxan®, Ifosfamide EG®) et bendamustine (Levact®).....	37
1.1.2.	Autres agents alkylants disponibles en officine	38
a)	Busulfan (Myleran®)	38
b)	Fotémustine (Muphoran®)	39
c)	Pipobroman, Vercyte®	40
1.2.	<i>Les antimétabolites</i>	41
1.2.1.	Antifolates	41
a)	Méthotrexate.....	41
1.2.2.	Analogues de la purine	43
a)	Mercaptopurine (Purinethol®).....	43
b)	Cladribine (Litak®).....	45
c)	Fludarabine (Fludara®).....	45
1.2.3.	Analogues de la pyrimidine	46
a)	Cytarabine (Aracytine®, Cytarabine EG®)	46
b)	Fluorouracile, la molécule exemple en chronothérapeutique.....	48
c)	Capécitabine (Xéroda®).....	52
1.3.	<i>Les alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle</i>	54

1.3.1.	Les poisons du fuseau	54
a)	Vinblastine (Velbe®).....	55
b)	Vincristine (Oncovin®)	56
c)	Vinorelbine (Navelbine®).....	57
1.3.2.	Dérivés de podophyllotoxine	58
a)	Etoposide (Celltop®)	59
1.4.	<i>Les antibiotiques cytotoxiques et apparentés</i>	61
1.4.1.	Anthracyclines et apparentées	61
a)	Idarubicine (Zavedos®)	62
1.4.2.	Autres antibiotiques cytotoxiques	64
a)	Bléomycine (Bléomycine Bellon®)	64
b)	Mitomycine (Amétycine®)	65
1.5.	<i>Autres antinéoplasiques</i>	66
1.5.1.	Les sensibilisants utilisés en thérapie photodynamique et radiothérapeutique	67
a)	Méthyle aminolévulinate (Metvixia®).....	67
b)	Acide lévulinique (Effala®)	67
1.5.2.	Les inhibiteurs des protéines kinases	67
1.5.3.	Autres antinéoplasiques	72
a)	Procarbazine (Natulan®)	72
b)	L-asparaginase (Kidrolase®)	73
c)	Altrétamine (Hexastat®)	73
d)	Estramustine (Estracyt®).....	74
e)	Topotécan (Hycamtin®)	75
f)	Bexarotène (Targretin®)	76
g)	Anagrélide (Xagrid®)	76
2.	LES THERAPEUTIQUES ENDOCRINES.....	78
2.1.	<i>Hormones et apparentées</i>	78
2.1.1.	Progestatifs	78
a)	Mégestrol (Mégace®)	78
b)	Médroxyprogestérone (Dépo-prodasone®).....	79
2.1.2.	Analogues d'hormones entraînant la libération de gonadotrophines.....	79
2.2.	<i>Antihormones et apparentés</i>	80
2.2.1.	Antioestrogènes	80
a)	SERM : tamoxifène (Nolvadex®), torémifène (Farestron®).....	81
b)	Fulvestrant (Falsodex®).....	81
2.2.2.	Anti-androgènes	82
2.2.3.	Inhibiteurs d'aromatase.....	83
2.2.4.	Autres inhibiteurs hormonaux et apparentés.....	84
a)	Dégarélix (Firmagon®)	84
b)	Abiratérone (Zytiga®).....	85
	DISCUSSION	86

CONCLUSION..... 92
BIBLIOGRAPHIE 93

Table des figures

Figure 1 : Caractérisation d'un rythme biologique (8)	11
Figure 2 : Concept de la chronopharmacologie d'après Reinberg (2)	16
Figure 3 : Chronotolérance des rats ou souris vis-à-vis d'agents anticancéreux, d'après Mormont et Lévi. Le moment de moindre toxicité est indiqué selon la période de repos et d'activité de l'animal (18).....	17

Table des tableaux

Tableau 1: Description de la mitose	24
Tableau 2 : Recommandation proposée d'administration de cyclophosphamide	34
Tableau 3 : Recommandation proposée d'administration du chlorambucil	35
Tableau 4 : Recommandation proposée d'administration de melphalan	36
Tableau 5 : Recommandation proposée d'administration de chlorméthine.....	37
Tableau 6 : Indications et posologies du Myleran® (busulfan)	38
Tableau 7 : Recommandation proposée d'administration de busulfan	39
Tableau 8: Recommandation proposée d'administration de fotémustine	40
Tableau 9 : Recommandation d'administration de prise de pipobroman.....	40
Tableau 10: Recommandation proposée d'administration de méthotrexate	43
Tableau 11 : Recommandation proposée d'administration de mercaptopurine	45
Tableau 12 : Recommandation proposée d'administration de cladribine	45
Tableau 13 : Recommandation proposée d'administration de Fludarabine	46
Tableau 14 : Recommandation proposée d'administration de la cytarabine	48
Tableau 15 : Recommandation proposée d'administration du 5FU	52
Tableau 16 : Recommandation proposée d'administration de la capécitabine	54
Tableau 17: Recommandation proposée d'administration de Vinblastine	56
Tableau 18: Recommandation proposée d'administration de vincristine.....	57

Tableau 19: Recommandation proposée d'administration de la vinorelbine	58
Tableau 20 : Recommandation proposée d'administration d'étoposide	61
Tableau 21 : Recommandation proposée d'administration d'idarubicine	63
Tableau 22: Recommandation proposée d'administration de bléomycine.....	65
Tableau 23 : Recommandation proposée d'administration de la mitomycine	66
Tableau 24: Les inhibiteurs des protéines kinases, généralités et particularités	69
Tableau 25 : Recommandation proposée d'administration de la procarbazine	73
Tableau 26 : Recommandation proposée d'administration de la L-asparaginase.....	73
Tableau 27 : Recommandation proposée d'administration de l'altrétamine	74
Tableau 28: Recommandation proposée d'administration de l'estramustine	75
Tableau 29 : Recommandation proposée d'administration de topotécan.....	76
Tableau 30 : Recommandation proposée d'administration de bexarotène.....	76
Tableau 31: Recommandation proposée d'administration de l'anagrélide	77
Tableau 32: Recommandation proposée d'administration de mégestrol.....	79
Tableau 33 : Recommandation proposée d'administration de médroxyprogestérone	79
Tableau 34 : Recommandation proposée d'administration des analogues de GnRH	80
Tableau 35: Recommandation proposée d'administrations de tamoxifène et de torémifène	81
Tableau 36: Recommandation proposée d'administration de fulvestrant.....	82
Tableau 37: Recommandation proposée d'administration des antiandrogènes	83
Tableau 38 : Recommandation proposée d'administration des inhibiteurs d'aromatase	84
Tableau 39: Recommandation proposée d'administration de dégarélix	84

Tableau 40 : Recommandation proposée d'administration d'abiratérone 85

Table des abréviations

A : Adénosine

ACTH : *Adrenocorticotropic hormone*

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

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARA-C : Cytarabine ou cytosine arabinoside

ARA-U : Arabinofuranosyl-uracile

ARN : Acide Ribonucléique

ATM : *Ataxia-Telangiectasia Mutated*

ATC : Anatomique thérapeutique et chimique

ATP : Adénosine triphosphate

ATR : *ATM - and Rad3 related*

AUC : *Area under the curve*

Cdks : *Cyclin-dependent kinases*

Cmax : Concentration maximale

C : Cytosine

CIP : *CDK inhibitor protein*

dNTP : Désoxynucléosides 5'triphosphate

DPD: Dihydropyrimidine déshydrogénase

FGF : *Fibroblast growth factor*

G : Guanine

GnRH : *Gonadotropin releasing hormone*

G0, G1, G2 : Gap 0, Gap 1, Gap 2

HALO : *Hours after light onset*

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HPST : Loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires

IM : Intramusculaire

INK4 : *Inhibitor for CDK4*

IV : Intraveineuse

M : Mitose

MPF : *Maturation promoting factor*

NSC : Noyaux suprachiasmatiques

OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique

OMS : Organisation mondiale de la santé

Rb : *Retinoblastoma*

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

S : Synthèse

SC : Sous-cutané

SERM : *Selective estrogen receptor modulator*

τ : Période

T : Thymine

TGF- β : *Transforming growth factor beta*

Tmax : Temps nécessaire pour atteindre la Cmax

TS : Thymidylate synthétase

t_{1/2} : Demi-vie d'élimination

U : Uracile

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

5-FU : 5 Fluoro-uracile

5'-DFCR : 5'-Désoxy-5-fluorocytidine

5-DFUR : 5'-Désoxy-5-fluoro-uridine

6-MP : 6-Mercaptopurine

6-TGN : 6-thioguanine

Introduction

Le cancer est actuellement la première cause de mortalité en France avec 148 000 décès par an. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués, en France en 2012, était de 355 000 dont 150 000 femmes et 200 000 hommes. En environ 30 ans (entre 1980 et 2012), l'incidence des cancers a ainsi doublé (augmentation de 109%) (1). Devant l'importance de la maladie, les traitements se sont développés, notamment les chimiothérapies *per os*, et quittent progressivement la pharmacie hospitalière pour l'officine.

Le pharmacien d'officine face à de telles thérapeutiques se doit de soutenir et d'informer au mieux le patient sur ces traitements en termes d'effets indésirables, interactions médicamenteuse, modalités de prise... C'est en particulier sur la question du moment de prise que ce travail s'est porté.

En effet, le but de cette thèse est de répondre au mieux à cette question d'après les études de chronobiologie disponibles actuellement. La chronobiologie est une science récente (1950) s'intéressant aux rythmes du vivant et à leur altération. Une sous branche de cette discipline est constituée par la chronothérapie qui a pour but d'optimiser le moment d'administration des médicaments au cours de la journée pour augmenter l'efficacité et/ou diminuer les effets indésirables. La finalité est donc d'avoir pour chaque molécule anticancéreuse disponible en officine une proposition du moment idéal de prise du traitement.

I. La chronobiologie

L'environnement dans lequel nous vivons présente de multiples rythmicités : alternance nuit/jour ou froid/chaud au cours d'une journée, la chute des feuilles en automne ou la floraison des végétaux au printemps à l'échelle d'une année... C'est à partir de constatations élémentaires comme celles-ci que la chronobiologie est née. Cette discipline scientifique récente n'est apparue que dans les années 1950 bien que des notions de rythmes biologiques aient déjà été mises en évidence dès l'antiquité. La chronobiologie est l'étude de l'organisation dans le temps des êtres vivants, de leurs altérations et des mécanismes qui les contrôlent (2) (3). La chronobiologie s'intéresse donc aux rythmes du vivant en général. Pour notre part, nous nous intéresserons à la partie médicale de la chronobiologie, à savoir l'organisation temporelle de l'Homme au niveau physiologique, pathologique mais également en termes de prise médicamenteuse.

1. Les rythmes biologiques

Le corps humain dispose d'une homéostasie de son milieu intérieur, cependant il existe des variations prédictibles et reproductibles de paramètres biochimiques et physiologiques présentes de façon cyclique. La sécrétion de cortisol est, par exemple, maximale aux alentours de 8 heures, celle des acides gastriques vers 22 heures. Au niveau physiologique, les menstruations représentent un cycle de 28 jours, le sommeil paradoxal un cycle compris entre 60 et 90 minutes (2) (4). Toutes ces variations cycliques de l'organisme sont appelées rythmes biologiques.

1.1. Les caractéristiques d'un rythme biologique

Les rythmes biologiques correspondent à des fluctuations temporelles d'allure sinusoïdale, et sont déterminés par 4 notions (2) (5) (6):

- La **période** (τ) est la durée correspondant à la répétition de 2 événements à l'identique, comme par exemple 2 pics. La période la plus fréquemment retrouvée

est de 24 heures (+/- 4 heures), c'est le cas par exemple pour la température corporelle, le cortisol plasmatique, la mélatonine mais aussi pour le taux de lymphocytes dans le sang. On parle alors d'un rythme circadien ($\tau = 24$ heures). Il existe d'autres cycles, ultradiens pour $\tau < 20$ heures et infradiens pour $\tau > 28$ heures. Parmi les rythmes infradiens, on retrouve des cycles sur de longues périodes : en terme de semaine, mois ou année. Les rejets de greffes surviennent essentiellement 7, 14, 21 ou 28 jours après l'intervention chirurgicale. Il s'agit donc d'un rythme septénaire ($\tau \approx 7$ jours) (2). Les rythmes circamensuels ($\tau \approx 1$ mois) correspondent par exemple aux menstruations. Enfin, les rythmes circannuels ($\tau \approx 1$ an) peuvent être illustrés par les exemples de la rhinite saisonnière ou de la dépression saisonnière (3).

- Le **pic** ou **acrophase**, il s'agit de la valeur maximale mesurée à un instant t . Dans le domaine circadien, l'emplacement du pic est exprimé en heure, par exemple le pic plasmatique du cortisol est à 8 heures. Au contraire, le creux (bathyphase ou nadir) est la valeur minimale retrouvée à un instant t . (3)
- L'**amplitude** est la moitié de la différence entre la valeur du pic et celle du creux (7).
- La **phase** d'un rythme est le moment de référence permettant de situer un rythme par rapport à un autre moment de référence – par exemple, une certaine heure d'un jour ou encore le pic d'une variable utilisée comme indice de référence (la température corporelle). Fréquemment, la phase d'un rythme est définie comme le moment d'apparition de la valeur maximale ou minimale de la variable qu'on étudie (3).

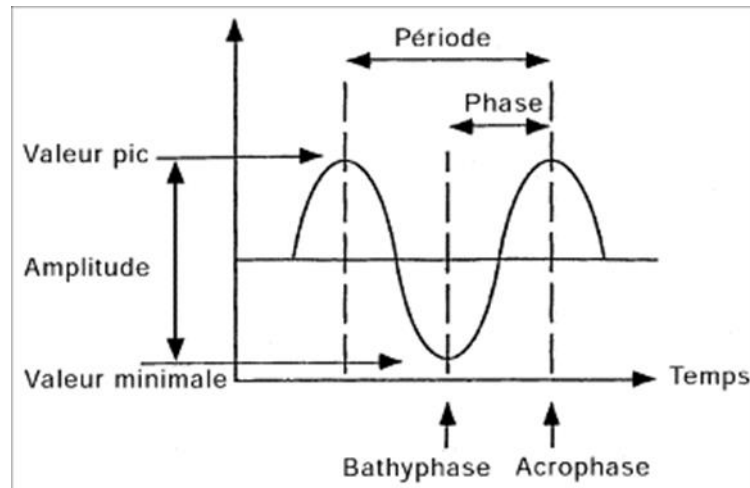


Figure 1 : Caractérisation d'un rythme biologique (8)

1.2. Mécanismes de contrôle des rythmes biologiques

Les rythmes circadiens sont sous le contrôle d'horloges biologiques. L'horloge centrale est située au niveau des noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus (2) (5). Il s'agit de l'oscillateur circadien principal. C'est en quelque sorte le métronome de l'organisme. Cependant la régulation est plus complexe. Ainsi dans les cellules, tissus et organes, les rythmes circadiens sont générés par des mécanismes moléculaires d'oscillateurs secondaires, eux-mêmes sous le contrôle des NSC. Parmi ces oscillateurs secondaires, on trouve les « gènes horloges » (gènes *Per*, *Tim* ou *Clock*). Ils induisent la synthèse de protéines responsables de boucles de régulation (5). Les oscillateurs sont influencés par l'environnement (3) (6).

Les horloges biologiques utilisent des synchroniseurs qui sont des éléments environnementaux leur permettant de se calibrer sur 24 heures. Ils ne créent pas un rythme mais ils le modulent selon les contraintes extérieures afin de permettre à l'individu de s'adapter au mieux à son environnement (5). Chez l'Homme, ce sont principalement les éléments socio-écologiques qui jouent le rôle de synchroniseur. Pour la partie sociale, on relèvera les horaires de travail et le cycle activité/repos et pour le critère écologique l'alternance lumière/obscurité (synchroniseur principal), bruit/silence, chaud/froid (2) (5) (7) (9).

1.3. Les rythmes marqueurs

Selon le mode de vie des sujets et leurs caractéristiques endogènes des variations interindividuelles des rythmes circadiens sont retrouvées. Pour les cliniciens, il paraît donc intéressant de connaître la synchronisation des patients. Pour cela, il est nécessaire d'étudier les rythmes marqueurs de son patient. Le premier à s'imposer est l'heure d'activité (diurne) et de repos (nocturne) du patient. Le patient n'a qu'à relever ses heures de lever et coucher. Il est alors possible d'estimer l'heure interne (ou phase) de l'horloge biologique du patient en mesurant un rythme circadien connu qui sera qualifié de marqueur. On peut, par exemple, utiliser le pic de la température corporelle comme marqueur de la synchronisation du patient. En effet, habituellement, le pic et le nadir de la température corporelle sont respectivement retrouvés 2 heures avant l'heure du lever et 2 heures avant celle du coucher. Cependant cette mesure peut s'avérer erronée par des facteurs extérieurs comme la prise d'alcool ou encore un état infectieux. Les rythmes marqueurs peuvent donc être à la fois une aide pour déterminer le rythme du sujet mais ils peuvent également être un marqueur de pathologie. En effet, certaines maladies peuvent modifier des rythmes biologiques, on parle dans ce cas de chronopathologie (2) (3).

1.4. La chronopathologie

La première définition de la chronopathologie date de 1967. La chronopathologie est définie comme une altération de certains rythmes biologiques durant un état pathologique. C'est le cas par exemple du cancer, la période d'entrée en mitose pour les cellules saines est de 24 heures alors que les cellules cancéreuses présentent une période ultradienne. La connaissance des données de chronopathologie présente un double intérêt, aux niveaux de la prévention et du traitement (2). C'est le cas par exemple de l'asthme à prédominance nocturne. Une étude de Dethlefsen et Reppes a été réalisée sur 1631 patients asthmatiques. Il en résulte qu'entre 10 heures et 19 heures les crises d'asthmes sont très rares. Elles débutent en général autours de 22 heures et leur acrophase se situe à 5 heures (3). Cet acrophase s'explique par la variation circadienne de plusieurs facteurs physiologiques, inflammatoires et immunologiques. La bronchoconstriction, les concentrations plasmatiques au niveau alvéolaire en éosinophiles et macrophages et l'hyperactivité bronchique à

l'histamine sont des paramètres retrouvés fortement augmentés, avec des acrophases aux alentours de 4 heures, en cas d'asthme nocturne (10) (11). D'après ces éléments, la thérapeutique mise en place devra réduire et contrôler ces exacerbations nocturnes (2). Par exemple, l'administration d'un bêta-2-mimétique inhalé d'action prolongée sera conseillée le soir (12).

2. La chronopharmacologie

La chronopharmacologie, est une spécialisation de la pharmacologie. Le terme chronopharmacologie est issu du grec *chronos* temps, *pharmakon* qui signifie à la fois remède et poison et de *logos* parole qui évoque la science (13). Il s'agit donc au sens le plus général de la science qui étudie les médicaments en fonction du moment de leur administration. L'organisme étant constitué d'un ensemble de rythmes biologiques, sa réponse à la prise de médicaments dépend de l'état dans lequel il se trouve au moment où il reçoit le médicament. En effet, l'existence de variations rythmiques de l'organisme conditionne la réponse aux médicaments : la chronopharmacologie étudie ces phénomènes en s'intéressant aux variations d'activité, de toxicité et de cinétique des médicaments (5). Cette discipline est constituée par plusieurs domaines d'application à savoir pharmacocinétique et pharmacodynamique, thérapeutique et toxicologique (13).

2.1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

La pharmacocinétique s'intéresse au devenir du médicament dans l'organisme tandis que la pharmacodynamie décrit l'effet du principe actif sur l'organisme. L'étude de ces domaines d'un point de vue chronopharmacologique a donné naissance à la chronocinétique, la chronesthésie et la chronergie.

2.1.1. Chronocinétique

La chronocinétique ou chronopharmacocinétique d'un médicament consiste en l'étude des variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament en fonction de son heure d'administration (2). L'intérêt est alors porté sur l'implication des rythmes biologiques du sujet intervenant dans le devenir du médicament du point de vue de son absorption, sa

distribution, sa métabolisation et enfin son élimination (13) (14). Parmi ces paramètres pharmacocinétiques sont définis :

- La concentration maximale (C_{max}) en principe actif ;
- Le temps nécessaire pour attendre la C_{max} après l'administration (T_{max});
- L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (*Area under the curve*, AUC) ;
- La distribution ;
- La liaison aux protéines plasmatiques ;
- La biodisponibilité par voie orale ;
- La métabolisation: activité enzymatique et débit sanguin ;
- La clairance ;
- La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) (2) (14) (12).

Ollagnier *et al.* ont publié une étude de chronocinétique dans laquelle 8 adultes sains recevaient des doses orales uniques de kétoprofène 100 mg à 7 heures, 13 heures, 19 heures ou 1 heure. Les individus étaient synchronisés avec une période d'activité de 6 heures à 22 heures et une période de repos nocturne. Ils recevaient le kétoprofène à un horaire différent toutes les deux semaines. Le kétoprofène avait été administré initialement à 7 heures. Deux semaines plus tard, l'administration était à 13 heures, quatre semaines après à 19 heures et 6 semaines après à 1 heure. Il en résulte une C_{max} plus grande pour une administration à 7 heures avec une $C_{max} = 13,5$ mg/L contre une C_{max} d'environ 7 mg/L lors d'une administration à 1 heure, 13 heures, 19 heures. L'AUC était également plus importante pour une administration à 7 heures alors que la $t_{1/2}$ était plus longue lorsque le kétoprofène était administré à 19 heures (2) (14) (15).

Un autre exemple d'une étude de chronocinétique concerne un anticancéreux, le 5-fluoro-uracile (5-FU). Dans celle-ci, Petit *et al.* ont montré qu'une administration à débit constant de 5-FU ne conduisait pas à une concentration plasmatique constante. Sept patients atteints d'un cancer de la vessie ont reçu pendant 6 jours une perfusion intraveineuse (IV) continue de 450 à 966 mg/m²/24 heures de 5-FU. Aux jours 2, 4 et 6, des échantillons de sang étaient prélevés toutes les 3 heures pendant 24 heures. Les taux

plasmatiques en 5-FU étaient plus élevés à 1 heure (584 ± 160 ng/L) et plus faible à 13 heures (254 ± 33 ng/L) alors que l'administration de 5-FU restait à débit constant (2) (14).

2.1.2. Chronesthésie

Elle correspond à l'étude de la variation des paramètres pharmacodynamiques d'un médicament sur son système cible (récepteurs, membranes cellulaires, tissus, organes) en fonction de son heure d'administration. Des études chronopharmacologiques ont montré d'importantes différences en terme de réponse biologique selon l'heure d'administration d'un médicament alors que la pharmacocinétique et la concentration du médicament étaient identiques. Les mécanismes de chronesthésie ne sont pas encore totalement élucidés (2) (6). Seraient impliquées des variations temporelles du nombre de récepteurs, de leur conformation, de la perméabilité membranaire ou encore de la mise en place de seconds messagers (12).

Un exemple simple de chronesthésie a été publié sur l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Une administration à débit constant, *via* une pompe programmable, d'HBPM a été réalisée chez six patients. Toutes les 4 heures pendant 48 heures des échantillons de sang étaient prélevés afin de mesurer le temps de céphaline activé, le temps de thrombine et de l'activité anti-Xa. Chez les six patients les marqueurs de la coagulation étaient caractérisés par des variations circadiennes : des valeurs maximales (anticoagulation plus marquée) la nuit et minimales le matin (16). Or l'héparine ne présente que de très faibles variations circadiennes au niveau de la pharmacocinétique ne pouvant justifier les variations de coagulation obtenue dans l'étude. Ainsi il ne reste plus que la susceptibilité du système cible pour expliquer l'origine de l'activité circadienne anticoagulante des HBPM (2)

2.1.3. Chronergie

La chronergie consiste en la synthèse des données chronocinétiques et de la chronesthésie du principe actif étudié. Elle s'intéresse à l'effet d'un médicament sur la totalité de l'organisme en fonction du moment d'administration que ce soit au niveau de l'efficacité (effets recherchés) ou de la toxicité (effets indésirables) (2).

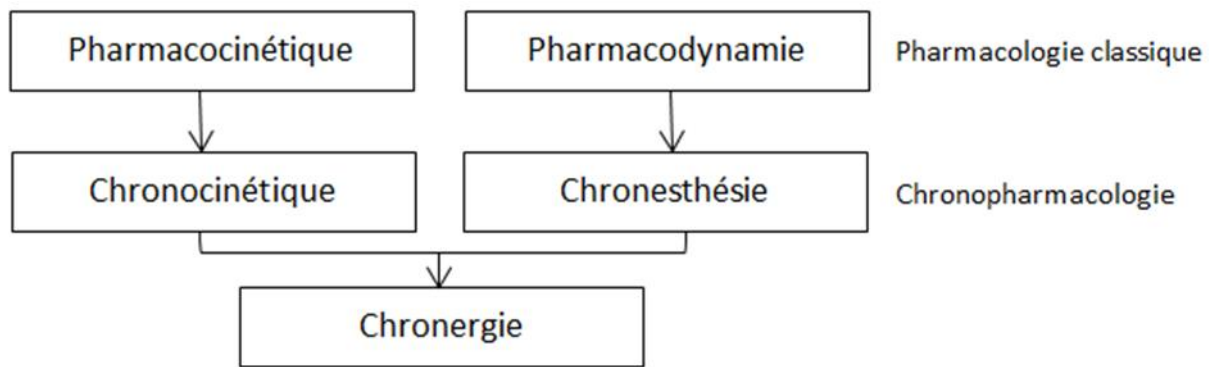


Figure 2 : Concept de la chronopharmacologie d'après Reinberg (2)

2.2. Thérapeutique et toxicologie

La prise d'un médicament n'est pas un acte anodin. Le principe actif agit sur l'organisme. Les effets obtenus sont recherchés pour certains et justifient la thérapeutique et/ou au contraire indésirables et apportent une certaine toxicité à l'organisme. La variation de ces effets désirés ou non au cours du temps sont étudiés par des disciplines telles que la chronotoxicité, la chronotolérance, la chronoefficacité et la chronothérapie.

2.2.1. Chronotoxicité et chronotolérance

Il existe un rythme circadien de la toxicité et de la tolérance de l'organisme vis-à-vis d'agents (physiques ou chimiques) comme par exemple les médicaments. La chronotoxicité étudie les variations périodiques d'effets toxiques ou non désirés d'un principe actif. La chronotolérance, à l'inverse, s'intéresse à la variation périodique de la résistance de l'organisme à l'apparition d'un effet toxique ou indésirable. D'ailleurs, l'acrophase de toxicité d'un agent vis-à-vis d'un sujet est espacée de 12 heures par rapport à l'acrophase de tolérance. Cette notion est d'autant plus importante en cancérologie. En effet, les médicaments anticancéreux sont cytotoxiques pour toutes cellules à renouvellement rapide, cancéreuses mais aussi saines comme celles de certains épithéliums. La chimiothérapie se doit donc d'être la moins toxique pour les cellules saines tout en assurant un maximum d'efficacité sur les cellules cancéreuses. En se basant sur la chronotolérance de l'organisme vis-à-vis d'un anticancéreux, il est alors possible d'administrer des doses plus élevées de principe actif augmentant l'efficacité du traitement sur les cellules malignes tout en limitant la toxicité sur les cellules saines (2).

