

Chimiothérapie orale et soins de support :

Enquête sur les besoins des pharmaciens d'officine
Création du lien ville-hôpital

CHAPEAU Mylène

Sous la direction de
Mme NAVEAU – PLOUX Catherine
et Mr DUVAL Olivier

Membres du jury
Olivier DUVAL | Président
Catherine NAVEAU-PLOUX | Directeur
Oana COJOCARASU | Membre
Manuelle REBILLARD | Membre

Soutenu publiquement le :
8 décembre 2016

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

**Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>**

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle RICHARD

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric LAGARCE

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas LEROLLE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine

CHAPEAU Mylène | Chimiothérapie orale et Soins de support – Enquête sur les besoins des Pharmaciens d'officine – Création du lien ville-hôpital

CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine

HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine

PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

CHAPEAU Mylène | Chimiothérapie orale et Soins de support – Enquête sur les besoins des Pharmaciens d'officine – Création du lien ville-hôpital

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie

CHAPEAU Mylène | Chimiothérapie orale et Soins de support – Enquête sur les besoins des Pharmaciens d'officine – Création du lien ville-hôpital

FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne- Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne- Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie

CHAPEAU Mylène | Chimiothérapie orale et Soins
de support – Enquête sur les besoins des Pharmaciens
d'officine – Création du lien ville-hôpital

ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS :

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

ATER :

Pierre André BILLAT physiologie pharmacocinétique

Samuel LEGEAY Pharmacologie

Sylvain RECOQUILLON Physiologie

Enseignant contractuel :

Guillaume VIAULT Chimie

AHU :

Céline BRIS Biochimie et biologie moléculaires

Gaël LEROUX Toxicologie

CHAPEAU Mylène | Chimiothérapie orale et Soins
de support – Enquête sur les besoins des Pharmaciens
d'officine – Création du lien ville-hôpital

REMERCIEMENTS

Cette présente thèse est à l'initiative de deux professionnels de santé du Centre Hospitalier du Mans : Docteur Catherine NAVEAU-PLOUX (Pharmacien Hospitalier) et Docteur OANA CAJOCARASU (Oncologue).

Je tiens tout d'abord à les remercier pour leur grande aide ; et plus particulièrement, Catherine NAVEAU-PLOUX, co-directrice de ce travail pour son soutien et sa disponibilité.

Je les remercie aussi pour m'avoir aidée à établir le questionnaire à destination des pharmaciens d'officine.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes ayant corrigées le questionnaire : Françoise GRUDE (Pharmacienne OMEDIT), Françoise MORIN (pharmacienne titulaire), Laura LANSONNEUR (URPS), Anne Claire OGER (URPS), Monsieur GUILLEMINOT (URPS), Claire BLANCHI (Interne CHM entre Novembre 2014 et Avril 2015).

Je voudrais remercier l'URPS et notamment Laura LANSONNEUR et Anne Claire OGER pour avoir diffusé ce même questionnaire auprès des pharmaciens d'officine.

Mes remerciements s'adressent également à Olivier DUVAL pour m'avoir fait confiance pour l'aboutissement de ce sujet.

Je souhaiterais remercier, enfin, très chaleureusement toute ma famille et tous mes amis pour leur très grand soutien tout au long de ces années.

Sommaire :

Sommaire :	10
Table des Illustrations:	13
Table des Tableaux :	15
Table des Annexes:	16
Glossaire :	17
Introduction.....	0
Partie 1 : Généralités sur le cancer	1
1. Définitions et épidémiologie du cancer	1
1.1. Définitions	1
1.2. Epidémiologie	8
1.2.1. En France	8
1.2.2. Dans le monde	12
2. Arsenal thérapeutique	15
2.1. Notion de chirurgie et de radiothérapie	15
2.2. Chimiothérapie orale	18
2.2.1. Historique de la découverte des anticancéreux	18
2.2.2. Notion d'observance	20
Partie 2 : Les anticancéreux administrés par voie orale disponibles en officine	22
1. Avantages de la voie orale	22
2. Descriptions des médicaments disponibles en officine (65,88,89)	24
2.1. Chimiothérapie conventionnelle	27
2.1.1. Les alkylants	28
2.1.3. Les antimétabolites	42
2.1.4. Les poisons du fuseau.....	52
2.2. Thérapies ciblées.....	56
2.2.1. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).....	58
2.2.2. Les inhibiteurs de mTOR	89
2.2.3. Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog par inhibition de la SMO	91
2.3. Hormonothérapie	92

Partie 3 : Les effets secondaires de la chimiothérapie et leur prise en charge	98
1. Les différents effets secondaires de la chimiothérapie.....	98
1.1. Toxicité digestive.....	98
1.1.1. Nausées et vomissements.....	98
1.1.2. Diarrhées	102
1.1.3. Constipation.....	104
1.1.4. Mucites et autres pathologies de la cavité buccale.....	105
1.2. Toxicité cutanée.....	107
1.2.1. Alopécie	107
1.2.2. Toxicité sur les ongles.....	108
1.2.3. Photosensibilisation, éruptions cutanées.....	109
1.2.4. Syndrome main-pied	111
1.2.5. Fissures cutanées	112
1.3. Toxicité hématologique.....	114
1.3.1. Neutropénie.....	114
1.3.2. Anémie	115
1.3.3. Thrombopénie.....	116
1.4. Fatigue	117
1.5. Douleur.....	119
1.6. Troubles génitaux et vie de couple	123
2. Les soins de support.....	124
2.1. Les antiémétiques	126
2.2. Les bains de bouche	128
2.3. Les facteurs de croissance.....	129
2.4. Les antianémiques	131
2.5. La nutrition	134
 Partie 4 : Enquête sur les besoins des pharmaciens d'officine.....	 137
1. Présentation de l'enquête	137
2. Objectifs.....	138
3. Matériels et méthodes	138
3.1. Sélection des pharmaciens.....	138
3.2. Déroulement de l'étude	138

3.3. Le questionnaire.....	138
4. Résultats.....	140
4.1. Caractéristiques des pharmaciens participants	140
4.2. Concernant les patients sous chimiothérapie orale et leur traitement anticancéreux	142
4.3. Concernant les soins de support	152
4.4. Fin du questionnaire.....	154
5. Discussion.....	156
6. Résultats d'autres enquêtes	158
7. Le pharmacien : acteur du lien ville-hôpital	165
8. Pistes de travail.....	162
 Conclusion:.....	167
Bibliographie :	168
Annexes :.....	189

Table des Illustrations:

Figure 1 : Schéma simple représentant la transformation de la cellule saine en tumeur	2
Figure 2 : Les deux phases de l'angiogenèse	5
Figure 3 : Récapitulatif des incidences et de la mortalité dus aux trois cancers les plus fréquents en France chez l'homme et chez la femme.....	9
Figure 4 : Répartition des dépenses des 10 anticancéreux les plus coûteux du marché officinal en 2013.....	11
Figure 5 : Incidences et mortalités des différentes parties du monde.....	13
Figure 6 : Cycle cellulaire et anticancéreux.....	19
Figure 7 : formule chimique de l'estramustine.....	28
Figure 8 : Structures chimiques de la 6-Mercaptopurine et de la Fludarabine avec leur analogue respectif.....	42
Figure 9 : Structure chimique de la capécitabine face à celle du 5FU.....	43
Figure 10 : Cascade de signalisation suite à l'activation des récepteurs à tyrosine kinase.....	57
Figure 11 : Récapitulatif des localisations des actions des molécules d'hormonothérapie.....	94
Figure 12: Recommandations de l'OERTC sur la prise de l'anémie chimio-induite	131
Figure 13 : Dans quel département exercent les pharmaciens participants ?	140
Figure 14 : Où se trouvent les officines des pharmaciens participants ?.....	141
Figure 15 : Répartition des pharmacies par rapport à leur département et à leur localisation.....	141
Figure 16 : Différentes catégories d'insuffisances énumérées dans ce questionnaire.....	144
Figure 17 : Nombre de patient(e)s par semaine avec un traitement de chimiothérapie.....	145
Figure 18 : Anticancéreux oraux les plus dispensés dans les officines des pharmaciens participants.....	146
Figure 19 : Premier récapitulatif des réponses au sujet des sources d'informations et notamment des fiches de l'Observatoire dédié au cancer.....	148
Figure 20 : Consultez-vous ces fiches lors de vos dispensations ?.....	148
Figure 21 : Que trouvent les pharmaciens répondants d'intéressant dans ces fiches ?	149
Figure 22 : Qu'utilisent les pharmaciens d'officine comme autres supports d'information ?	149
Figure 23 : Les pharmaciens sont-ils à l'aise lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux ?	150
Figure 24 : Les médicaments de soins de support les plus dispensés.....	152
Figure 25 : Les pharmaciens sont ils à l'aise dans la dispensation des soins de support à la chimiothérapie ?.....	153
Figure 26 : Commentaires des besoins en information au sujet des soins de support.....	154

Table des Tableaux :

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la chimiothérapie à domicile (65,84–86).	23
Tableau 2 : Comparaison du nombre de molécules selon les voies d'administration (à la date du 15 juillet 2016).....	24
Tableau 3 : Tableau récapitulant les différentes chimiothérapies et thérapies ciblées disponibles en voie orale.	26
Tableau 4 : Tableau spécifique des alkylants disponibles par voie orale.	28
Tableau 5 : Tableau spécifique des médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN disponibles par voie orale.	37
Tableau 6 : Tableau spécifique des antimétabolites disponibles par voie orale.	42
Tableau 7 : Tableau spécifique des poisons du fuseau mitotique disponibles par voie orale.....	52
Tableau 8 : Tableau spécifique des autres molécules antinéoplasiques de la famille des chimiothérapies conventionnelles.	54
Tableau 9 : Tableau spécifique des ITK disponibles par voie orale.....	58
Tableau 10 : Tableau des inducteurs et inhibiteurs des enzymes hépatiques (126). 63	
Tableau 11 : Tableau des molécules à potentiel torsadogène (127).	64
Tableau 12 : Tableau spécifique des inhibiteurs de mTOR disponibles par voie orale.	89
Tableau 13 : Tableau spécifique des inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog.	91
Tableau 14 : Tableau spécifique des molécules d'hormonothérapie disponible en voie orale en officine (65).....	92
Tableau 15 : Molécules des moins au plus émétisantes (36,161,164).	99
Tableau 16 : Toxicité digestive.	106
Tableau 17 : Toxicité cutanée.....	113
Tableau 18 : Toxicité hématologique.....	116
Tableau 19 : Asthénie.....	118
Tableau 20: Tableau récapitulatif des facteurs de croissance.	129
Tableau 21 : Récapitulatif des antianémiques (194).....	131

Table des Annexes:

Annexe 1 : Graphe des sorties en officine des différentes molécules anticancéreuses (réalisé grâce à l'Annexe 2	189
Annexe 2 : Dates de sorties des molécules anticancéreuses.....	190
Annexe 3 : Taux d'incidence [population Europe] estimés dans les pays d'Europe en 2012.....	192
Annexe 4 : Taux de mortalité [population Europe] estimés dans les pays d'Europe en 2012.....	193
Annexe 5: Tableau récapitulatif des molécules par voie orale et leurs effets secondaires	194
Annexe 6: Exemple n°1 de prescription de soins de support	197
Annexe 7: Exemple n°2 de prescription de soins de support	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 8 : Plaquette Nutrition du Centre Hospitalier du Mans.....	198
Annexe 9 : Questionnaire de l'enquête tel qu'il a été proposé aux pharmaciens d'officine.	200
Annexe 10 : Fiche patient du Sutent	208
Annexe 11 : Fiche professionnels de santé du Sutent.....	210
Annexe 12: Fiche patient du Zytiga®.....	212
Annexe 13 : Fiche professionnel de santé du Zytiga	214
Annexe 14 : Récapitulatif d'autres enquêtes	216
Annexe 15: Invitation de la formation du 22 septembre 2016.....	217

Glossaire :

5FU :	5-fluorouracile
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ADP :	Adénosine di-phosphate
AFSOS :	Association francophone pour les soins oncologiques de support
ALAT :	Alanine aminotransférase
ALK :	<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>
AMM :	Autorisation de la mise sur le marché
AMP :	Adénosine mono-phosphate
AMPc :	Adénosine mono-phosphate cyclique
Arcagy-Gyneco :	Association de recherche sur les cancers notamment gynécologique
ARCS :	Association de recherche contre le cancer de Saint-Cloud
ARN :	Acide ribonucléide
ARS :	Agence régionale de santé
ASAT :	Aspartate aminotransférase
ASE :	Agent stimulant l'hématopoïèse
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BMP :	<i>Bone morphogenetic protein</i>
CHM :	Centre Hospitalier du Mans
CNHIM :	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
CRPV :	Centre Régional de Pharmacovigilance
CTZ :	<i>Chemoreceptor trigger zone</i>
CVO :	Chimiothérapie par voie orale
DASRI :	Déchet d'activité de soins à risque infectieux
DCI :	Dénomination Commune Internationale

EGF :	<i>Epidermal growth factor</i>
EMA :	<i>European medicines agency</i>
EORTC :	<i>European organisation for research and treatment of cancer</i>
EPO :	Erythropoïétine
ETP :	Education thérapeutique du patient
FGF :	<i>Fibroblast growth factor</i>
G-CSF :	<i>Granulocyte colony stimulating factor</i>
GIST :	<i>Gastro-intestinal stromal tumour</i>
Gli :	<i>Glioma associated oncogene</i>
HAD :	Hospitalisation à domicile
HGFr :	<i>Hepatocyte growth factor receptor</i>
IDE :	Infirmière diplômée d'Etat
IGF1 :	<i>Insulin growth factor 1</i>
IL1 :	Interleukine 1
IL6 :	Interleukine 6
IMC :	Indice de masse corporelle
ITK :	Inhibiteur des récepteurs à tyrosine kinase
IV :	Intraveineuse
LAL :	Leucémie aigue lymphoblastique
LAM :	Leucémie aigue myéloblastique
LLA :	Leucémie lymphoblastique aigue
LLC :	Leucémie lymphoïde chronique
LMC :	Leucémie myéloïde chronique
mTOR :	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NFS :	Numération Formule Sanguin
NK :	Neurokinine

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

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PIGF : *Placenta growth factor*

PDGF : *Platelet derived growth factor*

QCM : Question à choix multiple

RB : Rétinoblastome

RCP : Résumé des caractéristiques des produits

SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulator*

SMO : *Smoothened homolog precursor*

SPF50+: Facteur de protection solaire

TGF : *Transforming growth factor*

TNF : *Tumor necrosis factor*

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

UTIP : Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

Introduction

Le thème de cette thèse s'est basé sur le souhait de trouver un sujet commun entre la pharmacie de ville et l'hôpital suite à mon stage de 5^{ème} année Hospitalo-Universitaire au Centre Hospitalier du MANS. Ma principale source de motivation dans la recherche de sujet était que ce travail puisse être utile à la profession de pharmacien d'officine. Le sujet sur les anticancéreux par voie orale m'a été proposé, au vu du virage ambulatoire de la prise en charge des chimiothérapies orales. Le sujet sur les anticancéreux par voie orale s'est imposé à moi, dans la perspective de renforcer le lien ville-hôpital dans ce domaine.

Le cancer reste la première cause de mortalité en France. C'est un véritable problème de santé publique. Et la place du pharmacien est importante dans le parcours de soins du patient cancéreux.

Depuis plus de 15 ans, la recherche sur le cancer a fait de grands progrès et de nombreuses avancées ont vu le jour et notamment dans la chimiothérapie orale (1).

Actuellement, 20 à 25 % des traitements anticancéreux en développement, sont destinés à être utilisés par voie orale et donc potentiellement disponibles en officine (2). Les formations sont donc nécessaires aux pharmaciens d'officine pour prendre en charge toute la complexité de la thérapeutique d'un patient cancéreux, qui ne se limite pas à la délivrance du médicament.

La réalisation d'une enquête nous a semblé utile afin de comprendre au mieux les difficultés et les besoins rencontrés par les pharmaciens d'officine dans l'accompagnement au patient cancéreux.

Dans un premier temps, nous aborderons les généralités concernant le cancer. Puis, nous présenterons les molécules disponibles par voie orale en officine, en insistant sur les thérapies ciblées qui sont les nouvelles molécules de l'oncologie. Nous traiterons des effets secondaires, de leur prise en charge intégrant les soins de support. Viendrons ensuite la présentation de l'enquête et de son résultat. Enfin, nous présenterons différentes pistes de travail pour une mise en place concrète de ce lien ville-hôpital, notamment une première réunion de formation. Nous terminerons ce travail par le déroulement de la soirée « Lien ville – hôpital, Chimiothérapie orale : Aide à la délivrance ».

Partie 1 : Généralités sur le cancer

1. Définitions et épidémiologie du cancer

1.1. Définitions

La définition du cancer notée dans le Larousse (3) est la suivante :

« Maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante ».

En effet, le cancer, au départ, est une maladie de la cellule (4). Cette cellule, après une agression ou un dommage, subie une mutation d'un gène (4,5). Les modifications structurelles des cellules sont habituellement réparées par l'organisme.

Mais quand, la cellule devient cancéreuse, elle ne peut pas redevenir saine par le système de réparation de l'organisme (6). Cette cellule devient incontrôlée, et se multiplie indéfiniment. Et la principale toxicité de cette maladie vient du fait que les cellules en proliférant sont néfastes pour les cellules normales avoisinantes (7). En effet, pour se multiplier les cellules s'étendent (sans stimulus physiologique) (7) et donc détruisent les cellules saines. Ce qui porte préjudice au bon fonctionnement de l'organe en question (5). Lorsque les cellules multipliées deviennent une masse conséquente (c'est-à-dire environ 100.000 cellules), elles se transforment en une tumeur. Il faut savoir que la transformation de la première cellule saine en cellules cancéreuses au stade tumeur, peut se dérouler plusieurs années (15 à 20 ans) (5,8). Et la notion de métastases est définie lorsque les cellules cancéreuses ont migrées par les vaisseaux lymphatiques et sanguins pour former d'autres tumeurs dans d'autres localisations (4,8).

Un schéma simple est repris du document de l'Institut National du Cancer :

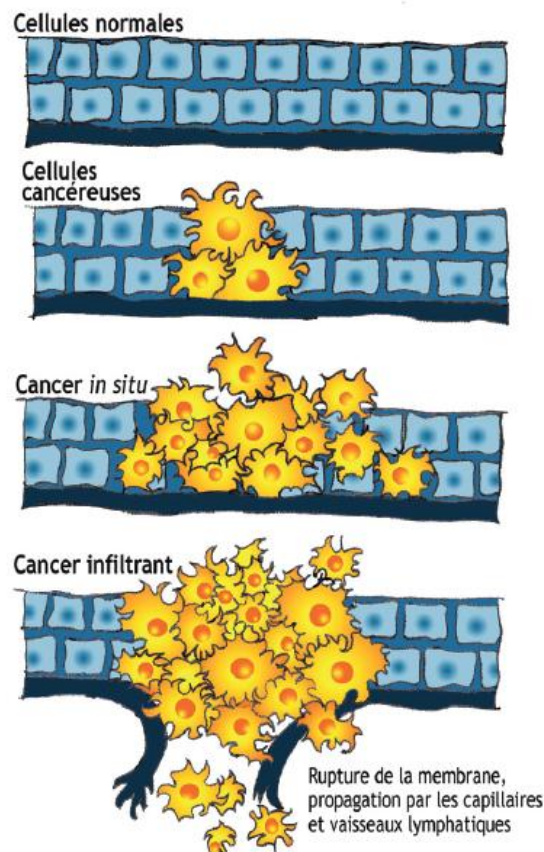


Figure 1 : Schéma simple représentant la transformation de la cellule saine en tumeur (4).

Les définitions de cancer, de tumeur et de métastases ainsi décrites, nous pouvons maintenant détailler les mécanismes mis en place pour que la cellule saine se transforme en cellules cancéreuses puis ceux concernant la croissance en métastases.

La transformation des cellules saines en cellules cancéreuses est appelée la « cancérogenèse » ou l' « oncogenèse ». Elle se déroule en deux étapes distinctes : l'initiation et la promotion (8–10).

Pour comprendre le phénomène de croissance excessive des cellules cancéreuses, il faut expliquer le cycle cellulaire d'une cellule normale. En effet, les cellules sont régulées par les gènes (11). Cette suite de gènes forme la chaîne d'ADN. Cette chaîne d'ADN par des mécanismes de transcription/traduction prépare la multiplication cellulaire soit la mitose (7,12). Une cellule saine devient cancéreuse en raison de la présence ou non de certains gènes : ces gènes sont appelés oncogènes ou anti-oncogènes (13). Seulement, le mécanisme ne se résume pas seulement à la présence ou non de ces deux gènes. En effet, ces deux types de gènes sont présents dans l'expression de la cellule pour que la cellule devienne mutante, elle doit perdre le gène anti-oncogène et activer les oncogènes (13). Deux événements

sont donc nécessaires à la mutation (7). Ces deux évènements constituent la première étape de la progression tumorale : l'initiation.

Les oncogènes (ou activateurs de tumeur), d'abord, codent pour la plupart pour des facteurs de croissance ou des cytokines. Ce sont, initialement, des protooncogènes qui existent dans la chaîne d'ADN des cellules saines. Et suite à des modifications génétiques, ils se transforment en oncogènes nécessaires à la participation à l'oncogenèse (8). L'activation de ces oncogènes permet l'activation en grand nombre de ces intermédiaires aboutissant à la stimulation de la croissance cellulaire typique de la cellule cancéreuse (transduction, amplification, division cellulaire) (7,13).

Ces mutations au niveau des acides nucléiques (11) sont dues à de nombreuses causes différentes :

- Les virus oncogènes : tels que herpes virus, adenovirus, papillomavirus et hépadnavirus (13) ;
- Les produits chimiques (13) : tels que le benzène, les pesticides, l'amiante, la combustion du charbon (14) et de nombreux autres...
- Les rayonnements (13) tels les expositions nucléaires, les rayons ultra-violet (UV-A et UV-B) ou X ;
- Le tabac, l'alcool, l'alimentation, l'obésité (15).

Les anti-oncogènes (ou gènes suppresseurs de tumeur), quant à eux, sont limités, aujourd'hui, à deux protéines : RB (pour rétinoblastome) et p53 (11). Les anti-oncogènes ont pour rôle de freiner le déroulement du cycle cellulaire (autrement dit, ce sont des suppresseurs de tumeurs) (7). Une fois absent, la cellule a perdu tout contrôle et aboutit à une prolifération de cellules avec des altérations potentiellement tumorales (7). L'évènement indispensable à l'inactivation des oncogènes et la perte des anti-oncogènes est souvent l'effet de mutations successives. On l'appelle la mutation inhibitrice (13).