Les études expérimentales de chronotoxicité ou chronotolérance sont d'abord réalisées sur le modèle animal, en particulier sur des rats ou souris. Or les rongeurs de laboratoire ne sont pas synchronisés de la même façon que l'Homme. En effet, leurs périodes d'activité et de repos sont inversées. La période d'activité est nocturne pour le rat et diurne pour l'Homme et, inversement pour la période de repos. Afin d'avoir des données reproductibles et pouvant être extrapolées chez l'Homme, les périodes de repos et d'activité de l'animal sont synchronisées à l'aide de cycle de 12 heures de lumières (correspondant à la période de repos) suivis de 12 heures d'obscurité (ou période d'activité). Les résultats obtenus sont exprimés en heure par rapport au début de la lumière - *Hours After Light Onset* - (HALO) pouvant alors être extrapolés chez l'Homme en heure avec un décalage d'environ 12 heures (5). Aujourd'hui, on dispose d'un profil de chronotolérance chez les rongeurs pour environ trente-cinq cytotoxiques (17).

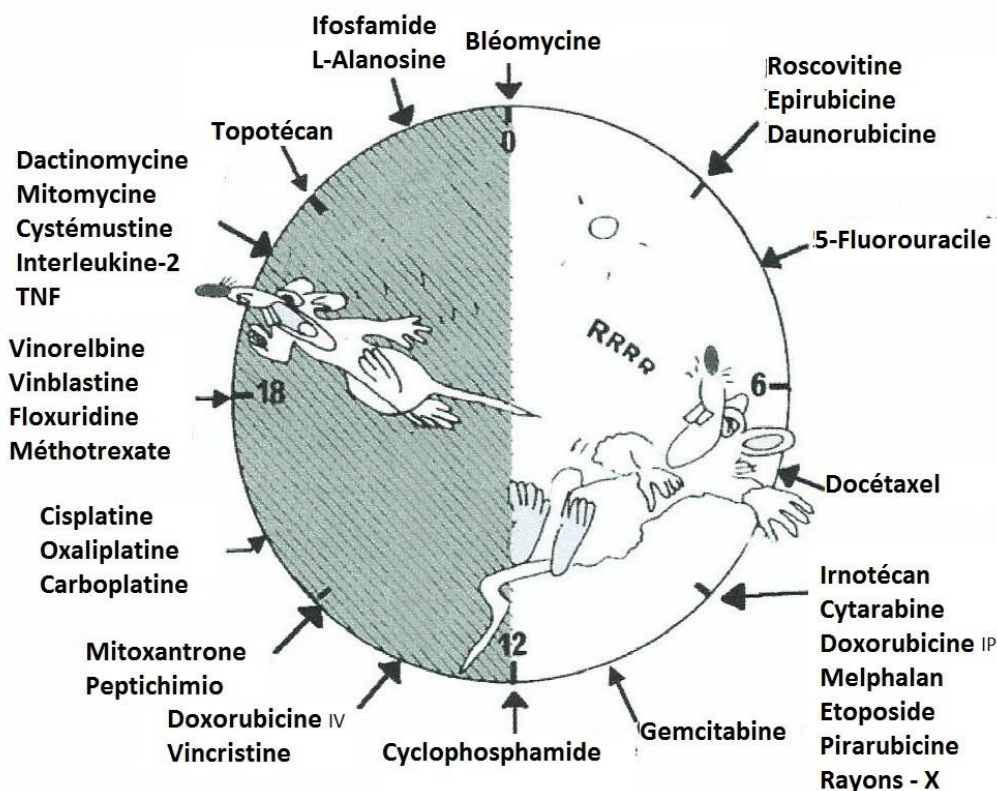


Figure 3 : Chronotolérance des rats ou souris vis-à-vis d'agents anticancéreux, d'après Mormont et Lévi. Le moment de moindre toxicité est indiqué selon la période de repos et d'activité de l'animal (18).

2.2.2. Chronoefficacité

La chronoefficacité consiste à optimiser le moment de prise du médicament afin d'obtenir le maximum d'effets désirés. Levi *et al.* ont mené des études de chronoefficacité sur des cytotoxiques administrés à des rongeurs. Il en résulte qu'une chimiothérapie administrée selon un schéma chronomodulé divisait au moins par deux la vitesse de croissance tumorale et/ou augmentait le taux de survie des rongeurs porteurs de tumeurs. Une trentaine de médicaments anticancéreux a fait l'objet de telles études. D'ailleurs le moment d'administration entraînant la meilleure tolérance coïncide en général avec celui de meilleure efficacité (17).

2.2.3. Chronothérapie

La chronothérapie est l'application chez l'Homme des résultats de chronopharmacologie dont le but est d'améliorer le rapport bénéfice/risque du médicament par optimisation du moment d'administration (5). La première mise en pratique de la chronothérapie consiste en l'administration matinale des corticoïdes par voie orale afin de reproduire l'acrophase physiologique du cortisol. Elle a été réalisée dès 1960 et est toujours d'actualité aujourd'hui (6). Dans le domaine de la cancérologie, l'utilisation de pompe programmable portable sert à optimiser l'heure d'administration des cytotoxiques injectables. Au moment où le tissu sain est le plus sensible, la dose quotidienne de chimiothérapie délivrée est quasi-nulle permettant une meilleure tolérance de l'organisme. C'est le cas notamment pour l'administration chronomodulée de cis-platine ou de 5-FU (5).

3. Objectifs et méthodologie de la thèse

Cet écrit a pour but de faire un point sur l'ensemble des données de chronopharmacologie publiées actuellement sur les anticancéreux disponibles à l'officine. Ces recherches vont permettre d'indiquer aux patients le meilleur moment d'administration de leurs médicaments et au pharmacien d'avoir une connaissance plus large de ces traitements dont les délivrances restent rares au quotidien mais qui risque néanmoins d'être de plus en plus fréquentes.

3.1. Niveau de preuves

Un niveau de preuves a été attribué à chaque molécule de façon la plus objective possible. Cette cotation reprend, avec des modifications mineures concernant le niveau de preuve B, celle de la thèse *Chronobiologie : mise en place d'une base de données sur l'optimisation de prise des médicaments* soutenue par Matthieu Boucherit (12).

A : Les informations bibliographiques collectées semblent tendre vers ce schéma d'administration. Les résultats indiqués peuvent être différents des recommandations validées et sont basés sur les études scientifiques les plus récentes et les plus significatives retrouvées.

B : Quelques publications semblent recommander ce schéma de prise, mais les résultats ne sont pas toujours statistiquement significatifs ou les études retrouvées n'ont été réalisées que sur des modèles animaux. De nouvelles études seront nécessaires pour confirmer le moment de prise proposé.

C : Des informations précises en chronobiologie et en chronothérapie n'ont pas été retrouvées ou sont trop insuffisantes pour en tirer des conclusions fiables. Le schéma d'administration proposé est alors issu du résumé des caractéristiques du produit (RCP), validé par les instances reconnues.

3.2. Recherches bibliographique et synthèse des résultats

Pour commencer, la liste de l'ensemble des spécialités disponibles en officine et utilisées dans le traitement des cancers a été dressée grâce à la classification anatomique thérapeutique et chimique (ATC) de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Il s'agit des classes ATC L 001 antinéoplasiques et L 002 thérapeutiques endocrines. Les recherches ont ensuite été effectuées d'après le RCP de chaque spécialité. Puis c'est à partir d'articles scientifiques issus de moteurs de recherche comme Pubmed ou Sciences direct que les données de chronopharmacologie sont pour la plupart extraites. L'heure optimale d'administration de la molécule selon son indication est résumée sous la forme de tableau avec un niveau de preuve attribué.

II. De la cellule au cancer

Le cancer est une maladie se caractérisant par un dysfonctionnement d'un groupe de cellules de l'organisme. Les cellules cancéreuses acquièrent la capacité à se multiplier de façon anarchique, à proliférer localement et, dans les tissus voisins formant une tumeur. Elles peuvent ensuite disséminer à distance pour donner des métastases. La cellule perd alors ses fonctions initiales (elle n'est que très peu différenciée) et en contrepartie, elle peut proliférer et, échappe au mécanisme de régulation de l'organisme. Ces nouvelles aptitudes sont liées à la présence de mutation dans le génome de ces cellules cancéreuses, elles sont dites transformées. Ces anomalies génomiques se transmettent de cellule mère en cellules filles lors du cycle cellulaire (19) (20) (21). Afin de comprendre ce dérèglement cellulaire responsable du cancer, c'est le fonctionnement cellulaire normal que nous aborderons en premier.

1. La cellule normale

La durée de vie et de la multiplication des cellules sont sous le contrôle de nombreux facteurs. Il y a tout d'abord, le cycle cellulaire qui permet l'obtention de 2 cellules filles à partir d'une cellule mère. Mais il y a aussi les processus de mort cellulaire avec l'apoptose. Ces deux entités, multiplication et mort cellulaire, sont étroitement contrôlées et sont normalement en équilibre.

1.1. Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire se divise en plusieurs étapes. Il comprend notamment une phase de développement du volume cellulaire (interphase) et une seconde de division (mitose). Elles sont toutes sous le contrôle d'un grand nombre de facteurs de signalisation en particulier les kinases cyclines-dépendantes (*Cyclin-dependent kinases*, Cdk). Ces dernières ne sont actives que sous forme de complexe : cycline (sous-unité régulatrice)/Cdk (sous-unité catalytique). Elles permettent le passage des différents points de contrôle et la progression dans le cycle

cellulaire (19). Dans une volonté de synthèse seules les voies de signalisations les plus importantes seront traitées.

1.1.1. Phase Gap 1 (G1)

La phase G1 est l'étape d'accroissement de la cellule et de préparation à la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN). C'est notamment la protéine retinoblastoma (Rb) en complexe avec le facteur de transcription E2F qui maintiennent le cycle cellulaire en G1. Durant la phase G1, il y a formation du complexe Cycline D/Cdk 4 et Cycline/Cdk 6 permettant l'activation des propriétés de phosphorylations des Cdks. Les Cdks activées vont alors pouvoir phosphoryler la protéine Rb entraînant la libération du facteur E2F. La protéine Rb est le produit d'un gène suppresseur de tumeur car liée au facteur E2F, elle rend ce dernier inactif. Seul, le facteur E2F est actif et peut réguler la transcription de gènes nécessaire au passage des cellules de la phase G1 à la phase de synthèse (S). Le point de restriction ou de non-retour est ainsi franchi, ce qui signifie, l'obligation pour la cellule de poursuivre le cycle cellulaire (20) (21) (22) (23).

1.1.2. Transition de la phase G1 à la phase S

Le complexe cycline E/Cdk 2 intervient dans la transition de la phase G1 à S. La protéine Rb est une nouvelle fois phosphorylée. Les différents intervenants pour la synthèse de l'ADN sont synthétisés (20). L'ADN hélicase est activé et permet le déroulement de la double hélice d'ADN. Elle rompt les liaisons hydrogènes entre les bases complémentaires au niveau de la fourche de réplication. Une ADN polymérase est ensuite recrutée (24).

1.1.3. Phase S

Il s'agit de la phase de réplication de l'ADN qui correspond à la synthèse d'un brin d'ADN complémentaire à celui du brin matrice.

Rappel structurel de l'ADN :

L'ADN se présente sous la forme d'une double hélice constituée de deux brins complémentaires enroulés autour d'un axe commun. Chaque brin est constitué d'une succession de nucléotides. Les nucléotides sont formés par une base azotée, un groupement

osidique et un à trois groupements phosphate. Il existe différentes bases azotées et donc différents nucléotides. Les bases puriques sont constituées par deux cycles aromatiques azotés, il s'agit de l'Adénine (A) et de la Guanine (G). Les bases pyrimidiques sont constituées, pour leur part, d'un seul cycle azoté avec la Cytosine (C), la Thymine (T) et l'Uracile (U). L'uracile n'est retrouvé que dans l'acide ribonucléique (ARN) et « remplace » alors la Thymine. La séquence de nucléotides est importante puisque c'est elle qui détermine l'information génétique renfermée par l'ADN (25).

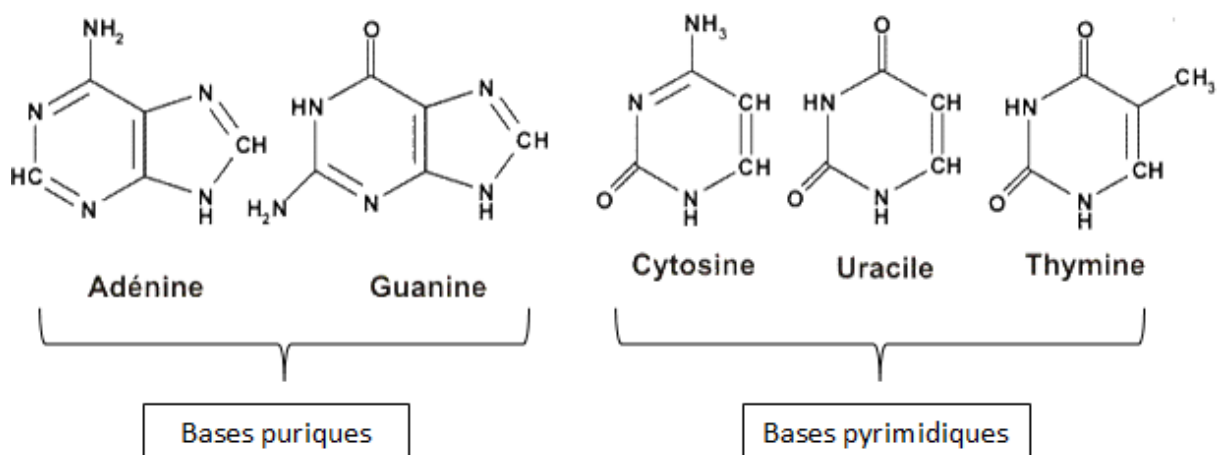


Figure 4 : Les bases puriques et pyrimidiques constituant les nucléotides

La synthèse débute par le déroulement des brins d'ADN via l'hélicase et les topoisomérases. Des amorces de brin complémentaire sont synthétisées par des ARN primases. L'ADN polymérase entre ensuite en action. Elle copie le brin d'ADN à partir d'amorces en assemblant successivement les précurseurs désoxynucléosides 5'triphosphate (dNTP : dATP, dGTP, dTTP, dCTP) formant une suite de fragments d'ADN appelés fragments d'Okazaki. Les fragments sont reliés par l'ADN ligase pour former le brin d'ADN répliqué (figure 5). En réalité de nombreuses protéines interviennent dans cette phase de réplication mais seules les plus importantes ont été citées (20) (21) (25) (26).

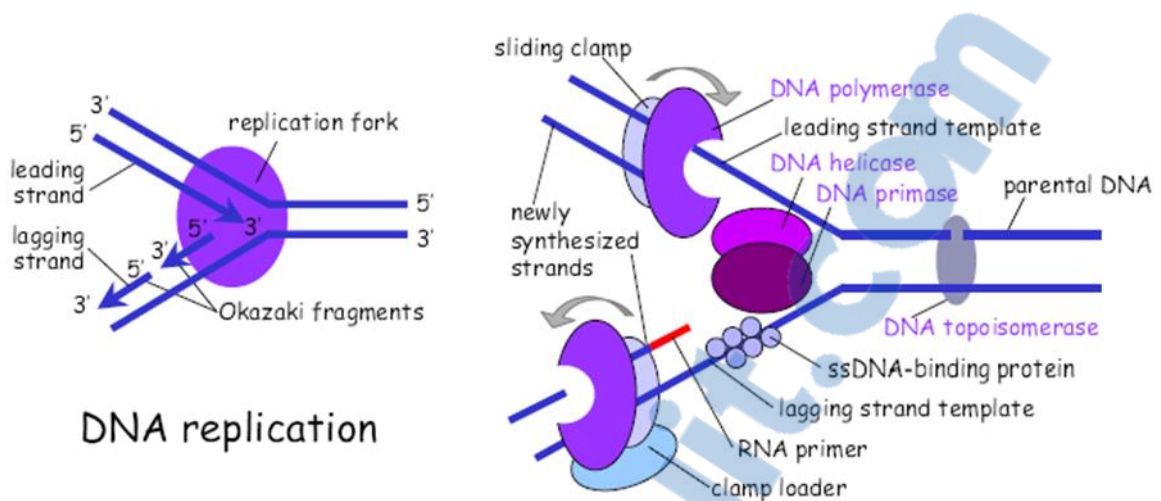


Figure 5 : La phase de synthèse de réplication de l'ADN d'après Meijer (23)

En plus de la réplication de l'ADN, les centrosomes sont dupliqués. Il s'agit d'une structure organisatrice des microtubules intervenant durant la mitose.

Cette étape, la phase S est sous le contrôle du complexe cycline A/Cdk2 qui provoque et entretient la réplication d'une part et inhibe les facteurs de transcription de la phase G1 d'autre part. A la fin de la synthèse la cycline B s'accumule (27).

1.1.4. Phase G2

La phase G2 est une phase de transition entre la synthèse d'ADN et la mitose. Elle est sous le contrôle de Cycline A/Cdk2 (28).

1.1.5. Phase M ou Mitose

L'entrée en mitose est générée par le complexe Cycline B/Cdk1 ou *maturation promoting factor* (MPF). Le but est d'aboutir à la division d'une cellule mère en deux cellules filles identiques. Elle se déroule en plusieurs étapes clés : la prophase, prométaphase, métaphase, anaphase, télophase et la cytotédièrese. Ces étapes sont détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Description de la mitose

Etapes	Description
Prophase	Condensation de la chromatine (ADN et protéines) en chromosomes. Chaque chromosome est constitué de 2 chromatides sœurs reliées par leur centre <i>via</i> le kinétochore.
Prométaphase	Rupture de l'enveloppe nucléaire. Mise en place du fuseau mitotique : un centrosome à chaque pôle et allongement des microtubules. Attachement des microtubules aux kinétochores
Métaphase	Alignement des chromosomes sur le fuseau à mi-distance de chaque pôle. Les chromosomes forment la plaque équatoriale. Existence d'un point de contrôle (<i>Mitotic checkpoint</i>), la cellule ne peut entrer en anaphase que si tous les chromosomes sont correctement alignés.
Anaphase	Séparation des chromatides sœurs Migration vers leur pôle respectif par le raccourcissement des microtubules.
Télophase	Décondensation des chromosomes. Mise en place d'une enveloppe nucléaire autour de chaque chromatide sœur séparée.
Cytodiérèse	Etape de séparation du cytoplasme, débute pendant l'anaphase. Formation d'un anneau contractile puis du sillon de clivage. Formation de 2 cellules filles identiques.

A la suite de la mitose, les cellules formées vont soit entrer en phase G1, soit sortir du cycle cellulaire en entrant en G0 (29) (30).

1.1.6. Phase G0

Les cellules en G0 ou autrement dites en quiescence ne sont pas engagées dans le cycle cellulaire. Elles peuvent néanmoins à nouveau être recrutées par l'intermédiaire de

facteurs de croissance, dans le cycle cellulaire. Cette étape est également sous surveillance car une croissance non contrôlée de cellules peut aboutir à un cancer (29) (30).

1.2. La régulation du cycle cellulaire

Les différents complexes cycline/cdk retrouvés lors du cycle cellulaire et permettant la succession de ses étapes ne sont pas les seuls mécanismes de régulation. En effet, il existe des systèmes de surveillance permettant l'arrêt du cycle en cas d'anomalie. Ils assurent donc le contrôle qualité du cycle cellulaire. La cellule doit alors soit réparer l'ADN endommagé soit débiter un programme de mort cellulaire (27) (31).

1.2.1. Les kinases dépendantes des phosphatidyl-inositols

Ce sont des kinases qui s'activent en présence de coupure de l'ADN. Les deux principales sont : la kinase *Ataxia-Telangiectasia Mutated* (ATM) et la kinase *ATM and Rad3 related* (ATR). Face à des coupures doubles-brins de l'ADN et aux radiations ionisantes, la kinase ATM est activée. La kinase ATR s'active surtout suite à des erreurs de réplication. Dans les deux cas, une cascade de messagers entraîne l'arrêt du cycle cellulaire en inhibant CDK2 (arrêt en G1/S) ou CDK1 (arrêt en G2/M). La kinase ATM peut en plus induire la protéine p53 (20) (30) (31).

1.2.2. La protéine p53

La protéine p53 est couramment appelée la gardienne du génome. En effet, p53 est le produit d'un gène suppresseur de tumeur. Elle est induite et stabilisée en réponse à de nombreux événements moléculaires comme par exemple en cas d'endommagement de l'ADN, choc thermique, hypoxie... L'induction de p53 entraîne la transcription d'un grand nombre de gènes conduisant soit un arrêt du cycle cellulaire soit au déclenchement de l'apoptose. Le choix dépend du nombre de lésions contenues dans l'ADN et de la quantité de p53 induite. Dans une cellule normale, p53 est liée au facteur MDM-2 bloquant son activité transcriptionnelle. En présence de lésions de l'ADN, p53 se retrouve stabilisée par inhibition de MDM-2 via l'activité kinase de l'ATM. Il y a donc une augmentation de l'activité transcriptionnelle de p53 conduisant, par l'intermédiaire de médiateurs, à l'arrêt du cycle cellulaire ou à l'apoptose de la cellule (20) (32).

1.2.3. Les inhibiteurs KIP/CIP(CDK inhibitor protein)

Ce sont des protéines qui ont pour vocation d'inhiber l'activité des CDK et donc d'entraîner l'arrêt du cycle cellulaire. Parmi elles, on retrouve les protéines p21 et p27.

L'expression de p21 est sous le contrôle de p53. Face à une lésion de l'ADN, p53 est transcrite ce qui va entraîner la synthèse de p21. Elle agit principalement en inhibant la progression du cycle en G1 (30).

1.2.4. Les inhibitor for CDK4 (INK4)

Contrairement à la p21 ou p27, les INK4 inhibent spécifiquement les CDK4 et CDK6. Les deux principales sont les protéines p15 et p16. Leur expression entraîne également un arrêt en G1 par non formation du complexe CDK4/cycline D. La protéine p15 est induite par le *transforming growth factor beta* (TGF- β) tandis que la p16 s'accumule à mesure que la cellule vieillie (30).

Des mécanismes de contrôle sophistiqués existent afin qu'une cellule mère donne deux cellules filles identiques. Dans le cas d'un cancer, la prolifération est incontrôlée ou les processus d'apoptose sont inefficaces.

1.3. Le processus d'apoptose

L'apoptose ou la mort cellulaire programmée est un processus normal se réalisant dans les différents tissus de l'organisme humain (33). L'apoptose permet d'éliminer de l'organisme les cellules non désirées ou présentant des anomalies et étant potentiellement dangereuses pour l'organisme (34). Elle joue en plus son rôle dans l'homéostasie tissulaire en contre balançant la prolifération cellulaire (35). L'apoptose est régulée par de nombreuses protéines. Il y a des agents régulant négativement l'apoptose comme les produits des gènes de la famille bcl-2 (34). Il y aussi de nombreux agents pro-apoptotiques. Les principaux sont la protéine p53, le TNF- α , des stimulateurs de la voie de signalisation *Fas* ou encore des cytotoxiques. Ils activent une série de protéines : les caspases. Ce sont les protéines effectrices de l'apoptose sous le contrôle de la mitochondrie (33). Une fois, le processus engagé la cellule est détruite en suivant les étapes décrites par Wyllie et Kerr :

condensation du cytoplasme et de la chromatine en périphérie du noyau et fragmentation du noyau. Les corps apoptotiques sont alors phagocytés (33) (35).

L'apoptose est un mécanisme clé en cancérologie à deux niveaux. Tout d'abord au niveau de la pathologie, une inactivation d'apoptose, par mutation par exemple de la protéine p53 ou d'une surexpression de bcl-2, est un mécanisme responsable de cancérisation. Puis au niveau de la thérapeutique, le but de la plupart des cytotoxiques est d'induire, par modification de la physiologie de la cellule, le programme de mort cellulaire au niveau de la tumeur (36). Ainsi, un défaut de processus d'apoptose entraîne aussi bien la formation de tumeurs et leurs disséminations sous forme de métastases que la résistance aux traitements anti-tumoraux (33).

2. La cellule cancéreuse

Le cancer est une pathologie de dérèglement cellulaire dans le temps. Chaque étape ou intervenant dans la transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse est une cible thérapeutique potentielle.

2.1. Le processus cancéreux

Le processus cancéreux se déclare suite à une altération de deux grandes familles de gènes : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Les cellules se transforment et deviennent des cellules cancéreuses. Elles vont s'organiser afin de détourner des vaisseaux et avoir tous les nutriments nécessaires à leur survie, c'est l'angiogenèse. Puis, elles s'étendent à d'autres territoires pour former des métastases (37).

2.1.1. Oncogènes et proto-oncogènes

Les proto-oncogènes sont des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Dans le cas de cancers, une mutation, une amplification génique ou une translocation chromosomique peut se produire aboutissant à une version modifiée du gène. On parle alors d'oncogène. Il suffit qu'un allèle soit muté pour activer un oncogène (caractère dominant). Une fois activés, les oncogènes sont capables d'induire positivement la croissance cellulaire et d'inhiber les mécanismes d'apoptose. Ils participent aussi aux mécanismes de croissance

et de dissémination de la tumeur par des processus tels que l'angiogenèse ou la formation de métastases. Ils sont ainsi responsables de la transformation de la cellule normale en cellule maligne. Les oncogènes sont regroupées en plusieurs familles selon le rôle des protéines induites:

- Facteurs de croissance ;
- Récepteurs à la surface de la membrane plasmique de la cellule (Dans le cancer du sein, le récepteur Erb-B est surexprimé dans 25 % des cas. Cette surexpression amplifie l'activité tyrosine kinase du récepteur.) ;
- Protéines des voies de signalisation (La protéine *RAS* est mutée dans 25% des tumeurs.) ;
- Facteurs de transcription ;
- Régulateurs du cycle cellulaire (20) (38) (39).

2.1.2. Gènes suppresseur de tumeur

Les cellules normales possèdent des protéines induites par les gènes suppresseurs de tumeur qui ont pour but d'empêcher la transformation maligne. Ils interviennent en régulant négativement le cycle cellulaire. Ils contrôlent également l'intégrité du génome. Leur inactivation conduit à la formation de tumeur. Cette inactivation se produit quand les deux allèles du gène sont mutés (caractère récessif, contrairement aux oncogènes). Le principal produit des gènes suppresseur de tumeur est la protéine p53, aussi appelée la gardienne du génome. Elle est non fonctionnelle dans 70% des tumeurs. La protéine Rb qui régule le cycle cellulaire au niveau G1 est également un produit des gènes suppresseurs de tumeur. Leurs mutations entraînent une perte de contrôle du cycle cellulaire et une prolifération exagérée (20) (38) (39).

2.1.3. Angiogenèse

L'angiogenèse est un processus qui consiste au recrutement de nouveaux vaisseaux sanguins par un groupe de cellules afin d'apporter les nutriments et l'oxygène nécessaires à leur survie ou à leur croissance. Ce phénomène est sous le contrôle d'une balance de molécules pro-angiogéniques tels que le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), le *Fibroblast Growth Factor* (FGF) ou encore l'angiopoïétine et des molécules anti-

angiogéniques comme les thrombospondines, et endostatines (37). Lorsque la tumeur ne fait que quelques millimètres, c'est le sang périphérique qui permet sa croissance. La tumeur n'est donc pas encore vascularisée. Pour continuer à se développer, les cellules malignes sont capables de créer de nouveaux vaisseaux dans le but de leur apporter davantage de nutriments et d'oxygène (40). Cette néovascularisation est sous l'influence de facteurs diffusibles pro-angiogéniques sécrétés par les cellules cancéreuses en réponse à l'hypoxie ou à l'activation d'oncogènes tel que *RAS*. La balance penche alors en faveur des molécules pro-angiogéniques. On parle de «*switch* angiogénique». Il est responsable d'une cascade de réactions chimiques via, notamment, des récepteurs à activité tyrosine kinase. Les nouveaux vaisseaux ainsi formés sont composés de cellules désorganisées et anarchiques. Ces anomalies sont responsables d'accidents hémorragiques et d'un flux sanguin non homogène au niveau de ces vaisseaux. Il s'agit d'une étape clé permettant la dissémination et à la formation de métastases (20) (39) (37).

2.1.4. Invasion et métastases

Des cellules tumorales peuvent migrer de leur site primitif pour former des tumeurs secondaires dans un autre organe. Pour cela, les cellules cancéreuses envahissent le tissu de soutien et pénètrent dans le sang. Un agrégat de plaquettes se forme autour pour protéger les cellules durant leur transport. Les cellules s'arrêtent dans un organe où elles adhèrent à la paroi vasculaire. Elles sortent du vaisseau et s'ancrent dans leur nouvel environnement. Elles prolifèrent et démarrent un processus d'angiogenèse. La tumeur secondaire ou métastase est formée (41).

2.1.5. Propriétés des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses sont dotées des propriétés suivantes (41) :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération en lien avec le développement rapide et anarchique des cellules ;
- Inefficacité des gènes suppresseurs de tumeurs ;
- Résistance à l'apoptose ;
- Immortalité ;
- Mise en place de l'angiogenèse ;

- Capacité à métastaser.

2.2. Données de chronopathologie et de chronobiologie du cancer

La chronopathologie est l'étude des variations dans le temps des signes cliniques et biologiques d'une maladie. Ces variations ont une origine multifactorielle induite par des rythmes endogènes. Concernant le cancer, le dérèglement de l'horloge biologique est responsable d'une augmentation du risque de cancer ; prenons l'exemple du travail posté pour l'illustrer.

2.2.1. Travail posté et cancer

Plusieurs études ont établi une corrélation entre travail posté et cancer du sein. Le travail posté est défini par la directive 93/104/CE comme « tout mode d'organisation du travail en équipe selon lequel des travailleurs sont occupés successivement sur les mêmes postes de travail, selon un certain rythme, y compris un rythme rotatif, et qui peut être de type continu ou discontinu entraînant pour les travailleurs la nécessité d'accomplir un travail à des heures différentes sur une période donnée de jours ou de semaines » (42). Il y a donc chez les travailleurs postés une variation des périodes de veille/sommeil indépendante du jour et de la nuit. Or les oscillateurs biologiques se réfèrent notamment à la variation de lumière et d'obscurité pour se caler sur 24 heures. Par exemple, la sécrétion de mélatonine est contrôlée par les noyaux suprachiasmatiques en réponse à l'obscurité (43). Lors du travail posté, c'est le rythme circadien de l'individu qui se dérègle. Plusieurs études ont montré une augmentation du risque de cancer du sein chez les travailleuses postées. Hansen en 2001 a mis en évidence un risque 1,5 fois plus élevé chez les travailleuses de nuit. En 2001 également, une étude prospective de Schernhammer *et al.* a été réalisée sur 78 562 femmes sur une période de 10 ans. Le risque de cancer du sein était modérément plus important chez les femmes ayant travaillé de nuit et nettement plus important pour celles ayant travaillé plus de 30 ans de nuit. Le risque de survenue de cancer chez ces femmes était de 36 % par rapport aux femmes n'ayant jamais travaillé de nuit. Deux méta-analyses donnent des résultats similaires. Il s'agit des études de Megdal *et al.* et de Viswanathan *et al.* pour lesquelles l'augmentation du risque d'apparition de cancer en cas de travail posté est

respectivement de 48 et de 40 % (42). Ce risque plus important proviendrait notamment du déficit en mélatonine (43). La mélatonine ayant son pic de sécrétion pendant la période d'obscurité, le travail posté entraîne une disparition de sa production. Or la mélatonine possède une activité antimittotique directe par action sur la prolifération des cellules hormonodépendantes en interagissant avec les récepteurs aux œstrogènes et en inhibant l'aromatase qui produit l'œstradiol. De plus, elle augmenterait l'expression du gène suppresseur de tumeur p53. Elle posséderait une activité anti-oxydante, et interviendrait dans les processus d'apoptose et d'angiogenèse (42) (44). Une corrélation a été établie entre cancer du sein et/ou de l'endomètre et déficit en mélatonine (44). Le déficit étant généralement induit par un dérèglement de l'horloge biologique interne.

2.3. Intérêt de la connaissance du cycle cellulaire et du fonctionnement de la cellule cancéreuse en thérapeutique

La connaissance du cycle cellulaire et des propriétés des cellules tumorales est indispensable pour comprendre les mécanismes d'action des médicaments anticancéreux. Ces derniers sont utilisés afin de détruire les cellules tumorales et le critère principal d'efficacité est la réduction de la taille de la tumeur. Différents mécanismes d'action existent mais tous ciblent la capacité des cellules à se multiplier. Ainsi, les médicaments anticancéreux sont toxiques pour les cellules tumorales mais aussi pour toutes les cellules ayant un développement rapide. Ils sont regroupés en plusieurs familles selon leur mécanisme d'action, leur origine ou bien leur structure chimique (45). Ils sont détaillés dans la partie suivante.

III. Médicaments anticancéreux disponibles à l'officine

Depuis quelques années, le nombre de traitement anticancéreux délivré à l'officine ne cesse d'augmenter. Cette croissance s'explique par l'accélération du nombre de médicaments disponibles en officine, la hausse du nombre de cas de cancers et l'essor des prises en charge ambulatoire (46). Le pharmacien est l'intermédiaire entre les patients et la structure médicale. Il revêt un rôle d'écoute mais aussi d'information concernant notamment les effets indésirables mais aussi l'heure optimale d'administration. Les deux grandes familles de médicaments anticancéreux retrouvées en officine et, détaillées par la suite, sont les antinéoplasiques et l'hormonothérapie.

1. Les antinéoplasiques

Les antinéoplasiques sont une classe de médicaments indiqués dans le traitement de cancers qu'ils s'agissent de tumeurs solides ou bien d'hémopathies. Parmi eux, on retrouve les agents alkylants, les anti-métabolites, les antibiotiques cytotoxiques, les alcaloïdes végétaux et un ensemble de molécules présentant des propriétés cytotoxiques mais ne pouvant être classé.

1.1. Les agents alkylants

Les agents alkylants sont des molécules capables de greffer un groupement hydrocarboné ($R-CH_2$) sur les bases azotées de l'ADN. Cet ajout entraîne alors des lésions de l'ADN comme des coupures qui ne peuvent être réparées. La cellule est donc détruite. Ces médicaments agissent indépendamment du cycle cellulaire. Ce sont des molécules cytotoxiques, mutagènes mais aussi cancérigènes. Les agents alkylants possèdent des propriétés pharmacocinétiques communes. Ce sont pour la plupart des molécules lipophiles et de faibles poids moléculaires. Ils sont donc rapidement absorbés et se distribuent dans

l'ensemble de l'organisme. Ils sont métabolisés au niveau hépatique, les métabolites ainsi générés sont actifs (38) (47).

1.1.1. Moutarde à l'azote

Les moutardes à l'azote sont une famille chimique dont le nom est issu du gaz moutarde, un gaz de combat utilisé notamment, lors de la première guerre mondiale. Ils présentent une structure chimique commune : bis(2-chloroéthyl)amine qui est responsable de l'activité cytotoxique (48).

a) Cyclophosphamide (Endoxan®)

Le cyclophosphamide est commercialisé sous deux formes : poudre pour solution injectable et comprimé enrobé. En officine, seuls les comprimés (Endoxan® 50mg) sont retrouvés. D'après le RCP, le cyclophosphamide *per os* est principalement indiqué en cas de maladies auto-immunes. Les comprimés peuvent néanmoins être prescrits dans certains protocoles de chimiothérapie (cancers ovarien, pulmonaire, vésical, mammaire et en cas d'hémopathies). La biodisponibilité est bonne et des concentrations sanguines similaires sont retrouvées suite à des administrations orales et injectables. Le cyclophosphamide est une prodrogue ; pour être actif il doit être métabolisé au niveau hépatique par l'intermédiaire du cytochrome P₄₅₀ 3A4. Deux métabolites sont formés : la moutarde phosphoramidate (actif) et l'acroléine (urotoxique). Ils sont éliminés par voie urinaire. Les effets secondaires retrouvés sont une hématotoxicité, des troubles digestifs, une alopécie et l'apparition de cystites hémorragiques liée à l'accumulation d'acroléine. Dans le RCP, il est indiqué d'administrer les comprimés d'Endoxan® le matin à jeun avec un grand verre d'eau, suivi d'un second. Il sera en plus conseillé au patient de boire abondamment au cours de la journée pour limiter le risque de cystite hémorragique. Le cyclophosphamide est administré en cures de 14 jours répétées toutes les 2 à 4 semaines ou selon un schéma continu à dose encore plus faible (dosage dit métronomique). Le but est de limiter la dose cumulative du médicament dans l'organisme au fil du temps afin de minimiser les effets secondaires toxiques essentiellement hématologiques et urinaires (38) (49) (50) (51).

Chronopharmacologie du cyclophosphamide :

Une étude de chronotolérance sur des souris a été réalisée par Hacker. Les souris ont reçu du cyclophosphamide à différents horaires. Il en résulte une plus grande toxicité au niveau vésical (œdème, hémorragie, inflammation de l'épithélium) pour des administrations à 5 ou 7 HALO. Cette toxicité est corrélée avec la présence de concentration plus importante d'acroléine un des métabolites du cyclophosphamide toxique pour la vessie. Les souris recevant le cyclophosphamide à 13 HALO ne présentaient pas ou peu de dommages au niveau de la vessie (52) (53). Une autre étude menée par Haus sur 168 souris a mis en évidence une meilleure tolérance hématologique et un taux de survie plus important pour une administration durant la première partie de la période d'activité soit à 14 HALO (54)

Ainsi, l'heure optimale d'administration est de 13 HALO, transposée chez l'Homme cela correspondrait à environ 7-8 heure. Cependant il n'y a pas eu d'essais cliniques chez l'Homme. Le moment d'administration recommandé dans le RCP correspond au moment théorique de meilleure tolérance chez l'Homme soit une prise le matin à jeun.

Tableau 2 : Recommandation proposée d'administration de cyclophosphamide

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Endoxan® comprimé	2,5 à 5mg/kg/j en cure ou 1 à 2,5mg/kg/j en continu	Le matin à jeun avec un grand verre d'eau (au moment de la prise et immédiatement après)	B

b) Chlorambucil (Chloraminophène®)

Le chlorambucil est indiqué dans des cancers hématologiques : leucémies et lymphomes mais aussi en cas de glomérulonéphrites. Ce sont des gélules administrées en une prise unique par jour. Le chlorambucil est rapidement et complètement absorbé. Le pic plasmatique est atteint en environ 40 minutes. Il est métabolisé au niveau hépatique en dérivé phénylacétique également actif. La demi-vie du chlorambucil est d'environ 1 heure et celle de son métabolite actif d'environ 2h30. Ils sont majoritairement éliminés par voie rénale. Une toxicité hématologique et des troubles digestifs sont fréquemment rencontrés (49) (55) (56) (57). D'après le RCP, les comprimés doivent être administrés le matin à jeun

avec un grand verre d'eau (49). Il n'y a pas de donnée de chronobiologie de retrouvée dans la littérature et les données de pharmacocinétique disponibles sont anciennes.

Tableau 3 : Recommandation proposée d'administration du chlorambucil

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Chloraminophène®	1 prise/jour tous les jours ou en cure 5 jours par mois	Le matin à jeun en prise unique	C

c) Melphalan (Alkeran®)

Deux formes galéniques existent pour Alkeran® : lyophilisat pour usage parentérale et comprimé. Seuls les comprimés sont disponibles en officine. Ils sont indiqués dans le traitement des myélomes multiples (en première intention) et des cancers avancés mammaires et ovariens (seconde intention). Au niveau pharmacocinétique, l'absorption est variable d'un individu à un autre. La prise alimentaire concomitante retarde le pic plasmatique de principe actif et diminue l'aire sous la courbe d'après une étude de Reece *et al.* (58). Il est donc conseillé de prendre le médicament au minimum 30 minutes avant le repas. La demi-vie plasmatique est de 90 minutes. Le melphalan est fortement métabolisé par le foie et éliminé par voie urinaire. Il est habituellement administré de façon discontinue : en cure de 4 à 6 jours toutes les 4 à 6 semaines pour les myélomes multiples, en cure de 5 jours répétée toutes les 4 à semaines pour les adénomes ovariens et enfin en cure de 4 à 6 jours renouvelée toutes les 6 semaines pour les tumeurs mammaires. Les effets secondaires principalement retrouvés sont des troubles hématologiques et digestifs (49) (59).

Chronopharmacologie du melphalan :

Deux études animales se sont intéressées à des données de chronoefficacité et de chronotolérance murines vis-à-vis du melphalan (ou *L-phenylalamin mustard*). Halberg *et al.* ont mis en évidence une augmentation du taux de réponse (38 %) lorsque le principe actif était administré en fin de phase de repos diurne (10 HALO) soit aux alentours de 5 heures du matin chez l'homme (53) (2). Simpson *et al.* ont pour leur part mis en évidence un minimum de myelosuppression induite par le cytotoxique pour une administration à 10 HALO (60). Il

n'y a pas d'études cliniques sur l'Homme et les études animales sont anciennes. Selon le RCP, les doses de melphalan doivent être fractionnées au cours de la journée (49). En pratique, le melphalan peut être administré de façon fractionnée en particulier en cas de doses fortes : $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{4}$ de la dose journalière soit la dose la plus forte le matin. Cependant, d'après ONCORIF et ONCAUVERGNE le melphalan doit être administré en prise unique le matin à jeun (61) ce qui correspond davantage à l'administration chronomodulée.

Tableau 4 : Recommandation proposée d'administration de melphalan

Situations	Posologies	Recommandations proposées	Niveaux de preuve
Myélome multiple	0,15 à 0,25mg/kg/j pendant 4-7 jours (association avec prednisone)	Le matin à jeun (30 minutes avant le repas) avec un grand verre d'eau	B
Adénome mammaire	0,2mg/kg/j pendant 5 jours	ou $\frac{1}{2}$ de la dose matin, $\frac{1}{4}$ de la dose midi, $\frac{1}{4}$ de la dose soir (30 minutes avant les repas)	B
Carcinome mammaire	0,15mg/kg/j pendant 4-7 jours		

d) Chlormethine (Caryolysine)[®]

Caryolysine[®] est une solution à diluer (solvant fourni) qui peut être soit injectée par voie IV soit utilisée localement par application cutanée. Selon le mode d'administration, les indications diffèrent. La solution injectable est réservée au traitement de la maladie de Hodgkin (en association avec d'autres cytotoxiques) tandis que la voie cutanée est indiquée pour le traitement de lymphome T cutané épidermoïde ou le psoriasis (49).

Voie injectable :

D'après le RCP, la posologie est couramment de 2 injections IV par mois de 6mg/m²/injection à une semaine d'intervalle. (49) Il n'y a pas donnée de pharmacocinétique ni de chronothérapeutique.

Voie cutanée :

L'ampoule de principe actif doit être diluée dans 50 mL d'eau. Elle est ensuite appliquée à l'aide de compresse. Selon le RCP, une application quotidienne doit être réalisée en début de traitement (dose d'attaque) puis les applications doivent être espacées. Le groupe français d'étude des lymphomes cutanés a montré qu'une application deux fois par semaine, espacée d'au moins 2 jours, réduit les effets indésirables d'intolérance et ne modifie pas l'efficacité. Dans cette étude, Caryolysine® restait appliqué 24 heures. Dix minutes après la pose de Caryolysine®, le patient doit appliquer des dermocorticoïdes (62). Une seconde étude de Foulc *et al.*, n'a pas montré de différence en terme de taux de réponse chez les sujets ayant reçu 3 applications par semaine et ceux en ayant reçu 5. Dans cette même étude, la toxicité selon la durée de pose de l'antineoplasique a été évaluée. Il en résulte qu'un temps de pose court (1 heure) n'entraîne pas moins d'intolérance qu'un temps de pose plus long (63). D'après les données d'Estève *et al.*, la peau traitée ne doit pas être lavée avant au minimum 3 heures (64).

Tableau 5 : Recommandation proposée d'administration de chlorméthine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Caryolysine® voie injectable	6 mg/m ² /injection	2 injections IV / mois espacées d'une semaine	C
Caryolysine® voie cutanée	1 badigeon	2 à 3 fois par semaine, attendre au minimum 5 minutes avant de porter des vêtements et 3h avant de se laver.	C

e) Ifosfamide (Haloxan®, Ifosfamide EG®) et bendamustine (Levact®)

Ces deux principes actifs ne sont pas disponibles en officine (49), ils ne seront donc pas développés. Notons seulement, qu'il existe quelques données de chronopharmacologie concernant l'ifosfamide. Des études chez le rat ont mises en évidence de meilleures tolérances au niveau de la moelle osseuse, du tractus digestif et de la vessie lors d'une administration à 22 HALO soit, pour l'Homme en fin de soirée, proche du coucher (53).

1.1.2. Autres agents alkylants disponibles en officine

Ce sont des molécules n'ayant pas les caractéristiques chimiques des moutardes à l'azote mais dont le mécanisme d'action est similaire : ils s'intercalent dans l'ADN. Trois molécules sont commercialisées en officine : le busulfan, la fotémustine et le pipobroman.

a) Busulfan (Myleran®)

La molécule de busulfan est retrouvée dans deux spécialités : Busilvex®, poudre pour solution injectable réservé à la pharmacie hospitalière et Myleran® comprimé disponible en officine.

Myleran® est indiqué en préparation avant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et en dernier recours dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques. Les effets indésirables très fréquemment retrouvés sont une myélotoxicité, des troubles digestifs, une hépatotoxicité et une toxicité pulmonaire. En cas d'apparition de toux, le patient doit immédiatement consulter son médecin (49) (65). Les schémas posologiques existants sont décrits dans le Tableau 6: (49)

Tableau 6 : Indications et posologies du Myleran® (busulfan)

Indications	Posologies
Leucémie myéloïde chronique, Adulte Traitement attaque Traitement entretien	En une prise unique journalière : 0,06 mg/kg/j avec une dose maximale initiale de 4 mg/j 0,5 à 2 mg/j
Transplantation moelle Adulte Enfant avec un poids < 30kg	1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours 480 mg/m ² en 16 prises de 30 mg/m ² toutes les 6 heures, pendant 4 jours

Chronopharmacologie du busulfan *per os* :

Deux études de chronopharmacocinétique ont été publiées concernant le busulfan *per os* dans le cas de transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Dans l'étude de Hassan *et al.*, des patients (9 enfants et 18 adultes) ont été traités par du busulfan selon le protocole utilisé préalablement à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours). Il en résulte qu'en fonction de l'âge la clairance du busulfan varie. Plus le patient est jeune, plus la clairance est élevée. De plus, il

est reporté chez les enfants l'existence d'un rythme circadien de la concentration plasmatique en busulfan avec une concentration la nuit trois fois plus importante que la journée. Chez l'adulte, il n'y aurait pas de variation circadienne significative. Une seconde étude (Vasal, *et al.*) confirme le pic de concentration plasmatique de busulfan chez les enfants (21 patients) durant la période nocturne. En précisant qu'il se situerait aux alentours de 6 heures du matin pour des administrations à 6 heures, 12 heures, 18 heures et minuit (3). Malgré ces données intéressantes de chronopharmacologie, les études ne se sont pas penchées sur la chronotolérance des patients ni sur la chronoefficacité du traitement. Il n'y a donc pas de donnée sur le meilleur moment d'administration du médicament au cours de la journée.

Tableau 7 : Recommandation proposée d'administration de busulfan

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Leucémie myéloïde chronique	Inférieure à 4 mg/j	Tous les jours à heure fixe	C
Transplantation moelle	1 mg/kg adulte 30 mg/m ² enfant	Toutes les 6 heures	C

b) Fotémustine (Muphoran®)

La fotémustine appartient à la famille des agents alkylants nitrosourées (alkylation par la fonction -ON-NH-CO-NH-). La fotémustine est très liposoluble ce qui lui permet de passer la barrière hémato-méningée. Elle est ainsi utilisée pour le traitement des tumeurs cérébrales mais également des mélanomes malins disséminés (38). Muphoran® se présente sous la forme d'une poudre pour solution injectable. Le principe actif est instable, il devra être reconstitué et administré à l'abri de la lumière. Il est administré en perfusion IV d'une heure à débit constant. En monochimiothérapie, la dose de 100 mg/m² est administrée une fois par semaine pendant 3 semaines suivies d'un arrêt pendant 4-5 semaines (66). En entretien, le patient reçoit toutes les 3 semaines 100 mg/m². Chez un patient recevant une polychimiothérapie, la 3^{ème} dose du traitement d'attaque est supprimée. Les effets indésirables très fréquemment retrouvés sont une toxicité hématologique (thrombopénie, leucopénie, anémie), nausées-vomissements, hépatotoxicité (49) (67). Il n'y a pas dans la

littérature de donnée de chronopharmacologie pour ce médicament, ni d'indication de moment de prise dans le RCP.

Tableau 8: Recommandation proposée d'administration de fotémustine

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Tumeurs cérébrales, mélanomes malins	100 mg/m ²	Une fois par semaine pendant 3 semaines ou une fois toutes les 3 semaines	C

c) Pipobroman, Vercyte®

Vercyte® se présente sous la forme de comprimé dosé à 25 mg. Il est indiqué dans le traitement de la maladie de Vasquez (polyglobulie primitive et acquise) en seconde intention après l'hydroxycarbamide (49). Le traitement est initié par une posologie d'attaque (1 mg/kg/j) fractionnée dans la journée. Un traitement d'entretien est ensuite instauré afin de maintenir l'hémoglobinémie dans les limites de la normale, en général 0,1 à 0,2 mg/kg/j. Il est facilement absorbé indépendamment de la prise alimentaire et les voies de métabolisation et d'élimination sont inconnues (68) (49). Une alerte de pharmacovigilance a été émise vis-à-vis de Vercyte®. Les effets secondaires de cette molécule fréquemment rencontrés sont des troubles digestifs. Des cas de cancers et de leucémies secondaires ont été imputés à l'utilisation du principe actif. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation. La commercialisation de Vercyte® s'est achevée fin 2014 (69). Il n'y a pas de donnée de chronopharmacologie pour le pipobroman dans la littérature.

Tableau 9 : Recommandation d'administration de prise de pipobroman

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Maladie de Vasquez	0,1 à 0,2mg/kg/j (soit 2 à 3 comprimés)	Matin et soir ou Matin, midi et soir	C

1.2. Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des molécules présentant une analogie structurale avec les substances endogènes intervenant dans la synthèse de l'ADN que ce soit en prenant directement la place d'acides nucléiques au sein de l'ADN ou bien en inhibant l'action d'enzymes nécessaires à la synthèse de l'ADN. Il existe 3 familles d'antimétabolites : les analogues puriques, les analogues pyrimidiques et les antifolates (38). Ils apparaissent, pour les enzymes de la cellule, comme de faux substrats. Ils sont alors utilisés lors de la synthèse de l'ADN. L'ADN ainsi produit est anormal empêchant la cellule de se multiplier. Ils agissent donc pendant la phase S du cycle cellulaire (47).

1.2.1. Antifolates

Les antifolates, analogues de l'acide folique, agissent en inhibant l'activité d'enzymes indispensables à la synthèse *de novo* des bases puriques et de la thymidine. Trois molécules appartiennent à cette famille : le méthotrexate, le raltitrexed et le pemetrexed. Seul le méthotrexate est disponible à l'officine.

a) Méthotrexate

Le méthotrexate est utilisé dans des pathologies immunologiques inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis mais également en oncologie. Il est aussi bien utilisé pour traiter des tumeurs malignes solides comme des hémopathies.

Le méthotrexate agit en se liant à la dihydrofolate réductase, rendant cette enzyme inactive. Or la dihydrofolate réductase a pour fonction de réduire le dihydrofolate en sa forme active le tétrahydrofolate, lui-même co-facteur indispensable à la synthèse *de novo* des bases puriques et de la thymidine (70).

En oncologie, le méthotrexate peut être administré par voie orale ou par voie injectable (IV, intramusculaire (IM), intrathécale). Il est utilisé, par voie injectable, soit à dose conventionnelle (30 à 75 mg/m²/semaine) dans le cas de tumeurs solides, soit à doses élevées (4 à 12 g/m²) dans le cas de cancers hématologiques (leucémie et lymphome) ou d'ostéosarcome. Par voie orale (10 à 15 mg/m²/semaine), il est uniquement indiqué dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques. Au niveau

pharmacocinétique, le méthotrexate présente une biodisponibilité qui varie en fonction de la dose administrée : importante à dose faible et faible au-delà de 25 mg/m². La demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures. Le méthotrexate est métabolisé dans les cellules hépatiques et les cellules cancéreuses. Il est ensuite éliminé par voie rénale. Les effets secondaires principalement retrouvés sont une hématotoxicité, une néphrotoxicité, des ulcérations des muqueuses et des atteintes hépatiques et pulmonaires (38) (49).