D'autres intermédiaires sont importants à repositionner dans leur rôle de la propagation du cancer : on parle ici des facteurs de croissance et leurs récepteurs (13). Ils constituent la seconde étape de la progression tumorale : la promotion. Ces éléments sont utilisés depuis peu dans l'élaboration des nouvelles molécules et bien connues maintenant avec les thérapies ciblées. Alors, les facteurs de croissance et leurs récepteurs permettent la communication cellulaire et notamment dans la mitose et la différenciation (13). On peut citer les principales familles des facteurs de croissance avec leur rôle crucial dans la biologie des cancers (13) :

- EGF (Epidermal Growth Factor) agissant sur la prolifération des cellules mésenchymateuses et épithéliales ;
- PDGF (Platelet Derived Growth Factor) qui agit sur les plaquettes sanguines en favorisant la mitose ;
- TGF β (Transforming Growth Factor) induisant une transformation morphologique et une croissance des fibroblastes mais aussi une inhibition de

la prolifération et la différenciation de certaines cellules ce qui le qualifie de modulateur négatif de la croissance ;

- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui est le médiateur de l'angiogenèse hypoxique (16).

On sait que ces facteurs de croissance sont présents dans l'organisme de manière latente dans le tissu sain et que leur activation se fait via les récepteurs à activité tyrosine-kinase (d'où l'appellation des inhibiteurs de la tyrosine kinase de certaines thérapies ciblées). Cette activation des facteurs de croissance par leur récepteur spécifique est nécessaire pour la transmission du signal aux cellules ciblées (plaquettes, cellules épithéliales). En clair, les principales conséquences de cette communication est la variation du métabolisme des lipides membranaires perturbant la perméabilité membranaire. Cela modifie donc l'environnement ionique intracellulaire (avec augmentation du pH et la proportion calcique). Puis se met en place l'activation des voies de phosphorylation de sérines et thréonines qui sont des acides aminés formant les proto-oncogènes nécessaires à l'initiation de la formation cancéreuse (13).

Donc, une fois mutés, les oncogènes provoquent la codification des facteurs de croissance et permettent les réactions enzymatiques stimulatrices au niveau du cycle cellulaire de la phase S, et la perte de l'anti-oncogène permettant l'autocontrôle négatif sur le cycle cellulaire. La division échappe alors à tout contrôle normal. Elle aboutit à la formation de la cellule cancéreuse avec la première caractéristique : prolifération incontrôlée (parmi les autres : dédifférenciation, angiogenèse, invasion puis métastatisation).

Bien évidemment, cette présentation est simplifiée de la cascade transformationnelle mais elle apporte les principales étapes cruciales à l'aboutissement en cellules cancéreuses.

La prolifération incontrôlée est acquise par la cellule cancéreuse, l'ensemble devient autonome et indifférencié. La différenciation des cellules souches est dépendante de protéines régulatrices de chacune des lignées (13).

Maintenant que les cellules ont obtenu la possibilité de proliférer indéfiniment, un apport nutritionnel sera nécessaire quand la taille devient critique (environ 2 mm³) (17). En effet, avant d'atteindre cette taille, la tumeur capte l'énergie nécessaire par diffusion passive des nutriments disponibles au niveau des liquides intestinales entourant (18). Alors, une fois que la taille critique est atteinte, cet apport va être permis par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (19). On l'appelle l'angiogenèse (20). Cette étape est indispensable à la métastatisation. Sans oublier aussi que cette angiogenèse est indispensable pour que les molécules anticancéreuses puissent atteindre la masse tumorale (21).

En premier lieu, le vaisseau initiateur doit subir des modifications membranaires pour former le néo-vaisseau pour irriguer la tumeur. Cette étape est appelée la phase

d'activation. Elle est suivie par une phase de maturation qui permet de stabiliser en nouveau vaisseau (20).

Ces deux étapes sont expliquées dans le schéma suivant :

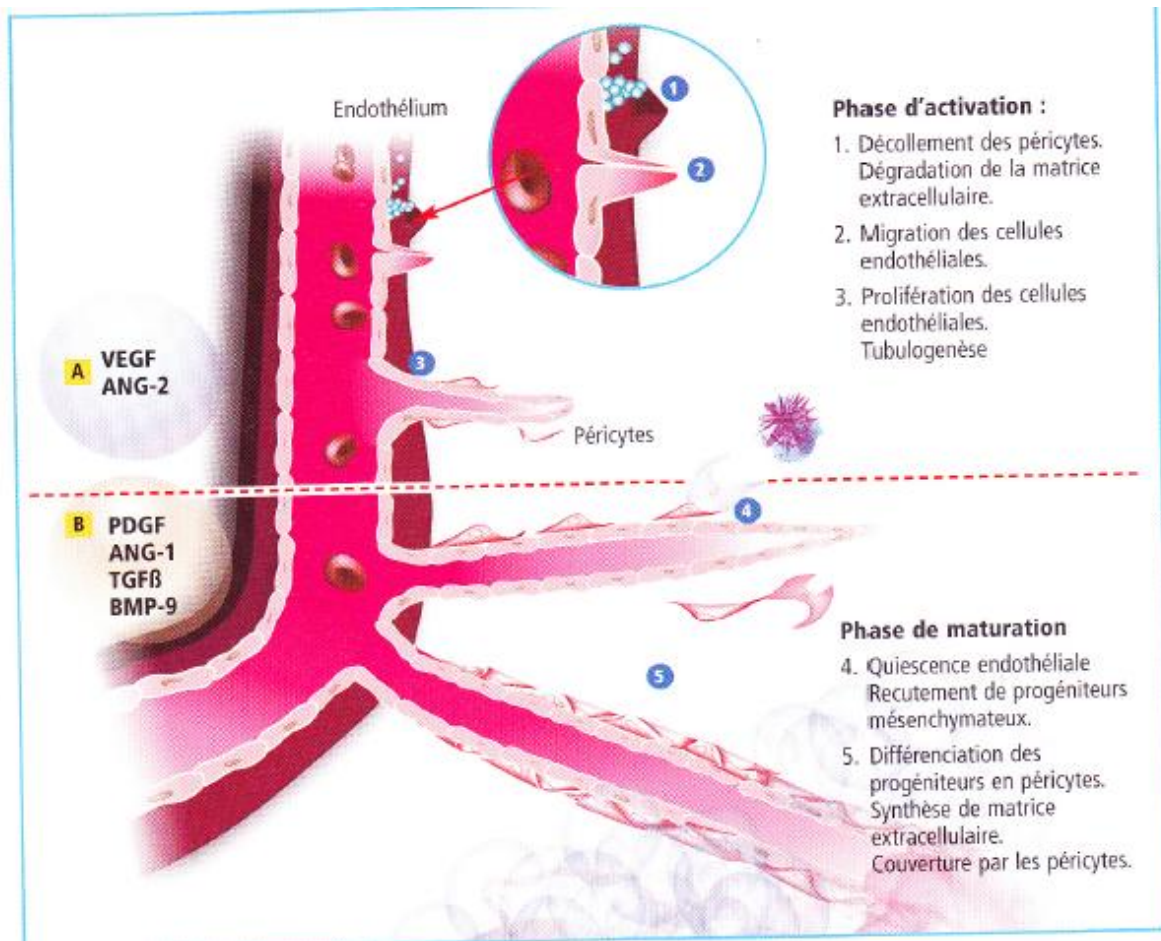


Figure 2 : Les deux phases de l'angiogenèse (20).

C'est pendant cette phase d'initiation que le rôle de certains facteurs de croissance s'éclaircit et notamment celui de la famille des VEGF (17). Leurs récepteurs se localisent au niveau endothélial des vaisseaux sanguins, liés à la tyrosine kinase en intracellulaire. Ce VEGF est exprimé et sécrété par les cellules cancéreuses qui souffrent du manque d'oxygène (hypoxie) (20,22).

Une fois le facteur de croissance activé lors de la cancérogenèse, il envoie un signal à son récepteur sur la membrane et notamment sur la perméabilité vasculaire via l'activation de cette enzyme. Cette liaison permet la prolifération, la migration favorisant la formation d'un bourgeonnement sur le réseau vasculaire existant (23). Cependant, cette signalisation cellulaire est plus compliquée que cela. En effet, différents types de récepteurs au VEGF existent (VEGF 1 – VEGF 2 – VEGF 3) (24) et se lient à différents VEGF (A, B, C, D, E et PlGF) (25). Chaque association de VEGF à un récepteur aboutit par la tyrosine kinase à différentes conséquences sur l'angiogenèse (20).

Un autre facteur de croissance est connu dans le mécanisme de la phase d'activation de l'angiogenèse : c'est l'angiopoïétine. Elle a un rôle dans le processus de migration des cellules épithéliales (19).

Les cellules épithéliales telles l'E-cadhérine, les glycoprotéines et les protéoglycanes avec le calcium permettent une cohésion membranaire permettant de contrer l'évolution angiogénique. Pour poursuivre sa conquête, la tumeur initiale va acquérir une caractéristique lytique vis-à-vis de cette barrière membranaire (26). Cette propriété lytique des cellules cancéreuses est détenue par des enzymes dites protéolytiques qu'elles synthétisent. Ce sont les métalloprotéinases principalement (avec les glycosidases et les cathepsines), tout cela en lien avec l'activation des facteurs de croissance VEGF (22,27).

Pendant la phase de maturation de l'angiogenèse, les facteurs de croissance majoritaires sont le PDGF, le TGF β , l'angiopoïétine 1 et le BMP 9. L'angiopoïétine va être le premier à agir dans la chronologie de l'angiogenèse et notamment permettre la sécrétion des cellules mésenchymateuses (26). Eux aussi sont liés à des récepteurs à enzyme à tyrosine kinase permettant leur effet biologique : recrutement des cellules progénitrices mésenchymateuses, différenciation en péricytes, prolifération et migration permettant la stabilisation de la néo-membrane basale du néo-vaisseau (20,27).

Ensuite, le TGF β va agir grâce à un récepteur à sérine / thréonine kinase pour accumuler les péricytes formant la matrice extracellulaire. La maturation du néo-vaisseau est alors obtenue. Pour finaliser l'angiogenèse, le BMP (Bone morphogenetic protein, facteur de croissance) va agir sur les cellules endothéliales grâce à un récepteur à sérine / thréonine kinase. Cette activation va aboutir à l'arrêt de la prolifération endothéliale.

Bref, de nombreuses voies de transduction sont activées par les VEGF-R : voie RAF/Erk/MEK, PI3K/AKT/mTOR (25)... Et, un des deux buts de l'angiogenèse est la mise en liaison de la circulation avec la tumeur néoformée. Une autre conséquence de la propagation du cancer est le processus métastatique, c'est-à-dire la dissémination des cellules cancéreuses. En effet, ces micro-métastases vont pouvoir circuler dans le cheminement systémique et se multiplier sur des organes. Ce processus métastatique est lui-aussi multi-étapes (27) :

- Invasion de cet amas dans la circulation sanguine et parfois lymphatique :

Pour que ces micro-métastases puissent acquérir la propriété de migration, elles doivent se différencier. Cette étape s'appelle la transformation épithélio-mésenchymateuse (27).

- Entrée et arrêt dans un organe :

Les cellules tumorales vont synthétiser des enzymes protéolytiques telles que les métalloprotéases, les cathepsines et les glycosidases. La présence de ces

enzymes vont permettre aux cellules tumorales de dissocier les cellules de la membrane basale et donc de pouvoir y passer à travers (21). Cette étape s'appelle la transition mésenchymato-épithéliale.

- Prolifération et réangiogenèse (21).

Ensuite, se pose le concept de la niche prémétastatique, comme quoi les métastases seraient préférentiellement dirigées vers tel environnement ou tel organe. Ce sont les médiateurs des métastases qui sont responsables de la cible. Et ainsi est initié l'explication de la diversité en VEGF et de leur récepteur qui sont spécifiques de telles ou telles localisations (par exemple, VEGF-A active préférentiellement les cellules initiales de la cascade hématopoïétique de la moelle osseuse). Une fois, l'organe cible atteint, la cellule cancéreuse circulante devient une métastase. Et à son tour, elle va s'activer afin de permettre une angiogenèse et ainsi de suite (21).

1.2. Epidémiologie

Le cancer est la première cause de décès chez l'homme en France. Pour la femme, il est la seconde (28,29) (derrière les maladies cardio-vasculaires (30)). La France se situe parmi les pays européens ayant un fort taux d'incidence de cancer chez les hommes et chez les femmes. D'une manière générale, la mortalité due au cancer est plus élevée chez les hommes que chez les femmes que ce soit en France ou dans le reste du monde (29).

1.2.1. En France

Le dernier rapport sur la situation de la chimiothérapie des cancers de l'Institut National du Cancer a été révélé en début d'année 2016 (31). Ce nouveau rapport ne se préoccupe que de l'activité en cancérologie pour chimiothérapie, et non pas des chiffres d'incidence et de mortalité liés au cancer (32). Les derniers chiffres estimant l'incidence et la mortalité dus aux cancers sont donnés dans le rapport de 2015 avec une incidence de 385.000 cas par an : 211.000 chez les hommes et 174.000 chez les femmes en 2014 (33). On retrouve plus de chiffres dans les rapports de 2013 et de 2014 de ce même organisme (28,29). De ces deux rapports, on obtient des données de 2012 qui révèlent que le nombre de nouveaux cas de cancer en France a été estimé à 355.000 (200.000 chez l'homme et 155.000 chez la femme) soit 30.000 de moins qu'en 2014 (34). Parmi les cancers les plus fréquents, on retrouve le cancer colorectal et le cancer du poumon chez les deux sexes. Chez l'homme, on retrouve dans les cancers les plus fréquents : le cancer de la prostate avec 56.840 nouveaux cas, puis le cancer du poumon avec 28.200 nouveaux cas et le cancer colorectal avec 23.200 nouveaux cas (35). Chez la femme, on retrouve aussi le cancer du poumon à la troisième place du cancer le plus fréquent en 2012 avec 11.300 nouveaux cas, puis le cancer colorectal dans un peu plus de cas : 18.920. Le cancer le plus fréquent chez la femme, durant cette année, reste le cancer du sein avec 48.800 nouveaux cas (36,37).

L'évolution de l'incidence des cancers depuis 1980 est considérable. En effet, ces augmentations sont de plus de 109 % entre 1980 et 2012 (plus de 107,6 % pour les hommes et plus de 111,4 % pour les femmes). Les arguments de cette hausse sont principalement l'augmentation et le vieillissement de la population (28,29).

En étudiant le paramètre de l'âge au moment du diagnostic, il passe du simple au double selon les cancers. En effet, chez l'homme, l'âge varie de 38 ans (retrouvé dans les cas du cancer des testicules) à 75 ans (pour le cancer de la vessie). Chez la femme, on retrouve le cancer de la thyroïde dès 52 ans et le cancer de la vessie jusqu'à 77 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic du cancer est de 67 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme.

Concernant la mortalité, on estime à 148.000 le nombre de décès par cancer : 85.000 pour les hommes et 63.000 pour les femmes. Le cancer le plus mortel chez les hommes est celui du poumon avec 21.300 décès estimés en 2012. Les deux autres cancers qui entraînent le plus de décès sont le cancer colorectal (avec 9.300 décès) et le cancer de la prostate (avec 8.900 décès). Pour les femmes, le cancer le plus meurtrier est celui du sein avec 11.900 décès, suivi par le cancer du poumon avec 8.600 décès et le cancer colorectal avec 8.400 décès en 2012 (28,29).

Ces données sont regroupées dans le graphe suivant :

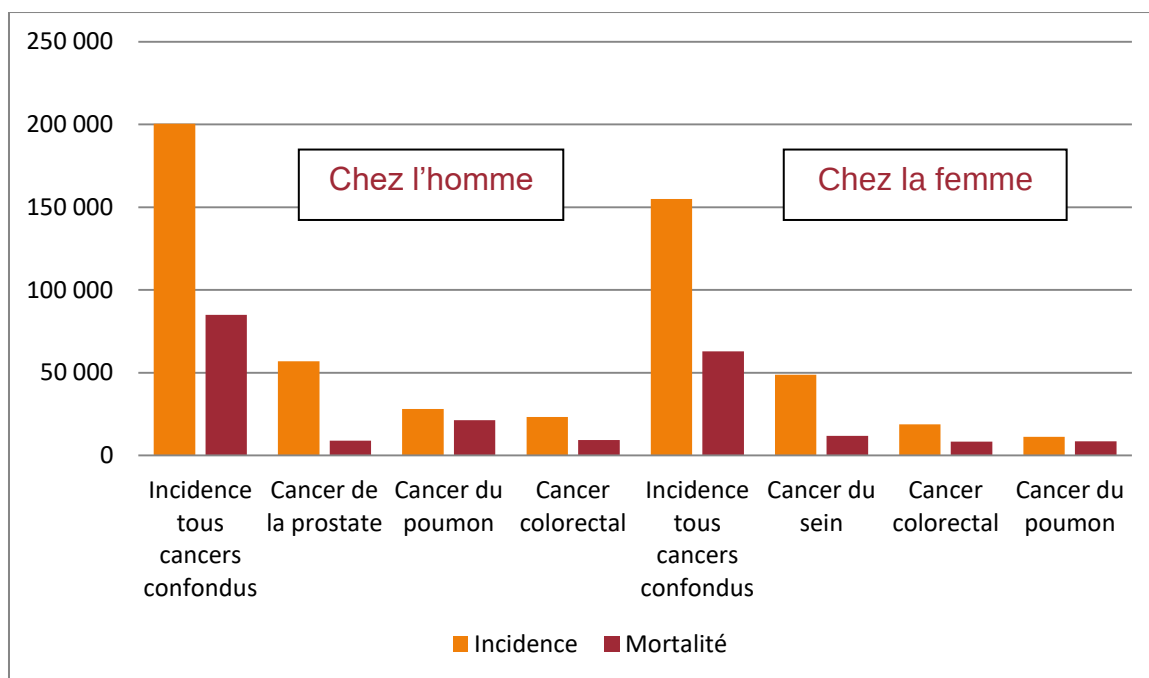


Figure 3 : Récapitulatif des incidences et de la mortalité dus aux trois cancers les plus fréquents en France chez l'homme et chez la femme.

L'âge lors du décès est aussi variable selon les cancers. Cela peut être, chez l'homme, à 52 ans pour le cancer des testicules jusqu'à 81 ans pour le cancer de la prostate, avec un âge moyen estimé de 72 ans. Pour la femme, on constate des décès à l'âge de 65 ans dans le cas du cancer du système nerveux central jusqu'à l'âge de 81 ans pour le cancer de la vessie. L'âge moyen estimé est de 74 ans chez la femme en 2012.

Depuis 1980, le nombre de décès lié au cancer a augmenté de plus de 11 % chez l'homme et de plus de 20,3 % chez la femme. Cette hausse est compréhensible étant donné l'évolution considérable de l'incidence depuis 1980. Mais si on corrèle l'augmentation de l'incidence et l'augmentation du nombre de décès, le taux standardisé de la mortalité a tout de même diminué. Cette diminution est d'après le référentiel (28) « liée à la baisse de la consommation d'alcool et de tabac chez l'homme et à un meilleur accès global aux diagnostics précoces grâce aux dépistages mais est également due aux progrès réalisés dans les soins apportés aux

personnes, dont la chimiothérapie, et la prolongation des traitements par élargissement des possibilités thérapeutiques » (28, 29).

Malgré les moyens mis en place, le cancer reste la première cause de décès prématuré avant 65 ans. En effet, chez l'homme et chez la femme, il cause 37,5 % et 47 % des décès avant 65 ans pendant la période 2005-2009.

Dans le dernier rapport sur la situation de la chimiothérapie des cancers de 2016 (32) de l'Institut National du Cancer, on retrouve des données potentiellement intéressantes dans le cadre de l'élaboration de cette thèse. En effet, il dénombre en 2013, 2.486.000 hospitalisations mentionnant une chimiothérapie pour 294.000 patients (32). Ce chiffre est proche de celui de 2012 : 2.420.000 hospitalisations pour 288.869 patients (28). En 2013, ces hospitalisations se réalisent à 89,8 % en séances (hospitalisations de jour). Cela rejoint l'intérêt de compléter les informations auprès des pharmaciens d'officine dans la prise en charge ambulatoire des soins de support. Concernant les dépenses liées à ces hospitalisations, elles sont en hausse de 14,1 % en 2013 par rapport à 2012, soit 879 millions d'euros. On comprend alors l'attrait pour l'hospitalisation à domicile et l'augmentation de la prise en charge ambulatoire des patients pour diminuer ces dépenses (parmi les autres avantages). En 2014, 4.264 personnes ont bénéficié d'une hospitalisation à domicile en lien avec une prise en charge de cancérologie. Ce chiffre est en hausse de 68 % par rapport à 2011.

Quant aux dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en 2013, elles ont augmenté de 1,39 milliard d'euros en 2012 à 1,48 milliard d'euros en 2013. Alors qu'entre 2011 et 2012, l'Institut National du Cancer a observé une diminution de moins de 3,7 % des dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus dispensés à l'hôpital. En milieu hospitalier, les médicaments de la classe des antinéoplasiques représentent une des catégories de médicaments les plus coûteux.

Et si on se concentre sur les dépenses liées aux anticancéreux en ville, elles sont en hausse de 14,1 % en 2013 par rapport à 2012 atteignant 875 millions d'euros. La voie d'administration per os est majoritaire, elle représente 99 % des dépenses dont 63 % pour les thérapies ciblées. Voici la répartition des dépenses des 10 anticancéreux les plus coûteux en officine en 2013.

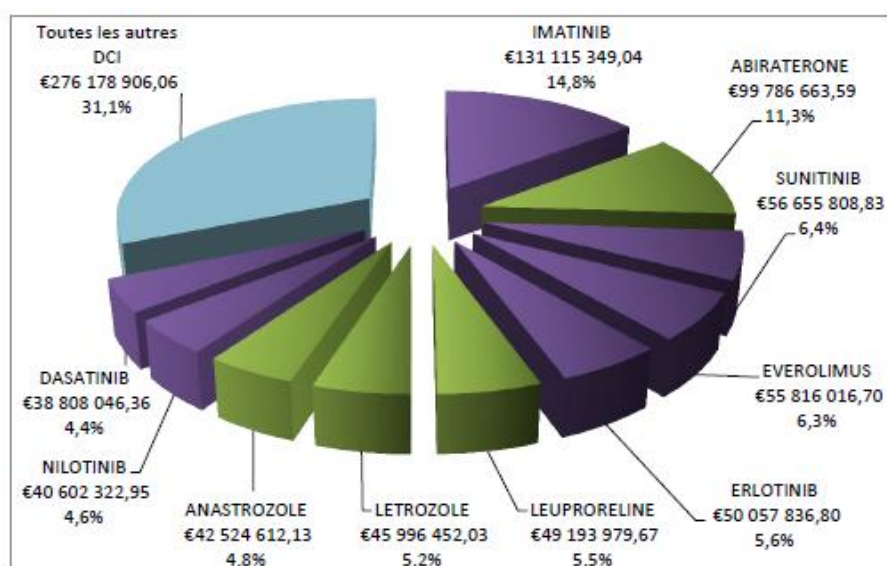


Figure 4 : Répartition des dépenses des 10 anticancéreux les plus coûteux du marché officinal en 2013 d'après l'InCa (28).