Données de chronopharmacologie :

Des études chez le rat menées par Lévi *et al.*, ont montré que la meilleure tolérance aux niveaux hématologique et hépatique a été observée pour une administration de méthotrexate au milieu de la période d'activité (18 HALO) soit pour l'Homme aux alentours de 15 heures (53) (2). Une étude de Rivard *et al.* a mis en évidence l'existence d'une chrono-efficacité vis-à-vis de la leucémie lymphoblastique aigüe chez l'enfant. Il s'agissait d'une chimiothérapie d'entretien comprenant quotidiennement du 6-mercaptopurine (6-MP), du méthotrexate une fois par semaine, de la vincristine et de la prednisone une fois par mois. Le méthotrexate et le 6-MP ont été administrés le matin (avant 10 heures) chez 82 patients et 36 les reçurent le soir (après 17 heures). Le taux de survie à 5 ans et sans récurrence, a été 2 fois plus important dans le groupe ayant reçu le traitement le soir comparé au matin. De plus, pour les patients ayant survécu au-delà de 15 ans, le risque de rechute était 4,6 fois moins important pour le groupe ayant reçu le méthotrexate et le 6-MP le soir (2) (3) (71). Une étude menée par Schmiegelow *et al.*, donne des résultats similaires (meilleur taux de survie des enfants atteints de leucémie lymphoblastique avec un traitement administré le soir). Ils ont montré en plus que la prise alimentaire simultanée au traitement n'influe pas (72). Ces résultats indiquent que les lymphoblastes malins sont plus sensibles aux traitements antimétabolites le soir plutôt que le matin. Un consensus a donc été pris concernant l'administration le soir, de cette chimiothérapie dans cette pathologie bien que les études menées ne soient pas randomisées (73). Des données de chronopharmacocinétiques (Koren *et al.*) ont été publiées concernant l'administration IV à 10 heures et à 21 heures de méthotrexate chez 6 enfants atteints de leucémie lymphoblastiques aiguës. La clairance du méthotrexate était significativement moins importante le soir (3). Focan *et al.* se sont intéressés à la chrono-efficacité du méthotrexate dans le traitement de tumeurs solides. Cette étude est constituée de 63 patients repartis en

2 groupes. A J1, le groupe A recevait sa perfusion de méthotrexate (60 mg/m^2) de 10 à 20 heures tandis que le groupe B la recevait 12 heures plus tard (de 22 à 8 heures), en cure toutes les 3 semaines. A J2, la vinblastine (10 mg/m^2) et le cyclophosphamide (300 mg/m^2) étaient administrés de 20 à 2 heures pour le groupe A et de 8 à 14 heures pour le groupe B. Le taux de réponse au traitement était significativement plus important dans le groupe A (85 %) contre 58 pour le groupe B. De plus les durées de rémission et de survie étaient plus longues chez les patients du groupe A (rémission : 6,2 mois contre 2,4 mois ; survie du groupe entier : 7,5 contre 3,9 mois ; survie des répondeurs : 8,1 contre 4,2 mois). Enfin, les effets secondaires et la toxicité hématologique étaient comparables dans les deux groupes. Cette différence d'efficacité s'expliquerait par le fait que plus de 40 % des cellules tumorales sont en phase de synthèse d'ADN le matin ce qui coïncide avec le moment d'action du cytotoxique. Dans le cas de tumeur solide, le méthotrexate sera préférentiellement administré au cours de la matinée (74).

Tableau 10: Recommandation proposée d'administration de méthotrexate

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant	10 à 15 mg/m^2 /semaine	En 1 prise le soir	A
Autres situations	1 fois par semaine	Dans la matinée	A

1.2.2. Analogues de la purine

Les analogues des bases puriques sont la mercaptopurine, la tioguanine, la cladribine, la fludarabine, la clofarabine et la nélarabine. Seuls ceux utilisés en officine seront traités par la suite. Ces composés présentent une structure proche de l'adénosine et de la guanine, les deux bases puriques constituant l'ADN.

a) Mercaptopurine (Purinethol®)

La mercaptopurine (ou 6-mercaptopurine, 6-MP) est indiquée dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloïdes ainsi que dans les leucémies myéloïdes chroniques. Les posologies utilisées se situent dans un intervalle compris entre 1 à 2,5 mg/kg/j . Purinethol® se présente sous la forme de comprimés sécables

de 50 mg (3). La biodisponibilité de la 6-MP est faible et fortement variable. Cette forte variabilité est liée à la métabolisation importante de la 6-MP lors du premier passage hépatique. L'absorption est très rapide avec une C_{max} plasmatique atteinte en 2 heures. La mercaptopurine est une prodrogue, elle est métabolisée en thioguanine (6-TGN) le métabolite actif, principalement par la xanthine oxydase (25). La 6-TGN incorporée à l'ADN joue son rôle antiprolifératif. Une étude chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aigüe traités à des doses standards de 6-MP, a mise en évidence une variation importante de la concentration érythrocytaire en métabolite actif. Or les patients avec une concentration en 6-TGN faible avaient un risque plus important de rechute (19). Le RCP indique de prendre les comprimés de Purinethol® à jeun.

Chronopharmacologie du 6-MP :

Tout d'abord il y a l'étude de Rivard *et al.*, décrite précédemment (utilisation du méthotrexate avec le 6-MP dans le cas de la leucémie lymphoblastique aigüe de l'enfant) (2) (3). Cette différence d'efficacité selon l'heure d'administration est telle que ces données de chronoefficacité sont indiquées dans le RCP du Purinethol® : «Les études et les publications réalisées entre 1985 et 1997 sur la pharmacocinétique de la mercaptopurine chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aigüe suggèrent qu'une administration nocturne de mercaptopurine pourrait être associée à une diminution du risque de rechute » (49). De plus des études de chronopharmacocinétiques ont été réalisées. Ainsi une étude de Langevin *et al.* et une de Koren *et al.* ont chacune montré qu'une administration de 6-MP le soir comparée au matin entraînait une AUC significativement plus importante ainsi qu'une demi-vie plasmatique plus longue. Ces résultats ont été observés respectivement chez 6 et 13 enfants atteints de leucémie. De plus, dans l'étude de Koren *et al.* 12 patients ont changé leur moment d'administration de 6-MP. Ils sont passés d'une administration le matin à une le soir. En seulement 15 jours, le nombre de globules blancs a diminué de façon importante chez tous les enfants. Or une corrélation existe entre nombre de leucocytes et risque de rechute, une numération leucocytaire élevée est un facteur de mauvais pronostic (3). D'après les données de chronopharmacologie, une administration le soir est recommandée en particulier dans le cadre de leucémies pédiatriques.

Tableau 11 : Recommandation proposée d'administration de mercaptopurine

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant	1 à 2,5mg/kg/j	En une prise le soir à distance du repas (30 minutes avant)	A
Autres situations	1,5 à 2,5 mg/kg/j		C

b) Cladribine (Litak®)

La cladribine existe sous forme injectable IV ou sous forme sous cutanée (SC). Seule la forme SC est disponible en officine, il s'agit de Litak®. Il est indiqué dans les leucémies à tricholeucocytes. Il est administré quotidiennement (0,14 mg/kg) pendant 5 jours consécutifs. Le patient peut se l'auto-injecter si les manipulations lui ont été apprises. Il s'agit d'un traitement ambulatoire. La biodisponibilité est de 100 % et la C_{max} est rapidement atteinte (20 minutes). La cladribine est une prodrogue qui doit être phosphorylée dans les lymphocytes en métabolite actif. La concentration intracellulaire est ainsi nettement supérieure à la concentration plasmatique. L'élimination est rénale. Les toxicités principalement rencontrées sont hématologiques, digestives et cutanées (49) (75). Il n'y a aucune donnée de chronopharmacologie de disponible.

Tableau 12 : Recommandation proposée d'administration de cladribine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Leucémie à tricholeucocytes	0,14 mg/kg/j en cure de 5 jours	Une administration SC par jour à heure fixe	C

c) Fludarabine (Fludara®)

Fludara® comprimé est commercialisé en officine (les formes injectables sont réservées à la pharmacie hospitalière). Il s'agit de phosphate de fludarabine (2-fluoro-ara-AMP) qui est utilisé dans le traitement de leucémie lymphoïde chronique. La fludarabine est un analogue nucléotidique fluoré de l'adénine. Elle doit subir des métabolisations afin d'être active. Elle doit notamment être déphosphorylée pour pouvoir entrer dans les cellules leucémiques. Dans la cellule, elle sera à nouveau phosphorylée (2-fluoro-ara-ATP) afin d'être active et exercer son activité cytotoxique. Elle interagit alors avec l'adénosine désaminase

cellulaire. De plus elle va être intégrée dans l'ADN et jouer le rôle d'un terminateur d'élongation. Elle inhibe aussi des enzymes intervenant dans la synthèse de l'ADN tel que la ribonucléotide synthétase (76) et les ADN ligase, primase et polymérase. La demi-vie d'élimination du métabolite actif est de 15 à 23 heures. Les effets indésirables très fréquemment retrouvés sont une toxicité hématologique, des troubles digestifs et une altération de l'état général (asthénie, fièvre...) (49). Elle est administrée en cure de 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines à la posologie de 40 mg/m²/j (77). Il s'agit d'une prise unique quotidienne et indépendante des repas (78). Il n'y a aucune donnée de chronopharmacologie pour ce principe actif.

Tableau 13 : Recommandation proposée d'administration de Fludarabine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Leucémie lymphoïde chronique	40 mg/m ² /j en cure de 5 jours toutes les 4 semaines	Une prise par jour à heure fixe	C

1.2.3. Analogues de la pyrimidine

Il existe trois bases pyrimidiques : la cytosine, la thymine et l'uracile. La cytosine est retrouvée dans l'ADN et l'ARN tandis que la thymine n'est présente que dans l'ADN. Dans l'ARN, elle est remplacée par l'uracile.

a) Cytarabine (Aracytine®, Cytarabine EG®)

La cytarabine également appelée cytosine arabinoside (Ara-C) est utilisée dans le traitement des leucémies aiguës. L'Ara-C est une prodrogue. Elle n'est active que sous la forme Ara-CTP, trois groupements phosphate doivent donc être greffés sur la cytarabine par l'intermédiaire de kinases. L'Ara-CTP agit pendant la phase de synthèse de l'ADN. Elle est intégrée dans l'ADN où elle crée des anomalies et entraîne la mort cellulaire. De plus elle inhibe compétitivement l'activité de l'ADN polymérase. L'Ara-CTP est métabolisée par une enzyme désaminase présente dans le foie, la moelle mais également les cellules leucémiques en Ara-U (arabinofuranosyl-Uracile) qui est inactif. L'élimination est rénale. Le temps de demi-vie est variable et dépend du schéma posologique (bolus, perfusion lente...). Les principaux effets secondaires sont hématologiques avec une aplasie médullaire, des troubles

digestifs et l'apparition de stomatites (79). Les schémas posologiques proposés dépendent du type de leucémie, de la voie d'administration (IV bolus ou perfusion continue, sous-cutanée ou encore intratéchale) et du traitement souhaité (induction ou entretien).

Données de chronopharmacologie de la cytarabine :

Des études chez la souris ont montré qu'une meilleure tolérance aux niveaux digestif et hématologique était retrouvée pour une administration vers 8 HALO soit dans la deuxième moitié de la période de repos diurne de l'animal. Ainsi plusieurs études (Haus *et al.*, Scheving *et al.*, Burns *et al.*) ont mis en évidence qu'une même dose de cytarabine entraînait la mort de 75% des souris traitées la nuit pendant la période d'activité contre seulement 15% des souris traitées le jour (pendant la période de repos) (53). Scheving *et al.* ont réalisé une autre étude avec des souris atteintes de leucémie et traitées par 120 mg/kg/24h d'Ara-C selon 2 protocoles :

- groupe A, administration conventionnelle de 15 mg/kg répétée toutes les 3 heures/24 heures/cycle
- groupe B, administration chronomodulée avec un pic d'administration (dose 9 fois supérieure) quand la tolérance est la plus grande à savoir pendant le milieu de la période de repos.

Le taux de survie du groupe A était de 11 % alors que le groupe B avec chimiothérapie chronomodulée était de 23 % (2). En transposant ces données à l'homme l'heure théorique d'administration correspondant à une meilleure efficacité et tolérance serait dans la nuit aux alentours de 4 heures. Cependant, il n'y a pas eu d'essai clinique réalisé chez l'homme.

Tableau 14 : Recommandation proposée d'administration de la cytarabine

Situations	Posologies	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Leucémie myéloïde chronique	Induction : 100 mg/m ² /j pendant 7 à 10 jours 200 mg/m ² /j pendant 5 à 7 jours Entretien : 20mg/m ² /j en 1 ou 2 injections pendant 5 à 10 jours	Administration à heure fixe Si une seule prise, administration la nuit Si deux prises espacées les administrations de 12h.	B
Leucémie aiguë lymphoblastique	Entretien : 20mg/m ² (SC)	Administration la nuit	B

b) Fluorouracile, la molécule exemple en chronothérapie

Le fluorouracile est une molécule ayant bénéficié de beaucoup d'études de chronopharmacologie. Les solutions pour perfusion ne sont pas commercialisées en officine, néanmoins face aux nombreuses publications sur le sujet nous aborderons cet antinéoplasique. Le fluorouracile, autrement appelé 5-FU est la molécule de référence parmi les antimétabolites. Il est utilisé dans de le traitement de cancers du sein, des ovaires, des voies aérodigestives supérieures et des voies digestives (colon-rectum). Il agit en ralentissant la croissance tumorale par interaction avec les acides nucléiques. Pour ce faire, il inhibe l'activité de la thymidylate synthétase (TS) empêchant ainsi la synthèse d'ADN. Il agit par compétition avec le substrat naturel dont l'affinité avec la thymidylate synthétase est inférieure à celle des métabolites actifs du 5-FU. Il est également incorporé dans les ARN (38).

La toxicité varie selon le mode d'administration. En bolus IV, une toxicité hématologique et des muqueuses est essentiellement retrouvée tandis qu'en perfusion lente (sur 5 jours), on recense essentiellement des diarrhées, mucites et syndrome mains-pieds. Une toxicité cardiaque est de plus possible (38) (49).

D'un point de vue pharmacocinétique, après administration le 5-FU peut suivre deux voies métaboliques différentes. La première se passe dans les cellules à prolifération rapide où il est anabolisé en métabolite actif, il exerce alors son activité antitumorale. La seconde

est la voie du catabolisme avec transformation en métabolite inactif et élimination par l'intermédiaire de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (3) (38). Cette enzyme réduit le 5-FU en 5-fluoro-5,6-dihydrouracile inactif. Les patients déficitaires en DPD présentent des effets toxiques sévères, cette enzyme étant indispensable à une bonne tolérance du traitement. L'activité de la DPD est saturable en cas d'administration importante de 5-FU, il s'agit d'une réaction limitante (80). Le 5-FU présente une demi-vie plasmatique de 10 à 20 minutes (81). Il est principalement éliminé par voie hépatique.

Données de chronopharmacologie :

Des études de chronopharmacocinétique ont mis en évidence un rythme circadien des enzymes intervenant dans le métabolisme du 5-FU. Ainsi, Harris *et al.* d'une part et Tuchman *et al.* d'autre part ont montré chez l'Homme que la DPD présentait une activité maximale durant la nuit. Or les patients déficitaires en DPD présentent une toxicité sévère au 5-FU. Des études chez l'animal concernant l'activité des enzymes intervenant dans l'anabolisme du 5-FU ont également été réalisées. Ainsi les 3 enzymes (orotate phosphoribosyl transférase, uridine phosphorylase et thymidine kinase) intervenant majoritairement dans l'anabolisme du 5-FU présentent un rythme circadien dans les cellules à multiplication rapide (moëlle osseuse, foie, rate, muqueuse intestinale). Ce pic d'activité des enzymes activatrices correspond au minimum d'activité de la DPD et au moment où la toxicité est la plus grande pour les tissus sains. Le 5-FU interagit avec la thymidylate synthétase qui est indispensable à la synthèse du nucléotide dTMP. Son activité est donc maximale pendant la phase de synthèse de l'ADN, chez l'homme l'activité maximale de la thymidylate synthétase au niveau de la muqueuse buccale a été retrouvée en début d'après-midi (3) (82). Selon la dose administrée et la durée de perfusion de 5-FU, d'importantes variations de chronopharmacocinétique ont été rapportées. Tous les patients recevaient une perfusion à débit constant de 5-FU. Les patients perfusés entre 1 à 5 jours présentaient une concentration multipliée par 2 entre 1 heure et 4 heures du matin comparée à la concentration minimale se situant vers midi. Au contraire, des patients traités pour un cancer colorectal, par perfusion de 5-FU pendant 14 jours, avaient une concentration plasmatique maximale vers midi. Ainsi, la clairance d'administrations bolus ou en perfusion continue pendant 1 à 5 jours de 5-FU à une posologie supérieure à 500 mg/m²/j est minimale vers 1 heure du matin alors qu'en cas de perfusion sur 14 jours à une posologie

inférieure à 300 mg/m²/j la clairance est minimale à 13 heures. Cette différence peut s'expliquer par une saturation de la DPD lors d'utilisation de doses importantes de 5-FU. De ce fait les perfusions chronomodulées de 5-FU sont moins toxiques pour des posologies fortes (cycle de 1 à 5 jours) si la dose la plus élevée est administrée à 4 heures alors qu'en perfusion à dose faible sur 14 jours, la chimiothérapie est mieux tolérée si la dose la plus élevée est administrée le soir (3).

Actuellement, un des traitements standards des cancers colorectaux est l'administration à débit constant pendant 5 jours. D'après des essais réalisés chez le rat, le moment de moindre toxicité devait se situer pour l'homme aux alentours de 4 heures du matin. Lévi, *et al.* ont utilisé des pompes programmables afin d'administrer le 5-FU durant 5 jours, selon un modèle circadien avec un maximum à 4 heures (débit de 4,25 mL/h) et un minimum entre 18 et 22 heures (0 mL/h) chez 22 patients atteints de cancers colorectaux et 4 souffrant de cancers du pancréas. La dose initiale était de 4 g/m² sur 5 jours, chaque cycle étant répété toutes les 3 semaines avec une augmentation de la dose de 1 g/m² par cycle. La dose maximale administrable pour le patient a été déterminée selon les critères de toxicité de l'OMS (> au grade 2). La dose médiane qui aura été administrée est de 7 g/m² ce qui est nettement supérieure à la dose maximale de 2 g/m² tolérée en cas d'administration à débit constant. Lors de cette expérience la tolérance a été très bonne alors que les doses utilisées étaient très élevées : 10 % de stomatites (érythème), 5 % de diarrhées (ne nécessitant pas de traitement), 8 % d'érythèmes des extrémités, 2 % neutropénies (2).

Lévi, *et al.* ont publié une autre étude comparant, cette fois, l'utilisation chronomodulée et conventionnelle du 5-FU en association avec de l'acide folinique et de l'oxaliplatine chez 92 patients atteints d'un cancer colorectal. Le traitement était administré par des pompes portables et programmables. Il s'agissait d'un traitement ambulatoire de 5 jours, chaque cycle étant répété toutes les 3 semaines. La dose initiale sur 24 heures était de 600 mg/m² de 5-FU, 300 mg/m² d'acide folinique et 20 mg/m² d'oxaliplatine. En l'absence de toxicité les doses étaient augmentées lors des cures suivantes. L'administration était soit à débit constant soit chronomodulée de la façon suivante : l'oxaliplatine était administré de 10 à 22 heures avec un pic à 16 heures tandis que le 5-FU et l'acide folinique de 22 heures à 10 heures avec un pic à 4h. Dans cette étude, 89 % des sujets recevant la chimiothérapie en débit constant ont présenté une toxicité sévère des muqueuses (grade 3 ou 4) contre

seulement 18% sous chronochimiothérapie soit 5 fois moins. De même, les patients sous chronothérapies ont eu 2 fois moins de diarrhées sévères et de neuropathies que les patients traités par chimiothérapie standard. Le taux de réponse était significativement plus important dans le groupe chronomodulé (53 % contre 32 %). Enfin les médianes de survie sans progression et de survie étaient respectivement de 8 et 14,9 mois chez les patients traités par chimiothérapie conventionnelle contre 11 et 19 mois chez les sujets ayant reçu la chronothérapie (2) (3). Une seconde étude de Lévi, *et al.* avec 186 patients confirme ces résultats. Une diminution significative des toxicités sévères a été démontrée chez les patients ayant reçu la chronothérapie : toxicité des muqueuses (14 % contre 76 %), toxicité neurologique périphérique (16 % contre 31 %), admission à l'hôpital pour toxicités (10 % contre 31 %). Les effets indésirables de type diarrhées, syndrome main-pied et les leucopénies ou neutropénies étaient également significativement plus importants dans le groupe recevant la chimiothérapie à débit constant malgré des doses administrées 40 % plus faibles que celles administrées en chronothérapie (2500 mg/m² contre 3500 mg/m²). Enfin, le taux de réponse clinique était significativement plus important dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie chronomodulée (51 % contre 29 %). La survie médiane était identique dans les 2 groupes (16 mois). Cependant, 24% des patients ayant reçu la chimiothérapie conventionnelle ont ensuite reçu la chronothérapie, ce qui peut potentiellement expliquer l'absence de différence (3) (82). D'autres études ont été publiées montrant que la dose de 5-FU pouvait encore être augmentée, majorant également le taux de réponse à la chimiothérapie. La trithérapie 5-FU, acide folinique et oxaliplatine ont été administrée en réalisant des cures de 4 jours tous les 10 jours selon un schéma chronomodulé augmentant les doses respectivement de 5-FU et d'oxaliplatine de 32 et 18 % comparée à une administration toutes les 3 semaines pendant 5 jours. Le taux de réponse était alors de 66 % contre 51 % et 21 % en cas respectivement d'administration chronomodulée sur 4 jours tous les 10 jours, d'administration sur 5 jours toutes les 3 semaines, chronomodulée et en débit constant (3).

En conclusion, le 5-FU doit être administré de 22 heures à 10 heures avec un pic à 4 heures du matin pour une meilleure tolérance et efficacité.

En officine, Efudix® est commercialisé. Il s'agit d'une crème de 5-FU à 5 %. Elle est indiquée en cas de lésions (pré)cancéreuses cutanées telles que des kératoses pré-

épithéliomateuses, maladie de Bowen ou encore de condylomes génitaux. La posologie est de 1 à 2 applications par jour pendant 3 à 4 semaines. Les effets indésirables rencontrés sont locaux et se manifestent sous forme de douleur prurit, brulure, hyperpigmentation. La zone traitée ne doit pas être exposée au soleil (49) (83). En cas d'une seule application par jour, une administration le soir pourra être privilégiée.

Tableau 15 : Recommandation proposée d'administration du 5FU

Situations	Posologies	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Voie IV Cancers seins, ovaires et des voies digestives	600 mg/m ² /j en cure de 4 jours toutes les 3 semaines (en cas de bonne tolérance la dose sera augmentée à chaque cure)	Perfusion de 22 heures à 10 heures avec un pic à 4 heures du matin	A
Efudix [®] , voie cutanée kératoses pré- épithéliomateuses, maladie de Bowen condylomes génitaux	1 à 2 applications par jour pendant 3 à 4 semaines	Si une application par jour, privilégier le soir ; sinon espacer les applications de 12 heures	C

c) Capécitabine (Xéloda[®])

Xeloda[®] est indiqué (seul ou en association) dans le traitement de cancers (métastasés ou non selon les localisations) du colon, estomac, colorectum et sein. La capécitabine est un précurseur oral du 5-FU. Elle est totalement absorbée au niveau de l'intestin et doit ensuite subir une triple métabolisation afin d'être activée. Les deux premières métabolisations sont réalisées soit dans le foie soit directement dans les tissus tumoraux. Les enzymes intervenant sont la carboxylestérase et la cytidine désaminase donnant respectivement du 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) et 5'-désoxy-5-fluoro-uridine (5-DFUR). Enfin l'étape ultime d'activation est catalysée par la thymidine phosphorylase. Cette enzyme majoritairement présente dans les cellules tumorales conduit à la formation du 5-FU (38) (49). Selon l'indication et l'utilisation (seule ou en association), les posologies diffèrent. Dans le RCP, il est néanmoins toujours indiqué qu'il s'agit d'une prise matin et soir durant au moins 6 mois, en cure de 14 jours tous les 7 jours (entre 1600 à 2500 mg/m²/j) ou bien en

continue (625 mg/m²/j). Les essais cliniques ont été réalisés avec une prise 2 fois par jour de Xeloda®, 30 minutes après le repas. Il est ainsi conseillé dans le RCP de suivre ce schéma posologique. Les effets secondaires très fréquemment retrouvés sont une asthénie, anorexie et cardiotoxicité, des troubles digestifs (diarrhée, vomissements, douleurs, stomatites) et le syndrome mains-pieds (49).

Données de chronopharmacologie de la capécitabine :

Des études de chronopharmacologie concernant la capécitabine ont été réalisées chez l'Homme. Elles se sont basées sur les résultats obtenus avec le 5-FU à savoir une meilleure tolérance et efficacité lors d'une administration le soir. Ainsi dans une étude de Santini *et al.*, les patients ont reçu de la capécitabine 3 fois par jour avec la moitié de la dose journalière le soir soit ¼ matin, ¼ midi et ½ soir. La sécurité et l'efficacité était bonne cependant aucune conclusion ne pouvait être tirée car il n'y avait pas de groupe de comparaison. Dans une étude de Pfeiffer *et al.*, 71 patients atteints de cancer colorectal métastatique ont reçu la capécitabine selon un schéma posologique chronomodulé : 20 % de la dose le matin et 80 % le soir. Les résultats du point de vue de la toxicité et de l'efficacité étaient équivalents à ceux obtenus par les patients recevant la capécitabine selon le schéma classique (50 % de la dose matin, 50 % le soir). Ces résultats sont confirmés par une autre étude dans laquelle 139 patients recevaient 400 mg/m² de capécitabine le matin (20 % de la dose, entre 7 heures et 9 heures) et 1600 mg/m² le soir (80 % de la dose entre 18 heures et 20 heures). 85 % des patients ont présenté une toxicité dans le groupe chronomodulé contre 90 % dans la chimiothérapie standard, cette différence n'était pas significative. De plus, les taux de réponse et de survie étaient comparables dans les 2 groupes. Ainsi, il n'y a pas d'amélioration de l'index thérapeutique lors d'une administration chronomodulée de la capécitabine. Il est important de remarquer tout de même que dans les études de chronopharmacologie, l'heure optimale d'administration du 5-FU était 4 heures. Or dans les études citées précédemment, le patient recevait la dose la plus élevée de capécitabine entre 18 et 20 heures. Le pic de concentration de 5-FU est retrouvé environ 2 heures après l'administration de la capécitabine (entre 20 heures et 22 heures) soit beaucoup plus tôt que l'heure optimale d'administration du 5-FU (82).

Tableau 16 : Recommandation proposée d'administration de la capécitabine

Situations	Posologies	Recommandation proposée	Niveau de preuve
En monothérapie : Cancer colorectal, du colon, du sein. En association (docetaxel) : cancer du sein	1250 mg/m ² matin et soir en cure pendant 14 jours avec arrêt de 7 jours	Matin et soir 30 minutes après le repas	A
En association (oxaliplatine, cisplatine): Cancer colorectal, gastrique, du colon	Entre 800 et 1000 mg/m ² matin et soir en cure pendant 14 jours avec arrêt de 7 jours ou 625 mg/m ² matin et soir en continu	Matin et soir 30 minutes après le repas	A

1.3. Les alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle

Les alcaloïdes végétaux sont des molécules extraites à partir de parties de plantes. Elles sont purifiées et possèdent des propriétés naturelles cytotoxiques. Certaines de ces molécules étant trop toxiques, ont subi des modifications chimiques. On parle alors de molécules héli-synthétiques ou analogues. Parmi les médicaments d'origine végétale, on retrouve les poisons du fuseau (vinca-alcaloïdes et taxanes) et un dérivé de podophyllotoxine, inhibiteur de topoisomérase II. Seules les molécules disponibles en officine sont développées.