1.2.2. Dans le monde

En ce qui concerne les données mondiales, les derniers chiffres datent aussi de 2012. Pour l'incidence, il y a eu 14,1 millions de nouveaux cas de cancer et 32,6 millions de personnes qui vivent avec le cancer (40). Comme pour les données françaises, la survenue de cancer est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. En effet, le taux d'incidence en 2012, est de 205 nouveaux cas pour 100.000 hommes et 165 nouveaux cas pour 100.000 femmes. Ces taux d'incidence varient en fonction des parties du monde et du sexe (40). Pour les hommes, c'est en Afrique Occidentale que le taux est le plus bas (75 pour 100.000 cas) et c'est l'Australie et la Nouvelle Zélande qui ont près de cinq fois plus d'incidence (365 pour 100.000 cas) (40). Chez la femme, par contre, la partie du monde ayant le taux d'incidence le plus bas est en Asie du Sud-Centrale avec 103 pour 100.000 femmes et c'est en Amérique du Nord que l'on retrouve le plus fort taux d'incidence : 295 pour 100.000 femmes (40). Dans ce document du Globocan de 2012, il y a des données contradictoires que l'on peut corréliser à l'absence ou à la faible proportion de dépistage.

L'Agence Internationale pour la Recherche du Cancer a observé 57 % (soit 8 millions) de nouveaux cas de cancer, et 48 % (soit 15,6 millions) des personnes atteintes de cancer se concentrent dans les régions les moins développées (40).

Concernant les constats relatifs à la mortalité, le cancer a tué 8,2 millions personnes dans le monde en 2012. Et si on se concentre sur les régions les moins développées, 15,6 millions des personnes atteintes de cancer sont décédées en 2012 soit 48 % des décès dans le monde (40). Sinon, il n'y a pas autant de variabilité que pour l'incidence. En effet, pour les hommes, les taux de mortalité les plus bas sont en Afrique occidentale avec 69 pour 100.000 hommes alors que les plus hauts sont en Europe de l'Est avec 173 pour 100.000 hommes. Chez les femmes, les taux de mortalité les plus bas se retrouvent en Asie du Sud-Centrale avec 65 pour 100.000 femmes et les plus hauts sont en Mélanésie (groupe d'îles au dessus de l'Australie dans l'océan Pacifique (41)).

Les chiffres d'incidence et de mortalité des différentes parties du monde sont regroupés dans le graphe suivant de l'Agence Internationale pour la Recherche du Cancer :

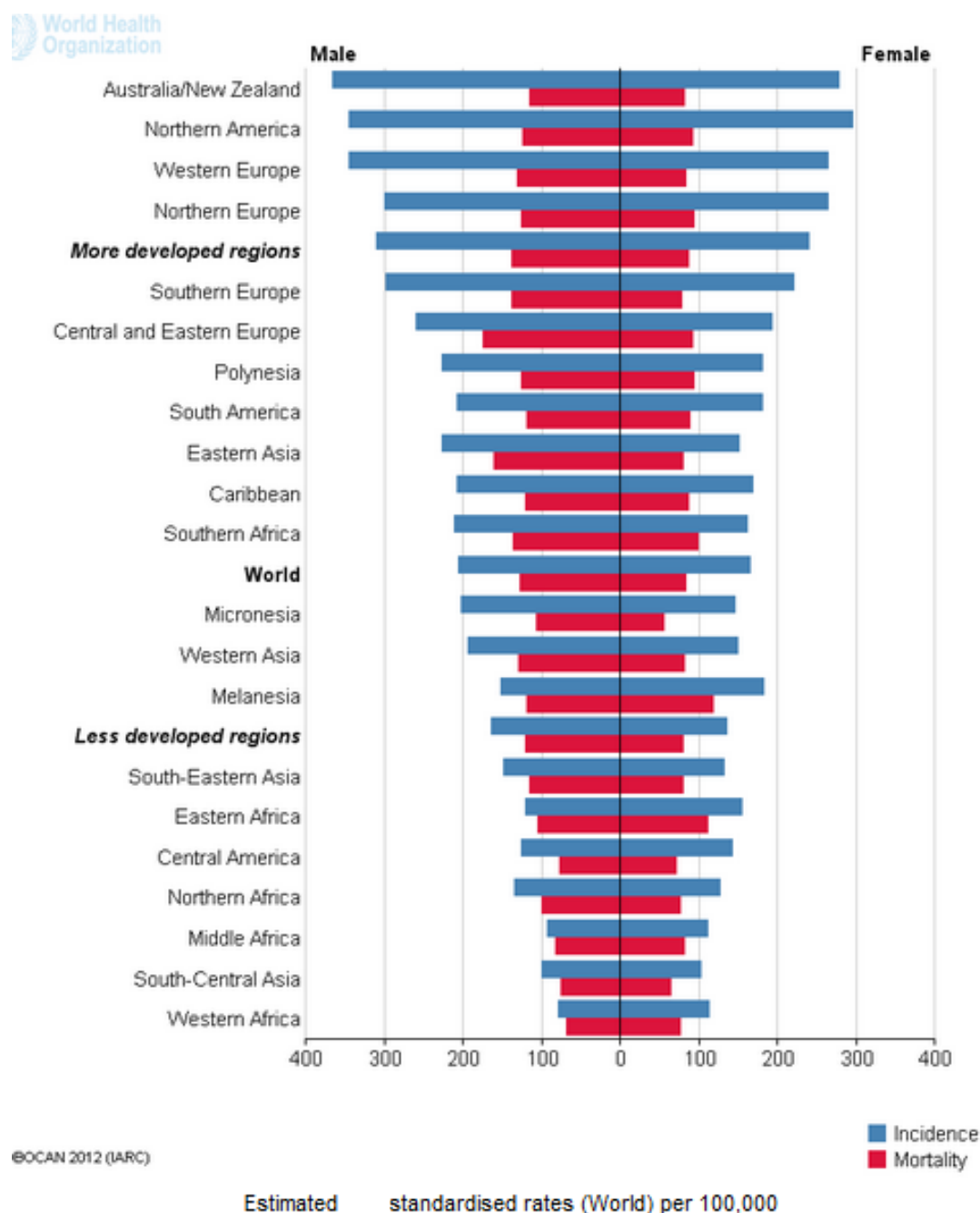


Figure 5 : Incidences et mortalités dans les différentes parties du monde (40).

En Europe, les chiffres d'incidence et de mortalité sont estimés à 3,45 millions et 1,75 millions respectivement. Pour l'incidence, elle se partage à 53 % d'hommes (soit 1,8 millions) et 47 % de femmes (soit 1,86 millions) (42). Le cancer le plus fréquent en Europe, sans distinction de sexe, est le cancer du sein (avec 464.000 soit 13,5 %), suivi par le cancer colorectal (avec 447.000 soit 13 %), le cancer de la prostate (417.000 soit 12,1 %) et le cancer du poumon (410.000 soit 11,9 %). Concernant la

répartition liée à la mortalité, elle se partage entre 56 % pour les hommes (soit 976.000) et 44 % pour les femmes (soit 779.000). Et on remarque que c'est le cancer du poumon qui est le plus meurtrier (avec 353.000 décès correspondant à 20 % des décès). Il est suivi par les cancers colorectaux (215.000 décès soit 12,2 %) puis les cancers du sein (131.000 décès soit 7,5 %) et l'estomac (107.000 décès soit 6,1 %) (29). Les taux d'incidence et de mortalité des 27 pays de l'Union Européenne sont indiqués en Annexe 3 et Annexe 4.

2. Arsenal thérapeutique

2.1. Notion de chirurgie et de radiothérapie

Pour éradiquer une tumeur et/ou les métastases, ou au moins les ralentir, plusieurs types de thérapeutique sont possibles :

- La chirurgie ;
- La radiothérapie ;
- La chimiothérapie.

La première, la chirurgie, date de 1600 avant Jésus CHRIST. Et, c'est à la fin du 19^e siècle que les techniques chirurgicales dans la prise en charge du cancer évoluent (43). Depuis, c'est le seul traitement efficace contre le cancer (44,45). Elle consiste en l'exérèse tumorale. Elle est le traitement locorégional préféré dans des cancers tels que celui du sein ou de la prostate (46,47). Dans le cancer du sein, la chirurgie englobe aussi l'oncoplastie. Cette technique est issue de la chirurgie plastique afin de permettre une conservation des tissus et une reconstruction mammaire maximale (44). Cette technique permet d'évaluer visuellement l'atteinte tumorale pour choisir un traitement à instaurer (rôle pronostic et diagnostic) (48). Toutefois, la chirurgie reste une alternative de la prise en charge du cancer dans de nombreuses indications (49). Elle est le traitement le plus efficace contre le cancer en l'absence de tumeurs disséminées. On note des effets secondaires à la chirurgie : fatigue, douleurs, infections, cicatrices, amputations (49)...

La deuxième, la **radiothérapie** est apparue en 1895 par la découverte des rayons X par Wilhelm ROENTGEN (50). Elle consiste à irradier les zones ou régions, et plus particulièrement les organes atteints par le cancer. Par le terme « radier », on entend l'utilisation de rayonnement dans le but de faire mourir les cellules cancéreuses et d'en bloquer leur caractère de multiplication (51). Cette finalité est expliquée par l'action des rayonnements sur les cellules via l'ADN. En effet, l'ADN est touché par ces rayons par l'altération des atomes et des molécules des chaînes d'ADN. Une autre action des rayonnements est la cassure des molécules d'eau entraînant la formation des radicaux libres extrêmement radicaux. Il s'en suit des lésions au niveau des molécules des cellules vivantes (bases puriques et pyrimidiques, sucre, ponts disulfures liant les deux brins de l'ADN) qu'elles soient cancéreuses ou saines (52).

L'intérêt de cette technique est d'être régionale, c'est-à-dire de limiter l'atteinte des tissus sains et des organes entourant (51). Trois techniques sont utilisées en radiothérapie : la **radiothérapie externe**, la **curiethérapie** et la **radiothérapie métabolique** (49). L'explication en détail de ces trois techniques n'est pas l'objet de ce travail. Il est possible de se reporter aux documents de l'Inca (Comprendre la radiothérapie, 2009 (51)). La radiothérapie permet de traiter de nombreuses localisations: le cancer du sein, les cancers gynécologiques (utérus, col de l'utérus,

vagin, ovaires (53)) et urogénitaux (vessie, prostate), les cancers de la sphère ORL (nez, oreille, pharynx, larynx), de la bouche, les cancers digestifs (rectum, estomac), les tumeurs cérébrales, les cancers du poumon, du sang, de la moelle osseuse et des ganglions (51).

Malheureusement, l'action des rayons sur l'ADN, ne se limite pas aux cellules cancéreuses mais également aux cellules saines. Ce phénomène explique des effets secondaires retrouvés en post-radiographie (51). En effet, ces **effets secondaires** sont à classer selon le moment d'apparition par rapport à la séance et en fonction de la localisation. Certains sont ressentis pendant le traitement, plusieurs semaines voir plusieurs mois après.

Les effets secondaires immédiats pendant la durée des séances regroupent les réactions inflammatoires (54) et oedématisées liées à l'augmentation des lymphocytes dans la zone traitée. Cette inflammation est souvent prise en charge par le médecin oncologue avec des recommandations de prévention (51). On peut aussi les contrôler par l'administration de crèmes à base de trolamine (Biafine®, Lamiderm®). Des pommades à base de Calendula élaborées par le laboratoire Boiron® notamment ont montré une certaine efficacité pour traiter cette dermatite (55).

Les effets tardifs, retrouvés plus tard après les séances, regroupent les réactions cutanées, érythémateuses au niveau de la zone irradiée (56). Cette radiodermite retardée s'explique par la résistance des kératinocytes au niveau superficiel au contraire des kératinocytes de la membrane basale. L'atteinte de ces kératinocytes stoppe leur cycle cellulaire et donc le remplacement nécessaire au maintien de la couche cutanée. Cette radiodermite peut être traitée et prévenue par la trolamine. D'ailleurs, Biafine® est la seule spécialité à avoir une AMM pour cela (57). Aussi, il faut privilégier une hygiène avec un syndet ou un savon surgras. Ensuite, le séchage doit se faire en tamponnant en évitant de frotter et d'abimer encore plus la peau. Et suivre les mêmes recommandations que dans le cas de toxicité cutanée de la chimiothérapie (58).

Il faut savoir que les séances de radiothérapie se font tous les jours sur 4 ou 5 jours et pendant plusieurs semaines suivant les organes atteints (51). Le schéma choisit incombe évidemment sur l'apparition probable de ces effets secondaires ou non, ainsi que leur localisation et leur importance en radiation.

Il est important de connaître ces effets secondaires et règles hygiéno diététiques car ils peuvent être à l'origine d'une demande d'un patient au comptoir de l'officine.

La troisième, la **chimiothérapie** est apparue dans les années 1930 avec une voie d'administration par IV (59). La voie orale, quant à elle, principal intérêt de cette thèse, est détaillée dans la partie suivante, en commençant par la chronologie des découvertes des principales familles d'anticancéreux.

Ces thérapies sont régulièrement associées. En effet, la radiothérapie peut être associée à la chirurgie ou à une chimiothérapie. Quand la radiographie ou la chimiothérapie est réalisée avant la chirurgie, la première technique permet de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention de la seconde technique ou de diminuer le risque de récurrence d'un second cancer au même endroit (dans ce cas, on appelle la radiothérapie néoadjuvante) (51). Lorsque la chronologie est inversée, la radiothérapie est dite adjuvante en permettant de détruire les potentielles cellules cancéreuses non éliminées lors de la chirurgie. Quand la radiothérapie est associée à la chimiothérapie, cela permet de rendre les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayonnements et d'être plus efficaces. Cette association s'appelle la radiosensibilisation. Elle est particulièrement indiquée dans le traitement des cancers bronchiques localement avancés, cancers ORL, cancers anaux, de l'œsophage et du col de l'utérus (51).

2.2. Chimiothérapie orale

2.2.1. Historique de la découverte des anticancéreux

Les premiers anticancéreux découverts datent des années 1930 (59). Ce sont les agents alkylants et notamment les moutardes à l'azote. Ils sont appelés ainsi en raison de leur proximité des gaz moutardes utilisés sur les champs de bataille lors de la Première Guerre Mondiale (59,60). Cette découverte des gaz moutardes a permis de voir apparaître le cyclophosphamide en 1950 (60). Puis, en 1953, le méthotrexate est apparu. Ensuite, dans les années 1960, c'est la révélation des anthracyclines par des chercheurs français et italiens (61). Cette famille d'anticancéreux n'a été disponible en voie orale qu'en 2007 ; mais elle a été capitale dans la découverte de l'activité de la topo-isomérase II. En effet, en 1960, les anthracyclines sont des cytotoxiques isolés tels que l'ont été les antibiotiques (daunorubicine et doxorubicine) (59). Ici, la souche était *Streptomyces caeruleorubidus* et *pericetius* (61). Et leur action au niveau de l'ADN d'insertion entre les paires de bases azotées de l'ADN et d'inhibition de l'activité de cette fameuse enzyme, a été élucidée. Cette inhibition bloque le contrôle de l'ADN par cette enzyme et induit la mort de la cellule (59). Puis, en 1966, la structure de la camptothécine est isolée de la plante *Camptotheca acuminata* et étudiée. De ceci est ressortie l'origine du mécanisme d'action de la camptothécine : la cible de la topoisomérase I avec les découvertes successives de l'irinotécan en 1994 puis du topotécan en 1996 (62). En 1966, les molécules du *Taxus brevifolia* (et notamment le taxol et le taxotère) ont été isolées et purifiées. Et c'est en 1978 que les études indiquent que le taxol inhibe la prolifération pendant la phase G2-M du cycle cellulaire et bloque la mitose (cf Figure 6 : Cycle cellulaire et anticancéreux (65)). Et c'est pendant la période 1990-1994 que les progrès ont permis de synthétiser le taxol. Ce fut une grande avancée car avec 12 kgs d'écorce d'if, on obtient 0,5 mg de taxol soit un rendement de 0,004 % (63). En 1978, la vinblastine (le premier alcaloïde naturel) a été découverte dans des feuilles de *Vinca rosea*, suivie de la vincristine. Mais ce n'est que dans les années 1970 que deux dérivés alcaloïdiques sont synthétisés (vindesine et vinorelbine) et qualifiés de médicaments anticancéreux (64). Ces molécules anticancéreuses dérivant des composants de l'if et de la petite pervenche sont aujourd'hui dans la famille des poisons du fuseau de par leur effet sur les microtubules (65). Ces différents anticancéreux découverts sont les premiers d'une longue liste. En parallèle, dans les années 1980, les analogues nucléosidiques (ou encore appelés les antimétabolites) ont été découverts comme la fludarabine (59). Cette découverte est le fruit d'une longue recherche démarrant en 1956 avec Monsieur HEIDELBERGER de l'Université du WISCONSIN aux ETATS UNIS. Il a observé l'utilisation rapide de la base de la structure de l'ARN, l'uracile, au niveau de tumeur chez des rats (66). Il a rapidement utilisé le 5FU (5-fluorouracile) dans les cancers digestifs, du sein et de la sphère ORL (60).

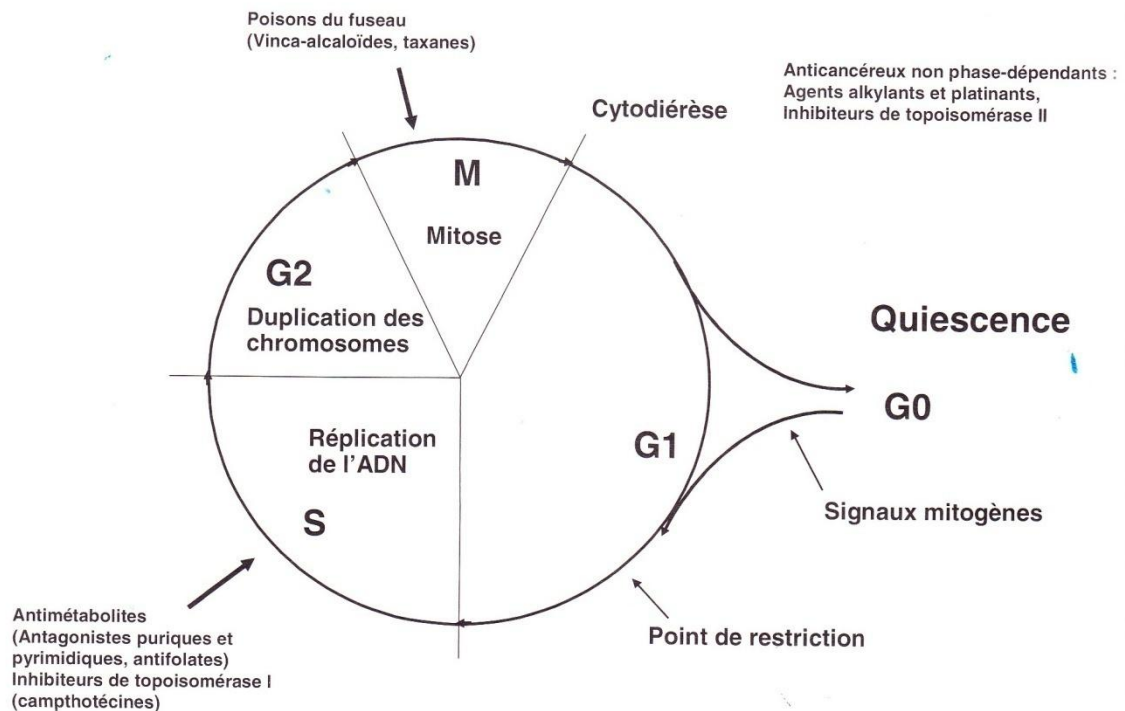


Figure 6 : Cycle cellulaire et anticancéreux (65).

Concernant l'hormonothérapie, les premiers effets thérapeutiques sur le cancer des oestrogènes synthétiques datent de 1944. Et, en 1963, c'est la découverte du tamoxifène et de son activité SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) en 1971 (9). Puis, plusieurs autres se sont succédées : en 1993, le létrozole ; puis en 2002, le fulvestrant... (67)

Un autre groupe d'anticancéreux a été découvert plus tard. En effet, en 1984, César MILSTEIN et Georges KÖHLER ont reçu un prix Nobel pour leur découverte du principe d'anticorps monoclonaux. En fin d'année 1980, le premier anticorps monoclonal murin est le muromomab (anti-CD3). Puis, en raison des effets secondaires des anticorps monoclonaux murins, en 1984, naissent les anticorps chimériques. Rituximab en est un représentant (anti-CD20). Depuis, de nombreux anticorps monoclonaux ont vu le jour et notamment le trastuzumab en 1998, un anticorps monoclonal humanisé (68).

Plus tardivement, d'autres thérapies ciblées ont été découvertes. Celles-ci ont pour caractéristiques d'être de petites molécules et donc d'être administrables par voie orale. Le premier, l'imatinib a été mis sur le marché en 2001. Ensuite, de nombreux autres se sont succédés.

2.2.2. Notion d'observance

L'observance est aujourd'hui, une donnée capitale à évaluer et à prendre en compte dans la prise en charge du patient (69). L'observance est définie comme « l'importance avec laquelle les comportements (en terme de prise de médicaments, de suivi des régimes, ou de changement des habitudes de vie) d'un individu coïncident avec les conseils médicaux ou de santé » (72).

Cette observance est le gage de la réussite du traitement. En effet, la non observance ou la mauvaise observance a pour conséquence de prolonger la pathologie, d'augmenter le nombre de visites médicales, le nombre de séjours hospitaliers et des arrêts de travail (70). Docteur Pascale CORY-MAKHOUL, hématologue au Centre Hospitalier de ANNECY-GENEVOIS, a dit dans une interview : « A partir de trois oublis par mois de l'ITK, le patient n'a aucune chance d'obtenir une maladie moléculaire indétectable » (71).

Cependant, l'évaluation ou la mesure de l'observance est difficile à déterminer. Cela reste une donnée subjective du patient et à tendance à être surévaluée. Les patients ne veulent pas avouer leur mauvaise observance à leur médecin (69).