1.3.1. Les poisons du fuseau

Deux grandes familles d'alcaloïdes végétaux agissent par inhibition du fuseau mitotique : les vinca-alcaloïdes et les taxanes. Ils sont respectivement issus de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus* ou *Vinca rosea*) et de l'écorce de l'If américain (*Taxus brevifolia*) ou sont produits par héli-synthèse à partir des aiguilles de l'If européen (*Taxus baccata*). Ces deux classes médicamenteuses agissent pendant la phase de mitose des

cellules. Elles inhibent le fuseau mitotiques par interaction avec la tubuline. Les vinca-alcaloïdes bloquent la polymérisation des dimères de tubuline et donc la formation des microtubules. Les microtubules sont indispensables au partage équitable dans les 2 cellules filles du matériel génétique. Les taxanes agissent au contraire en inhibant leur dépolymérisation (38). Seules des molécules de vinca-alcaloïdes et analogues sont commercialisées en officine.

a) Vinblastine (Velbe®)

La vinblastine est commercialisée sous forme de poudre pour perfusion IV. Elle est indiquée en cas de lymphomes, cancers du testicule, ovaire, rein, vessie, sarcome de Kaposi et certains cas d'histiocytose (49). Elle agit principalement en inhibant la polymérisation des microtubules mais pas uniquement. Les autres mécanismes d'action sont mal connus. Elle perturberait également la synthèse des acides nucléiques, la production d'énergie cellulaire nécessaire à la mitose et les voies de métabolisation des acides aminés (84). La pharmacocinétique des alcaloïdes de la Pervenche suit un modèle tricompartmental avec une première demi-vie de quelques minutes et une demi-vie terminale d'environ 24 heures. Elle est métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450 et éliminée par voie biliaire. Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont neurologiques (paresthésies), hématologiques (leucopénie) et digestifs (constipation, douleurs abdominales, nausées et anorexie) (38) (85). Les doses usuellement administrées une fois par semaine sont pour les adultes comprises entre 6 et 10 mg/m² et pour les enfants 12,5 mg/m². Ces posologies sont atteintes progressivement à l'aide de palier (49).

Données de chronopharmacologie de la vinblastine :

Les études chez le rat menées par Lévi *et al.* ont montré un maximum de tolérance au niveau de la moëlle osseuse et du système nerveux périphérique pour une administration à 18 HALO (18) (53). Une étude de Focan a mis en évidence qu'un traitement par cyclophosphamide à 2 HALO à J8 suivi d'une administration de vinblastine à 18 HALO à J9 avait entraîné une diminution de 81 % de la tumeur autrement dit la plus grande efficacité obtenue avec ce traitement. Si l'on transpose ces données chez l'homme, l'heure optimale d'administration de la vinblastine serait en milieu de la période d'activité (vers 15 heures)

(53). Malgré l'existence de résultats de chronothérapie chez les rongeurs, aucune étude chez l'homme n'a été publiée.

Tableau 17: Recommandation proposée d'administration de Vinblastine

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Chez l'enfant : lymphome	2,5 mg/m ² augmenté par palier de 1,25 mg/m ² jusqu'à atteindre 12,5 mg/m ² (selon tolérance)	Une fois par semaine, le même jour à heure fixe, de préférence à 15 heures.	B
Chez l'adulte	Entre 4 à 7 mg/m ² /semaine augmenté jusqu'à obtention d'une dose hebdomadaire comprise entre 6 et 10 mg/m ²	Une fois par semaine, le même jour à heure fixe, de préférence à 15 heures.	B

b) Vincristine (Oncovin®)

La vincristine est commercialisée sous forme de poudre pour solution injectable (IV). Elle est indiquée dans de très nombreux cancers : hémopathies malignes (leucémies et lymphomes), tumeurs solides (poumon, sein, col de l'utérus), cancers à prédominance pédiatrique (neuroblastome et néphroblastome, sarcome d'Edwing et ostéosarcome). L'administration est hebdomadaire en monothérapie, et généralement mensuelle dans le cas de polychimiothérapie. Chez les adultes, la posologie standard est de 1,4 mg/m², chez l'enfant elle varie entre 1 à 2 mg/m² (49). Au niveau pharmacocinétique, la vincristine est métabolisée par le cytochrome P450 et éliminée par voie biliaire. La demi-vie d'élimination est longue (85 heures) ce qui contribue à une accumulation de produit et à l'existence d'une toxicité cumulative. La vincristine est un vinca-alcaloïde bien tolérée excepté au niveau du système nerveux périphérique. La neurotoxicité est ainsi le facteur dose limitant. Les autres effets indésirables relativement fréquents sont, en plus de la neurotoxicité, une alopecie et des troubles digestifs (constipation, diarrhée, nausée, mucite...) (49) (85).

Données de chronopharmacologie de la vincristine :

Les études chez les rongeurs ont mis en évidence une meilleure tolérance de la vincristine au niveau de la moelle osseuse et du système nerveux périphérique pour une

administration vers 13 ou 14 HALO (18) (53). L'heure optimale d'administration, transposée chez l'homme, serait donc aux alentours de 8 heures du matin, cependant il n'y a pas eu d'essais cliniques de publiés.

Tableau 18: Recommandation proposée d'administration de vincristine

Situations	Posologies	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Chez l'enfant	1 à 2 mg/m ² (par semaine en monothérapie, par mois en polythérapie)	Le matin	B
Chez l'adulte	1,4 mg/m ² (par semaine en monothérapie, par mois en polythérapie)	Le matin	B

c) Vinorelbine (Navelbine®)

La vinorelbine existe sous forme injectable et orale. Seule la voie orale est disponible en officine. Il s'agit de capsules de 20 ou 30 mg. Elles sont indiquées dans le traitement de deux cancers : cancer du poumon non à petites cellules et cancer du sein métastasé (49). La toxicité principalement rencontrée est neurologique. Elle est de sévérité faible et se manifeste par une perte du réflexe ostéo-tendineux, une constipation ou encore une paresthésie. Pour la vinorelbine le facteur dose-limitante est la neutropénie (86) (85). Des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), une asthénie, de la fièvre et des infections (virales ou bactériennes) ont aussi été fréquemment rapportées (49). Au niveau pharmacocinétique, la biodisponibilité de la forme orale est de 40 % avec une variabilité intra et inter-individuelle modérée (87). La concentration maximale est atteinte en environ 2 heures. Elle est métabolisée par le CYP₄₅₀ 3A4 et éliminée majoritairement par voie biliaire (49) (85). Selon une étude comparant les formes IV et orales, 74 % des patients ont préférées la prise *per os* pour des raisons de commodité et d'effets secondaires perçus moindre. Par contre, l'efficacité et la sécurité étaient comparables. Les posologies usuelles de vinorelbine sont de 60-80 mg/m²/semaine (87). Dans le RCP, il est indiqué de prendre les capsules sans les mâcher, en une prise unique à la fin d'un repas une fois par semaine. La prise alimentaire n'influe pas la pharmacocinétique.

Données de chronopharmacologie de la vinorelbine :

Mormont, *et al.* ont montré que la vinorelbine était mieux tolérée chez le rat pour une administration à 20 HALO (18). Des résultats similaires ont été obtenus dans une seconde étude. Les rats recevaient la vinorelbine à 7, 11, 19 et 23 HALO. Il en résulte que la toxicité et le taux de mortalité étaient les plus importants pour une administration à 7 HALO. Au contraire, de meilleures efficacités et tolérances étaient obtenues pour une administration à 19 HALO. Ainsi, à 7 HALO les rats recevaient des doses les plus faibles possibles alors qu'à 19 HALO les doses de vinorelbine avaient pu être augmentées (88). Il n'y a pas de donnée clinique chez l'homme. En transposant les résultats obtenus chez le rat, l'heure optimale d'administration chez l'homme serait aux alentours de 17 heures.

Tableau 19: Recommandation proposée d'administration de la vinorelbine

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancer du sein Cancer du poumon non à petites cellules	60 à 80 mg/m ² /semaine en prise unique	Prendre les capsules (sans les croquer) avec un grand verre d'eau vers 17 heures après une collation ou après le dîner.	B

1.3.2. Dérivés de podophyllotoxine

La podophyllotoxine est une molécule d'origine végétale extraite à partir de la racine et du rhizome de plusieurs espèces de Mandragore : *Podophyllum peltatum* et *Podophyllum emodi*. La podophyllotoxine ne peut être utilisée que localement à cause d'une trop grande toxicité gastro-intestinale. Cette molécule est un poison du fuseau mitotique. Elle inhibe la polymérisation des microtubules. Les dérivés de la podophyllotoxine, autrement appelés étoposides, sont des molécules hémi-synthétiques. Les modifications chimiques ainsi effectuées ont permis de diminuer la toxicité digestive mais ont également entraîné une modification du mécanisme d'action. L'étoposide ne cible pas la polymérisation de la tubuline mais inhibe la topoisomérase II, ce qui lui confère aussi un pouvoir cytotoxique (38) (89).

a) Etoposide (Celltop®)

L'étoposide existe sous deux formes galéniques : solution pour perfusion ou capsule pour administration *per os*. Seules les capsules (Celltop®) sont disponibles en officine. Celltop® est utilisé en association dans différents cancers : carcinomes embryonnaires du testicule, cancers du sein et du poumon à petites cellules, choriocarcinome placentaire, lymphomes et leucémies aiguës. L'étoposide agit par inhibition de la topoisomérase II (49). La topoisomérase II est une enzyme nucléaire qui intervient dans la structure de l'ADN notamment au niveau du superenroulement de la double hélice d'ADN afin d'assurer le compactage de l'ADN ou bien de rendre l'accès possible aux enzymes responsables de la réplication et de la transcription de l'ADN. Pour cela, la topoisomérase II est capable de couper les 2 brins d'ADN permettant l'apport d'un nouveau segment d'ADN puis de religaturer l'ensemble. L'étoposide se lie à la topoisomérase II bloquant ainsi l'activité de l'enzyme après coupure des 2 brins. Ces coupures sont stabilisées, les ADN et ARN polymérase sont incapables de transcrire ou répliquer l'ADN dans ces conditions. Un processus de mort cellulaire est alors engagé (38). L'étoposide est actif sur les cellules en phase de synthèse. Plusieurs schémas posologiques peuvent être prescrits : 80 à 300 mg/m²/j pendant 3 à 5 jours en cure répétée tous les 21 à 28 jours, 50 à 100 mg/m²/jour en continue ou par cure de 21 jours par mois (49). Dans un document publié par la Haute Autorité de Santé (HAS) il est indiqué que la dose journalière doit être fractionnée en 2 ou 3 prises (90). Les posologies *per os* sont le double des posologies retrouvées avec la voie IV. Cette différence s'explique par sa pharmacocinétique, la biodisponibilité (voie orale) est de 50%. La concentration maximale est atteinte en environ 1 heure. Le principe actif est éliminé en majeure partie sous forme inchangée par voie rénale. Les toxicités principalement rencontrées sont hématologiques (la leucopénie est le facteur dose-limitante) et digestives (nausées et vomissements). Une alopecie peut aussi apparaître. Enfin un effet indésirable plus rare mais grave est l'augmentation du risque leucémogène dans le cas de doses cumulées élevées d'étoposide (38) (49).

Données de chronopharmacologie de l'étoposide :

Les études chez le rat ont montré que l'heure de meilleure tolérance au niveau hématologique était obtenue pour une administration vers 8 et 10 HALO (53) soit chez l'homme aux alentours de 5 heures du matin. Une étude de chronopharmacologie portant sur 34 patients traités par du cisplatine à 18 heures (soit l'heure de plus grande tolérance de l'organisme vis-à-vis du cisplatine) pendant 3 jours et de l'étoposide administré à 7 ou à 19 heures pendant 3 jours a été publiée. Le groupe recevant l'étoposide le matin a présenté une moindre toxicité hématologique (3). Focan *et al.* ont réalisé une étude chez 124 patients atteints d'un cancer du poumon. Le groupe A recevait l'étoposide en cure de 3 jours (J1, J2, J3) à 6 heures du matin tandis que le groupe B le recevait à 18 heures. Le cisplatine était administré à J4, à 18 heures. Il en résulte un degré de toxicité hématologique et une alopecie, moins importants dans le groupe A. Néanmoins le groupe B présentait une meilleure tolérance au cisplatine (sévérité des nausées et vomissement et ototoxicité moins importantes). Il y a une possible interaction entre l'étoposide et le cisplatine modifiant ainsi la tolérance de l'organisme vis-à-vis du cisplatine. Enfin, il n'y avait pas de variation d'efficacité entre les 2 groupes (91) (92) (3).

Conclusion :

Aux vues des données de chronopharmacologie et des indications de prise de l'HAS, il pourra être proposé le schéma d'administration suivant. En cas de monochimiothérapie par étoposide, il pourra être conseillé de prendre le traitement en prise unique le matin ou de le fractionner (prise matin et soir) avec la dose la plus importante le matin. En cas d'association avec le cisplatine la posologie pourra être répartie selon l'apparition des toxicités. Si les toxicités hématologiques prédominent, préférer une dose plus importante le matin. Si ce sont les toxicités digestives les plus importantes, la dose la plus importante pourra être administrée le soir.

Tableau 20 : Recommandation proposée d'administration d'étoposide

Situations	Posologies	Recommandation proposée	Niveau de preuve
En monothérapie	80 à 300 mg/m ² /j en cure de 3 jours répétée tous les 21 à 28 jours	Prendre les capsules le matin, si nécessaire fractionner la dose avec la dose la plus importante reçue le matin.	A
En association avec le cisplatine	50 à 100 mg/m ² /jour en continue ou par cure de 21 jours par mois	Selon les effets indésirables : Administration de la dose la plus importante le matin si une toxicité hématologique prédomine ; administration de la dose la plus importante le soir si une toxicité digestive prédomine	A

1.4. Les antibiotiques cytotoxiques et apparentés

Les antibiotiques cytotoxiques tirent leur nom de leurs origine et mode d'action. En effet, il s'agit de substances produites par des microorganismes et douées d'interaction avec l'ADN leur conférant des propriétés anticancéreuses (93).

1.4.1. Anthracyclines et apparentées

Cinq agents cytotoxiques appartiennent à la classe des anthracyclines et apparentés : la doxorubicine, la daunorubicine, l'épirubicine, l'adarubicine et le mitoxantrone. Ces molécules sont soit extraites à partir de *Streptomyces* soit des dérivés hémisynthétiques. Elles ont la capacité à s'intercaler entre deux paires de base au niveau du complexe topoisomérase II/ADN. Elles stabilisent alors ce complexe rendant la topoisomérase II inactive. Les dommages de l'ADN ainsi produits entraînent l'arrêt du cycle cellulaire. Le programme de mort cellulaire est alors initié (38) (94). Ces molécules sont toutes disponibles en solution pour perfusion. Cette forme galénique est réservée à la pharmacie hospitalière. En officine, on retrouve uniquement l'idarabucine commercialisée en gélules.

a) Idarubicine (Zavedos®)

L'idarubicine existe sous forme de solution pour perfusion et gélule pour administration *per os*. Il y a uniquement les gélules de disponibles en officine. Elles présentent une indication très restreinte. Elles sont destinées à des patients de plus de 60 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde non hyperleucocytaire dont l'hospitalisation prolongée et/ou la chimiothérapie IV sont contre-indiquées ou en cas d'existence d'un risque d'aplasie médullaire. Deux schémas posologiques sont possibles : un hebdomadaire (entre 20 et 40 mg/m²/semaine pendant 4 semaines) et un journalier (entre 15 à 30 mg/m²/jour pendant 3 jours) (49) (95). L'idarubicine est une molécule lipophile (la plus lipophile des anthracyclines) ce qui lui confère une absorption rapide. La C_{max} est obtenue environ 2 à 4 heures après l'ingestion des gélules indépendamment de la prise alimentaire. La biodisponibilité est de 30 %. L'idarubicine est métabolisée en grande partie en idarubicinol, également actif. Les deux molécules se distribuent majoritairement dans les cellules nucléées sanguines et myéloïdes (concentrations intranucléaires 200 fois plus importantes que la concentration plasmatique). Elles sont éliminées par voie biliaire avec des demi-vies de 15 heures (idarubicine) et 60 heures (idarubicinol). L'idarubicine, comme toutes les anthracyclines, agit en s'intercalant dans l'ADN et en inhibant ensuite la topoisomérase II (96). Les toxicités fréquemment retrouvées sont hématologiques (myélosuppression), digestives (diarrhées, vomissements, stomatites et œsophagites), cardiaques (doses cumulatives), cutanées (rash, alopecie réversible à l'arrêt du traitement), hépatiques (95). Dans le RCP du médicament, il est seulement indiqué que les gélules peuvent être prises au cours d'un repas léger.

Données de chronopharmacologie :

Il n'y a pas de donnée de chronopharmacologie sur l'idarubicine que ce soit chez l'homme ou l'animal de disponibles. Les seuls essais cliniques chronomodulés réalisés sur des anthracyclines concernent la doxorubicine (autrement appelée adriamycine) et la théprubicine (non commercialisée en France). Dans une étude de Hrushesky, 31 femmes atteintes de cancer ovarien ont reçu un traitement chronomodulé par doxorubicine et cisplatine. Un groupe recevait la doxorubicine à 6 heures et le cisplatine à 18 heures, le second groupe recevait le cisplatine à 6 heures et la doxorubicine à 18 heures. Il en résulte une moindre toxicité hématologique lors de l'administration le matin de la doxorubicine et le

soir du cisplatine (53 % contre 88 %). De plus le groupe recevant la doxorubicine le soir a plus fréquemment vu sa dose de cytotoxique diminuer et les cures de chimiothérapie s'espacer en raison d'une toxicité trop importante (81 % contre 40 %). Enfin, une extension de cohorte à 5 ans a montré un meilleur taux de réponse (44 % contre 11 %) pour les patientes ayant reçu la doxorubicine le matin. Une seconde étude de Hrushesky, *et al.* réalisée sur 23 patients atteints de cancers ovarien ou vésical confirme ces résultats. Lévi *et al.* ont réalisé une étude chez 31 femmes atteintes d'un cancer ovarien et traitées par théprubicine (autre anthracycline) et cisplatine. Une meilleure tolérance rénale et hématologique a été obtenue pour le groupe recevant la théprubicine le matin ainsi que de meilleurs taux de réponse. Enfin, Gallion *et al.* ont mené une étude sur 342 femmes présentant un cancer de l'endomètre. La moitié des patientes recevaient la chimiothérapie selon un schéma chronomodulé (doxorubicine à 6 heures, cisplatine à 18 heures) l'autre moitié selon le schéma conventionnel. Le groupe chronomodulé a présenté un taux de toxicité hématologique moins sévère (leucopénie et neutropénie) et des doses plus élevées de chimiothérapie ont pu être administrées. Cependant, il n'y a pas eu de différence en termes de survie entre les 2 groupes (82) (73).

Conclusion :

D'après les données de chronopharmacologie disponibles sur la doxorubicine et la théprubicine, on pourra conseiller une administration de l'idarubicine le matin pendant ou en dehors des repas mais toujours à heure fixe. Cependant il ne s'agit que d'hypothèse en l'absence d'étude sur l'idarubicine.

Tableau 21 : Recommandation proposée d'administration d'idarubicine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Leucémie myéloïde aigue	20 à 40 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines ou 15 à 30 mg/m ² /jour pendant 3 jours	Prendre les capsules (sans les croquer) avec un grand verre d'eau le matin à heure fixe, pendant ou en dehors du repas.	B

1.4.2. Autres antibiotiques cytotoxiques

La plupart des antibiotiques cytotoxiques appartiennent à la famille des anthracyclines. Néanmoins, deux antibiotiques présentent des caractéristiques chimiques et pharmacologiques différentes. Ce sont la bléomycine et la mitomycine.

a) Bléomycine (Bléomycine Bellon®)

La bléomycine se présente sous forme de poudre pour solution injectable. Elle est indiquée dans les carcinomes épidermoïdes ou testiculaires et dans les lymphomes (49). La bléomycine est issue d'une souche de *Streptomyces verticillus* (85). C'est un antibiotique assimilé à la famille des glycopeptides complexes. La bléomycine possède la particularité de fixer le fer réduit (Fe^{2+}). Elle agit par cassures mono- et bicaténares de l'ADN. Ces cassures sont le résultat de 2 étapes : intercalation de la bléomycine dans l'ADN et formation de radicaux libres (oxydation du Fe^{2+} et réduction de l'oxygène) (97). Au niveau pharmacocinétique, la distribution tissulaire est bonne exceptée au niveau du système nerveux central. Elle est majoritairement éliminée par voie rénale avec une demi-vie d'élimination comprise entre 2 et 5 heures. La bléomycine présente la particularité de ne pas entraîner de myélotoxicité. Les effets indésirables digestifs (nausées-vomissements) et l'hyperthermie s'atténuent au cours des séances (85). Au contraire, les toxicités pulmonaires et cutanées sont cumulatives. Elles prédominent et correspondent au facteur dose-limitante (9). La toxicité pulmonaire se manifeste par une fibrose. Elle est symptomatique dans 10 % des cas et mortelle dans 1 %. La posologie est de 10 à 20 mg/m² en cure une à deux fois par semaine jusqu'à une dose maximale cumulée de 300 mg/m² (49).

Données de chronopharmacologie :

Une étude de chronopharmacotoxicité a été réalisée chez le rat. Elle se base sur l'existence d'un rythme circadien de l'expression du gène NRF2. La protéine NRF2 est impliquée dans des réactions antioxydantes (par promotion de protéines) contribuant notamment à diminuer les lésions de type fibrose. L'expression du gène NRF2 au niveau pulmonaire (épithéliums des bronches et alvéoles) est 3 fois plus importante à 0 HALO (période de repos) comparé à 12 HALO. Suite à ces résultats, la bléomycine a été administrée selon deux schémas horaires correspondant au pic (0 HALO) et au nadir (12 HALO) de l'expression de NRF2. Il en résulte que le degré de fibrose pulmonaire est dépendant de

l'heure d'administration et inversement corrélé avec le niveau de protéines NRF2. Ainsi, un taux de fibrose plus élevé a été mis en évidence lors de l'administration à 12 HALO. Au contraire, la tolérance était plus grande pour une administration à 0 HALO (98). En transposant ces données chez l'homme, l'heure optimale d'administration correspondrait au début de la période de repos soit aux alentours de 23 heures. Cependant, il n'y a pas eu d'études chez l'homme.

Tableau 22: Recommandation proposée d'administration de bléomycine

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Carcinomes épidermoïdes, testiculaires Lymphomes	10 à 20 mg/m ² une à deux fois par semaine	Administration en soirée aux alentours de 23 heures	B

b) Mitomycine (Amétycine®)

La mitomycine est disponible sous forme de poudre pour solution injectable. Elle est indiquée dans plusieurs localisations d'adénocarcinomes (estomac, pancréas, côlon, rectum, sein) métastasés ou non (49). La mitomycine est un antibiotique provenant d'une souche de *Streptomyces caespitosus* et douée de propriétés antitumorales. En effet, la mitomycine agit, après métabolisation intracellulaire via une réductase, en s'intercalant avec l'ADN particulièrement pendant les phases G1 et S. Elle entraîne alors des cassures intra- et inter-caténaires de l'ADN. De plus, tout comme la bléomycine, il y a formation de radicaux libres augmentant l'action antinéoplasique. La mitomycine se distribue dans l'ensemble des tissus sauf au niveau du système nerveux central. Elle est métabolisée en molécule inactive par le foie et éliminée majoritairement par voie urinaire. Sa demi-vie est d'environ 2 heures (85) (9). Les effets indésirables retrouvés sont une myélosuppression, une néphro- et hépatotoxicité, des troubles digestifs et cutanés. Les toxicités limitantes sont hématologiques (leucopénie et thrombopénie assez fréquentes) et rénales (plus rares). Selon les indications, les schémas posologiques varient. En moyenne, la posologie est de 10 à 15 mg/m² en cure répétée toutes les 4 à 8 semaines, sans dépasser une dose cumulée de 180 mg/m² (49).

Chronopharmacologie de la mitomycine :

Des études chez le rat ont mises en évidence une meilleure tolérance au niveau de la moëlle osseuse et du tractus digestif pour une administration entre 18 et 19 HALO (53) (99). D'après ces résultats, l'heure théorique d'administration chez l'Homme serait aux alentours de 15 heures. Les seules publications de chronopharmacologie humaine où la mitomycine est mentionnée concernent un essai clinique réalisé chez des patients atteints de cancer colorectal comparant l'utilisation de la mitomycine et un schéma classique ou chronomodulée de 5-FU. L'étude ne s'est pas intéressée aux rythmes circadiens de la mitomycine (100).

Tableau 23 : Recommandation proposée d'administration de la mitomycine

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Adénocarcinomes (estomac, pancréas, côlon, rectum, sein)	10 à 15 mg/m ² toutes les 4 à 8 semaines	Administration dans l'après-midi (15 heures)	B

1.5. Autres antinéoplasiques

D'après le système de classification ATC, l'ensemble des thérapeutiques cytotoxiques restantes compose le groupe des autres antinéoplasiques. Il s'agit soit de molécules isolées soit de familles n'entrant pas dans les classes citées précédemment. Les familles de molécules retrouvées ici sont les dérivés du platine, les anticorps monoclonaux, les sensibilisants utilisés en thérapie photodynamique et radiothérapeutique, les inhibiteurs de protéines kinases et les autres antinéoplasiques constitués de molécules isolées (49). Seules les molécules disponibles à l'officine sont traitées. Notons néanmoins que les dérivés du platine (réservés à un usage hospitalier) ont fait l'objet de plusieurs études de chronopharmacologie. Ainsi, il a été démontré chez l'Homme une moindre toxicité des dérivés du platine (cisplatine, oxaliplatine et carboplatine) pour une administration à 16 heures (82).

1.5.1. Les sensibilisants utilisés en thérapie photodynamique et radiothérapeutique

Ce sont des formes topiques utilisées dans le traitement de cancers cutanés. Leur application est préalable à une séance d'illumination. Deux molécules sont disponibles en officine.

a) Méthyle aminolévulinate (Metvixia®)

Metvixia® est une crème qui est indiquée dans certains cas de kératose actinique et de carcinomes basocellulaires ou épidermiques. Le méthyle aminolévulinate conduit à une accumulation de porphyrines. Elles sont activées sous l'action de la lumière aboutissant à une toxicité cellulaire au niveau des zones exposées. Les effets indésirables retrouvés sont locaux (brûlure, érythème, prurit...). La crème est appliquée sur les lésions cancéreuses en débordant d'environ 5 mm pour recouvrir la peau saine autour. Elle est ensuite recouverte par un pansement occlusif durant 3 heures (49). Il n'y a pas de meilleur moment au cours de la journée pour appliquer le méthyle aminolévulinate.

b) Acide lévulinique (Effala®)

Il s'agit d'emplâtre d'acide 5-aminolévulinique. Ils sont utilisés dans les traitements des kératoses actiniques du cuir chevelu ou du visage. Le mécanisme d'action et les effets indésirables sont similaires à ceux retrouvés avec Metvixia®. Il est posé au moins 4 heures avant la séance d'illumination (49). Il n'y a pas de donnée de chronopharmacologie pour ce médicament.