En tant que professionnel de santé, dans la pathologie cancéreuse particulièrement, il est important de prendre en compte cette donnée difficilement évaluable. Selon différentes études, le taux d'observance varie selon les études de 17 % (72) à 100,6 % (73). Cette observance est dépendante de nombreux facteurs (74). L'âge est le premier déterminant. Les femmes de 35 à 44 ans seraient les moins observantes selon une étude de Barron & al. (75). La toxicité est aussi une grande cause de non-observance ou mauvaise observance. La toxicité la plus pourvoyeuse de non observance est l'alopécie. Cet effet secondaire, bien connu du grand public, est celui qui est redouté, qui fait peur. C'est l'effet secondaire le plus connu aux chimiothérapies et le plus cité au moment de l'annonce (69). C'est aussi l'effet indésirable qui marque le corps et qui expose la maladie cancéreuse au grand jour (76). Cette représentation de la pathologie cancéreuse et surtout de ces traitements peut se traduire par le refus des soins (77). La complexité du traitement, la localisation cancéreuse et le stade de la pathologie déterminent aussi l'implication du patient dans sa pathologie (69). En effet, les conséquences anxio-dépressives d'une telle maladie dégradent cette observance que ce soit chez les patients cancéreux ou chez tout patient atteint d'une pathologie chronique. Les patients cancéreux ont moins l'intention de suivre rigoureusement la prise en charge (78–81). Deux autres affects psychologiques ont des conséquences sur la mauvaise observance : la culpabilité vis-à-vis des proches ou de la maladie et la non-perspective d'avenir (69,80,82). Cependant, la mauvaise observance ne se limite pas à la prise ou non du traitement : arrêts définitifs, surobservance, oubli. On doit prendre en compte aussi le suivi du patient par rapport à leurs rendez-vous médicaux et le suivi par les différents professionnels mis en place.

Cette observance n'est pas à comparer à celle lors de la chimiothérapie par perfusion. En effet, quand la prise en charge est hospitalière par voie IV, le patient est encadré à chaque cycle par son oncologue et toute l'équipe médicale qui l'entourent (69).

Partie 2 : Les anticancéreux administrés par voie orale disponibles en officine

1. Avantages de la voie orale

Cette voie est souvent préférée par les patients (83) et rend la pathologie cancéreuse comme une maladie chronique plutôt qu'une maladie mortelle. Cette voie est souvent secondaire à une première prise en charge thérapeutique (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie intraveineuse) (2).

La voie orale apporte de nombreux avantages du point de vue pratique et psychologique du patient. Cependant, l'administration autonome des traitements par le patient soulève les inconvénients liés à l'indépendance par rapport au prescripteur et l'équipe hospitalière.

En ce qui concerne l'apparition ou non des effets secondaires, telle ou telle administration n'a pas de nette supériorité par rapport à l'autre. En effet, l'exposition aux organes sains est comparable avec la voie orale et la voie IV (50).

Aurélie LEPEZEL (84) a réalisé un tableau des avantages et des inconvénients. Le tableau est reproduit ci-dessous avec quelques modifications en fonction des références lues.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Les déplacements, le temps d'attente et les frais de transport sont réduits.	Le ou les aidants naturels doivent consacrer beaucoup de temps au traitement et à la surveillance du patient.
Le traitement est plus personnalisé, dans un milieu familial, proche des parents et des amis.	Anxiété accrue pour le patient, qui se trouve privé de la sécurité et de la présence constante du personnel soignant qu'offre le milieu hospitalier.
La vie quotidienne et la vie familiale sont moins perturbées, et le patient est plus en mesure d'assumer ses responsabilités professionnelles et familiales.	Les autres personnes qui vivent à la maison ne peuvent « échapper » à la maladie, ni au traitement, avec un risque d'effets négatifs (stress, anxiété) sur les enfants.
Les membres de la famille participent plus au traitement du patient.	La responsabilité du traitement fait peur aux membres de la famille et accroît leur stress ; les aidants naturels doivent être motivés et disposés à aider.
Le patient joue un rôle plus actif dans son traitement, ce qui réduit son sentiment d'impuissance et de vulnérabilité et lui donne le sentiment de combattre et d'être autonome.	Le patient a moins l'occasion de partager son expérience avec d'autres que lorsqu'il est à l'hôpital.
Les patients dont l'état est stable peuvent recevoir moins d'attention du personnel	Le patient n'est plus en contact direct avec les services de première ligne (médecin et

lorsqu'ils sont hospitalisés.	personnel).
L'exposition aux infections nosocomiales est réduite.	Le traitement est plus long que pour les protocoles thérapeutiques administrés à l'hôpital (quelques jours par cycle versus tous les jours)
Il n'y a pas la douleur occasionnée par les injections, les cathéters lors des perfusions.	La variation individuelle est plus importante et la biodisponibilité est plus faible pour la VO du fait du passage entéro-hépatique (pH des milieux gastriques et intestinaux, présence du bol alimentaire ou non, expression du cytochrome 3A4...).
	Les patients peuvent avoir l'impression que l'efficacité n'est pas prouvée ou inférieure à l'administration intraveineuse.
	Un potentiel risque d'interaction médicamenteuse avec l'automédication, d'influence avec l'alimentation et les thérapeutiques alternatives.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la chimiothérapie à domicile (65,84–86).

Il faut ajouter le problème de l'observance (sujet détaillé dans la partie 2.2.2. Notion d'observance). Une éducation thérapeutique paraît essentielle pour responsabiliser le patient et son entourage (2).

En marge des avantages et des inconvénients propres aux patients, il faut ajouter les avantages économiques apportés à l'Assurance Maladie. La stratégie thérapeutique par voix orale est de plus en plus préférée en raison de sa compétitivité : pas ou moins de séjour hospitalier, baisse du besoin d'infirmier... (87).

2. Descriptions des médicaments disponibles en officine (65,88,89)

Les chimiothérapies conventionnelles peuvent exister, pour une même molécule, sous forme IV et PO. Seulement, les thérapies ciblées représentées par les inhibiteurs de tyrosine kinase ne sont disponibles qu'en voie orale.

Voici un tableau comparant le nombre de molécules disponibles soit en IV soit en voie orale soit dans les deux voies (hors hormonothérapie) :

IV	PO	IV et PO
65	54	12

Tableau 2 : Comparaison du nombre de molécules selon les voies d'administration (à la date du 15 juillet 2016).

Et si on compare le nombre de molécules qui sont disponibles en voie orale en officine sans compter les spécialités et les génériques, on compte 56 molécules en officine pour 66 au total. Alors, 84 % des molécules anticancéreuses disponibles en voie orale sont accessibles via le pharmacien d'officine.

Toutes les classes pharmacologiques d'anticancéreux sont représentées dans les médicaments disponibles en voie orale. Les différents anticancéreux par voie orale sont regroupés dans le tableau suivant :

CHIMIOOTHERAPIES CONVENTIONNELLES		
Les alkylants. Ces molécules induisent des liaisons covalentes avec l'ADN. Ces liaisons vont léser l'ADN et conduire à la mort cellulaire.	Moutardes à l'azote	Altrétamine (Hexastat®) Chlorambucil (Chloraminophène®) Cyclophosphamide (Endoxan®) Melphalan (Alkeran®)
	Aziridines	
	Nitroso-urées	Estramustine (Estracyt®)
	Dérivés du platine	
	Autres	Busulfan (Myleran®) Pipobroman (Vercyte®) Procarbazine (Natulan®)
Les médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN. Ces coupures dans l'ADN vont léser l'ADN et conduire à la mort cellulaire.	Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase I	Topotécan (Hycamtin®)
	Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase II	Etoposide (Celltop®) Idarubicine (Zavedos®)
Les antimétabolites. Ces molécules soit inhibent les enzymes essentiels dans la synthèse des acides nucléiques soit remplacent ces acides nucléiques. Il y a alors inhibition de la synthèse	Antagonistes foliques	Méthotrexate (Novatrex®, Imeth®)
	Antagonistes puriques	Fludarabine (Fludara®) 6-Mercaptopurine (Purinethol® ou Xaluprine®)
	Antagonistes pyrimidiques	Capécitabine (Xeloda®)
	Autres	Anagrélide (Xagrid®)

de l'ADN et donc mort cellulaire.		Hydroxycarbamide (Hydrea®)
Poisons du fuseau mitotique. Ces molécules interagissent avec la tubuline (rôle dans la division cellulaire). Il y a alors inhibition de la prolifération cellulaire cancéreuse.	Inhibiteur de la polymérisation de la tubuline.	Vinorelbine (Navelbine®)
	Inhibiteur de la dépolymérisation de la tubuline	
Autres	Rétinoïdes	Bexarotène (Targretin®)
Thérapies ciblées		
Inhibiteur de tyrosine-kinase. Dans l'ensemble, ces molécules inhibent la fonction de la tyrosine-kinase (anomalie moléculaire à l'origine du mécanisme oncogénique).	BCR-ABL	Bosutinib (Bosulif®) Dasatinib (Sprycel®) Imatinib (Glivec®) Nilotinib (Tasigna®) Ponatinib (Iclusig®)
	BRAF	Dabrafénib (Tafinlar®) Vemurafénib (Zelboraf®)
	EGF (Epidermal Growth Factor)	Erlotinib (Tarceva®) Gefitinib (Iressa®) Lapatinib (Tyverb®)
	JAK (Jarus Associated Kinase)	Ruxolitinib (Jakavi®)
	VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	Axitinib (Inlyta®) Pazopanib (Votrient®) Sorafénib (Nexavar®) Sunitinib (Sutent®) Vandetanib (Caprelsa®)
	Autres	Afatinib (Giotrif®) Crizotinib (Xalkori®)
Inhibiteurs du mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) Ces molécules en interférant avec ce récepteur, inhibent la synthèse du cycle cellulaire et de l'angiogenèse.	Everolimus (Afinitor®)	
Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog par inhibition de la SMO	Vismodegib (Erivedge®)	
Anticorps monoclonaux		
HORMONOTHERAPIE Ces médicaments fonctionnent par blocage des récepteurs aux stéroïdes afin de provoquer une privation des hormones dans les cancers hormono-dépendants.		
Antioestrogènes	Fulvestrant (Arimidex®) Tamoxifène (Nolvadex®) Torémifène (Fareston®)	
Inhibiteurs de l'aromatase	Aminoglutéthimide (Orimetène®) Anastrozole (Arimidex®) Exemestane (Aromasine®) Létrozole (Fémara®)	
Estrogènes	Diéthylstilbestrol (Distilbène®)	
Progestatifs	Médroxyprogestérone (Farlutal®) Mégestrol (Megace®)	

Analogues de la LH-RH	
Analogues de la Somatostatine	
Anti-androgènes	Abiratérone (Zytiga®) Bicalutamide (Casodex®, Ormandyl®) Cyprotérone (Androcur®) Enzalutamide (Xtandi®) Flutamide Nilutamide (Anandron®)
Antagonistes glucocorticoïdes	

Tableau 3 : Tableau récapitulant les différentes chimiothérapies et thérapies ciblées disponibles en voie orale.

Leurs actions diffèrent entre eux mais conduisent le plus souvent à la lyse des cellules tumorales (59). Tous ces médicaments, leur mécanisme d'action et leurs caractéristiques sont détaillés dans ce qui suit.

Une information commune à ces molécules est leur contre-indication aux vaccins vivants atténués (tuberculose, fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole et varicelle). En effet, ces vaccins sont contre-indiqués dans tous les cas d'immunodépressions (90).

On remarque que dans la partie « Anticorps monoclonal », il n'y a pas de molécule associée. En effet, aucun anticorps monoclonal n'est disponible en voie orale car les anticorps monoclonaux sont de grosses protéines incapables de traverser les membranes cellulaires (celle du tube digestif pour être absorbé au niveau de la circulation générale) (65).

2.1. Chimiothérapie conventionnelle

Cette classe, en effet, n'évolue pas, alors que celle des thérapies ciblées est en pleine explosion.

Les mécanismes d'action de ces différentes molécules sont retrouvés dans le schéma suivant :

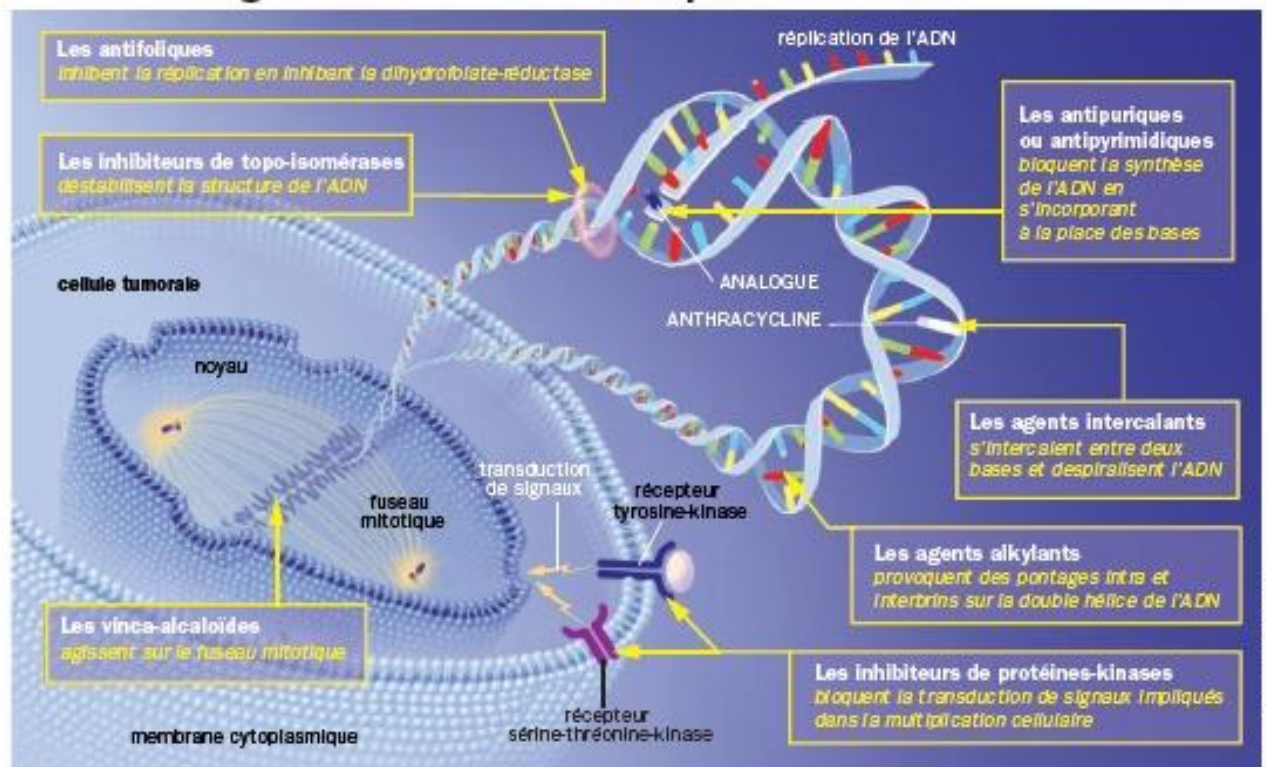


Figure 7 : Mécanismes d'actions des différentes familles des chimiothérapies conventionnelles (91).

2.1.1. Les alkylants

Les alkylants Ces molécules induisent des liaisons covalentes avec l'ADN. Ces liaisons vont léser l'ADN et conduire à la mort cellulaire.	Moutardes à l'azote	Altrétamine (Hexastat®) Chlorambucil (Chloraminophène®) Cyclophosphamide (Endoxan®) Melphalan (Alkeran®)
	Aziridines	
	Nitroso-urées	Estramustine (Estracyt®)
	Dérivés du platine	
	Autres	Busulfan (Myleran®) Pipobroman (Vercyte®) Procarbazine (Natulan®)

Tableau 4 : Tableau spécifique des alkylants disponibles par voie orale.

Mécanisme d'action (65,88,89,92–95) :

Les agents alkylants sont des médicaments induisant des modifications covalentes de l'ADN c'est-à-dire qu'ils fonctionnent par formation de liaisons covalentes avec l'ADN. La molécule devient nucléophile pouvant lier des nucléotides porteurs de donneurs d'électrons tels que OH (groupement hydroxyle) et SH (groupement thiol). Certaines molécules ont la particularité d'être bi fonctionnelle c'est-à-dire qu'elles peuvent lier deux nucléotides (deux sites de l'ADN). Il en résultera une impossibilité de réaliser la transcription ou la réplication de l'ADN. Ce blocage conduit à la mort cellulaire.

Dans la classe pharmacothérapeutique des alkylants, ce sont les molécules dites « moutardes à l'azote », qui sont les plus représentées en voie orale disponibles en officine. La particularité dans leur structure est de posséder un azote porteur de chaîne 2-chloroéthyl. Après libération du chlore, les molécules forment un ammonium. Et c'est cet ammonium qui interagit avec l'ADN et entraîne des liaisons et la mort cellulaire.

Les nitroso-urées sont appelés ainsi en raison de la présence de la fonction nitroso-urée.

Estramustine

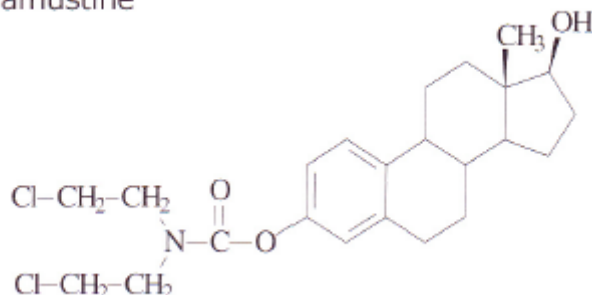


Figure 8 : formule chimique de l'estramustine (Estracyt®) (65).

Le mécanisme d'action de cette famille se fait grâce à la présence d'un groupement chloroéthyle qui est métabolisé pour libérer l'ion carbonium, qui est fortement électrophile. Et de la même manière que les alkylants, la molécule anticancéreuse se fixe aux bases de l'ADN.

Les autres alkylants (busulfan, procarbazine et pipobroman) ne sont pas classés dans un groupe particulier en raison de l'absence de similitude structurale. Cependant, ils possèdent des fonctions azotées qui sont métabolisées et libérées, peu importe par quel moyen, pour permettre la liaison covalente avec l'ADN. En détail, le busulfan, alkylant bifonctionnel, inclut des lésions inter-brins, provoquant la mort cellulaire. La procarbazine, après métabolisation, induit aussi des lésions intercaténares entre les deux chaînes d'ADN. Quand au pipobroman, le mécanisme d'action est moins connu.

Effets indésirables (65,88,89,96) :

Toutes ces molécules provoquent une **toxicité hématologique** avec leucopénie, thrombopénie et anémie (et pour certaines d'entre elles une pancytopénie et une anémie hémolytique). A ces effets secondaires, on ajoute **l'alopecie**, la **toxicité cutanée** (avec hyperpigmentation et altération des ongles pour certaines ; rash cutanée, prurit pour d'autres). Des **troubles digestifs** sont aussi observés avec nausées, vomissements, diarrhées, stomatite et mucite. La **stérilité** est un autre effet secondaire commun aux différents agents alkylants. Chez les hommes, on observe une oligospermie et une azoospermie. Et chez les femmes, on remarque une aménorrhée et une ménopause précoce.

D'autres effets secondaires sont spécifiques d'une molécule donnée.

Le **chlorambucil** (Chloraminophène®) est leucémogène, entraînant des leucémies aiguës myéloïdes secondaires, un syndrome myélodysplasique.

Avec le **cyclophosphamide** (Endoxan®) et l'**estramustine** (Estracyt®), est observée une hypersensibilité avec potentiellement un choc anaphylactique. Le cyclophosphamide possède en plus une toxicité vésicale c'est-à-dire de potentielles infections urinaires et cystites hémorragiques (96).

Le **melphalan** (Alkeran®) fait observer une toxicité cardiaque avec fibrillation auriculaire et une toxicité hépatique avec ictère, augmentation des transaminases, hyponatrémie.

En plus des toxicités cutanées potentielles de l'estramustine (Estracyt®), cette molécule peut entraîner une toxicité cardiaque accompagnée d'œdèmes par rétention hydrosodée, hypertension, insuffisance cardiaque congestive.

Le **busulfan** (Myleran®) entraîne plusieurs effets secondaires tels que :

- des convulsions, des crises d'épilepsie ;
- des troubles du système nerveux avec insomnies, anxiété, vertiges, confusion et agitation ;
- des troubles hépatiques avec hyperbilirubinémie, élévation des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines ;
- des troubles cardiaques avec tachycardie, hyper et hypotension, troubles du rythme, modification de la fraction d'éjection ventriculaire et épanchement ;
- une toxicité cutanée avec urticaire et sécheresse.

Avec la **procarbazine** (Natulan®), on voit apparaître une anémie et une hypersensibilité avec un syndrome pseudo-grippal, rash cutané, prurit, hyperéosinophilie et pneumopathie interstitielle.

Avec le **pipobroman** (Vercyte®), on observe une aplasie médullaire (97).

Contres-indications (65,88,89,93) :

Ces molécules sont contre-indiquées en cas de grossesse (en raison de leur effet tératogène), d'allaitement et d'une hypersensibilité connue au médicament.

La **procarbazine** (Natulan®) est contre-indiqué en cas d'une insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique sévère, de leucopénie ou de thrombocytopénie sévère.

Les différentes fiches proposées sont une synthèse du dossier du CNHIM, le Vidal et des RCP de chacune des spécialités.

a) Altrétamine (Hexastat®) (98)

Indications :

L'altrétamine (Hexastat®) est indiqué dans le traitement de seconde intention du cancer de l'ovaire et du cancer bronchique à petites cellules.

Posologies :

La posologie varie selon si l'altrétamine (Hexastat®) est prescrite seule ou en association. En monothérapie, la posologie usuelle est de 260 mg/m² pendant 14 à 21 jours suivis de 7 jours d'arrêt (cycle de 28 jours).

En association, la posologie usuelle est de 150 mg/m² sur une durée de 8 à 14 jours, toujours sur un cycle de 28 jours.

Conseils d'administrations :

Les gélules d'altrétamine (Hexastat®) sont à prendre deux à trois fois par jours après les repas et avant le coucher. Les gélules ne doivent pas être ouvertes.

b) Busulfan (Myleran®) (65,88)

Indications :

Le busulfan (Myleran®) est indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements.

Posologies :

Dans la leucémie myéloïde chronique :

- En traitement d'induction : la posologie est de 0,06 mg/kg/jour avec une dose maximale de 4 mg/jour pendant 12 à 20 semaines, jusqu'à ce que le taux de leucocytes totaux soit compris entre 15 et 20 G/L. Le traitement est alors arrêté (le taux de leucocytes total peut continuer à chuter encore pendant 2 semaines après l'arrêt). Si le taux de leucocytes remonte à 50 G/L, des cures peuvent être ajoutées au protocole mis en place.
- En traitement d'entretien : la rémission de la leucémie peut se maintenir longtemps après l'arrêt du traitement. Lorsque les symptômes réapparaissent, de nouvelles cures sont dispensées. Si la période de rémission sans traitement est courte, le traitement de manière continue est remis en place à raison de 0,5 à 2 mg par jour. Il est aussi possible de choisir un schéma séquentiel, c'est-à-dire, une prise quelques jours par semaine. Le but est de maintenir les leucocytes entre 10 et 15 G/L.

Dans l'indication de transplantation de cellules souches hématopoïétiques :

- Chez les adultes : la posologie usuelle est de 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours.
- Chez les enfants de moins de 30 kg : la posologie usuelle est de 480 mg/m² en 16 prises de 30 mg/m² sur 4 jours. La dose peut être augmentée à 600 mg/m².

Conseil d'administration :

Le busulfan (Myleran®) peut être administré en **une seule prise par jour** au cours ou en dehors des repas. Le comprimé ne doit pas être écrasé, mâché ou dispersé pour faciliter son administration.

Pour information, cette molécule est disponible en IV.

c) Chlorambucil (Chloraminophène®) (65,88)

Indications :

Le chlorambucil (Chloraminophène®) est indiqué dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques, des lymphomes hodgkiniens, des lymphomes non hodgkiniens.

Cette molécule est aussi indiquée dans le traitement de la glomérulonéphrite chronique.

Posologies :

La posologie usuelle est de 2 à 12 mg soit 1 à 6 gélules de 2 mg par jour tous les deux jours dans le traitement continu. Et elle est de 2 à 10 mg/m²/jour pendant 5 jours tous les 30 jours quand il est discontinu.

Conseils d'administrations :

Le chlorambucil (Chloraminophène®) est administré par voie orale en une prise le matin à jeun. Les gélules ne doivent pas être ouvertes.

d) Cyclophosphamide (Endoxan®) (48,65,88,96)

Indications :

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est indiqué dans de nombreuses pathologies telles que les adénocarcinomes mammaires en traitement adjuvant ou métastatique, les cancers de l'ovaire, les cancers bronchiques notamment à petites cellules, les séminomes et les carcinomes embryonnaires testiculaires, les cancers de la vessie, les sarcomes, les neuroblastomes, les lymphomes malins non hodgkiniens, le lymphome hodgkinien, les myélomes multiples, les leucémies aiguës notamment lymphoïdes.

Posologie :

La posologie usuelle est de 100 à 200 mg/m²/jour sur un cycle de 1 à 14 jours répété toutes les 2 à 4 semaines. En prise quotidienne, la posologie est de 40 à 100 mg/m² par jour.

Conseil d'administration :

Les comprimés sont à prendre une fois par jour le matin à jeun avec beaucoup d'eau. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, mâchés ou dispersés.

Pour information, cette molécule est disponible en IV.

e) Estramustine (Estracyt®) (65,88)

Indication :

L'estramustine (Estracyt®) est indiquée uniquement dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant après l'échec d'un premier traitement.

Posologie :

La posologie usuelle est de 280 mg deux fois par jour, soit deux gélules de 140 mg le matin et le soir. Si besoin, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 15 mg/kg par jour en trois prises.

Quand l'estramustine (Estracyt®) est associée au docetaxel et à un corticoïde, la posologie usuelle est de 10 mg/kg par jour sur une durée variant de 3 à 5 jours.

La posologie maximale de cette molécule est de 840 mg.

Conseils d'administrations :

Les gélules sont à prendre le matin et le soir, en dehors des repas (soit une heure avant ou deux heures après). Les gélules doivent être avalées en entier avec un verre d'eau. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, mâchées ou dispersées.

f) Melphalan (Alkeran®) (65,88)

Indications :

Le melphalan (Alkeran®) est indiqué dans les myélomes multiples, les adénocarcinomes ovariens avancés et les carcinomes du sein avancé ou en complément de la chirurgie.

Posologie :

La posologie usuelle du melphalan (Alkeran®) varie en fonction de l'indication. Dans celle du myélome, la posologie recommandée est de 0,15 à 0,25 mg/kg/jour pendant 4 à 7 jours. Et ce cycle est à répéter toutes les 4 à 6 semaines. Dans l'indication de l'adénocarcinome ovarien, la posologie recommandée est de 0,20 mg/kg/jour pendant 5 jours. Et ce cycle est à répéter toutes les 6 semaines. Et pour finir, dans l'indication du carcinome du sein, la posologie recommandée est de 0,15 mg/kg/jour (ou 6 mg/m²/jour) pendant 4 à 6 jours, à répéter toutes les 6 semaines.

Conseil d'administration :

Les comprimés sont à prendre en plusieurs fois par jour, 30 minutes avant les repas et si possible en dehors des repas. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, machés ou dispersés.

Pour information, cette molécule est disponible en IV.

g) Pipobroman (Vercyte®) (88,97)

Indications :

Le pipobroman (Vercyte®) est indiqué dans le traitement de la polyglobulie primitive (la maladie de Vaquez) chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide.

Posologies :

En traitement d'attaque, la posologie usuelle du pipobroman (Vercyte®) est de 1 mg/kg/j en plusieurs prises par jour soit un comprimé 2 à 3 fois par jour. Cette posologie peut être augmentée de 1,5 à 3 mg/kg/j si la réponse hématologique n'est pas satisfaisante un mois après le début du traitement. Toutefois, une surveillance hématologique est obligatoire.

La posologie usuelle pour le traitement d'entretien est de 0,1 à 0,2 mg/kg/j.

Conseils d'administrations :

Le pipobroman (Vercyte®) doit être pris avec un grand verre d'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, mâchés ou dispersés.

h) Procarbazine (Natulan®) (65,88)

Indications :

La procarbazine (Natulan®) est indiquée dans le lymphome de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens (dans les formes ganglionnaires et viscérales), les tumeurs cérébrales, le cancer du poumon à petites cellules.

Posologies :

Chez l'adulte, la posologie usuelle est, en association, de 100 à 150 mg/m²/j pendant 5 à 14 jours par mois. Quand la procarbazine (Natulan®) est utilisée en monothérapie, la posologie est de 50 mg à J1, puis augmentée par palier de 50 mg/j pour atteindre la dose de 150 à 200 mg/m²/j.

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 100 mg/m²/j pendant 7 à 14 jours par mois. Cette dose est variable suivant le protocole de chimiothérapie, l'état fonctionnel de la moelle osseuse, des précédents cycles de chimio-radiothérapie et de l'effet myélosuppresseur des autres cytostatiques utilisés.

Conseils d'administrations :

La procarbazine (Natulan®) doit être prise avec un grand verre d'eau. Les gélules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas. Cependant, ces gélules ne doivent être ni ouvertes ni mâchées.

2.1.2. Les médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN

Les médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN. Ces coupures dans l'ADN vont léser l'ADN et conduire à la mort cellulaire.	Inhibiteurs de topoisomérase I	Topotécan (Hycamtin®)
	Inhibiteurs de topoisomérase II	Etoposide (Celltop®) Idarubicine (Zavedos®)

Tableau 5 : Tableau spécifique des médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN disponibles par voie orale.

Mécanisme d'action (61,65,88,89,99) :

Ces médicaments agissent sur les topo-isomérases. Il en existe deux types. Les topo-isomérases sont des enzymes responsables de la relaxation de l'ADN. Cette relaxation de l'ADN est nécessaire au bon déroulement de la transcription et de la réplication. En effet, pour permettre le passage des polymérases indispensables pour la multiplication de l'ADN, les topo-isomérases déroulent l'ADN et le coupent de manière transitoire pour faciliter cette détorsion.

La différence entre les deux types de topo-isomérases est que la deuxième permet la coupure double brin de l'ADN accentuant la suppression du surenroulement. Cette enzyme assure surtout la séparation des chromosomes nouvellement répliqués lors de la mitose. Sachant cela, les inhibiteurs de topo-isomérases de type II (représentés par le topotécan en voie orale) stabilisent les coupures d'ADN simple brin produites par l'enzyme. L'enzyme est alors transformée en poison cellulaire car elle manifeste des stabilisations des coupures de l'ADN létales pour la cellule. Ces anthracyclines (idarubicine) peuvent aussi produire des radicaux libres. Cela a pour conséquences, des lésions d'ADN et des peroxydations lipidiques. Ces activités sont aussi létales pour la cellule. Les inhibiteurs de l'ADN topo-isomérases de type II, par la coupure double brin, occasionnent par le même processus une létalité pour la cellule.

Effets indésirables (65,88,89,96) :

Toutes ces molécules provoquent une **toxicité hématologique** avec leucopénie, thrombopénie (et pour le topotécan, en plus, une leuconéutropénie et une anémie). Des **troubles digestifs** sont aussi observés avec nausées, vomissements, diarrhées, constipation et mucite. Pour le topotécan (Hycamtin®) et l'étoposide (Celltop®), on ajoute l'**alopécie**, à ces effets secondaires.

D'autres effets secondaires sont spécifiques d'une molécule donnée.

Le **topotécan** (Hycamtin®) entraîne une asthénie particulièrement gênante dans l'acceptation du traitement.

L'**idarubicine** (Zavedos®) fait surgir des troubles hépatiques par augmentation de la bilirubine et des transaminases. Il apparaît parfois des hypersensibilités après l'administration de cette molécule. Des symptômes cutanés sont aussi signalés fréquemment : une érythrodermie bulleuse, photosensibilisation. L'idarubicine (Zavedos®) est également cardiotoxique avec des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque (96).

Avec l'étoposide (Celltop®), en plus des effets secondaires énoncés plus haut, une stérilité peut se révéler.

Contre-indications (65,88,89) :

Ces molécules sont contre-indiquées en cas de grossesse (en raison de leur effet tératogène), d'allaitement et d'une hypersensibilité connue au médicament.

Le **topotécan** (Hycamtin®) est contre-indiqué en cas de myélosuppression sévère.

L'**idarubicine** (Zavedos®) est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, de cardiomyopathies, de troubles du rythme ventriculaire, d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

a) Etoposide (Celltop®) (65,88,100)

Indications :

L'étoposide (Celltop®) est indiqué dans le traitement des carcinomes embryonnaires du testicule, des cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, des leucémies aiguës, des choriocarcinomes placentaires et des cancers du sein précédemment traités. Pour les lymphomes Hodgkiniens ou non, cette molécule est indiquée en cas d'intensification thérapeutique. Dans ces indications, le Celltop® est soit utilisé en monothérapie soit en polychimiothérapie.

Posologie :

La posologie usuelle est de 50 à 100 mg/m² par jour pendant 21 jours tous les 28 jours après un arrêt de 7 jours. L'étoposide (Celltop®) peut être pris en continu. Sinon, si la prise se fait sur 3 à 5 jours, la posologie sera de 80 à 300 mg/m² par jour tous les 21 ou 28 jours. En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique sera nécessaire.

Conseil d'administration :

L'étoposide (Celltop®) est administré en plusieurs prises par jour (deux à trois fois par jour si besoin). Ce fractionnement de prise est préféré pour éviter les pics de concentration. Les capsules molles ne doivent pas être mâchées ni sucées. Quand celle-ci est fissurée ou endommagée, elle ne doit pas être prise.

Pour information, cette molécule est disponible en IV.

b) Idarubicine (Zavedos®) (65,88)

Indication :

L'idarubicine (Zavedos®) est indiqué dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques, non hyperleucocytaires. Cependant, certaines conditions doivent être remplies pour avoir accès à cette molécule : le patient doit avoir plus de 60 ans, être en hospitalisation prolongée et/ou pour qui la chimiothérapie par voie intraveineuse est contre-indiquée. La voie orale est préférée aussi, en cas de risque d'aplasie prolongée.

Posologie :

Pour l'idarubicine (Zavedos®), deux schémas d'administration sont procédées. Le premier schéma est hebdomadaire avec la posologie de 20 mg/m² par semaine pendant 4 semaines. En cas d'échec après 4 semaines de traitement, il est possible d'augmenter la posologie à 40 mg/m² par semaine. Le second schéma est quotidien avec la posologie de 30 mg/m² par jour pendant 3 jours quand l'idarubicine est prise en monothérapie. En cas d'association à d'autres anticancéreux, la posologie est de 15 à 30 mg/m² par jour pendant 3 jours.

Conseil d'administration :

Les gélules d'idarubicine (Zavedos®) sont conditionnées en flacon avec une gélule dosée à 5, 10 ou 25 mg avec les couleurs orange, bicolores orange-blanc et blanches respectivement. Donc, les gélules doivent être administrées directement avec le flacon, en une seule fois dans la journée et au cours d'un repas léger, avec de l'eau. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, ni mâchées ni mordues.

Pour information, cette molécule est disponible en IV.

c) Topotécan (Hycamtin®) (65,89,101)

Indication :

Le topotécan (Hycamtin®) est indiqué dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules, en rechute, lorsque le traitement de première intention en monothérapie n'est pas approprié pour le patient.

Il est aussi utilisé, hors AMM, dans le traitement en monothérapie dans les cancers épithéliaux de l'ovaire en rechute (102).

Posologie :

La posologie usuelle est d'une prise unique de 2,3 mg/m²/jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines.

Conseils d'administrations :

Il n'y a pas de préférence de prise dans la journée pour les gélules de topotécan (Hycamtin®). Elles sont à prendre au moment le plus propice pour que le patient ne les oublie pas. Il n'y a pas d'effet avec l'alimentation, la prise du médicament n'a pas d'importance vis-à-vis du repas. Les gélules peuvent être prises pendant ou en dehors des repas. Cependant, les gélules de topotécan (Hycamtin®) doivent être avalées entières et ne pas être mâchées ni ouvertes.

Pour information, cette molécule est disponible en IV.

2.1.3. Les antimétabolites

Les antimétabolites. Ces molécules soit inhibent les enzymes essentiels dans la synthèse des acides nucléiques soit remplacent ces acides nucléiques. Il y a alors inhibition de la synthèse de l'ADN et donc mort cellulaire.	Antagonistes foliques	Méthotrexate (Novatrex®)
	Antagonistes puriques	Fludarabine (Fludara®) 6-Mercaptopurine (Purinethol®)
	Antagonistes pyrimidiques	Capécitabine (Xeloda®)
	Autres	Anagrélide (Xagrid®) Hydroxycarbamide (Hydrea®)

Tableau 6 : Tableau spécifique des antimétabolites disponibles par voie orale.

Mécanisme d'action (65,88,89) :

Les antimétabolites sont appelés ainsi en raison de leur analogie structurale des nucléotides formant l'acide nucléique (dAMP : désoxyadénosine monophosphate, dGMP : désoxyguanosine monophosphate, dCMP : désoxycytidine monophosphate et TMP : thymidine monophosphate). Grâce à cette analogie, ces médicaments s'insèrent dans la chaîne nucléique et inhibent les enzymes permettant la synthèse et la multiplication mitotique.

Les antagonistes foliques, les antagonistes puriques, les antagonistes pyrimidiques et l'hydroxycarbamide (Hydrea®) diffèrent aux points de vue de leur mécanisme d'action par leurs différences structurales. En effet, les antagonistes foliques représentés par le méthotrexate (Novatrex®) ont une formule chimique qui leurs permettent d'être reconnus par la dihydrofolate réductase et de l'inhiber. L'inhibition de cette enzyme diminue la libération de folate (d'où son appellation antifoliques).

Les antagonistes puriques représentés par la fludarabine (Fludara®) et la 6-mercaptopurine (Purinethol®) dans les médicaments disponibles en voie orale, sont des analogues des purines. En effet, leurs structures sont proches de l'adénosine et de la guanine (représentées dans le dessin suivant).

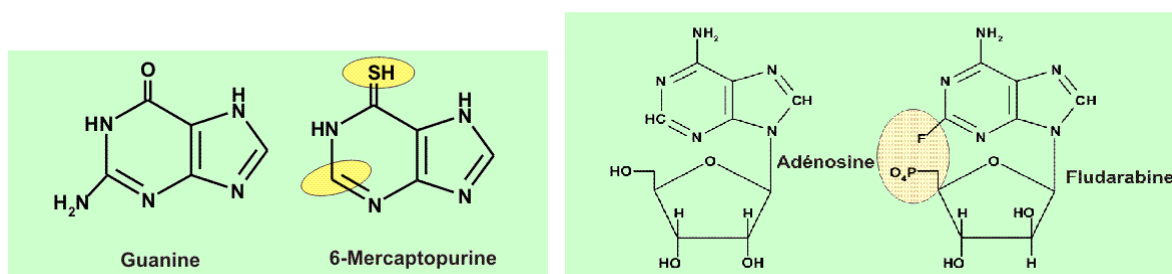


Figure 9 : Structures chimiques de la 6-Mercaptopurine (Purinethol®) et de la Fludarabine (Fludara®) avec leur analogue respectif (103,104).

Ces molécules les remplacent dans la chaîne nucléique et stoppent toute synthèse et multiplication par la traduction/transcription. Ce qui est létale pour la cellule quelle soit saine ou cancéreuse.

Les antagonistes pyrimidiques représentés par la capécitabine (seule disponible par voie orale) sont aussi des analogues mais des pyrimidines. En effet, la structure chimique de la capécitabine est basée à partir du 5FU auquel est ajouté un sucre en N3 et une fonction carbamate en C1 (représentés dans le dessin suivant).

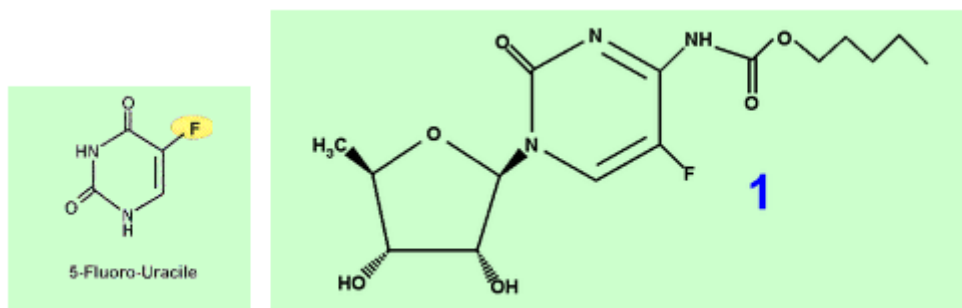


Figure 10 : Structure chimique de la capécitabine (Xeloda®) face à celle du 5FU (105).

Ces modifications structurales permettent à la capécitabine (Xeloda®) d'être une prodrogue du 5FU. Une fois, sous la forme 5FU, le médicament va pouvoir interférer dans la voie de l'ADN. Il y a une action sur les enzymes de métabolisation avec inhibition de la thymidylate synthase. Cela a pour conséquence une absence de thymidine 5 monophosphate (désoxyribonucléotide) et en thymidine 5 triphosphate (désoxyribonucléoside) qui laisse la place à la désoxyuridine triphosphate entraînant une létalité de la cellule. Sur l'ARN, cette molécule a aussi une action via son incorporation dans la chaîne ce qui stoppe la synthèse de l'ARN en question.

L'hydroxyurée (également appelé hydroxycarbamide) inhibe la ribonucléotide réductase. Cette enzyme permet la transformation des riboses (ADP) en désoxyribose. Cette enzyme a pour but, en association avec une autre enzyme (une kinase) de venir en aide à l'ADN polymérase en notamment lui apportant les désoxyribonucléotides tri-phosphates. Tout cela est nécessaire à la phase S du cycle cellulaire (12,106,107). Donc, l'hydroxyurée (inhibe alors cette étape essentielle au cycle cellulaire et ralentit alors la biosynthèse de l'ADN (106). Grâce à cette propriété cytoréductrice, son action est préférentiellement sur la granulopoïèse, la thrombopoïèse et l'érythroïèse (108).

Le mécanisme d'action de l'anagrélide (Xagrid®) n'est pas encore totalement connu. Il agit sur les plaquettes de manière sélective (89) par l'inhibition de l'AMP cyclique phosphodiesterase de type III (109). Les phosphodiesterases spécifiques de l'AMPc permettent la métabolisation de ce message en nucléotide mono-phosphate (AMP). Ainsi, cette enzyme a un rôle majeur dans les réponses cellulaires. Et, en effet, l'AMPc phosphodiesterase de type III compte parmi ces différentes localisations les plaquettes (110). Plus précisément, l'AMPc a un rôle crucial dans la synthèse des

plaquettes, et plus il y a d'AMPc plus il y aura des plaquettes. Donc ici, l'anagrélide (Xagrid®) aurait un rôle d'inhibition de la formation d'AMPc afin de diminuer la fonction plaquettaire (111).

Effets indésirables (65,88,89,93,109,112) :

Toutes ces molécules provoquent une **toxicité hématologique** avec leucopénie et thrombopénie pour la fludarabine (Fludara®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®) et l'hydroxycarbamide (Hydrea®), et d'autres effets indésirables spécifiques de la fludarabine (Fludara®) et de l'hydroxycarbamide (Hydrea®). La fludarabine (Fludara®) est anémiant avec leuconéutropénie et lymphopénie. Avec l'hydroxycarbamide (Hydrea®), une anémie mégalo-blastique est observée. L'anagrélide (Xagrid®), quant à elle, est anémiant et peut provoquer des pancytopénies, thrombocytopénies, hémorragies et ecchymoses.

A ces effets secondaires, on ajoute l'**alopécie**, la **toxicité neurologique** et **hépatique** pour le méthotrexate (Novatrex®), la 6 mercaptopurine (Purinethol®), la capécitabine (Xeloda®) et l'anagrélide (Xagrid®). La toxicité hépatique diffère des molécules entre elles : avec risque d'ictère, de cirrhose, d'hépatite chronique pour le méthotrexate (Novatrex®), de cytolysse pour la 6 mercaptopurine (Purinethol®) et une hyperbilirubinémie associée à une élévation des transaminases, des phospholipases alcalines pour la capécitabine (Xeloda®) et l'anagrélide (Xagrid®). La toxicité neurologique est représentée par des arachnoïdites, des méningites et leucoencéphalites chez le méthotrexate (Novatrex®). Avec la 6 mercaptopurine (Purinethol®), on retrouve des neuropathies périphériques, une confusion et des troubles visuels. En ce qui concerne la capécitabine (Xeloda®), la toxicité neurologique est représentée par le risque de céphalées, de paresthésies, de vertiges, d'insomnies, de leucoencéphalopathie notamment multifocale progressive.

Des **troubles digestifs** sont aussi observés avec nausées, vomissements, diarrhées et stomatites. Des hémorragies gastro-intestinales sont retrouvées avec la fludarabine (Fludara®) et l'anagrélide (Xagrid®), des mucites avec la 6-mercaptopurine (Purinethol®) et des gastralgies et anorexie avec la capécitabine (Xeloda®).

D'autres effets secondaires sont spécifiques d'une molécule donnée.

Avec l'**hydroxycarbamide** (Hydrea®), on observe une hypersensibilité avec hyperthermie et une possible hyperuricémie (108).

La **6-mercaptopurine** (Purinethol®) fait apparaître une toxicité pulmonaire avec un risque de pneumonie ou de pneumopathie interstitielle. Une toxicité cardiovasculaire est aussi notifiée avec des œdèmes.

L'**anagrélide** (Xagrid®) provoque des douleurs abdominales, des flatulences, une anorexie, une dyspepsie et parfois une pancréatite.

Certaines molécules ont plus d'effets secondaires que d'autres. En effet, la **capécitabine** (Xeloda®) dénombre une liste d'effets plus importants que les autres dans cette même famille des antimétabolites. On ajoute pour cette molécule une toxicité cutanée avec le syndrome main-pied (96), la dermatite et la sécheresse cutanée. Peuvent apparaître aussi : fatigue, troubles oculaires avec larmoiement, conjonctivite, irritation, diminution de l'acuité visuelle, diplopie. Des troubles musculosquelettiques appartiennent aussi à cette longue liste avec douleur des extrémités, douleur dorsale et arthralgies.