1.5.2. Les inhibiteurs des protéines kinases

Parmi les vingt-et-une molécules commercialisées en France de cette famille, seize sont disponibles en pharmacie de ville. Ce sont des molécules qui ont en commun un faible poids moléculaire leur permettant une diffusion aisée à travers les membranes cellulaires. Elles agissent sur le processus de transduction du signal au niveau des récepteurs de facteurs de croissance et des protéines cytosoliques ayant une activité tyrosine kinase. Les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation des activités cellulaires comme la prolifération, la survie, la migration ou encore la différenciation. Une suractivité de certaines protéines kinases a été mise en évidence dans les cellules tumorales. Ainsi les inhibiteurs de

tyrosine kinase ciblent spécifiquement la protéine responsable de la cancérisation. Ils se fixent de façon compétitive sur le site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP). Il n'y a plus de groupement donneur de phosphate. Les substrats protéiques ne sont donc pas phosphorylés ce qui conduit à leur inactivation. Des effets biologiques comme la prolifération sont inhibés. En général, d'un point de vue pharmacocinétique, les inhibiteurs des protéines kinases sont rapidement absorbés et se distribuent largement dans l'ensemble des tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est forte. Ils sont métabolisés au niveau hépatique majoritairement par le cytochrome CYP₄₅₀3A4, puis éliminés dans les selles. Les effets indésirables retrouvés avec cette classe sont relativement mineurs (limités par leur sélectivité) mais sont néanmoins très fréquents : troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), fatigue, hématotoxicité, infection, réaction cutanée (prurit, sécheresse, syndrome mains-pieds) (101). Les particularités de chaque molécule sont répertoriées dans le Tableau 24 (49) (101).

Tableau 24: Les inhibiteurs des protéines kinases, généralités et particularités

Molécules	Indications	Posologies	Pharmacocinétique	Effets indésirables
Inhibiteur de protéine kinase	Bonne absorption rapide (< 6 heures) Distribution importante Forte liaison aux protéines plasmatiques (> 90 %) Métabolisme hépatique (majoritairement par CYP3A4) Élimination biliaire lente			Troubles digestifs Asthénie Hématotoxicité Réaction cutanée (prurit, sécheresse) Syndrome main-pied
Imatinib (Glivec® comprimé)	Leucémie Cancer gastro-intestinal	400 à 600 mg/j (en une prise) ou 800 mg/j (en 2 prises) au milieu du repas	Biodisponibilité 98 % Bonne absorption (diminuée par la prise alimentaire)	Douleurs musculaires Prise de poids Rétention hydrique, œdèmes
Gefitinib (Iressa® comprimé)	Cancer bronchique non à petites cellules	250 mg/j pendant ou en dehors des repas	Biodisponibilité 59 % Absorption rapide ($t_{max} = 3$ à 7 heures)	Anorexie
Erlotinib (Tarceva®, comprimé)	Cancer bronchique non à petites cellules, pancréas	100 à 150 mg/j en une prise en dehors des repas (1 heure avant ou 2 heures après)	Biodisponibilité 59% augmentée par la prise alimentaire	Perte de poids Alopécie
Sunitinib (Sutent®, gélule)	Cancer gastro-intestinal, rein métastasé, pancréas	50 mg/j en une prise pendant 4 semaines arrêt de 2 semaines ou 37,5 mg/j (une prise) en continu Pendant ou en dehors des repas	Absorption plutôt lente non modifiée par la prise alimentaire ($t_{max} = 6$ à 12 heures)	Coloration cutanée Douleurs musculaires Hypothyroïdie Hypertension Allongement espace QT
Sorafenib (Nexavar®, comprimé)	Cancer hépatique et rénal	200 mg matin et soir en dehors du repas	$t_{max} = 3$ heures	Alopécie Hypertension artérielle
Dasatinib (Sprycel®, comprimé)	Leucémie (bcr-abl)	De 100 à 140 mg/j en une prise	La prise alimentaire n'influe pas l'absorption $t_{max} = 0,5$ à 3 heures	Douleurs musculaires Céphalée Alopécie Dyspnée, toux Œdème
Lapatinib (Tyverb®, comprimé)	Cancer du sein (HER2)	De 1000 à 1500 mg/j selon les associations, en une prise en dehors des repas	Biodisponibilité augmentée par la prise alimentaire $t_{max} = 4$ heures métabolisme majoritaire CYP3A4 et CYP3A5, minoritaire CYP2C19 et CYP2C8	Anorexie Insomnie, céphalée Bouffées de chaleur Douleurs musculaires Toux, dyspnée
Nilotinib (Tasigna®)	Leucémie (bcr/abl)	De 300 à 400 mg/j en 2 prises, en dehors des repas	Absorption augmentée par la prise alimentaire	Douleurs musculaires Céphalée Allongement de l'espace QT

Évérolimus (Afinitor®, Votubia®)	Cancer du sein, du rein, tumeur neuroendocrine d'origine pancréatique Cancer primitif du système nerveux central (mtor)	10 mg/j en une prise pendant ou en dehors des repas	Absorption rapide, $t_{max} = 1$ heures Liaison aux protéines plasmatiques faible (74 %)	Anorexie Œdèmes Pneumopathie
Pazopanib (Votrient®)	Cancer du rein (VEGFR, PDGFR, c-KIT)	800 mg/j en une prise, en dehors des repas	$t_{max} = 3,5$ heures	Anorexie, dysgueusie Céphalée Hypertension artérielle
Vandetanib (Caprelsa®)	Cancer de la thyroïde	300 mg/j en une prise, pendant ou hors des repas	$t_{max} = 6$ heures	Hypertension artérielle Céphalée Anorexie, insomnie Allongement espace QT Trouble de la vision Photosensibilisation
Afatinib (Giotrif®)	Cancer pulmonaire non à petites cellules	40 mg/j en une prise unique en dehors des repas (3 heures avant ou 1 heure après le repas)	$t_{max} = 2,5$ à 5 heures diminution importante de la biodisponibilité avec une prise alimentaire.	Anorexie Epistaxis Paronychie
Vemurafinib (Zelboraf®, comprimé)	Mélanome cutané	1920 mg/j en deux prises au milieu du repas	$t_{max} = 4$ heures	Tumeurs cutanées, photosensibilisation Anorexie Toux Céphalées, dysgueusie Douleurs musculaires
Crizotinib (Xalkori®, gélule)	Cancer du poumon non à petites cellules	500 mg/j en 2 prises	$t_{max} = 4$ à 6 heures	Allongement de l'intervalle QT Anorexie, dysgueusie Neuropathie Trouble de la vision Œdèmes étourdissements
Axitinib (Inlyta®)	Cancer du rein avancé après échec d'un traitement par sunitinib	10 mg/j en 2 prises pendant ou hors du repas	Biodisponibilité 58% $t_{max} = 2,5$ à 4,1 heures Métabolisme hépatique majoritairement par CYP 3A4 et 3A5. $t_{1/2} = 2,5$ à 6 heures	Hypothyroïdie Disgueusie, anorexie, perte de poids Hypertension Dysphonie
Ruxolitinib (Jakavi®)	Myélofibrose	De 5 à 20mg/j en 2 prises, au cours ou en dehors des repas	$t_{max} = 1$ heure (rapide) métabolisé par CYP3A4 et CYP2C9 $t_{1/2} = 3$ heures	Infection urinaire Saignements Prise de poids, hypercholéstérolémie

Données de chronopharmacologie :

Nakagawaa *et al.* ont réalisé une étude sur des souris atteintes de tumeurs (sarcome 180, cancer pulmonaire ou mélanome). Le traitement par imatinib était administré par voie intra-péritonéale à 2 HALO ou à 14 HALO. L'activité antitumorale a été plus importante chez les souris traitées à 2 HALO. L'imatinib cible les récepteurs aux protéines kinases PDGF, abl et KIT. Il a été démontré une plus grande inhibition du récepteur PDGF lors de l'administration durant la période de repos (2 HALO). Cet horaire correspond au pic d'activité du récepteur PDGF. Par contre, l'inhibition de l'activité des tyrosines kinases abl et KIT était similaire quel que soit l'heure d'administration (102). En transposant chez l'Homme, l'heure de plus grande efficacité serait ainsi aux alentours de minuit. Il n'y a cependant pas eu d'étude.

Une étude a été publiée concernant les rythmes de repos et d'activité et la qualité de vie de 10 patients atteints de cancer bronchique et traités par géfitinib. Il en résulte une amélioration de la fonction circadienne après administration le matin de géfitinib chez 75 % des patients qui présentaient une perturbation circadienne. La resynchronisation du rythme circadien a permis en plus une amélioration de la qualité de vie et des performances physiques, une diminution de la fatigue et de l'anorexie (103).

Une étude de chronopharmacologie sur l'utilisation du sunitinib (37,5 mg/j en une prise) a été réalisée chez 107 patients atteints de cancer rénal avec comme hypothèse de départ une moindre toxicité pour l'administration le soir. Deux groupes ont été constitués ; le premier (54 patients) recevait le sunitinib le matin, l'autre (53 patients) le soir. Les résultats obtenus au niveau de l'efficacité, de la tolérance et de la qualité de vie étaient équivalents dans les 2 groupes (104). George *et al.* ont publié une étude sur 61 patients atteints de cancer gastro-intestinal et traités le matin ou le soir par 37,5 mg de sunitinib. L'activité antitumorale et les effets indésirables (hématotoxicité, diarrhées, asthénie, hypertension et nausée) ont été généralement similaires dans les 2 groupes (105). L'absence de dépendance du sunitinib vis à vis des rythmes circadiens pourrait s'expliquer par les données de pharmacocinétique. En effet, le sunitinib est une exception du point de vue de l'absorption parmi les inhibiteurs de protéines kinases avec un t_{max} compris entre 6 et 12 heures. De plus, il existe des variabilités interindividuelles importantes de la biodisponibilité

du sunitinib. Ces deux éléments peuvent masquer une possible différence de tolérance au cours du temps. Enfin, la grande demi-vie d'élimination ($t_{1/2} = 40$ à 60 heures) rend moins dépendant le sunitinib aux rythmes circadiens (82).

Conclusion :

Il n'y a que très peu d'études sur la chronopharmacologie des inhibiteurs aux protéines kinases. Il faudra donc préférer une administration à heure fixe pendant ou hors des repas selon les indications du RCP (Tableau 24). Le sunitinib est indépendant du rythme circadien. Il devra donc être administré quotidiennement à heure fixe. Pour le géfitinib l'administration le matin sera préférée tandis que pour l'imatinib une administration nocturne pourra être conseillée.

1.5.3. Autres antinéoplasiques

Les autres antinéoplasiques sont des molécules ayant une structure chimique ou un mécanisme d'action particulier. Sept spécialités sont commercialisées en officine.

a) Procarbazine (Natulan®)

La procarbazine est commercialisée sous la forme de gélules. Ces dernières sont indiquées en cas de lymphome, tumeur cérébrale ou cancer du poumon à petites cellules. En monothérapie, la posologie initiale est de 50 mg/jour augmentée progressivement jusqu'à atteindre une dose de 150 à 200 mg/m²/jour (49). En polychimiothérapie, les doses à atteindre sont de l'ordre de 100 à 150 mg/m²/jour pendant 5 à 14 jours. La procarbazine agit, après métabolisation, par inhibition de la synthèse d'ADN, ARN et protéines. Les métabolites actifs se comportent comme des agents alkylants monofonctionnels ayant une activité maximale durant la phase S. La procarbazine est rapidement et totalement absorbée. Elle est métabolisée par voies érythrocytaire et hépatique. Les métabolites se distribuent dans l'ensemble de l'organisme y compris dans le liquide céphalo-rachidien. Ils sont ensuite principalement éliminés par voie urinaire. La toxicité majeure est hématologique avec une hypoplasie médullaire conduisant à une thrombopénie et une leucopénie. Les autres effets indésirables sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées et stomatites) et un effet antabuse (si consommation d'alcool associée) (85) (9).

Il n'y a aucune donnée de chronopharmacologie retrouvée dans la littérature. Le patient devra prendre son traitement quotidiennement à heure fixe.

Tableau 25 : Recommandation proposée d'administration de la procarbazine

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Lymphome Tumeur cérébrale Cancer poumon à petites cellules	Entre 100 à 200 mg/m ² /jour	A heure fixe	C

b) L-asparaginase (Kidrolase®)

La L-asparaginase se présente sous forme de solution injectable indiquée dans des hémopathies telles que des leucémies ou lymphomes. Les posologies chez l'adulte sont de 7000 à 10 000 UI/m²/jour en cure tous les jours pendant 6 à 21 jours dans le cas d'un traitement d'attaque ou bien 1 à 2 fois par semaine en cas de traitement d'entretien. La L-asparaginase est une enzyme qui catalyse la réaction d'hydrolyse de la L-asparagine extracellulaire en acide aspartique. Les cellules leucémiques se retrouvent alors déficitaires en asparagine (acide aminé essentiel) ce qui inhibe la synthèse protéique. Les cellules tumorales sont alors lysées. La L-asparaginase est une protéine de haut poids moléculaire ce qui limite fortement sa distribution tissulaire. La pharmacocinétique plasmatique est bi-phasique avec des demi-vies d'élimination pouvant atteindre 44 heures. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des réactions immuno-allergiques, des troubles de la coagulation, un diabète insulino-résistant, des nausées et vomissements (49) (85) (9). Il n'y a pas de publication de chronopharmacologie sur la L-asparaginase.

Tableau 26 : Recommandation proposée d'administration de la L-asparaginase

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Leucémie lymphome	7000 à 1000 UI/m ² /j	A heure fixe	C

c) Altrétamine (Hexastat®)

L'altrétamine est commercialisée sous la forme de gélules. Il s'agit d'une molécule de deuxième intention indiquée dans le traitement de l'adénocarcinome de l'ovaire ou du poumon à petites cellules. Le mécanisme d'action de l'altrétamine est mal connu. Elle agirait

après activation par métabolisation hépatique comme un agent alkylant monofonctionnel. L'altrétamine présente une bonne absorption mais une faible et variable biodisponibilité liée à un catabolisme très rapide. Elle diffuse dans l'ensemble des tissus et se concentre en particulier dans les tissus gras. L'altrétamine est éliminée par voie urinaire avec une demi-vie d'élimination comprise entre 2 et 10 heures. Les toxicités majeures sont hématologiques (myélosuppression), neurologiques (neuropathie périphérique, hallucination, somnolence ou insomnie) et digestives (nausées et vomissements). L'altrétamine est administrée en cure tous les 28 jours. En monothérapie, les patients reçoivent habituellement 260 mg/m²/j pendant 14 à 21 jours en polychimiothérapie les doses sont d'environ 150 mg/m²/j pendant 8 à 14 jours (49) (85) (9). Dans le RCP, il est indiqué de répartir la dose journalière totale en 2 ou 3 prises après les repas et avant le coucher. Il n'y a pas de donnée de chronopharmacologie de publiée.

Tableau 27 : Recommandation proposée d'administration de l'altrétamine

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancer ovarien ou bronchique à petites cellules	de 150 à 260 mg/m ² /j en cure de 8 à 21 jours tous les 28 jours	En 2 ou 3 prises par jour après les repas ou avant le coucher	C

d) Estramustine (Estracyt®)

Estracyt® est indiquée dans le traitement des cancers de la prostate hormonorésistants (49). L'estramustine est une molécule particulière composée d'œstradiol et de moutarde à l'azote lui conférant un double mécanisme d'action : antigonadotrope et cytotoxique (106). L'estramucine, une fois déphosphorylée induit une inhibition du développement des cellules tumorales de la prostate par inhibition du fuseau mitotique (interaction avec les microtubules) responsable d'un arrêt de la mitose. L'estramustine est métabolisée également en estrone et œstradiol. Ces deux molécules induisent un effet antigonadotrope diminuant ainsi le taux de testostérone de la prostate (107). Au niveau pharmacocinétique, l'absorption de l'estramustine est importante (70 %). Elle est néanmoins diminuée en cas de prise alimentaire en particulier avec des produits riches en cations (calcium, magnésium, aluminium). Elle est métabolisée par voie hépatique et éliminée majoritairement dans les selles (85). Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont des troubles digestifs

(nausées, vomissements, diarrhées) et endocriniens (impuissance et gynécomastie) ainsi qu'une augmentation du risque de thrombose (107). Estracyt® se présente sous forme de gélules de phosphate d'estramustine dosées à 140 mg. En initiation de traitement, les posologies habituelles sont de 2 gélules 2 fois par jour. En cas de non réponse au traitement la dose journalière pourra être augmentée à 5 à 6 gélules en 3 prises par jour (sans dépasser 15 mg/kg/j) (85). D'après le RCP du médicament, il est indiqué de prendre les gélules à distance des repas, 1 heure avant ou 2 heures après. Cette prise à distance des repas permet de limiter les troubles digestifs (49). A ce jour, il n'y a pas eu d'étude de chronopharmacologie publiée sur l'estramustine.

Tableau 28: Recommandation proposée d'administration de l'estramustine

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancer de la prostate hormonorésistant	De 4 à 6 gélules par jour en 2 à 3 prises	A distance des repas	C

e) Topotécan (Hycamtin®)

Hycamtin® est commercialisé sous deux formes galéniques : poudre pour solution parentérale et gélules. Seules les gélules sont disponibles en officine. Elles sont indiquées dans le traitement des rechutes de cancer du poumon à petites cellules (49). Le topotécan agit par inhibition de la topoisomérase I. Sa biodisponibilité est d'environ 40 % (108). Il est métabolisé au niveau hépatique et éliminé majoritairement par voie urinaire. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 4 et 6 heures (49). La toxicité limitante est hématologique (neutropénie). Les autres effets indésirables retrouvés sont une asthénie, une alopecie et des troubles digestifs (anorexie, nausées et vomissements, diarrhées) (108). Les doses usuelles recommandées sont de 2,3 mg/m²/j par cure de 5 jours toutes les 3 semaines. D'après le RCP, les gélules peuvent être administrées indépendamment du repas.

Données de chronopharmacologie :

Mullins a publié une étude sur l'utilisation chronomodulée du topotécan chez des souris. Il en résulte une meilleure efficacité et une toxicité non augmentée (en termes de leucopénie) pour une administration à 21 HALO. Au contraire, une administration à 9 HALO entraînait une toxicité plus importante sans améliorer l'efficacité (109). En transposant chez



l'Homme l'heure idéale d'administration correspondrait au 3^{ème} quart de la période d'activité soit aux alentours de 20 heures. Il n'y a néanmoins pas eu d'étude.

Tableau 29 : Recommandation proposée d'administration de topotécan

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Rechute de cancer poumon à petites cellules	2,3mg/m ² /j en cure de 5 jours toutes les 3 semaines	En prise unique le soir, pendant ou hors des repas	B

f) Bexarotène (Targretin®)

Le bexarotène se présente sous forme de capsules molles. Elles sont indiquées dans le traitement de lymphome cutané T épidermoïde. Le bexarotène est un agoniste sélective des récepteurs RXR des rétinoïdes. Leurs activations entraînent une inhibition de la croissance, une augmentation de la différenciation et une induction de l'apoptose des cellules tumorales. D'un point de vue pharmacocinétique, la biodisponibilité est faible (110) et la demi-vie d'élimination est comprise entre 2 et 4 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est forte. Enfin, il subit un métabolisme hépatique et est majoritairement éliminé dans les fèces. Les effets indésirables principalement retrouvés sont une leucopénie, une hypothyroïdie, une dyslipidémie, de l'asthénie et une toxicité dermatologique (dermatite, prurit, éruption cutanée). La posologie habituelle est de 300 mg/m²/j (49). Dans le RCP du médicament, il est indiqué d'administrer les capsules en une prise unique au cours d'un repas. Aucune étude sur la chronopharmacologie du bexarotène n'a été publiée.

Tableau 30 : Recommandation proposée d'administration de bexarotène

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Lymphome T épidermoïde	300 mg/m ² /j	En prise unique au cours d'un repas	C

g) Anagrélide (Xagrid®)

L'anagrélide est commercialisé sous la forme de gélules et est utilisé pour réduire un nombre élevé de plaquettes chez des patients ayant un risque important de thrombocytopénie essentielle (49). Le mécanisme d'action est double. D'une part, il inhibe le développement et la maturation des mégacaryocytes. D'autre part, il inhibe l'AMP cyclique

phosphodiesterase plaquettaire et des tissus cérébraux et cardiaques (111). L'anagrélide est bien absorbé (70 %). Il est métabolisé au niveau hépatique (CYP1A2) conduisant à la formation de métabolites actifs. Ces derniers sont éliminés par voie urinaire (49). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont une vasodilatation responsable de céphalées, hypotension orthostatique, œdèmes et diarrhées. Des troubles cardiaques sont également couramment retrouvés avec palpitations et tachycardie (112). La posologie initiale est de 1 mg/j fractionnée en 2 prises. La dose administrée est réévaluée régulièrement (49). Il n'existe aucune donnée de chronopharmacologie.

Tableau 31: Recommandation proposée d'administration de l'anagrélide

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Elévation du nombre de plaquettes et risque de thrombocytopénie essentielle	1 mg/j	Prise matin et soir espacée de 12 heures.	C

2. Les thérapeutiques endocrines

Les thérapeutiques endocrines sont utilisées pour traiter des cancers hormono-dépendants. Ces molécules agissent en inhibant la synthèse ou l'action d'hormones responsable de la croissance de cellules tumorales (113). Les médicaments de cette classe ciblent ainsi des tumeurs localisées au niveau des seins, ovaires, prostates...

2.1. Hormones et apparentées

Les molécules classées parmi les hormones et utilisées en cancérologies sont soit des molécules progestatives soit des molécules analogues entraînant la libération de gonadotrophines.

2.1.1. Progestatifs

Les progestatifs présentent un intérêt limité dans le traitement des cancers hormono-dépendants. Deux molécules appartiennent à cette classe pharmacologique : le mégestrol (Mégace®) et la médroxyprogestérone (Dépo-prodasone). Ces molécules sont finalement plutôt utilisées pour leur propriété orexigène dans des cancers en phase métastatique afin d'améliorer l'état général des patientes. Ils présentent l'inconvénient majeur d'augmenter le risque thromboembolique (114) (115).

a) Mégestrol (Mégace®)

Le mégestrol est commercialisé sous la forme de comprimé. Il est indiqué dans le traitement de cancer du sein avec métastases (49). Au niveau pharmacocinétique, l'absorption du mégestrol est variable et le pic est atteint en 1 à 3 heures. Il est majoritairement éliminé sous forme inchangée dans les urines avec une demi-vie d'élimination comprise entre 13 et 105 heures (116). Dans le RCP du médicament, il est indiqué d'administrer un comprimé de Mégace® 160 mg en une prise par jour (Tableau 32). Il n'y a pas de donnée dans la littérature indiquant le meilleur moment de prise au cours de la journée.

Tableau 32: Recommandation proposée d'administration de mégestrol

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancer du sein métastatique	1 comprimé par jour	Une prise par jour à heure fixe	C

b) Médroxyprogestérone (Dépo-prodasone®)

L'acétate de médroxyprogestérone se présente sous la forme de solution injectable IM. Ses indications sont cancers hormono-dépendants avec métastases aux niveaux du sein ou de l'endomètre après chirurgie et en cas d'endométriose (49). La pharmacocinétique de la médroxyprogestérone varie de façon significative d'une patiente à l'autre. Elle est libérée lentement de la zone d'injection. Puis, elle est métabolisée au niveau hépatique et est excrétée par voie biliaire avec une demi-vie d'élimination longue (4 à 5 semaines) (117). En cancérologie, la posologie usuelle est comprise entre 500 à 1000 mg/semaine (Tableau 33) (49).

Tableau 33 : Recommandation proposée d'administration de médroxyprogestérone

Situations	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancers du sein ou de l'endomètre	500 à 1000 mg/semaine	Une fois par semaine à heure fixe	C

2.1.2. Analogues d'hormones entraînant la libération de gonadotrophines

Les analogues d'hormones entraînant la libération de gonadotrophines sont des médicaments qui ont tous pour indication commune le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé et/ou métastasé. Cinq molécules sont commercialisées : la buséreline (Bigonist®, Suprefact®), la leupropréline (Eligard®, Enantone®), la goséreline (Zoladex®), la triptoréline (Décapeptyl®, Gonapeptyl®) et l'histréline (Vantas®). Certaines d'entre elles sont indiquées en plus dans le traitement de cancers du sein, de l'endométriose et de la puberté précoce. Ces spécialités se présentent sous forme de solutions injectables sous cutanée ou intramusculaire ou d'implant. Il s'agit de forme à libération prolongée. Suprefact® est présenté sous forme de spray pour pulvérisation nasale (49). Ces molécules entraînent une castration chimique par une action agoniste de l'hormone hypophysaire *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) (118). Les effets indésirables retrouvés sont liés à la diminution

du taux d'hormones androgéniques : bouffées de chaleur, prise de poids, troubles de l'humeur et des fonctions sexuelles, syndrome dysmétabolique et ostéoporose (119). Au niveau de la chronopharmacologie, les analogues des gonadotrophines doivent être libérés à débit constant afin de supprimer les sécrétions gonadiques (2). Or les principes actifs sont libérés de façon prolongée à partir d'implants ou d'injections. C'est la libération continue d'analogues de GnRH qui permet la diminution du taux circulant de testostérone. Les spécialités se présentent sous forme mensuelle, bi-mensuelle, trimestrielle ou semestrielle (Tableau 34) (120) (121).

Tableau 34 : Recommandation proposée d'administration des analogues de GnRH

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancer de la prostate	Injection ou pose d'implant mensuelle, bimensuelle, trimestrielle ou semestrielle	Selon la spécialité, chaque mois, tous les 2 mois, tous les 6 mois	A

2.2. Antihormones et apparentés

Les antihormones sont des molécules de synthèse qui inhibent la synthèse d'hormones de l'organisme. En cancérologie, on retrouve les antiœstrogènes et les inhibiteurs d'aromatase indiqués dans le traitement du cancer du sein et les antiandrogènes qui ciblent, pour leur part, le cancer de la prostate.

2.2.1. Antiœstrogènes

Trois molécules sont commercialisées parmi les antiœstrogènes : le tamoxifène (Nolvadex®), le torémifène (Farestron®) et le fulvéstrant (Fasoldex®) (49). Les deux premiers sont des *selective estrogen receptor modulator* (SERM). Selon le tissu cible, ils se comportent comme des agonistes ou des antagonistes des œstrogènes (122). Falsodex® est quant à lui un antagoniste pur des récepteurs aux œstrogènes (123). Les trois molécules sont indiquées en cas de cancer du sein chez la femme ménopausée (122) (123).

a) SERM : tamoxifène (Nolvadex®), torémifène (Farestron®)

Le tamoxifène et le torémifène sont des SERM utilisés en cancérologie et plus précisément dans le traitement des tumeurs mammaires. Ils exercent ainsi un effet anti-œstrogène au niveau du tissu mammaire. Au niveau de l'endomètre et du tissu osseux, ces deux molécules se comportent comme des agonistes des récepteurs aux œstrogènes. Cet effet œstrogénique est d'ailleurs responsable des effets secondaires comme l'ostéoporose et les cancers de l'endomètre. Les autres effets indésirables retrouvés sont notamment des bouffées de chaleur, troubles de la sexualité, augmentation des troubles thromboemboliques et syndrome dysmétabolique (122). Les SERM se présentent sous forme de comprimés. Les posologies usuelles sont de 20 mg/jour pour le tamoxifène et de 60 mg/jour pour le torémifène (124). La biodisponibilité des deux molécules est très bonne (supérieure à 98 %) avec un pic atteint en environ 5 heures. Elles sont métabolisées au niveau hépatique et éliminées dans les fèces (49) (122). Aucune donnée n'a été retrouvée quant aux meilleurs moments d'administration des SERM. Dans les RCP des médicaments, il est indiqué d'administrer le torémifène en prise unique et le tamoxifène en une ou deux prises par jour selon la tolérance, indépendamment des repas (Tableau 35).