L'anagrélide (Xagrid®) est dotée aussi de nombreux effets indésirables sur son Résumé Caractéristique Produit. Cette molécule peut agir sur le métabolisme avec de la rétention d'eau, une apparition d'œdème, une prise ou perte de poids. Sur le système nerveux, les effets indésirables retrouvés sont : maux de tête, vertiges, dépression, amnésie, confusion, insomnie, paresthésie, hypoesthésie, nervosité et bouche sèche. Sur le plan cardiaque, les affections sont des tachycardies et des palpitations. Des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales peuvent survenir : pneumonie, épanchement pleural, dyspnée... Pour la peau et en plus de l'alopecie, on observe une éruption cutanée, un prurit et une décoloration de la peau. A ces effets indésirables, on ajoute des affections musculo-squelettiques et systémiques (à type d'arthralgies, de myalgies et de douleurs dorsales), des affections des voies urinaires (impuissance chez l'homme) et une fatigue.

Contre-indications (65,88,89,108) :

Ces molécules sont contre-indiquées en cas de grossesse (en raison de leur effet tératogène), d'allaitement et d'une hypersensibilité connu au médicament.

La **capécitabine** (Xeloda®) est contre-indiqué en cas d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère (48).

Le **méthotrexate** (Novatrex®) est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

La **fludarabine** (Fludara®) est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (inférieure à 30 mL /min) et d'anémie hémolytique décompressive.

La **capécitabine** (Xeloda®) est contre-indiqué en cas de maladie présentant un déficit connu à la dihydropyrimidine déshydrogénase et de traitement par sorivudine.

L'**hydroxycarbamide** (Hydrea®) est contre-indiqué en cas d'insuffisance médullaire.

a) Anagrélide (Xagrid®) (86,107)

Indication :

L'anagrélide (Xagrid®) est indiqué en cas de thrombocytopénie essentielle chez des patients ayant une intolérance ou un nombre insuffisant diminué de plaquettes avec traitement actuel.

Posologie :

La posologie usuelle de l'anagrélide (Xagrid®) est de 1 mg par jour à l'initiation. Cette dose initiale n'est adaptée qu'au bout d'une semaine de traitement en fonction du nombre de plaquettes. En effet, la fourchette du niveau de plaquette à atteindre commence à 150×10^9 par litre jusqu'à 400×10^9 par litre. Sachant que la dose maximale de l'anagrélide (Xagrid®) est de 2,5 mg par prise et de 10 mg par jour, l'augmentation de la posologie ne se fait que par tranche de 0,5 par jour toutes les semaines.

Conseils d'administrations :

L'anagrélide (Xagrid®) est administrée en deux prises par jour le matin et le soir. Les gélules doivent être avalées entières pendant ou en dehors des repas. Les gélules ne doivent pas être écrasées et leur contenu ne doit pas être dissous dans du liquide.

b) Capécitabine (Xeloda®) (88,112)

Indications :

La capécitabine (Xeloda®) est indiquée dans le traitement de plusieurs cancers :

- Le traitement adjuvant du cancer du colon de stade III après résection ;
- Le traitement du cancer colorectal métastatique, que ce soit seul ou en association avec un autre anticancéreux ;
- Le traitement de première ligne dans le traitement du cancer gastrique avancé (dans cette indication, la capécitabine est associée à une chimiothérapie à base de sel de platine) ;
- En association avec le docetaxel, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie cytostatique et notamment une anthracycline ;
- Le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie cytostatique et notamment une anthracycline et un taxane.

Posologie :

La posologie usuelle de la capécitabine (Xeloda®) diffère dans les cas où elle est administrée en monothérapie ou en association à un autre anticancéreux. D'abord, en monothérapie, la posologie usuelle est de 1.250 mg/m² deux fois par jour (le matin et le soir) avec une dose totale de 2.500 mg/m² par jour pendant 14 jours(48,112) suivi d'un arrêt de 7 jours. Dans le traitement du cancer du colon de stade III, le traitement dure dans la plupart des cas pendant six mois.

En association, la posologie usuelle est diminuée à 800 – 1.000 mg/m² en deux prises par jour pendant 14 jours suivie d'un arrêt de 7 jours. En cas de prise continue (pendant 21 jours), la posologie est de 625 mg/m² deux fois par jour (hors AMM). Quand la capécitabine (Xeloda®) est associée avec du docetaxel (Taxotère®), la posologie initiale est de 1.250 mg/m² sur la même durée de prise et de pause. Quand la capécitabine (Xeloda®) est associée avec le bevacizumab (Avastin®), la posologie utilisée est de 1.000 à 1.250 mg/m² sur la même cadence. Et quand la capécitabine (Xeloda®) est associée au lapatinib (Tyverb®), la posologie utilisée est de 2.000 mg/m² par jour (48).

Conseil d'administration :

La capécitabine (Xeloda®) est administrée en deux prises par jour, le matin et le soir (12 heures d'intervalle). Il est préférable de le prendre 30 minutes après la fin du

repas, avec un verre d'eau (48). Les comprimés ne doivent pas être coupés, mâchés, croqués ou écrasés.

Pour information, cette molécule est disponible en spécialités génériques.

c) Fludarabine (65,88,93)

Indication :

La fludarabine est indiquée dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques à cellules N aux conditions que les patients aient des réserves médullaires suffisantes, et que la maladie soit à un stade avancée.

Posologie :

La posologie usuelle est de 40 mg/m² par jour pendant 5 jours tous les 28 jours sur 6 cycles consécutifs (6 comprimés par jour correspondent à une surface corporelle de 1,65 m²). Cette posologie usuelle varie de 60 à 90 mg par jour. Des calculateurs sur internet existent et s'utilisent facilement au quotidien comme par exemple CATO (Computer aided therapy for oncology) de Quality Management for Oncology Therapy à l'adresse URL suivante : <http://www.cato.eu/surface-corporelle.html>.

Conseils d'administrations :

La fludarabine (Fludara®) est administrée par voie orale en une prise par jour. Elle peut se faire pendant ou en dehors des repas. Seulement les comprimés ne doivent être ni mâchés ni cassés. Ils doivent être avalés entier. Quand le patient se plaint d'intolérance digestive, préférer alors la prise du médicament au cours du repas.

Pour information, cette molécule est disponible en IV.

d) Hydroxycarbamide (Hydrea®) (65,88,108)

Indications :

L'hydroxycarbamide (Hydrea®) est indiqué dans le traitement de plusieurs cancers :

- La leucémie myéloïde chronique ;
- La splénomégalie myéloïde ;
- La polyglobulie primitive ;
- La myélofibrose ;
- Les leucémies aiguës myéloblastiques en induction (avant d'introduire les anthracyclines et/ou la cytarabine) ;
- Et dans un cas autre qu'un cancer : les thrombocytopénies essentielles.

Posologies :

La posologie usuelle diffère selon les indications. Pour la leucémie myéloïde chronique, la posologie est de 30 à 50 mg/kg par jour en traitement d'attaque et de 15 à 30 mg/kg par jour en traitement d'entretien. Concernant la splénomégalie myéloïde, la posologie est de 5 à 15 mg/kg par jour. Pour la polyglobulie primitive, la posologie est de 15 à 20 mg/kg par jour en traitement d'attaque et de 10 mg/kg par jour en traitement d'entretien.

Conseils d'administrations :

Les gélules sont à prendre en une à trois prises par jour. Ces gélules peuvent être prises pendant ou en dehors des repas. Contrairement à beaucoup d'autres gélules d'anticancéreux, les gélules d'hydroxycarbamide (Hydrea®) peuvent être ouvertes et dispensées dans l'eau. Le patient peut être rassuré par l'absence de goût de la suspension buvable obtenue.

e) 6 mercaptopurine (Purinethol®) (65,88,113)

Indications :

La 6-mercaptopurine (Purinethol®) est indiquée dans le traitement des LAL, LAM, LMC. La forme en suspension buvable est indiquée dans le traitement des LAL pédiatrique.

Posologies :

La posologie usuelle de la 6-mercaptopurine (Purinethol®) ajustée en fonction du taux de polynucléaires et de transaminases. En effet, dans les leucémies aiguës, la posologie est le 1 à 2,5 mg/kg par jour (correspondant à 20-30 mg/m² par jour à 50-75 mg/m² par jour). La posologie maximale est de 5 mg/kg par jour. Par contre, dans les LMC, la posologie usuelle est de 1,5 à 2,5 mg/kg par jour. En cas d'insuffisance rénale, la posologie devra être ajustée.

Conseils d'administrations :

La 6-mercaptopurine (Purinethol®) est administrée en comprimé pour les adultes ou en suspension buvable pour les enfants. Ce médicament se prend en une prise unique à distance des repas (la prise 30 minutes avant est préférable plutôt que de deux heures après le repas, et plutôt le soir). Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou broyés. Dans la forme de suspension buvable, il faut bien agiter le flacon (30 secondes) avant de prélever le volume nécessaire avec la seringue appropriée. En effet, il existe deux seringues : une blanche avec un volume de prise de 5 mL et une violette de 1 mL. Il est préférable de mettre des gants avant de toucher le flacon et la pipette pour éviter le contact avec la peau. Puis, la pipette doit être positionnée directement dans la bouche au niveau de la joue. Il est conseillé de boire un verre d'eau pour rincer la bouche pour limiter le contact de la molécule anticancéreuse avec la muqueuse et limiter le risque de mucites (65,88).

f) Méthotrexate (Novatrex®) (65,88)

Indications :

Le méthotrexate (Novatrex®) est indiqué dans le traitement d'entretien des leucémies aigues lymphoblastiques.

A part les indications de cancérologie, le méthotrexate (Novatrex®) est aussi prescrit dans des pathologies rhumastismales telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'arthropathie juvénile. Le méthotrexate (Novatrex®) est un traitement de choix dans des pathologies psoriasiques : le rhumatisme psoriasique, le psoriasis en grandes plaques résistantes aux traitements classiques, l'érythrodermie psoriasique et le psoriasis pustuleux généralisé (57).

Posologie :

La posologie usuelle est de 10 à 15 mg/m² par semaine. Les comprimés sont donc pris en fonction du poids une fois **par semaine**.

Conseil d'administration :

Ces comprimés doivent être administrés une heure avant les repas. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou mâchés. Associée la prise avec de l'acide folique (Speciafoldine®)...

Pour information, cette molécule est disponible en IV et en une spécialité générique.

2.1.4. Les poisons du fuseau

Poisons du fuseau mitotique.	Inhibiteur de la polymérisation de la tubuline.	Vinorelbine (Navelbine®)
Ces molécules interagissent avec la tubuline (rôle dans la division cellulaire). Il y a alors inhibition de la prolifération cellulaire cancéreuse.	Inhibiteur de la dépolymérisation de la tubuline.	

Tableau 7 : Tableau spécifique des poisons du fuseau mitotique disponibles par voie orale.

La famille des poisons du fuseau est seulement représentée par la vinorelbine et sa spécialité la Navelbine®.

Les poisons du fuseau sont appelés ainsi par leur action sur la tubuline et indirectement sur les microtubules qui sont les éléments fondamentaux de la cellule qui permet la séparation des chromosomes lors de la mitose. En agissant sur cette étape de la mitose (l'interphase), ces molécules modifient la forme cellulaire, la structure tridimensionnelle, le transport intracellulaire indispensable à la multiplication et à la survie des cellules (65).

La vinorelbine (Navelbine®), seule représentante de cette famille disponible en voie orale est ici détaillée.

Mécanisme d'action (50,65) :

La vinorelbine (Navelbine®) est, comme cela a été évoqué dans la partie 2.2.1 Historique de la découverte de la voie orale, un vinca-alcaloïde. C'est un inhibiteur de la polymérisation de la tubuline et en finalité, arrête la cellule en G2/M. En détail, les vinca-alcaloïdes se fixent entre deux récepteurs dimériques de deux tubulines ($\alpha\beta$ -tubuline) qui permettent l'association de ces deux tubulines ensemble. Cette fixation de la vinorelbine (Navelbine®) va empêcher cette association et bloquer la cellule qui était en mitose. Les cellules sont donc bloquées en métaphase. Ces cellules vont devenir apoptotique et diminuer la multiplication cellulaire.

Effets secondaires :

Les principaux effets secondaires retrouvés après l'administration de la vinorelbine (Navelbine®) sont les infections quelles soient bactériennes, virales ou fongiques. Chez de nombreux anticancéreux, les **affections hématologiques** et du système lymphatique à type de dépression médullaire apparaissent souvent, avec pour conséquences des neutropénies, leucopénies, anémies et thrombopénies. Chez les patients prenant cette molécule, un trouble telle l'**insomnie** peut apparaître. D'autres effets indésirables sont communs aux anticancéreux conventionnels : **affections gastro-intestinales** avec nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, stomatite, douleurs abdominales. Des affections du SNC peuvent survenir, représentées par

des troubles neuro-sensitifs et des troubles neuromoteurs (96). On observe aussi des affections oculaires (troubles visuels), des affections cardiaques, des affections vasculaires (HTA), des affections respiratoires (dyspnée), des affections hépatobiliaires (affections hépatiques), une alopécie, des arthralgies (et notamment des douleurs de la mâchoire), des affections des voies urinaires (dysuries), une fatigue et parfois des malaises avec ou sans fièvre.

Indication (96) :

La vinorelbine (Navelbine®) est indiquée seule ou en association dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et dans le cancer du sein métastatique.

Contre-indications :

Comme la plupart des chimiothérapies, la vinorelbine (Navelbine®) est contre-indiquée en cas de grossesse (en raison de leur effet tératogène), à l'allaitement et en cas d'hypersensibilité connue au médicament ou aux autres vinca-alcaloïdes.

A ces éléments, pour cette molécule, son utilisation est contre-indiquée en cas de connaissance d'une pathologie affectant l'absorption (de façon importante), d'un antécédent de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle, une insuffisance hépatique.

De même, quand le taux de neutrophiles est inférieur à $1.500 /\text{mm}^3$ ou s'il y a une infection sévère en cours ou dans les deux semaines précédentes.

Une autre contre-indication est répertoriée dans le RCP : les patients nécessitant une oxygénothérapie au long cours.

Posologies (96) :

Quand elle est administrée seule, la vinorelbine (Navelbine®) a un schéma d'administration stricte. En effet, elle est administrée une fois par semaine et les trois premières administrations sont à dose de 60 mg/m^2 . Pour les administrations qui suivent, la dose est augmentée à 80 mg/m^2 . Quand le nombre de neutrophiles descend en dessous de $500/\text{mm}^3$, la dose repasse à 60 mg/m^2 . Le chemin inverse est possible, c'est-à-dire que si le nombre de neutrophiles redevient inférieur à $1.000/\text{mm}^3$, alors la dose est augmentée à 80 mg par m^2 .

Conseils d'administrations :

La vinorelbine (Navelbine®) est à prendre une fois par semaine, à la fin du repas (48). Les capsules molles doivent être avalées avec de l'eau. Les capsules ne doivent pas être mâchées ni sucées. On recommande de prendre la capsule en fin de repas.

2.1.5. Autres antinéoplasiques

Autres	Rétinoïdes	Bexarotène (Targretin®)
--------	------------	-------------------------

Tableau 8 : Tableau spécifique des autres molécules antinéoplasiques de la famille des chimiothérapies conventionnelles.

Le bexarotène ayant pour nom de spécialité Targretin® est un rétinoïde. Il se lie de manière sélective aux récepteurs des rétinoïdes. Ces récepteurs ont comme particularité la régulation d'étape telle la différenciation, la prolifération cellulaire, l'apoptose ou la sensibilité à l'insuline. Cette particularité le fait ressembler à des facteurs de transcription.

Effets secondaires (65) :

Les principaux effets secondaires que l'on retrouve après l'administration du bexarotène (Targretin®) sont dus à la toxicité **hématologique** avec leucopénie et anémie. Les affections **digestives** tels que nausées et vomissements sont fréquemment retrouvées dans de nombreux anticancéreux. Une hypothyroïdie, des troubles oculaires (sécheresse oculaire) et une hyperlipidémie peuvent survenir. D'autres effets secondaires sont communs aux anticancéreux conventionnels : toxicité **cutanée** (prurit, rash), toxicité **cardiovasculaire** (œdème périphérique), toxicité **hépatique** (augmentation des transaminases, alopecie et asthénie).

Indication (65) :

Le bexarotène (Targretin®) est indiqué en cas de manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotrophes avancés et réfractaires à au moins un traitement systémique.

Contre-indications (65) :

Comme la plupart des chimiothérapies, le bexarotène (Targretin®) est contre indiqué en cas de grossesse (en raison de son effet tératogène), à l'allaitement et en cas d'hypersensibilité connue aux excipients.

A ces éléments, pour cette molécule, son utilisation est contre-indiquée en cas de connaissance d'une pathologie incontrôlée (hypercholestérolémie, hypertriglycémie, maladie thyroïdienne) ou en cas d'une sepsie. Il en est de même quand le patient a des antécédents de pancréatite ou d'insuffisance hépatique.

Posologie (65) :

La posologie usuelle du bexarotène (Targretin®) est de 300 mg/m² par jour en prise quotidienne. Cette posologie peut varier de 100 à 650 mg/m² par jour selon les protocoles.

Conseils d'administrations (65) :

Les capsules molles de bexarotène (Targretin®) sont préférentiellement administrées au cours du repas en une seule prise par jour. Elles ne doivent pas être ni écrasées, ni broyées, ni mâchées.

2.2. Thérapies ciblées

Nous allons plus particulièrement insister sur cette famille de molécules car elle représente les nouvelles molécules qui sortent régulièrement depuis les années 2000.

Au niveau de leur terminologie, elles sont reconnaissables à leur suffixe –inib.

On différencie les thérapies ciblées de la chimiothérapie conventionnelle par le mécanisme d'action et des cibles différentes. En effet, nous avons vu que la chimiothérapie conventionnelle intervient au niveau du cycle cellulaire. La thérapie ciblée, quant à elle, est spécifique aux mécanismes de l'oncogenèse. Elles agissent en amont de la prolifération et de la mort cellulaire. Grâce à leur sélectivité d'action, leurs indications sont précises et nécessitent la connaissance de l'origine de l'anomalie moléculaire du cancer (65).

Des mutations sont possibles tout le long des voies de transduction des signaux mitogènes. Aujourd'hui, les récepteurs à la tyrosine kinase, RAS, PI3K, RAF et bien d'autres sont connus. D'ailleurs, des molécules existent pour contrer leur effet sur l'oncogenèse.

Même si les thérapies ciblées ont une ou des indications précise(s), elles nécessitent tout de même, avant leur prescription, la recherche de la présence des récepteurs ou mutations chez le patient. Ces molécules sont le plus souvent prescrit en association avec des chimiothérapies conventionnelles (9).

Voici le schéma qui résume les voies de signalisation après activation d'un récepteur à tyrosine kinase aboutissant à l'acquisition de la multiplication infinie et immortelle des cellules cancéreuses (65).

2.2.1. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

Inhibiteur de tyrosine-kinase. Dans l'ensemble, ces molécules inhibent la fonction de la tyrosine-kinase (anomalie moléculaire à l'origine du mécanisme oncogénique).	BCR-ABL	Bosutinib (Bosulif®) Dasatinib (Sprycel®) Imatinib (Glivec®) Nilotinib (Tasigna®) Ponatinib (Iclusig®)
	BRAF	Dabrafénib (Tafinlar®) Vemurafénib (Zelboraf®)
	EGF (Epidermal Growth Factor)	Erlotinib (Tarceva®) Gefitinib (Iressa®) Lapatinib (Tyverb®)
	JAK (Jarus Associated Kinase)	Ruxolitinib (Jakavi®)
	VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	Axitinib (Inlyta®) Pazopanib (Votrient®) Sorafénib (Nexavar®) Sunitinib (Sutent®) Vandetanib (Caprelsa®)
	Autres	Afatinib (Giotrif®) Crizotinib (Xalkori®) Vismodegib (Erivedge®)

Tableau 9 : Tableau spécifique des ITK disponibles par voie orale

Les ITK, comme leur nom l'indique, inhibe l'action d'une enzyme. Cette enzyme a pour but de transférer le troisième phosphate de l'ATP sur une tyrosine.

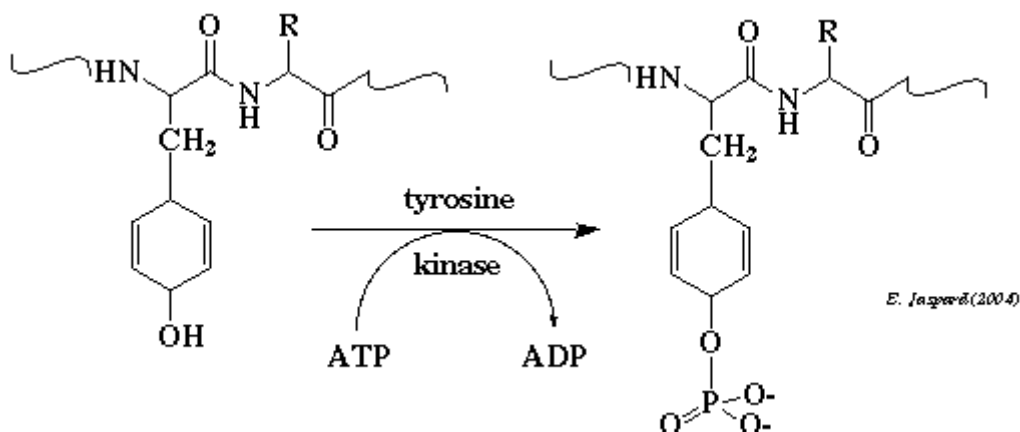


Figure 12 : Equation structurale de la tyrosine kinase (114)

Clairement, les tyrosines kinases possèdent un site de reconnaissance de l'ATP. Ce site est la cible de ces inhibiteurs en intracellulaire. Plusieurs tyrosines kinases participent dans la voie de signalisation vue dans le schéma Figure 11 d'où les différents groupes de molécules mis en évidence dans le tableau précédent : BCR-ABL, EGF, VAGF, JAK....

Et, au fur et à mesure des recherches sur le sujet, des mutations sur telles ou telles protéines sont spécifiques d'un cancer ou d'une localisation de cancers.

- La mutation BCR-ABL responsable de cancers au niveau des globules rouges (et donc caractéristique des LMC et LLA). Et, par exemple, cette révélation a permis d'élaborer la première thérapie ciblée dans ces indications : l'imatinib (Glivec®) (65) ;
- KIT : sa mutation engendre des conséquences tumorales au niveau digestif (sarcomes digestifs, GIST) ;
- RAS : avec des localisations telles que digestives, pulmonaires et colorectales ;

Dans tous les cas, pour mettre en place une thérapie ciblée, il faut avoir au préalable déterminé la mutation mise en cause dans le cancer pour pouvoir cibler et attaquer la mutation en cause.

Mécanisme d'action (50,65,115–118) :

Maintenant que les généralités sont posées, voyons les propriétés pharmacologiques de chacun de ces inhibiteurs de tyrosine kinase.

Nous allons nous aider d'une illustration englobant la cascade métabolique de la transformation en cellules cancéreuses.

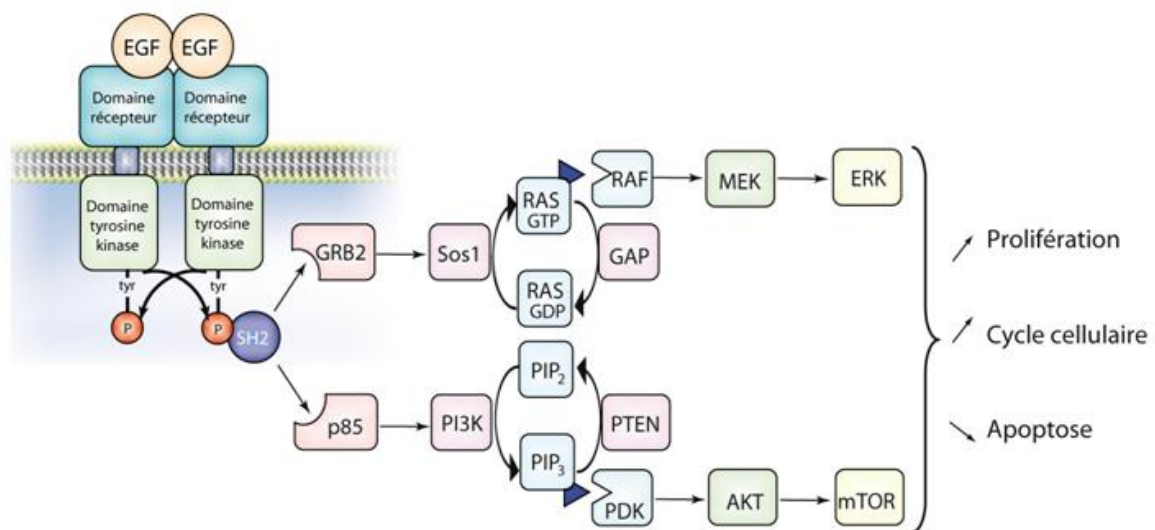


Figure 13 : Schéma simplifié de deux voies importantes de transduction des signaux de prolifération : la voie des MAP kinases et la voie de la PI3 kinase (117).

Les récepteurs de l'EGF sont retrouvés au niveau épithélial (sein, colon, poumon, ORL, pancréas, glioblastome...). Ces récepteurs sont aussi appelés : Erb-B1 ou HER selon la nomenclature. Une fois les signaux de prolifération tel que EGF ou TGF α positionnés sur ce récepteur, il s'en suit une dimérisation du récepteur. La dimérisation permet l'autophosphorylation via la tyrosine kinase produisant une phosphotyrosine. Cela est le début de la cascade métabolique schématisé précédemment aboutissant à l'augmentation de la prolifération, à l'activation du cycle cellulaire et à l'inhibition de la mort cellulaire. Dans le schéma précédent, on retrouve de nombreuses cibles des anticancéreux cités dans le Tableau 9 et le Tableau 12. Les ITK spécifiques de ces récepteurs bloquent ainsi l'oncogenèse par diminution de la prolifération, diminution du cycle cellulaire et augmentation de l'apoptose.

Les ITK sélectifs des récepteurs du VEGF, quant à eux, sont des anti-angiogéniques. Ils agissent au niveau des facteurs de croissance VEGF responsable de la croissance de l'endothélium vasculaire.

D'ailleurs, le dabrafénib (Tafinlar®) et le vémurafénib (Zelboraf®) sont des ITK spécifiques de la sérine – thréonine BRAF. BRAF est une protéine que l'on retrouve dans la voie de signalisation comportant RAS/RAF/MEK/ERK (aussi appelée la voie des MAP kinases) (119). Cette voie de signalisation a pour conséquence une augmentation de l'activité proliférative des cellules. Donc le dabrafénib (Tafinlar®) et le vémurafénib (Zelbpraf®) en inhibant cette voie limitent cette activité proliférative des cellules cancéreuses et notamment le mélanome (120).

Les ITK sélectifs des récepteurs BCR-ABL, quant à eux, agissent au niveau du récepteur, mais plus particulièrement, au niveau de la zone de dimérisation. Si on agrandit la Figure 13, pour connaître le mécanisme de la dimérisation, on obtient ceci :

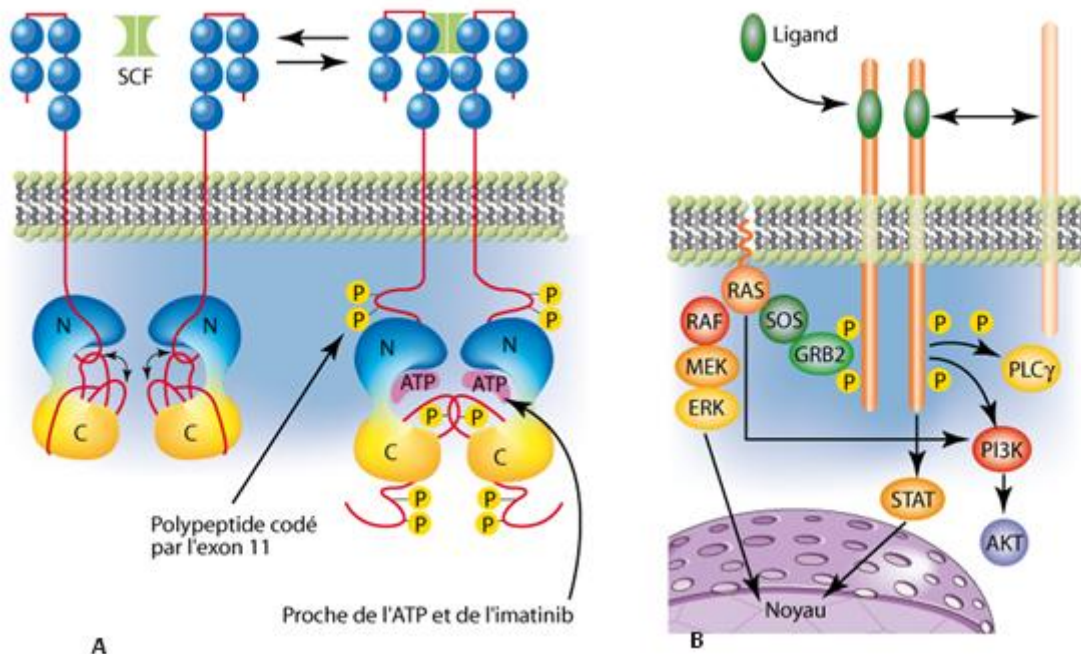


Figure 14 : Structure des récepteurs à tyrosine kinase (117).

L'ATP quand le récepteur est encore à l'état monomère, est caché. Quand le récepteur est dimérique (et donc activé), l'ATP est libéré et permet l'activation de la signalisation cellulaire. Le rôle de l'imatinib (Gleevec®) et des autres molécules BCR-ABL se comportent donc comme l'ATP qui se fixe à ces récepteurs. Ces récepteurs se retrouvent préférentiellement dans les LMC et LAL. L'action compétitive de ces ITK bloque la prolifération des cellules tumorales.

Les ITK sélectifs des récepteurs JAK, tel que le ruxolitinib, inhibe la phosphorylation de STA3 (Signal transducer and activator of transcription). Il s'en suit un blocage de la prolifération cellulaire.

Le crizotinib (Xalkori®) est un ITK spécifique des ALK et de l'HGF Receptor. La première protéine (BCR-ALK) fait partie de la famille des récepteurs à l'insuline. La liaison ITK à son récepteur ALK empêche la formation de protéines de fusion qui ont pour action de modifier la prolifération et la survie cellulaire. Ainsi, le crizotinib (Xalkori®) inhibe la formation de cette protéine de fusion.

Tous ces ITK ont pour conséquence l'inhibition des différents systèmes de progression de la pathologie cancéreuse (angiogenèse, croissance et métastatisation).

Effets indésirables (65,108) :

Malgré leur grand apport dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse, ils possèdent des effets secondaires.

Les ITK présentent fréquemment des **troubles digestifs** avec des nausées, des vomissements, des diarrhées ou de la constipation selon les molécules et des douleurs abdominales. Il reste aussi fréquent de retrouver des céphalées et des oedèmes superficiels tels que périorbitaires ou des membres inférieurs avec l'utilisation des ITK. En général, les patients se plaignent de douleurs musculosquelettiques. Au niveau cutanée, l'apparition de prurit, de réactions de photosensibilité est commune à de nombreux ITK.

Certains ITK à BCR-ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib et bosutinib) ont récemment été à l'origine de déclaration au Centre Régional de PharmacoVigilance. Ces molécules seraient responsables d'infection au virus de l'hépatite B avec de possibles aggravations : insuffisance hépatique aigue et hépatite fulminante (121,122).

D'autres effets indésirables sont spécifiques des molécules, ils seront détaillés avec la molécule correspondante.

Contre-indications (65) :

Malgré ces nombreux effets secondaires, la plupart des thérapies ciblées ne sont contre-indiquées qu'en cas d'hypersensibilité à la molécule ou aux excipients. Certaines ne sont contre-indiquées qu'en cas d'allaitement, comme le cas du géfitinib (Iressa®). D'autres, sont contre-indiqués aussi pendant la grossesse : imatinib (Glivec®), ruxolitinib (Jakavi®) et pazopanib (Votrient®).

D'ailleurs, le pazopanib (Votrient®) et le sunitinib (Sutent®) sont aussi contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère (123).

Compte-tenu de la grande toxicité cardiaque du vandetinib (Caprelsa®), il présente des contre-indications en cas de pathologies cardiaque tels que le syndrome du QC long congénitale ou un syndrome de QT supérieur à 480 msec. Cette ITK ne peut être prescrit lors de l'utilisation concomitante d'un médicament allongeant l'intervalle QT et/ou entraînant des torsades de pointe tels que arsenic, antiarythmiques, cisapride, érythromycine en IV, toremifène (Fareston®), antiarythmique de classe IA et III, mizolastine et mosifloxacin.

Interactions médicamenteuses (91,124,125) :

De par leur pharmacocinétique (108), les ITK sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes P450 3A4. De nombreux médicaments sont aussi métabolisés par cette enzyme. Ainsi, tous les médicaments modifiant cette fonction hépatique que ce soit les inducteurs ou les inhibiteurs, modifient la quantité des ITK au niveau plasmatique. Cela a pour conséquence un sous dosage et donc un risque d'inefficacité ou au contraire, un surdosage et donc un risque d'augmenter les principaux effets secondaires de la chimiothérapie. On retrouve comme principaux **inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du CYP450** :

Inhibiteurs enzymatiques	Inducteurs enzymatiques
Allopurinol Amiodarone Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole) Antiprotéases (ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indénavir, atazanavir) Ciclosporine Cimétidine Clofibrate Diltiazem Disulfirame IMAO Macrolides (erythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) Valproate Vérapamil	Antibactériens (rifampicine, rifabutine, griséofulvine) Antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, oxcarbamazépine) Bosentan Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (efavirenz, névirapine) Modafinil

Tableau 10 : Tableau des inducteurs et inhibiteurs des enzymes hépatiques (126).

Et donc, pour ses patients, toute automédication est interdite. Le **millepertuis** et **l'échinacée** en phytothérapie, le **tabac** et **l'alcool** en consommation chronique (qui sont des inducteurs enzymatiques) et le **pamplemousse** en consommation alimentaire (qui est un inhibiteur enzymatique) sont aussi totalement déconseillés (48).

On remarque une interaction médicamenteuse particulièrement importante à connaître pour l'imatinib. Cet ITK requiert l'utilisation du **paracétamol** avec prudence. On connaît le risque de surdosage du paracétamol et notamment les toxicités hépatiques. Ce risque associé aux effets secondaires potentiels des ITK peut être grave pour le foie (96).

De plus, les ITK possèdent aussi des interactions médicamenteuses avec les médicaments qui modifient le pH gastrique. En effet, leur absorption et donc leur biodisponibilité est dépendante de ce pH. Les médicaments pouvant modifier le pH gastrique sont des **antisécrétoires antiH2** (cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine et roxatidine) et des **antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons** (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole). Il en résulte

une diminution de l'efficacité de la chimiothérapie. Quand la prescription d'un médicament contre l'acidité gastrique est indispensable, il est préférable d'utiliser des anti-H2 et cela dans un délai de 2 heures après ou 10 heures avant la chimiothérapie.

Sinon, les ITK présentent indépendamment des interactions médicamenteuses selon leurs effets indésirables comme le crizotinib (Xalkori®) par exemple, qui entraînent des effets indésirables cardiaques. Ils doivent alors questionner l'utilisation des médicaments pouvant entraîner un **allongement de l'intervalle QT ou torsadogène**, des médicaments bradycardisants et hypokaliémiantes.

Molécules torsadogènes	Amiodarone, Amisulpiride, Chloroquine, Citalopram, Cyamemazine, Disopyramide, Dompéridone, Erythromycine, Escitalopram, Haloperidol, Hydroquinidine, Mequitazine, Méthadone, Mizolastine, Pimozide, Sotalol, Spiramycine, Sulpiride, Tiapride
Molécules bradycardisantes	Anti-arythmiques, B-bloquants, Clonidine, Digoxine, Donézépine, Galantamine, Inhibiteurs calciques, Méthadone, Rivastigmine
Hypokaliémiantes	Aminosides, Amphotéricine B, β -lactamines, β 2-mimétiques en IV, Corticoïdes, Diurétiques de l'anse, Diurétiques thiazidiques, Kayexalate® (polystyrène sulfonate de sodium), Laxatifs

Tableau 11 : Tableau des molécules à potentiel torsadogène (127).

Les médicaments pouvant entraîner des rhabdomyolyses ou des myalgies tels que les statines, les fibrates et les glucocorticoïdes sont à éviter lors de l'utilisation d'ITK possédant des effets secondaires au niveau musculaires (Vismodegib) (128).

a) Afatinib (Giotrif®) (57,65,129)

Indications (130,131) :

L'afatinib (Giotrif®) est indiqué dans le traitement du cancer du poumon épidermoïde avancé chez les patients en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. L'afatinib (Giotrif®) est aussi indiqué en cas de certains cancers bronchiques non à petites cellules.

Posologies :

La posologie usuelle est de 40 mg par jour en une fois. En cas de bonne tolérance pendant les trois premières semaines (absence d'effets secondaires), la posologie pourra être augmentée à la posologie maximale de 50 mg par jour. Au contraire, en cas de mauvaise tolérance, cette posologie sera baisser jusqu'à 20 mg par jour.

Conseils d'administrations :

Les comprimés d'afatinib (Giotrif®) doivent être pris en dehors du repas (au moins une heure avant et trois heures après), en une prise unique par jour. Ces comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau plate uniquement. Et le verre doit être rincé et bu.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. L'afatinib (Giotrif®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité métabolique avec diminution de l'appétit, déshydratation, hypokaliémie ;
- Toxicité neurologique avec dysgueusie ;
- Toxicité oculaire avec conjonctivite ou sécheresse oculaire ;
- Epistaxis ;
- Toxicité digestive avec diarrhées, stomatite, nausées, vomissements, dyspepsie... ;
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) ;
- Toxicité cutanée avec éruptions cutanées, dermatite acnéiforme, prurit ou sécheresse cutanée ;
- Toxicité rénale avec atteinte rénale et/ou insuffisance rénale.

b) Axitinib (Inlyta®) (65)

Indication :

L'axitinib (Inlyta®) est indiqué dans le traitement du cancer du rein métastatique avancé après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine, chez l'adulte.

Posologie :

La posologie usuelle est de 5 mg deux fois par jour soit un comprimé de 5 mg le matin et le soir. Après 15 jours de traitement bien toléré, la posologie peut être augmenté à 7 mg deux fois par jour soit en ajoutant deux comprimés de 1 mg. Après 15 jours de bonne tolérance de cette augmentation de posologie, une augmentation secondaire à 10 mg soit deux comprimés de 5 mg deux fois par jour est possible. Dans le cas contraire où la molécule ne serait pas bien tolérée, une diminution de posologie s'impose : 3 à 2 mg deux fois par jour.

Conseils d'administrations :

Les comprimés d'axitinib (Inlyta®) peuvent être administrés indifféremment au cours ou en dehors des repas matin et soir (espacés de 12 heures). Ils doivent être pris entièrement et ne pas être écrasés ni dissous.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. L'axitinib (Inlyta®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine, anémie et thrombocytopénie ;
- Toxicité digestive avec nausées, vomissements, diarrhées, hémorragie rectale, perforation, fistules, mucite et hémorragie gingivale ;
- Diminution de l'appétit et dysgueusie ;
- Fatigue et asthénie ;
- Toxicité cutanée avec retard à la cicatrisation, SMP, rash, sécheresse, prurit ;
- Toxicité rénale avec protéinurie et hématurie ;
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes ;
- Toxicité cardiovasculaire avec hypertension artérielle, thrombose, infarctus, AVC et hémorragies ;
- Toxicité endocrinienne avec dysthyroïdie ;
- Toxicité cérébrale avec céphalées, vertiges, dysphonies, encéphalopathie postérieure réversible.

c) Bosutinib (Bosulif®) (57,132)

Indications :

Le bosutinib (Bosulif®) est indiqué dans le traitement de la LMC à chromosome Philadelphie positif en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur par imatinib (Glivec®), nilotinib (Tasigna®) ou dasatinib (Sprycel®).

Posologies :

La posologie usuelle est de 500 mg par jour. Les posologies maximale et minimale sont de 600 mg par jour et 400 mg par jour respectivement. La dose minimale est choisie en cas d'élévation des transaminases, de diarrhée sévère, de toxicité hématologique ou d'effet indésirable non hématologique.

Conseils d'administrations :

Les comprimés de bosutinib (Bosulif®) sont à prendre au cours des repas une fois par jour.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le bosutinib (Bosulif®), plus précisément, est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec thrombopénie, neutropénie, anémie et leucopénie ;
- Toxicité métabolique avec diminution de l'appétit, déshydratation, hyperkaliémie et hypophosphatémie ;
- Toxicité cérébrale avec céphalées, sensation vertigineuse ;
- Toxicité cardio-vasculaire avec épanchements péricardiques, augmentation de l'intervalle QT, hypertension ;
- Toxicité respiratoire avec toux et dyspnée ;
- Toxicité digestive avec diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales et gastrite ;
- Toxicité hépatique avec augmentation des ASAT et ALAT ;
- Toxicité cutanée avec rash, urticaire, acné ou prurit ;
- Toxicité musculaire avec arthralgies et myalgies ;
- Toxicité rénale avec insuffisance rénale ;
- Fatigue et fièvre.

d) Crizotinib (Xalkori®) (65,127)

Indications :

Le crizotinib (Xalkori®) est indiqué dans le traitement des cancers du poumon non à petites cellules, localement avancé ou métastatique ALK+ de l'adulte, ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Posologies :

La posologie usuelle est de 500 mg par jour soit deux gélules de 250 mg tous les jours. Le crizotinib (Xalkori®) est aussi disponible en suspension buvable, auquel cas, la posologie est de 280 mg/m² par jour en deux prises par jour en traitement continu.

Conseils d'administrations :

Les gélules et la suspension buvable peuvent s'administrer en dehors ou en cours de repas. L'administration se fait toujours au même moment, aux mêmes heures, en deux prises par jour. Les gélules ne doivent pas être écrasées, mâchées, ouvertes ou dispersées.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le crizotinib (Xalkori®), plus précisément, est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologie avec neutropénie et thrombocytopénie ;
- Toxicité digestive avec diarrhée, douleurs abdominales, nausées et vomissements et stomatite ;
- Fatigue, insomnies, dysgueusie, céphalées et œdèmes ;
- Toxicité pulmonaire avec dyspnée, toux, infection et pneumopathie interstitielle ;
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes ;
- Toxicité cardiaque avec allongement de l'espace QT et bradycardie, insuffisance cardiaque sévère pouvant être fatale (133) ;
- Toxicité neurologique avec neuropathie ;
- Toxicité oculaire avec vision perturbée.

e) Dabrafénib (Tafinlar®) (134)

Indication :

Le dabrafénib (Tafinlar®) est indiqué dans le traitement en monothérapie du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Posologie :

La posologie usuelle est de 300 mg par jour soit deux gélules de 75 mg matin et soir.

Conseils d'administrations :

Les gélules de dabrafénib (Tafinlar®) doivent être avalées en dehors du repas, à au moins une heure avant ou deux heures après le repas en deux prises par jour (12 heures d'intervalle entre deux prises).

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le dabrafénib (Tafinlar®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec lymphopénie et anémie ;
- Toxicité digestive avec nausées, vomissements, diarrhées ou constipation et pancréatite ;
- Alopécie et fatigue ;
- Toxicité cutanée avec carcinome épidermoïde cutané et potentiellement non cutanée, mélanome primitif, photosensibilité, prurit, sécheresse, folliculite, hyperkératose et SMP ;
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes et hyperbilirubinémie ;
- Toxicité cardiaque avec troubles du rythme, allongement de l'espace QT et œdème périphérique ;
- Toxicité oculaire avec uvéite et photophobie ;
- Arthralgies et myalgies ;
- Fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal, céphalées.

f) Dasatinib (Sprycel®) (65,108,135)

Indications :

Le dasatinib (Sprycel®) est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique. Il est aussi indiqué en cas de LAL en phase blastique lymphoïde à chromosome Philadelphie positif en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

Posologies :

La posologie usuelle est de 100 mg par jour quand la LMC est en phase chronique. La posologie est de 140 mg par jour pour les autres indications. Une augmentation de la posologie est possible, jusqu'à 180 mg par jour en phase accélérée ou en cas de LAL à chromosome Philadelphie positif.

Conseils d'administrations :

La prise des comprimés de dasatinib (Sprycel®) se fait en une fois par jour, à prendre pendant ou en dehors des repas, toujours à la même heure, peu importe le matin ou le soir. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou broyés.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le dasatinib (Sprycel®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec leuconeutropénie, thrombopénie et anémie ;
- Toxicité digestive avec diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales et hémorragies digestives ;
- Fatigue, asthénie voire anxiété et dépression ;
- Toxicité neurologique avec céphalées, somnolence et confusion ;
- Toxicité cutanée avec rash, prurit, acné, sécheresse et alopecie ;
- Rétention hydrique avec des oedèmes périphériques et des épanchements pleuraux et/ou péricardiques (108) ;
- Toxicité cardiaque avec insuffisance cardiaque congestive, arythmies, infarctus, angor, allongement de l'espace QT et HTA pulmonaire ;
- Myalgies, crampes et douleurs musculo-squelettiques ;
- Toxicité pulmonaire avec dyspnée, toux et infection.

g) Erlotinib (Tarceva®) (49,65,136)

Indications :

L'erlotinib (Tarceva®) possède de nombreuses indications :

- Dans le traitement de première intention des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules avec la présence de mutation activatrice de l'EGFR ;
- Dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie (sel de platine, taxane) ;
- Dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules, après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapies à base de sel de platine ;
- Dans le traitement du cancer du pancréas, en association avec la gemcitabine (Gemzar®).