Tableau 35: Recommandation proposée d'administrations de tamoxifène et de torémifène

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancer du sein	1 à 2 prises par jour	Une prise par jour à heure fixe, deux prises par jour en cas de mauvaise tolérance	C

b) Fulvestrant (Falsodex®)

Le fulvestrant est un antagoniste des récepteurs aux œstrogènes et contrairement aux SERM, il ne dispose d'aucun effet agoniste. Le fulvestrant entraîne un rétrocontrôle négatif sur les récepteurs aux œstrogènes mais aussi indirectement au niveau des récepteurs à la progestérone. Le fulvestrant est commercialisé sous la forme d'injection IM à administrer mensuellement. L'absorption à partir du site d'injection est lente ($T_{max} = 5$ à 7 jours) et permet une action prolongée de la molécule (123) (125). Il est métabolisé au niveau hépatique et éliminé dans les fèces (123). Les effets indésirables retrouvés sont des nausées, céphalées, augmentation des enzymes hépatiques (49) (126). La posologie est d'une

injection tous les 28 jours (Tableau 35). Il n’y a pas d’indication quant au moment d’administration au cours de la journée.

Tableau 36: Recommandation proposée d’administration de fulvestrant

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancer du sein	1 injection par mois	Une injection à heure fixe	C

2.2.2. Anti-androgènes

Les anti-androgènes non stéroïdiens sont indiqués dans le traitement des cancers de la prostate avec présence de métastases. En France, quatre molécules sont disponibles : le flutamide, le nilutamide (Anandron®), le bicalutamide (Casodex®, Ormandyl®) et l’enzatulamide (Xtandi®) (49). Ce traitement peut être initié en parallèle à une castration chirurgicale ou chimique. Les anti-androgènes se fixent sur les récepteurs aux androgènes de façon compétitive inhibant ainsi leur activité (127). Les effets indésirables pouvant être retrouvés sont une gynécomastie douloureuse, des bouffées de chaleurs, des nausées et des diarrhées particulièrement avec le flutamide, une toxicité hépatique (moins importante avec le bicalutamide). Enfin, des troubles d’accommodation et de perception des couleurs, un effet antabuse ainsi qu’une fibrose pulmonaire sont des effets secondaires décrits pour le nilutamide (128) (129). Les anti-androgènes sont rapidement et bien absorbés, indépendamment d’une prise alimentaire. La fixation aux protéines plasmatiques est importante (> 94 %) exceptée pour l’enzatulamide. Ils sont métabolisés au niveau hépatique et éliminés majoritairement dans les urines, excepté pour le bicalutamide où l’élimination est mixte (49). Il n’y a pas dans la littérature de publication concernant la chronopharmacologie des anti-androgènes. Les indications des différents RCP sont les suivantes (Tableau 37). Le flutamide doit être administré à la posologie de 1 comprimé de 250 mg en 3 prises par jour espacées de 8 heures, indépendamment des repas. Pour le nilutamide, il existe, un traitement d’attaque et un d’entretien pour lesquels les posologies sont respectivement de 300 mg/j pendant 4 semaines et de 150 mg/j. Les doses journalières peuvent être administrées de façon unique ou fractionnée. La posologie du bicalutamide est comprise entre 50 à 150 mg/j en une prise. Enfin, 4 capsules d’enzatulamide (40 mg) doivent être administrées quotidiennement (160 mg/j) en prise unique pendant ou hors des repas.

Tableau 37: Recommandation proposée d'administration des antiandrogènes

Molécules	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Flutamide	1 comprimé de 250 mg 3 fois par jour	A heure fixe, espacer les prises de 8 heures	C
Nilutamide	300 mg/j pendant 4 semaines puis 150 mg/j	A heure fixe, en une ou trois prises par jour	
Bicalutamide	De 50 à 150 mg/j	A heure fixe, en une prise unique	
Enzalutamide	160 mg/j	A heure fixe, en une prise unique	

2.2.3. Inhibiteurs d'aromatase

L'anastrozole (Arimidex®), le létrozole (Fémara®) et l'exémestane (Aromasine®) sont les trois inhibiteurs d'aromatase disponibles actuellement sur le marché français. Ces molécules agissent en inhibant l'enzyme aromatase. Or l'aromatase est une étape clé dans la synthèse d'œstrogènes à partir d'androgènes surrénaliens, la seule possibilité de synthèse d'œstrogènes chez la femme ménopausée. Les inhibiteurs d'aromatase sont administrables par voie orale sous forme de comprimés (122). Leur biodisponibilité est très bonne et indépendante de la prise alimentaire exceptée pour l'exémestane où la biodisponibilité est augmentée en cas d'ingestion concomitante d'aliments (49). Les demi-vies d'élimination aux posologies usuelles sont de 40 à 50 heures pour l'anastrozole, 2 à 4 jours pour le létrozole et 27 heures pour l'exémestane permettant ainsi une administration quotidienne unique. Sept jours sont nécessaires pour l'anastrozole et l'exémestane pour atteindre le plateau de concentration plasmatique contre seulement 60 heures pour le létrozole. Ils subissent tous trois un métabolisme hépatique et sont éliminés par voie urinaire (122). Les effets indésirables communs retrouvés sont des arthralgies (130), ostéoporose, bouffées de chaleur, céphalées, fatigue et hypercholestérolémie (49). La posologie recommandée est d'un comprimé par jour quel que soit le principe actif soit 1 mg/j d'anastrozole, 2,5 mg/j de létrozole et 25 mg/j d'exémestane (122) (Tableau 38). Il est conseillé d'administrer l'exémestane à la fin d'un repas permettant ainsi une augmentation d'absorption. Au contraire, l'anastrozole et le létrozole peuvent se prendre pendant ou en dehors d'un repas (49).

Tableau 38 : Recommandation proposée d'administration des inhibiteurs d'aromatase

Molécules	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Anastrozole Létrozole	1 comprimé par jour	A heure fixe, pendant ou en dehors du repas	C
Exémestane		A la fin d'un repas	

2.2.4. Autres inhibiteurs hormonaux et apparentés

Deux molécules appartiennent à ce groupe pharmacologique : le dégarélix et l'abiratérone. Elles présentent un mécanisme d'action particulier et sont toutes les deux indiquées dans le traitement du cancer de la prostate.

a) Dégarélix (Firmagon®)

Le dégarélix est utilisé en cas de cancers de la prostate. C'est un antagoniste sélectif des récepteurs à la GnRH inhibant ainsi la libération de gonadotrophines telles que la LH et la FSH, elles-mêmes impliquées dans la synthèse et le relargage d'androgènes. Firmagon® est une poudre pour solution injectable à administrer en sous-cutané. Le dégarélix est libéré progressivement de son site d'injection lui permettant une administration mensuelle (131). La demi-vie d'élimination est de 29 jours (49). Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont principalement en lien avec la privation androgénique à savoir bouffées de chaleur, fatigue, prise de poids mais aussi réactions au niveau du site d'injection (132). La posologie initiale est de 240 mg de dégarélix en deux injections puis une injection de 80 mg tous les 28 jours (131) (133). Il n'y a pas de moment optimal au cours de la journée pour réaliser l'injection vu la durée de libération du principe actif (Tableau 39). L'essentiel est d'administrer le dégarélix tous les 28 jours. Tout comme les analogues de gonadotrophine, c'est l'action continue du dégarélix qui permet l'inhibition de la libération des gonadotrophines (2).

Tableau 39: Recommandation proposée d'administration de dégarélix

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancer de la prostate	140 mg en 2 injections initialement, puis une injection de 80 mg tous les 28 jours	Administration tous les 28 jours à heure fixe	A

b) Abiratérone (Zytiga®)

L'abiratérone est un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀ 17A1 (CYP17A1). Le CYP 17A1 est une enzyme impliquée dans la biosynthèse du cortisol et des stéroïdes sexuels. Son inhibition entraîne une diminution du taux de testostérone dans les cellules prostatiques qu'il soit d'origine surrénalienne, testiculaire ou tumorale. L'abiratérone en association avec un anti-inflammatoire stéroïdien (prednisone ou prednisolone) est donc indiqué dans le traitement des cancers de la prostate métastatique résistant à la castration (134) (135) (136). Les corticoïdes sont ajoutés pour limiter les effets indésirables minéralocorticoïdes induits par le traitement. En effet, l'abiratérone diminue la synthèse de cortisol ce qui induit une sécrétion compensatrice d'*adrenocorticotropic hormone* (ACTH) et de minéralocorticoïdes responsables d'hypertension, œdèmes et hypokaliémie (134) (135). Les effets indésirables également retrouvés sont des anomalies des fonctions cardiaques et hépatiques ainsi que des infections du tractus urinaire (137) (49). Au niveau pharmacocinétique, l'abiratérone est rapidement absorbée ($t_{max} = 2$ heures) (138). Néanmoins des variations importantes de biodisponibilité sont possibles. En effet, une prise d'aliments gras concomitante à l'administration du médicament peut entraîner la multiplication par 10 de l'AUC. L'abiratérone est métabolisé par le foie et éliminé majoritairement dans les fèces ($t_{1/2} = 15$ heures). Zytiga® se présente sous la forme de comprimés dosés à 250 mg d'acétate d'abiratérone. La posologie est de 1 000 mg par jour en une prise unique à distance des repas (1 heure avant ou 2 heures après un repas) afin de limiter les variations de biodisponibilité (Tableau 40) (49). Il n'y a pas actuellement sur le chronopharmacologie de l'abiratérone.

Tableau 40 : Recommandation proposée d'administration d'abiratérone

Situation	Posologie	Recommandation proposée	Niveau de preuve
Cancer de la prostate	4 comprimés en une prise unique	Administration à heure fixe à distance d'un repas (1 heure avant ou 2 heures après)	C

Discussion

But et enjeux

Ce travail a pour but de réfléchir sur le meilleur moment d'administration des anticancéreux disponibles en officine en l'état actuel des connaissances en chronothérapie. Pourquoi ce choix ? Deux axes clés s'imposent en réponse : celui des chimiothérapies de plus en plus présentes en officine et sur lesquelles les pharmaciens manquent de connaissances et celui de l'optimisation du moment de prise permettant d'augmenter l'index thérapeutique de ces traitements à la fois vitaux et responsables de nombreux effets indésirables.

- *Le marché officinal*

La délivrance de médicaments anticancéreux reste une pratique peu courante dans le quotidien du pharmacien d'officine. Un rapport de 2012 de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) indique que la classe ATC L (L001 antinéoplasiques, L002 thérapeutique endocrine, L003 immunostimulants, L004 immunosuppresseurs) représente 11,8% du marché officinal en valeur et seulement 0,5% en unités vendues (139). Néanmoins le nombre de médicaments anticancéreux (classes ATC L001 et L002) vendus en officine est de plus en plus important. D'après l'ANSM, entre 1999 et 2009 les ventes d'antineoplasiques et de thérapeutique endocrine sont passées en nombre d'unités de 5 à 7 millions et en valeur de 188 à 898 millions d'euros. La sortie progressive de la réserve hospitalière des chimiothérapies orales ainsi que la chronicisation des cancers concourent aux développements de la vente des anticancéreux à l'officine (140). D'ailleurs d'après le Plan cancer 2014-2019, le traitement par chimiothérapie orale pourrait attendre en 2020, 50% des traitements anticancéreux prescrits (141). Ces traitements sont accessibles en officine, d'où l'importance déjà actuelle et le développement à venir des délivrances d'anticancéreux en ville. Or les pharmaciens d'officine sont souvent insuffisamment formés et informés. Une enquête réalisée sur 308 pharmacies de Gironde a révélé que 84% des pharmaciens ont déjà éprouvé des difficultés face à des questions de

patients cancéreux (142). Une autre enquête réalisée par Lepezet, sur 29 pharmacies a montré que plus de la moitié (63%) des pharmaciens jugeait leur niveau de connaissance sur les anticancéreux comme insuffisante (143). Un des enjeux de cette thèse est donc un approfondissement des connaissances des traitements anticancéreux disponibles à l'officine.

- *De la délivrance à l'optimisation de prise*

La délivrance d'anticancéreux n'est donc pas une pratique si courante à l'officine mais elle tend à se développer. Cet écrit a donc pour but de faire un état des lieux des molécules actuellement sur le marché officinal avec un rappel du mécanisme d'action, des indications, effets indésirables et du moment de prise. Les effets indésirables et le moment de prise sont deux points qu'abordent volontiers les patients. D'après l'enquête sur les 308 pharmacies girondines, 77% des officinaux sont systématiquement interrogés sur des questions d'effets indésirables ou modalités de prise des chimiothérapies orales, 17 % le sont parfois et 6 % jamais (142). Plus encore que de pouvoir répondre à la question « quand-dois-je prendre mon traitement ? », l'intérêt est d'optimiser cette prise d'après les données de chronobiologie disponibles afin de pouvoir augmenter l'efficacité et/ou diminuer les effets indésirables.

L'intérêt de la chronopharmacologie peut être illustré par un exemple très concret de chronoefficacité : un protocole de traitement de leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques. En effet un des protocoles d'entretien est composé de 6-MP administré tous les jours et de méthotrexate une fois par semaine pendant environ 2 ans. Rivard *et al.*, ont montré qu'une administration vespérale des deux cytotoxiques multipliait par 2 le taux de survie à 5 ans et sans récurrence et le risque de rechute était 4,6 fois moins important chez les patients ayant survécu au-delà de 15 ans (3) (71). Ainsi face à un jeune patient atteint de leucémie aigüe lymphoblastique, le pharmacien pourra expliquer à ses parents et à l'enfant l'intérêt de l'administration le soir du 6-MP et du méthotrexate.

De la même façon, on conseillera à un patient sous cyclophosphamide (Endoxan®), son administration le matin à jeun avec un grand verre d'eau. Les études de chronopharmacologie chez l'animal ont mis en évidence de moindres toxicités hématologique et vésicale pour une administration au début de la période d'activité (13 HALO) soit transposé chez l'Homme vers 8 heures (52) (54).

Dans l'exemple du 6-MP associé au méthotrexate le moment d'administration permet d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie alors qu'avec le cyclophosphamide le but est de limiter les effets indésirables. Dans les deux cas, l'intérêt est d'optimiser l'index thérapeutique de la chimiothérapie (17).

Difficultés et limites

La mise en place de la liste des anticancéreux disponibles à l'officine a été relativement simple à établir. Elle est basée sur les classifications ATC L001 antinéoplasiques et L002 thérapeutique endocrine pour lesquelles seules les molécules commercialisées à l'officine ont été traitées. La liste étant définie, la difficulté est alors de trouver pour chaque molécule des données de chronopharmacologie. Certes des études sont disponibles mais elles concernent particulièrement les traitements anticancéreux réservés à l'usage hospitalier ou bien des études uniquement sur modèle animal et non humain. Des extrapolations de résultats du modèle murin à l'Homme ont été réalisées. Or en l'absence d'étude sur l'Homme, ces résultats ne sont que des hypothèses qu'il faudrait démontrer par de nouvelles études. Ainsi un système de niveau de preuve a été établi. Cependant, il s'agit d'une cotation subjective qui n'engage que ce travail.

A l'officine,

La délivrance de traitement anticancéreux est à la fois une pratique assez rare mais en même temps en plein essor pour le pharmacien d'officine (142). En effet l'utilisation de traitements anticancéreux oraux ne cesse d'augmenter. Or ces médicaments sont prescrits par des établissements de santé spécialisés en oncologie, délivrés à l'officine et administrés au domicile du patient (144). La coordination des différents professionnels de santé, la délivrance des médicaments associés avec des conseils et une analyse pharmaceutique de qualité ainsi que la mise en place d'éducation thérapeutique sont des points clés décrits par le Plan cancer et qui paraissent indispensables à réaliser (141).

- *Coordination des professionnels de santé*

Depuis déjà 2009 et la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST), les autorités de santé ont affiché leur souhait d'une coordination plus étroite entre le milieu hospitalier et la ville avec comme point central le patient (142). La même recommandation émane du Plan cancer aux vues des évolutions de prises en charge en oncologie. Les patients sont de plus en plus à domicile et effectuent des allers-retours réguliers à l'hôpital. Le médecin généraliste, l'infirmier ou encore le pharmacien sont des interlocuteurs de premier recours pour ces patients (141).

Les groupes de travail ONCO Pays-de-la Loire et Bretagne ont émis un *Guide de bonnes pratiques* concernant les *voies orales anticancéreuses*. Cet écrit précise l'importance des liens entre le milieu hospitalier et la ville. Il est ainsi détaillé la démarche à suivre lors d'une initiation de traitement. Un appel téléphonique du secteur hospitalier doit être passé afin de prévenir de la sortie d'un patient sous chimiothérapie. Le pharmacien peut alors anticiper et préparer sa délivrance. De plus le corps hospitalier peut indiquer les autres traitements anticancéreux (rayon, chimiothérapie réservée à l'usage hospitalier...) (145). Le pharmacien pourra, alors expliquer et prévenir l'apparition d'éventuels effets indésirables en fonction du traitement. Enfin, une fois le traitement mis en place, les professionnels de ville (avec accord du patient) pourraient transmettre au milieu hospitalier les informations relatives à l'environnement et au quotidien du patient.

- *Conseils et analyse pharmaceutique*

Face à ces traitements complexes, le pharmacien se doit de vérifier les interactions médicamenteuses, d'informer des effets indésirables et de conseiller le moment de prise du médicament (141). Le pharmacien pourra donner une fiche conseil sur le traitement comme celle disponible sur les sites de l'« observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT) ». De plus, un commentaire bloquant pourra être intégré afin de pouvoir indiquer au patient le meilleur moment d'administration. Il s'agira d'entamer une discussion afin d'expliquer l'avantage de ce moment de prise : limitation d'effets indésirables et/ou gain d'efficacité.

Dans le cas de la leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant, le pharmacien pourra avec le jeune patient et ses parents expliquer l'augmentation de l'efficacité pour des administrations le soir du 6-MP et du méthotrexate. Un plan de prise pourra être établi à l'aide d'un semainier dessiné où tous les soirs 1 heure avant le repas la 6-MP sera inscrite et une fois par semaine, le mercredi soir par exemple, la prise du méthotrexate sera indiquée.

Une concordance entre le corps médical et les déclarations du pharmacien est néanmoins nécessaire. En effet, le patient est au centre d'une équipe pluridisciplinaire. Il est essentiel que les discours entre les différents intervenants (médecins, infirmiers...) soient cohérents pour une bonne compréhension et acceptation de la pathologie et du traitement par le patient. Un contact téléphonique avec le milieu hospitalier et/ou le médecin généraliste devrait être envisagé avant de conseiller une modification du moment d'administration.

Enfin, le pharmacien devra s'adapter à chaque patient et toujours privilégier en premier lieu une bonne observance de son patient vis-à-vis de son traitement. Pour cela, la mise en place d'éducation thérapeutique pour le patient cancéreux semble intéressante à proposer.

- *Education thérapeutique*

L'éducation thérapeutique du patient est définie, par l'OMS, « comme d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leurs vies avec une maladie chronique » (146). Or avec les progrès thérapeutiques le cancer apparait désormais comme une maladie chronique (147). Avec le développement des chimiothérapies orales, sa prise en charge est de plus en plus ambulatoire. Le patient doit donc acquérir des compétences afin de surveiller sa maladie et de respecter ses prescriptions (148).

D'après le Plan cancer 2014-2019, les secteurs médicaux hospitaliers et de ville (médecin, pharmacien, infirmier) doivent développer des programmes d'éducation thérapeutique notamment sur les effets indésirables induits ou l'observance (141). En effet, aider un patient à comprendre et accepter de suivre son traitement permet d'obtenir une meilleure fiabilité et efficacité de sa thérapeutique. La non-observance peut entraîner au

contraire des complications : récurrence, non réponse de la maladie aux traitements, augmentation de la dépendance au système de santé avec perte d'autonomie et détérioration de la qualité de vie (149). Concrètement lors d'un rendez-vous d'éducation thérapeutique, un plan de prise pourrait être construit avec le patient avec l'instauration d'astuce pour ne pas oublier son traitement. (Si la prise du médicament est le matin pendant le petit déjeuner. Le patient pourra ranger sa boîte de médicament dans le placard des bols...). Si un horaire chronomodulé existe, l'intérêt de ce dernier pourrait être expliqué : limitation des effets secondaires, augmentation de la survie, diminution du nombre et du temps des hospitalisations, augmentation de la qualité de vie... Avec l'adhésion du patient, il pourrait alors être mis en place maximisant alors la réussite du traitement.

Pour chaque molécule anticancéreuse disponible à l'officine, un moment optimal d'administration a été décrit. Cet horaire pourra être conseillé au patient. Une évaluation de son adhésion au traitement ainsi que de la possibilité de la mise en place de cet horaire selon son mode de vie sont nécessaires. En effet, bien que l'efficacité et/ou la tolérance soient plus grandes à certains horaires d'administration, c'est bien une bonne observance qui doit être d'abord recherchée.

Conclusion

Ce travail constitue un outil aidant à la délivrance des médicaments anticancéreux à l'officine. En effet pour chaque molécule le moment optimal d'administration a été proposé. Ce choix d'horaire a pour but d'augmenter l'efficacité et/ou de diminuer les effets indésirables du médicament afin de ralentir ou d'inhiber la progression tumorale et/ou d'augmenter la qualité de vie et de survie. Le pharmacien est le professionnel de santé de proximité et accessible pour le patient avec lequel la discussion est favorisée. Cette discussion permettra de voir si un horaire chronomodulé serait acceptable pour le patient et lui permettrait une bonne observance. Discussion et observance sont deux aspects fondamentaux pour la bonne réussite d'un traitement qu'il soit chronomodulé ou non.

Bibliographie

1. **Institut national du cancer.** *Les cancers en France en 2013.* Boulogne Billancourt : INCa, 2014. p. 256.
2. **REINBERG, AE.** *Chronobiologie médicale, chronothérapeutique.* Paris : Flammarion Médecine/Sciences, 2003. p. 298.
3. **LABRECQUE G., SIROIS-LABRECQUE M.** *Chronopharmacologie, Rythmes biologiques et administration des médicaments.* Montréal : Presses de l'Université de Montréal,, 2003. p. 420.
4. **SASAKI, Y., FUKUDA, K. et al.** Sleep onset REM period appearance rate is affected by REM propensity in circadian rhythm in normal nocturnal sleep. *Clinical neurophysiology.* Elsevier, 2000, Vol. 111, pp. 428-433.
5. **BRUGUEROLLE, B.** Rythmes biologiques et médicaments : une source de variabilité souvent négligée en pharmacologie. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* Elsevier Masson, 2008, Vol. 66, 3, pp. 185-190.
6. **SMOLENSKY M. H., PEPPAS N. A.** Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews.* Elsevier, 2007, Vol. 59, pp. 828-851.
7. **HAUS, E.** Chronobiology in the endocrine system. *Advanced Drug Delivery Reviews.* Elsevier, 2007, Vol. 59, pp. 985-1014.
8. **GRUAU, S., POTTIER, A. et al.** Les facteurs d'accidents de la route par somnolence chez les conducteurs âgés. Prévention par l'activité physique. *Recherche, transports, sécurité.* Lavoisier, 2003, Vol. 79-80, pp. 134-144.
9. **HUSSON, M.C. et BECKER, A.** *Médicaments anticancéreux : de la préparation à l'administration, optimisation.* Cachan : Editions Médicales Internationales, 1995. p. 1519.
10. **DURRINGTON, H.J., FARROW, F.N. et al.** The circadian clock and asthma. *Thorax.* Chest clinic, 2014, Vol. 69, pp. 90-92.

11. **MARTIN, R.J. et BANKS-SCHLEGEL, S.** Chronobiology of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. The American thoracic society, 1998, Vol. 158, 3, pp. 1002-1007.
12. **BOUCHERIT, M.** *Chronobiologie : Mise en place d'une base de données sur l'optimisation de prise des médicaments*. Thèse d'exercice : pharmacie. Angers : UFR sciences pharmaceutique et ingénierie de la santé, 2013. p. 210.
13. **UZAN, A.** Rapport académique : Quel avenir pour la pharmacologie dans la recherche thérapeutique ? *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Elsevier, 2005, Vol. 63, 4, pp. 269-283.
14. **BRUGUEROLLE, B.** Chronopharmacocinétique des médicaments. *Revue française des laboratoires*. Elsevier Masson , 1998, 306, pp. 53-58.
15. **QUENEAU, P., DECOUSUS, H. et al.** Chronocinétique du kétoprofène administré per os et en perfusion veineuse continue. *Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires*. Expansion scientifique française, 1985, Vol. 52, pp. 403-408.
16. **DECOUSUS, H., CROZE, M. et al.** Circadian changes in anticoagulant effect of heparin infused at a constant rate. *British medical journal*. Clinical research, 1985, Vol. 290, 6465, pp. 341-344.
17. **INNOMINATO, P.F.** *Le système circadien : cible pharmacologique pour prévenir ou améliorer les symptômes associés au cancer et à ses traitements*. Thèse de doctorat : pharmacologie expérimentale et clinique, n°1128. Paris : Université Paris Sud 11, 2011. p. 333.
18. **MORMONT, M.C. et LEVI, F.** Cancer chronotherapy: principles, applications, and perspectives. *Cancer*. American cancer society, 2003, Vol. 97, 1, pp. 155-169.
19. **ROBERT J.** *Signalisation cellulaire et cancer*. Paris : Springer, 2010. p. 335.
20. **LACAVE R., LARSEN CJ., ROBERT J.** *Cancérologie fondamentale*. Paris : John Libbey Eurotext,, 2005. p. 438.

21. **LEBART, M.C. et MARIANI, J.** La régulation du cycle cellulaire. *Biologie et multimédia*. [En ligne] Université Pierre et Marie Curie, Juin 2004. [Citation : 13 02 2014.] <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/>.
22. **HENKE YARBRO, C., WUJCIK, D. et HOLMES GOBEL, B.** *Cancer nursing : principes and practice*. 7e. United States of America : Jones and Bartlett publishers, 2011. p. 1946.
23. **MAGNAGHI-JAULIN, L., GROISMAN, R. et al.** Rb, un garde-frontière à la croisée des chemins entre différenciation et prolifération cellulaires. *CNRS info*. [En ligne] juin 1998. [Citation : 22 02 2014.] <http://www.cnrs.fr/Cnrspresse/Archives/n361a4.htm>.
24. **TOUSSAINT, C.** Les hélicases. *Médecine / sciences*. EDK/EDP Sciences, 1995, Vol. 11, 10, pp. 1389-1398.
25. **LODISH, H., BERK, A. et al.** *Biologie moléculaire de la cellule*. 3e. Paris : de Boeck, 2005. p. 1096.
26. **MICHEL, B. et BALDACCI, G.** Réplication. *Médecine / sciences*. Éditions EDK/Groupe EDP Sciences, 1998, Vol. 14, 12, pp. 1422-1427.
27. **GALAS, S., DESCAMPS, S. et MARTINEZ, A.M.** *Le cycle cellulaire*. Paris : de boeck, 2008.
28. **MEIJER L.** Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncologie*. 2003, Vol. Springer-Verlag, 5, pp. 311-326.
29. **BASSAGLIA, Y.** *Biologie cellulaire*. 2e. Paris : Maloine, 2004.
30. **VIALARD, J.F., LACOMBE, F. et al.** Mécanismes moléculaires controlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. *Cancer Radiothérapie*. Editions scientifiques et médicale Elsevier, 2001, Vol. 5, 2, pp. 109-129.
31. **POMMIER, Y. et KOHN, K.W.** Cycle cellulaire et point de contrôle en oncologie : nouvelles cibles thérapeutiques. *Médecines sciences*. M/S, 2003, Vol. 19, 2, pp. 173-186.
32. **SOUSSI, T.** Cycle cellulaire et apoptose : le gène suppresseur de tumeur P-53. *Médecine / Sciences*. Éditions EDK/Groupe EDP Sciences, 2000, Vol. 16, 4, pp. 469-472.

33. **MERCIE, P. et BELLOC, F.** Mécanismes physiopathologiques et méthode d'analyse de l'apoptose cellulaire. *Médecine interne*. Elsevier, 2001, Vol. 22, pp. 90-96.
34. **SCHMITT, E. et BERTRAND, R.** Mécanismes de régulation de l'apoptose : implication dans le traitement des cancers. *Reviews in biology and biotechnology*. The Moroccan Society of Biology in Canada, 2001, Vol. 1, 2, pp. 2-16.
35. **SOLARY, E., BERTRAND, R. et POMMIER, Y.** Le rôle de l'apoptose dans la genèse et le traitement du cancer. *Médecine / sciences*. Inserm, 1993, Vol. 9, 6-7, pp. 667-675.
36. **BIOLA, A., DEMERLE-PALLARDY, C. et PALLARDY, M.** Implications de l'apoptose en pathologie. *Immuno-analyse & biologie spécialisée*. Elsevier, 1999, Vol. 14, pp. 16-31.
37. **MEJEAN, A. et LEBRET, T.** La cascade métastatique : angiogenèse et nouveaux concepts. *Progrès en urologie*. 2008, Vol. Suppl. 7, pp. 156-166.
38. **SORIA, J.C., VIGNOT, S. et al.** *Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer, XXVIe cours de l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy*. 2e. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2011. p. 450.
39. **GOLDMAN, L. et SCHAFER, A.I.** *Cecil Medicine : Cancérologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. p. 336.
40. **YARBRO, C.H., WUJCIK, D. et GOBEL, B.H.** *Cancer nursing : principles and practice*. 7e. Sudbury : Jones and Bartlett Publishers, 2011. p. 1946.
41. **LEBRET, T. et MEJEAN, A.** Physiopathologie de la métastase : du primitif au secondaire. *Progrès en urologie*. Elsevier Masson, 2008, Vol. 7, pp. 147-155.
42. **BAYON, V., PREVOT, E. et LEGER, D.** Travail posté et cancers. *Médecine du sommeil*. Elsevier Masson, 2009, Vol. 6, pp. 25-30.
43. **KELLEHER, F.C., RAO, A. et MAGUIRE, A.** Circadian molecular clocks and cancer. *Cancers letters*. Elsevier, 2014, Vol. 342, pp. 9-18.
44. **VISWANATHAN, A.N. et SCHERNHAMMER, E.S.** Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer letters*. Elsevier, 2009, Vol. 281, pp. 1-7.

45. **HOERNI B.** *Cancérologie et hématologie*. Paris : Masson, 2001. p. 315.
46. **REY, F.** Cancer, le pharmacien un psy qui s'ignore. *Le pharmacien de France*. mai 2008, 1200.
47. **HOERNI, B.** *Cancérologie et hématologie: pour le praticien*. Paris : Masson, 2001. p. 315.
48. **BOËNS, B.** *Synthèse et évaluation biologique de moutardes à l'azote à motifs pyrimidiques, puriques et triazoliques*. Université de Limoges : Thèse de doctorat : chimie appliquée - chimie des substances naturelles, 2012. p. 194.
49. **VIDAL.** *Vidal 2013*. s.l. : Vidal, 2013.
50. **NELIUS, T., RINARD, K. et FILLEUR, S.** Oral/metronomic cyclophosphamide-based chemotherapy as option for patients. *Cancer Treatment Reviews*. Elsevier, 2011, Vol. 37, pp. 444-455.
51. **PENE, N., ADENIS, A. et BOC, G.** Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: After 10 years of experience, where do we stand and where are we going? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier, 2012, Vol. 82, pp. 40-50.
52. **HACKER, M.P., ERSHLER, W.B. et al.** Chronobiologic fluctuation of cyclophosphamide induced urinary bladder damage in mice. *Chronobiologia*. 1983, Vol. 10, 3, pp. 301-306.
53. **FOCAN, C.** Circadian rhythms and cancer chemotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*. Elsevier Sciences Ltd, 1995, Vol. 67, 1, pp. 1-52.
54. **HAUS, E., FERNANDES, G. et al.** Murine circadian susceptibility rhythm to cyclophosphamide. *Chronobiologia*. 1974, Vol. 1, 3, pp. 270-277.
55. **ALBERTS, D.S, CHANG, S.Y. et CHEN, H.S.** Pharmacokinetics and metabolism of chlorambucil in man: a preliminary report. *Cancer Treatment Review*. 1979, Vol. 6, 1, pp. 9-17.
56. **MCLEAN, A., WOODS, R.L. et al.** Pharmacokinetics and metabolism of chlorambucil in patients with malignant disease. *Cancer Treatment Reviews*,. 1979, Vol. 6, 1, pp. 33-36.

57. **HEHN, S.T., DORR, R.T. et MILLER, T.P.** Mood Alterations in Patients Treated with Chlorambucil. *Clinical Lymphoma*. Decembre 2003, Vol. 4, 3, pp. 179-182.
58. **REECE, P.A., KOTASEK, D. et al.** The effect of food on oral melphalan absorption. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Springer, 1986, Vol. 16, 2, pp. 194-197.
59. **Haute Autorité de Santé.** *Commission de transparence : Alkeran 2mg comprimé pelliculé*. Paris : Hautes Autorité de Santé, 2006.
60. **LEVI, F., MECHKOURI, M. et ROULON, A.** Circadian rhythm in tolerance of mice for the new anthracycline analog 4'-O-tetrahydropyranyl-adriamycin (THP). *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. Pergamon press ldt, 1985, Vol. 21, 10, pp. 1245-1251.
61. **ONCORIF, ONCAUVERGNE.** Protocole MPV : Fiche information patient. Clermont-Ferrand : de Bussac, 2010.
62. **DE QUATREBARBES, J., ESTEVE, E. et al.** Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Archives of dermatology*. 2005, Vol. 141, 9, pp. 1117-1120.
63. **FOULC, P., EVRARD, V. et al.** Evaluation of 1-h exposure time to mechlorethamine in patients undergoing topical treatment. *British Journal of Dermatology*. Nov. 2002, Vol. 147, 5, pp. 926-930.
64. **ESTÈVE, E. et GRANGE, F.** Chlorméthine (Caryolysine®), carmustine (Bicnu®). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Déc. 2007, Vol. 134, 12, pp. 92-996.
65. **DIESTELHORST, C., BOOS, J. et al.** Physiologically based pharmacokinetic modelling of Busulfan: a new approach to describe and predict the pharmacokinetics in adults. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Springer, 2013, Vol. 72, 5, pp. 991-1000.
66. **ILIADIS, A., LAUNAY-ILIADIS, M.-C. et LUCAS, C.** Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nitrosourea Fotemustine: A French Cancer Centre Multicentric Study. *European Journal of Cancer*. Elsevier Sciences Ltd, 1996, Vol. 32, 3, pp. 455-460.

67. **CHANG, J., ATKINSON, H. et A'HERN, R.** A phase II study of the sequential administration of dacarbazine and fotemustine in the treatment of cerebral metastases from malignant melanoma. *European Journal of Cancer*. 1994, Vol. 30, 14, pp. 2093-2095.
68. **TULLIEZ, M.** Polyglobulie de Vasquez. *Revue française des laboratoires*. 1997, 206, pp. 21-26.
69. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.** Vercyte 25 mg, comprimé (pipobroman) : Restriction de l'indication, information sur la sécurité et arrêt de commercialisation fin 2014 - Lettre aux professionnels de santé. *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*. [En ligne] 2014. [Citation : 11 04 2014.] <http://ansm.sante.fr>.
70. **CRONSTEIN, B.N. et BERTINO, J.R.** *Methotrexate*. Basel : Birkhäuser Verlag, 2000. p. 139.
71. **RIVARD, G.E., INFANTE-RIVARD, C. et al.** Maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia : better in the evening. *The lancet*. The Lancet publishing group, 1985, Vol. 326, 8467, pp. 1264-1266.
72. **GLOMSTEIN, A., SCHIEGELOW, K. et al.** Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. Lippincott-Raven Publishers, 1997, Vol. 19, 2, pp. 102-109.
73. **LEVI, F.** Le système circadien : déterminants et cibles de l'activité des traitements anticancéreux. *Annales pharmaceutiques françaises*. Elsevier Masson, 2008, Vol. 66, pp. 175-184.
74. **FOCAN, C.** Sequential chemotherapy and circadian rhythm in human solid tumours. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. Springer, 1979, Vol. 3, pp. 197-202.
75. **LEVEQUE, D.** Subcutaneous administration of anticancer agents. *Anticancer research*. 2014, Vol. 34, pp. 1579-1586.
76. **VARET, B.** *Le livre de l'interne : Hématologie*. 3e. Paris : Lavoisier, 2012. p. 711.

77. **BOOGAERTS, M.A., VAN HOOF, A. et CATOVSKY, D.** Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology*. American society of clinical oncology, 2001, Vol. 19, 22, pp. 4252-4258.
78. **STELLA, V.J., BORCHARDT, R.T. et HAGEMAN, M.J.** *Prodrugs : challenges and rewards, part 1*. New York : Springer, 2007. p. 1464.
79. **OFFERMANN, S. et ROSENTHAL, W.** *Encyclopedia of molecular pharmacology*. 2e. New York : Springer, 2008. p. 1505.
80. **BOISDRON-CELLE, M., GUERIN-MEYER, V. et CAPITAIN, O.** 5- fluorouracile : MSI, pharmacocinétique, DPD, TYMS et MTHFR. *Médecine spécialisée en cancérologie vers un traitement à la carte*. Springer, 2014, pp. 75-92.
81. **ALTINOKA, A., LEVI, F. et GOLDBET, A.** Identifying mechanisms of chronotolerance and chronoefficacy for the anticancer drugs 5-fluorouracil and oxaliplatin by computational modeling. *European Journal of Pharmaceutical sciences*. Elsevier, 2008, Vol. 36, pp. 20-38.
82. **INNOMINATO, P.F., LEVI, F.A. et BJARNASON, G.A.** Chronotherapy and the molecular clock: Clinical implications in oncology. *Advanced drug delivery reviews*. Elsevier, 2010, Vol. 62, pp. 979-1001.
83. **AMICI, J.M.** *Actualité dans la prise en charge des kératoses actiniques*. Bordeaux : Les entretiens de Bichat, 2013.
84. **HERON, J.F.** Page d'accueil. *Oncoprof*. [En ligne] 2012. [Citation : 29 04 2014.] <http://www.oncoprof.net>.
85. **CAPPELAERE, P., CHAUVERGNE, J. et ARMAND, J.P.** *Manuel pratique de chimiothérapie anticancéreuse*. Paris : Springer-Verlag, 1992. p. 562 pages.
86. **LUU, T., FRANKEL, P. et al.** Phase I/II trial of vinorelbine and sorafenib in metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. Elsevier, 2014, Vol. 14, 2, pp. 94-100.
87. **REINMUTHA, N., MEYERB, A. et al.** Randomized, double-blind phase II study to compare nitroglycerin plus oral vinorelbine plus cisplatin with oral vinorelbine plus cisplatin alone in

patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung cancer*. Elsevier, 2014, Vol. 83, pp. 363– 368.

88. **FILIPSKI, E., AMAT, S. et al.** Relationship between circadian rhythm of vinorelbine toxicity and efficacy in P388-bearing mice. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. The American society for pharmacology and experimental therapeutics, 1999, Vol. 289, 1, pp. 231-235.

89. **GEORGI-RENAULT, S.** 4-aza-2,3-didéhydropodophyllotoxines : nouveaux lignanes à activité antitumorale obtenus par une synthèse en une seule étape. *Annales pharmaceutiques françaises*. Masson, 2005, Vol. 63, 1, pp. 63-68.

90. **Haute Autorité de Santé.** Sortie de la réserve hospitalière 2004 : Celltop étoposide. *Haute Autorité de Santé*. [En ligne] [Citation : 2014 05 08.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bat_celltop.pdf.

91. **LEVI, F., FOCAN, C. et al.** Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Advanced drug delivery reviews*. Elsevier, 2007, Vol. 59, pp. 1015-1035.

92. **FOCAN, C., BASTENS, B. et DRIESSCHAERT, P.** Circadian tolerance to etoposide and cisplatin as first line treatment for advanced lung carcinoma. *Lung cancer*. Annual review of chronopharmacology, 1991, Vol. 7, p. 275.

93. **MISSAILLIDIS, S.** Antitumour antibiotics. *Anticancer therapeutics*. Wiley-blackwell, 2008, pp. 111-131.

94. **MINOTTI, G., MENNA, P. et al.** Anthracyclines : molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews*. The American society for pharmacology and experimental therapeutics, 2004, Vol. 56, 2, pp. 185-229.

95. **Haute Autorité de Santé.** *Sortie de la réserve hospitalière 2004 : Zavedos[®], idarubicine*. Paris : Haute Autorité de Santé, 2004.

96. **GOEBEL, G.** Oral idarubicin - an anthracycline derivative with unique properties. *Annals of hematology*. Springer-Verlag, 1993, Vol. 66, pp. 33-43.

97. **PAGE, C.P., CURTIS, M.J. et al.** *Pharmacologie intégrée*. Paris : De Boeck, 1999. p. 607 pages.
98. **PEKOVIC-VAUGHAN, V., GIBBS, J. et al.** The circadian clock regulates rhythmic activation of the NRF2/glutathione-mediated antioxidant defense pathway to modulate pulmonary fibrosis. *Genes and development*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2014, Vol. 28, pp. 548-560.
99. **LEVI, F., OKYAR, A. et al.** Circadian timing in cancer treatments. *Pharmacology Toxicology*. Annual Review, 2010, Vol. 50, pp. 377-421.
100. **PRICE, T., ROSS, P.J. et al.** Phase III study of mitomycin-C with protracted venous infusion or circadian-timed infusion of 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma. *Clinical Colorectal Cancer*. 2004, Vol. 3, 4, pp. 235-242.
101. **BOUTAYEBA, S., ZAKKOURI, F.Z. et al.** Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. *Pathologie Biologie*. Elsevier Masson, 2012, Vol. 60, pp. 229-233.
102. **NAKAGAWAA, H., TAKIGUCHI, T. et al.** Basis for dosing time-dependent change in the anti-tumor effect of imatinib in mice. *Biochemical pharmacology*. Elsevier, 2006, Vol. 72, pp. 1237-1245.
103. **INNOMINATO, P.F., SPIEGEL, D. et LEVI, F.** Système circadien et symptômes associés au cancer. *Médecine du sommeil*. Elsevier Masson, 2014, Vol. 1, 2, pp. 84-90.
104. **ESCUDIER, B., ROIGAS, J. et al.** Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2009, Vol. 27, 25, pp. 4068-4075.
105. **GEORGE, S., BLAY, J.Y. et al.** Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *European journal of cancer*. Elsevier, 2009, Vol. 45, pp. 1959-1968.

106. **MARTEL, C.L., GUMERLOCK, P.H. et al.** Stratégies thérapeutiques actuelles du cancer de la prostate hormonorésistant. *Annales d'urologie*. Elsevier, 2004, Vol. 38, pp. 85-102.
107. **CULINE, S., DROUET, L. et al.** Le point sur l'utilisation d'estrámustine dans le cancer de la prostate métastatique. *Progrès en urologie*. Elsevier Masson, 2010, Vol. 20, pp. 24-29.
108. **GERRITS, C.J.H., BURRIS, H. et al.** Five days of oral topotecan (Hycamtin®), a phase I and pharmacological study in adult patients with solid tumours. *European Journal of Cancer*. Elsevier Science, 1998, Vol. 34, 7, pp. 1030-1035.
109. **MULLINS, D., PROULX, D. et al.** Chronomodulation of topotecan or X-radiation treatment increases treatment efficacy without enhancing acute toxicity. *International journal of radiation oncology*. Elsevier, 2005, Vol. 62, 1, pp. 230-237.
110. **CHEN, L., WANG, Y. et al.** Bexarotene nanocrystal—Oral and parenteral formulation development, characterization and pharmacokinetic evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier, 2014, Vol. 87, pp. 160-169.
111. **PETRIDES, P.E., GISSLINGER, H. et al.** Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocytopenia associated with chronic myeloproliferation. *Clinical therapeutics*. Excerpta Medica, 2009, Vol. 31, 2, pp. 386-398.
112. **FRENKEL, E.P. et MAMMEM, E.F.** Sticky platelet syndrome and thrombocytopenia. *Hematology oncology clinics of North America*. Elsevier sciences, 2003, Vol. 17, pp. 63-83.
113. **Institut national du cancer.** *Situation de la chimiothérapie des cancers- Rapport 2013*. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, Avril 2014.
114. **MORERE, J.F., MORNEX, F. et SOULIERES, D.** *Thérapeutique du cancer*. 2e. Paris : Springer-Verlag, 2011. p. 1027.
115. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé . soins palliatifs : spécificité d'utilisation des médicaments courants**. Paris : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé , 2002.

116. **RUBIN, S.** *Chemotherapy of gynecologic cancers : society of gynecologic oncologists handbook*. 2e. Philadelphia : Lippincott williams & wilkins, 2004. p. 243.
117. **BLICKENSTAFF, R.T.** *Antitumor steroids*. San Diego : Academic press, 1992. p. 145.
118. **GULLEY, J.L.** *Prostate cancer*. New York : Demos medical, 2011. p. 619.
119. **DROUIN, S.J., ROUPRET, M. et al.** Hormonothérapie combinée à la radiothérapie externe dans le cancer de prostate localement avancé : les effets secondaires contrecarrent-ils les bénéfiques ? *Progrès en urologie*. Elsevier Masson, 2010, Vol. 20, 3, pp. 186-191.
120. **OUZAID, I. et ROUPRET, M.** Intérêt d'une forme semestrielle d'hormonothérapie pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé : résultats d'ELIRE, enquête observationnelle française. *Progrès en urologie*. Elsevier Masson, 2011, Vol. 21, pp. 866-874.
121. **LEBRET, T. et MEJEAN, A.** Place de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de prostate métastatique. *Progrès en urologie*. Elsevier Masson, 2008, Vol. 7, pp. 332-337.
122. **DE CREMOUX, P., DIERAS, V. et al.** Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. *Bulletin du caner*. John Libbey Eurotext, 2004, Vol. 91, 12, pp. 917-927.
123. **ROBERTSON, J.F.R. et HARISSON, M.** Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. *British journal of cancer*. Cancer Research UK, 2004, Vol. 90, 1, pp. 7-10.
124. **VOGEL, C.L, JOHNSTON, M.A. et al.** Toremifene for breast cancer : a review of 20 years of data. *Clinical breast cancer*. Elsevier, 2014, Vol. 14, 1, pp. 1-9.
125. **ESTEVEZ, L., ALVAREZ, I. et al.** Finding the right dose of fulvestrant in breast cancer. *Cancer treatment reviews*. Elsevier, 2013, Vol. 39, pp. 136-141.
126. **STEGER, G.G., BARTSCH, R. et al.** Fulvestrant (Faslodex) in pre-treated patients with advanced breast cancer: A single-centre experience. *European journal of cancer*. Elsevier, 2005, Vol. 41, pp. 2655–2661.

127. **IVERSEN, P.** Antiandrogen monotherapy : indications and results. *Urology*. Elsevier sciences, 2002, Vol. 60, 3, pp. 64-71.
128. **REBILLARD, X., VILLERS, A. et al.** Cancer de la prostate. *Progrès en urologie*. Elsevier, 2002, Vol. 12, 5, pp. 29-67.
129. **LOUDARD, S.** *Le cancer de la prostate*. Paris : Ellipses, 2005. p. 329.
130. **LESUR, A. et BARLIER, C.** Arthralgies, effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase : fréquence, signification et conséquences. *Oncologie*. Springer Verlag, 2012, Vol. 14, pp. 365-373.
131. **STEINBERG, M.** Degarelix : a gonadotropin-releasing hormone antagonist for the management of prostate cancer. *Clinical therapeutics*. Excerpta Medica, 2009, Vol. 31, 2, pp. 2312-2331.
132. **VAN POPPEL, H., TOMBAL, B. et al.** Degarelix : a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *European urology*. Elsevier, 2008, Vol. 54, 4, pp. 655-663.
133. **LIMONTA, P. et MANEA, M.** Gonadotropin-releasing hormone receptors as molecular therapeutic targets in prostate cancer: Current options and emerging strategies. *Cancer treatment reviews*. Elsevier, 2013, Vol. 39, pp. 647-663.
134. **GARRIDO, M., PING, H.M. et al.** A-ring modified steroidal azoles retaining similar potent and slowly reversible CYP17A1 inhibition as abiraterone. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Elsevier, 2014, Vol. 143, pp. 1-10.
135. **PIA, A., VIGNANI, F. et al.** Strategies for managing ACTH dependent mineralocorticoid excess induced by abiraterone. *Cancer treatment Reviews*. Elsevier, 2013, Vol. 39, pp. 966-973.
136. **RIPERT, T., CROUZET, S. et al.** Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de CYP17A1 dans le cancer de la prostate résistant à la castration. *Progrès en urologie*. Elsevier Masson, 2013, Vol. 1, pp. 16-22.

137. **SONPAVDE, G., ATTARD, G. et al.** The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *European urology*. Elsevier, 2011, Vol. 60, pp. 270-278.
138. **ACHARYA, M., BERNARD, A. et al.** Open-label, phase I, pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in healthy men. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. Springer, 2012, Vol. 69, pp. 1583-1590.
139. **Agence national de sécurité des médicaments et des produits de santé.** *Analyse des ventes de médicaments en France en 2011*. Paris : ANSM, 2012. p. 21.
140. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** *Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - 1999 - 2009*. Paris : Afssaps, 2011. p. 128.
141. **Ministère des Affaires sociales et de la Santé et Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche.** *Plan cancer 2014-2019*. Paris : République française, 2014. p. 152.
142. **RENARD, P.-Y.** Délivrance des anticancéreux oraux : besoins et attentes du pharmacien d'officine. *Actualités pharmaceutiques*. Elsevier Masson, 2013, 523, pp. 44-47.
143. **LEPEZEL, A.** *Passage en ville des anticancéreux par voie orale : enquête sur les attentes des officinaux sur le bassin hospitalier de Briey*. Thèse d'exercice : Pharmacie. Nancy : Université Henri Poincaré, 2008. p. 145.
144. **Institut national du cancer.** *Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010*. Boulogne-Billancourt : INCa, 2010. p. 40.
145. **ONCO Pays-de-la-Loire et Bretagne.** *Guide de bonnes pratiques : voies orales anticancéreuses*. s.l. : Observatoire dédié au Cancer Bretagne - Pays de la Loire, 2013. p. 23.
146. **Organisation mondiale de la santé.** *Education thérapeutique du patient, programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques*. Copenhague : OMS, 1998. p. 56.

147. **CHARRIER, S. et FEUVRET, L.** L'éducation thérapeutique en cancérologie : compte rendu du XXe congrès de la Société française de psycho-oncologie. Lyon, 5-6 décembre 2003. *Cancer radiothérapie*. Elsevier, 2004, Vol. 8, pp. 274-276.
148. **BOURG, M.A., NINOTTA, A. et al.** Intérêt de l'éducation thérapeutique en cancérologie. *Bulletin infirmier du cancer*. John Libbey eurotext, 2010, Vol. 10, 1, pp. 14-20.
149. **European society for blood and marrow transplantation.** *L'observance aux traitements anticancéreux*. Zurich : EBMT, 2011. p. 73.

MARIE BELAIR

LA CHRONOPHARMACOLOGIE DES ANTICANCEREUX DISPONIBLES A L'OFFICINE

RÉSUMÉ

Le cancer est la maladie du XXIème siècle. Ainsi de plus en plus d'anticancéreux sont développés pour combattre cette maladie, et au fil des ans se retrouvent sur le marché officinal. Née dans les années 60, la chronopharmacologie est une science qui étudie les variations d'efficacité et d'effets indésirables d'un médicament en fonction de son heure d'administration. Le but est d'aboutir à la chronothérapie qui consiste à optimiser l'heure d'administration des médicaments afin que ces derniers soient les plus efficaces possibles sur les organes cibles et/ou les moins toxiques sur le reste de l'organisme. Cette notion est fondamentale en cancérologie. En effet, les médicaments anticancéreux sont cytotoxiques pour toutes cellules à renouvellement rapide, cancéreuses mais aussi saines. Ainsi pour chaque médicament anticancéreux commercialisé à l'officine, une heure optimale d'administration a été proposée d'après les données de chronopharmacologie disponibles actuellement.

Mots-clés : chronopharmacologie, chronotolérance, chronoefficacité, médicament, anticancéreux, horaire, circadien, officine

CHRONOPHARMACOLOGY OF ANTICANCER AGENTS AVAILABLE IN PHARMACY

ABSTRACT

Cancer is the disease of the XXIth century. More and more anticancer agents are developed to treat this disease and over time we find them on the pharmacy. Born in the 60s, chronopharmacology is a science that studies the variations of efficiency and side effects of drug by its hour of administration. Chronotherapy consists in optimizing the hour of drug administration so that they are as effective as possible to the target and/or less toxic on the rest of the body. This concept is fundamental in oncology. Indeed, anticancer agents are cytotoxic to all cells with a rapid renewal, to cancer itself but also to healthy cells. Thus, for each cancer drug commercialized in pharmacy, an optimum time for administration was issued based on the actual chronopharmacology available data.

Keywords : chronopharmacology, chronotolerance, chronoefficacy drug, anticancer agent, schedule, circadian, pharmacy