Posologies :

Dans les indications par rapport au traitement du cancer bronchique non à petites cellules, la posologie usuelle est de 150 mg par jour soit un comprimé de 150 mg.

Dans la prise en charge du cancer du pancréas, la posologie usuelle est de 100 mg par jour (soit un comprimé à ce même dosage).

Conseils d'administrations :

Les comprimés d'erlotinib (Tarceva®) sont à prendre à distance des repas, au moins une heure avant ou deux heures après les repas. La prise est quotidienne et préférentiellement tous les jours à la même heure.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. L'erlotinib (Tarceva®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité digestive avec nausées, vomissements et diarrhée, des hémorragies et des perforations gastro-intestinales ;
- Alopécie ;
- Fatigue, frissons et infection ;
- Toxicité neurologique avec céphalées et neuropathie ;
- Toxicité cutanée avec éruptions, acné, lésions bulleuses, prurit, hyperpigmentation, sécheresse cutanée, paronychie, hirsutisme, modification des cils et des sourcils ;
- Toxicité respiratoire avec dyspnée, angine, toux, épistaxis ;
- Toxicité hépatique avec élévation des enzymes ;

- Toxicité oculaire avec conjonctivité, œil sec ou kératite ;
- Toxicité métastatique avec perte de poids et anorexie.

h) Géfitinib (Iressa ) (49,65,137)

Indications :

Le géfitinib (Iressa ) est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec la présence des mutations activatrices de l'EGFR-TK.

Posologies :

La posologie usuelle d'Iressa  est de 250 mg soit un comprimé une fois par jour.

Conseils d'administrations :

Les comprimés de géfitinib (Iressa ) doivent être pris tous les jours au même moment, plutôt le matin. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. En cas d'impossibilité de les avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau plate seulement. Il faut alors prévenir le patient que la dilution peut durer 20 minutes et de bien rincer le verre après administration.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le géfitinib (Iressa ), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité digestive avec nausées, vomissements et diarrhée, anorexie, sécheresse buccale voire mucite ou même perforation et hémorragie digestive ;
- Toxicité cutanée avec éruptions pustuleuses de type acnéiforme(91) ou folliculite sans comédon, et prurit ;
- Alopécie avec la forme « androgénétique » des cheveux duveteux et une hypertrichose ;
- Affections unguéales avec paronych es ;
- Toxicité pulmonaire avec dyspnée, toux, fièvre et risques d'affections interstitielles ;
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes et de la bilirubine ;
- Toxicité oculaire avec conjonctivite, blépharite, sécheresse oculaire et ulcérations de la cornée ;
- Toxicité vasculaire avec épistaxis, hématurie et érythème facial.

i) Imatinib (Glivec®) (9,65,71,108,138)

Indications :

L'imatinib (Glivec®) est indiqué en première intention dans le traitement de la LMC chromosome Philadelphie (BCR-ABL) positif que ce soit chez l'adulte ou l'enfant. La prescription de cette molécule se pose quand la LMC est nouvellement diagnostiquée et que la greffe de moelle osseuse ne se pose pas comme un traitement de première intention. Cette molécule est aussi le traitement de choix quand la LMC est en phase chronique après l'échec du traitement par interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.

L'imatinib (Glivec®) est aussi indiqué dans la LAL avec chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiquée en association avec une chimiothérapie conventionnelle. L'imatinib (Glivec®) est aussi indiqué en cas de LAL réfractaire ou en rechute. L'imatinib (Glivec®) présente d'autres indications : la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales non résecables et/ou métastatique, les syndromes myélodysplasiques, les syndromes hyperéosinophiliques, les leucémies chroniques à éosinophiles et les dermatofibrosarcomes protubérants (maladie de Darier-Ferrand).

Posologies :

La posologie usuelle chez l'adulte est de 400 à 600 mg par jour selon que le patient se situe en phase chronique de la maladie ou en phase accélérée ou blastique. La posologie maximale est de 800 mg par jour auquel cas la prise se fait en deux fois par jour.

Chez l'enfant, la posologie usuelle est dépendante de la surface corporelle : 340 mg/m². Quand la réponse est insuffisante, la posologie peut être augmentée, sans dépasser 800 mg par jour pour la LMC et 600 mg par jour pour la LAL Ph+.

Dans les autres indications, la posologie usuelle est de 100 mg par jour dans l'indication du syndrome hyperéosinophilique. Elle est de 400 mg par jour dans l'indication du syndrome myélodysplasique ou dans le cas d'une tumeur stromale gastro-intestinale. Elle est de 800 mg par jour dans l'indication du dermatofibrosarcome.

Conseils d'administrations :

Les comprimés d'imatinib (Glivec®) sont à prendre au cours du repas avec un grand verre d'eau une à deux fois par jour. Il est préférable de les avaler en position assise pour éviter les irritations gastro-intestinales. Les comprimés d'imatinib (Glivec®) peuvent être dispersés dans un liquide comme de l'eau, du jus de pomme ou de raisin (96,108).

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. L'imatinib (Glivec®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec neutropénie, anémie, thrombopénie et hypogammaglobulinémie ;
- Toxicité digestive avec nausées, vomissements, diarrhées ou gastralgies ;
- Toxicité neurologique avec syndrome confusionnel, céphalées et paresthésie ;
- Prise de poids ;
- Toxicité musculo-squelettique avec des crampes musculaires, des arthralgies, des douleurs osseuses et une rhabdomyolyse ;
- Œdèmes, la plupart du temps superficiels au niveau périorbitaire, des lèvres, de la face et des membres inférieurs ;
- Toxicité cutanée avec des rashes, urticaires, exanthèmes au niveau du tronc et des avant-bras, dépigmentations des extrémités et une photosensibilisation ;
- Toxicité hépatique avec cholestase et hépatite ;
- Toxicité gonadique avec stérilité.

j) Lapatinib (Tyverb®) (48,65)

Indications :

Le lapatinib (Tyverb®) est indiqué dans le traitement du cancer du sein avec la particularité génique de surexprimer HER-2. Cette indication s'associe à une chimiothérapie conventionnelle (la capécitabine), à une hormonothérapie (un inhibiteur de l'aromatase) ou un anticorps monoclonal (le trastuzumab) selon la situation.

On associe à la capécitabine (Xeloda®) quand le cancer du sein est en progression après un traitement incluant une anthracycline, un taxane et le trastuzumab. On associe un inhibiteur de l'aromatase chez des patientes ménopausées avec un cancer du sein métastaté et des récepteurs hormonaux positifs. On associe du trastuzumab (Herceptin®) chez les patientes avec un cancer du sein métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs en progression après un traitement par ce même anticorps associé à une chimiothérapie conventionnelle.

Posologies :

La posologie usuelle est de 1.250 mg par jour soit cinq comprimés de 250 mg en une prise unique. En cas d'intolérance, cette posologie peut être diminuée à 1.000 mg par jour voire 750 mg par jour. Quand le lapatinib (Tyverb®) est associé à la capécitabine (Xeloda®), la posologie est de 2.000 mg/m² par jour pendant les 14 premiers jours du cycle de 21 jours de la capécitabine (Xeloda®). Quand le lapatinib (Tyverb®) est associé à un inhibiteur de l'aromatase, la posologie est de 1.500 mg par jour. Quand il est administré en association au trastuzumab (Herceptin®), sa posologie est de 1.000 mg par jour.

Conseils d'administrations :

Le lapatinib (Tyverb®) est à administrer par voie orale une heure avant ou deux heures après le petit déjeuner tous les jours au même moment. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, mâchés ou dispersés dans de l'eau.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le lapatinib (Tyverb®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité digestive avec nausées, vomissements, diarrhées ou constipation, dyspepsie, stomatite et douleurs abdominales ;
- Fatigue, anorexie, inflammation des muqueuses ;
- Toxicité cutanée avec rash, dermatite acnéiforme, syndrome main-pied et sécheresse ;

- Toxicité cardiaque avec diminution de la VEGF avec dyspnée et palpitations, insuffisance cardiaque ;
- Toxicité hépatique avec hyperbilirubinémie.

k) Nilotinib (Tasigna®) (65,71,108,139)

Indications :

Le nilotinib (Tasigna®) est indiqué seulement chez l'adulte en deuxième intention dans le traitement de la LMC chromosome Philadelphie positif en phase chronique après échec, intolérance ou résistance à l'imatinib (Glivec®). Il est aussi indiqué dans le traitement de la LMC à Philadelphie positif chez les adultes et nouvellement diagnostiqué.

Posologies :

Dans la première indication (après échec ou résistance de l'imatinib), la posologie usuelle est de 800 mg par jour soit deux gélules de 200 mg matin et soir (espacées au moins de 12 heures). Quand cette molécule est mal tolérée, la posologie peut être diminuée à 400 mg par jour soit une gélule de 200 mg matin et soir.

Dans la seconde indication (LMC nouvellement diagnostiquée), la posologie usuelle est de 600 mg par jour soit deux gélules de 150 mg le matin et le soir, toujours espacées de 12 heures.

Conseils d'administrations :

Les gélules de nilotinib (Tasigna®) doivent être administrées en dehors des repas, au moins à 1 heure après le repas ou 2 heures avant. Les gélules peuvent être ouvertes et le contenu administré dans une cuillère à café de compote de pommes.

Effets secondaires (108) :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le nilotinib (Tasigna®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec neutropénie, thrombopénie et anémie ;
- Toxicité digestive avec nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, douleurs abdominales ;
- Alopécie, fatigue, céphalées et vertiges ;
- Toxicité cutanée avec rash, folliculite, prurit, sécheresse, œdème de la face ;
- Rétention hydrique avec épanchements pleuraux et péricardiaques, œdèmes périphériques et prise de poids ;
- Toxicité pulmonaire avec dyspnée, toux ;
- Toxicité cardiaque avec l'allongement de l'espace QT, insuffisance cardiaque congestive, angor, bradycardie et occlusion des artères périphériques notamment des membres inférieurs ;
- Toxicité vasculaire avec un risque de thrombose et notamment chez des patients ayant des facteurs de risque (tabac, HTA, obésité) ;
- Arthralgies, myalgies, spasmes musculaires ;

- Toxicité biologique avec augmentation des lipases, amylase, augmentation de la bilirubinémie et des transaminases et augmentation de la glycémie (ce qui demande une précaution particulière chez les patients diabétiques).

I) Pazopanib (Votrient) (65)

Indications :

Le pazopanib (Votrient®) possède plusieurs indications. Il est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé en première intention ou après l'utilisation de cytokines. Il est aussi indiqué dans le traitement de certains sous types histologiques de sarcomes des tissus mous, avancés, de l'adulte, après l'usage d'une chimiothérapie.

Posologies :

La posologie usuelle est de 800 mg soit deux comprimés de 400 mg en une seule prise par jour. Cette dose peut être variée par palier de 200 mg.

Conseils d'administrations :

Les comprimés de pazopanib (Votrient®) doivent être pris à distance des repas au moins une heure avant et deux heures après. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou mâchés.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le pazopanib (Votrient®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec leuconeutropénie et thrombopénie ;
- Toxicité digestive avec nausées, vomissements, dysgueusie, diarrhée et perforations gastro-intestinales ;
- Fatigue, myalgies, perte de poids ;
- Toxicité cutanée avec retard de cicatrisation, modification des phanères, alopecie, rash, sécheresse, prurit, SMP ;
- Toxicité cardiaque avec hypertension, allongement de l'espace QT, torsades de pointe, thromboses artérielles ou veineuses, infarctus, risque hémorragique, insuffisance cardiaque ;
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes ASAT et ALAT, de la bilirubine totale ;
- Toxicité endocrinologique avec hypotension et hypoglycémie ;
- Toxicité rénale avec protéinurie.

m) Ponatinib (Iclusig®) (57,140)

Indications :

Le ponatinib (Iclusig®) est indiqué dans le traitement de la LMC en phase chronique, que ce soit en phase accélérée ou en phase blastique, en cas de mutation T315I, de résistance ou d'intolérance au dasatinib (Sprycel®) ou au nilotinib (Tasigna®).

Le ponatinib (Iclusig®) est aussi indiqué dans le traitement de la LAL à chromosome Philadelphie, en cas de mutation T315I, de résistance ou d'intolérance au dasatinib (Sprycel®).

Posologie :

La posologie usuelle du ponatinib (Iclusig®) est de 45 mg par jour en une prise.

Conseils d'administration :

Les comprimés de ponatinib (Iclusig®) doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être écrasés ni dissous. Ces comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le ponatinib (Iclusig®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité digestive avec perte d'appétit, des douleurs abdominales, une diarrhée, des vomissements, une constipation, des nausées ;
- Asthénie, insomnie, des céphalées, des étourdissements ;
- Toxicité cardiovasculaire avec un risque d'œdème périphérique, une HTA ;
- Des algies à type de douleurs osseuses, des arthralgies, des myalgies, des spasmes musculaires ;
- Toxicité hématologique avec anémie, thrombopénie, neutropénie ;
- Toxicité hépatique avec augmentation du taux de lipase, augmentation des ASAT et des ALAT ;
- Toxicité respiratoire avec risque infectieux, dyspnée, toux ;
- Toxicité cutanée avec éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée.

n) Regorafénib (Stivarga®) (65,141,142)

Indication :

Le ragorafénib (Stivarga®) est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique, premièrement traité par une chimiothérapie conventionnelle telle que fluoropyrimidine ou un traitement par anti-VEGF ou par anti-EGF-R.

Posologie :

La posologie usuelle est de 160 mg par jour soit 4 comprimés de 40 mg pendant 21 jours suivis de 7 jours d'arrêt.

Conseils d'administrations :

Les comprimés de regorafénib (Stivarga®) doivent s'administrer après un repas léger en graisse.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le regorafénib (Stivarga®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec leucopénie, thrombopénie et anémie ;
- Toxicité digestive avec nausées, vomissements, diarrhées, perforation ou fistule gastro-intestinales ;
- Fatigue, asthénie, faiblesse musculaire ;
- Toxicité cutanée avec éruption exfoliative, rash, sécheresse, retard à la cicatrisation, SMP ou erythrodysesthésie palmo-plantaire ;
- Toxicité ORL avec épistaxis et dysphonie ;
- Toxicité hépatique avec élévation des enzymes ;
- Toxicité cardiovasculaire avec hémorragie, hypertension ou crise hypertensive ;
- Toxicité biologique avec hypocalcémie, hypophosphatémie, hyponatrémie, hypokaliémie, hypothyroïdie ;
- Stérilité.

o) Ruxolitinib (Jakavi®) (65,143)

Indications :

Le ruxolitinib (Jakavi®) est indiqué dans le traitement de la myélofibrose de l'adulte primitive ou secondaire ou de la maladie de Vaquez ou à dans le cas d'une thrombocytopénie essentielle.

Posologies :

La posologie usuelle est dépendante du taux de plaquette. Quand ce taux est supérieur à 200 G/L, la posologie usuelle est de 40 mg par jour soit deux comprimés de 20 mg. Quand le taux est entre 100 et 200 G/L, la posologie usuelle est de 30 mg par jour soit deux comprimés de 15 mg. La posologie peut être augmentée à une posologie maximale de 50 mg par jour soit un comprimé de 20 mg et deux comprimés de 15 mg. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 100 G/L et supérieur à 75 G/L, la posologie est diminuée à 20 mg par jour soit un comprimé de 20 mg. Quand le taux de plaquettes est encore plus bas (inférieur à 75 G/L), la posologie sera de 10 mg par jour soit deux comprimés de 5 mg. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 50 G/L, le médicament est arrêté.

Conseils d'administrations :

Les comprimés de ruxolitinib (Jakavi®) peuvent être pris au cours ou en dehors des repas, en deux prises par jour espacées de 12 heures.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le ruxolitinib (Jakavi®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec neutropénie, thrombopénie et anémie ;
- Toxicité digestive avec nausées, douleurs abdominales, diarrhées ;
- Toxicité cutanée avec pétéchies et rash ;
- Toxicité rénale avec infection, cystite ou hématurie ;
- Fatigue, prise de poids et œdèmes ;
- Toxicité hépatique avec élévation des enzymes ;
- Hypercholestérolémie ;
- Arthralgies, spasmes, myalgies ;
- Toxicité centrale avec vertiges, étourdissements, céphalées, insomnies.

p) Sorafénib (Nexavar®) (24,49,65,144–147)

Indications :

Le sorafénib (Nexavar®) est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à un interféron alpha ou une IL2. Le sorafénib (Nexavar®) est aussi indiqué en cas de carcinome hépatocellulaire avancé chez des patients ayant une fonction hépatique normale.

Posologies :

La posologie usuelle est de 800 mg par jour soit 4 comprimés de 200 mg en deux prises par jour.

Conseils d'administrations :

Les comprimés de sorafénib (Nexavar®) doivent être pris en dehors des repas ou alors pendant un repas pauvre en graisses. L'administration doit se faire en deux prises par jour. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, mâchés ou dispersés.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le sorafénib (Nexavar®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec leuconéutropénie, thrombopénie et anémie ;
- Toxicité digestive avec diarrhées, nausées, vomissements, stomatite et pancréatite ;
- Alopécie ;
- Fatigue, fièvre, perte de poids ;
- Toxicité neurologique avec neuropathie sensitive, acouphènes et céphalées ;
- Toxicité cutanée avec rash, prurit, SMP (148), sécheresse, desquamation, hyperkératose ;
- Toxicité cardiovasculaire avec hypertension artérielle, flush, insuffisance cardiaque parfois sévère ou infarctus ;
- Toxicité musculo-squelettique avec arthralgies et myalgies ;
- Toxicité biologique avec augmentation de la lipasémie, de l'amylasémie et hypophosphatémie.

q) Sunitinib (Sutent®) (65,123,145–147)

Indications :

Le Sunitinib (Sutent®) présente plusieurs indications. D'abord, le Sunitinib (Sutent®) est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par l'imatinib (Glivec®). Il est indiqué aussi dans le traitement des cancers du rein avancé et/ou métastatique. Une autre indication lui est attribuée : le traitement des tumeurs neuro-endocrines pancréatique bien différenciées, non résécables ou métastatiques, en progression, chez l'adulte.

Posologies :

La posologie usuelle varie selon l'indication. En effet, la posologie usuelle est de 50 mg par jour soit deux gélules de 25 mg tous les jours sur 4 semaines continues et une arrêt de deux semaines, dans le traitement du cancer du rein et des tumeurs intestinales gastro-intestinales. Les posologies minimale et maximale sont respectivement 25 et 75 mg. Tout changement de posologie est fait par palier de 12,5 mg. Dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, la posologie est de 37,5 mg par jour soit une gélule de 25 mg et une gélule de 12,5 mg. Dans cette indication, la posologie maximale est de 50 mg par jour. Dans le traitement du carcinome hépatocellulaire, la posologie usuelle est de 25 mg par jour.

Conseils d'administrations :

Les gélules de sunitinib (Sutent®) peuvent être pris avec ou sans nourriture. Les gélules ne doivent pas être écrasées, mâchées ou dispersées.

Effets secondaires (96,123) :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le sunitinib (Sutent®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec leuconeutropénie, thrombopénie, anémie (avec quelques cas d'anémie hémolytique micro-angiopathique) ;
- Toxicité digestive avec diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissement et stomatites ;
- Alopécie, dépigmentations, fatigue, fièvre ;
- Toxicité neurologique avec céphalées, altération du goût, leuco-encéphalopathie postérieure réversible ;
- Toxicité cutanée avec rash, sécheresse, pigmentation de la peau, SMP, hémorragie sub-unguéale ;
- Toxicité respiratoire avec dyspnée, toux, épistaxis ;

- Toxicité cardiovasculaire avec hypertension, insuffisance cardiaque parfois sévère, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, épistaxis, maladie thromboembolique, œdème périphérique ou palpébral ;
- Toxicité rénale ou micro angiopathie, protéinurie, syndrome néphrotique, syndrome « pré-éclampsie » ;
- Toxicité musculo-squelettique avec arthralgie et myalgie ;
- Toxicité pancréatique avec augmentation de l'amylase et de la lipase ;
- Toxicité métabolique avec hypothyroïdie.

r) Vandetanib (Caprelsa®) (65)

Indication :

Le vandetanib (Caprelsa®) est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique, localement avancé non opérable ou métastatique.

Posologie :

La posologie usuelle est de 300 mg par jour soit un comprimé de 300 mg en une prise.

Conseils d'administrations :

Les comprimés de vandetanib (Caprelsa®) peuvent se prendre en dehors ou au cours du repas. Si le patient a du mal à avaler les comprimés, ils peuvent être dissous, sans toutefois les écraser, dans 50 mL d'eau plate. Il faut prévenir le patient que le comprimé peut être long à dissoudre (10 minutes).

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le vandetanib (Caprelsa®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité hématologique avec hémorragies de type épistaxis ou intracrânienne ;
- Toxicité digestive avec nausées, vomissements, diarrhées, hémorragie rectale, perforation, fistule, mucite ou hémorragie gingivale ;
- Diminution de l'appétit, dysgueusie ;
- Fatigue, asthénie ;
- Toxicité cutanée avec retard à la cicatrisation, SMP, rash, sécheresse, prurit, photosensibilisation ;
- Toxicité rénale avec protéinurie et hématurie ;
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes ;
- Toxicité cardiovasculaire avec hypertension artérielle, thrombose, infarctus, arythmies ventriculaires avec torsades de pointe et augmentation de l'espace QT ;
- Toxicité endocrinienne avec dysthyroïdie ;
- Toxicité cérébrale avec céphalées, vertiges, dysphonie, encéphalopathie postérieure réversible ;
- Toxicité pulmonaire avec pneumopathie interstitielle ;
- Toxicité oculaire avec vision floue, opacité et dépôts cornéens, photopsie ???, glaucome.

s) Vemurafénib (Zelboraf®) (65,134)

Indications :

Le vemurafenib (Zelboraf®) est indiqué dans le traitement en monothérapie du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Posologies :

La posologie usuelle est de 1.920 mg par jour soit 4 comprimés de 240 mg le matin et 4 comprimés de 240 mg le soir.

Conseils d'administrations :

Les comprimés de vémurafénib (Zelboraf®) peuvent être pris pendants ou en dehors des repas en évitant la prise à jeun répétée. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni croqués ni dispersés.

Effets secondaires :

Comme il est noté précédemment, la famille des ITK possède de nombreux effets secondaires. Le vémurafénib (Zelboraf®), plus précisément est responsable le plus fréquemment de :

- Toxicité digestive avec nausées, vomissements et diarrhées ;
- Alopécie ;
- Fatigue ;
- Toxicité cutanée avec carcinome épidermoïde cutanée et potentiellement non cutanée, mélanome primitif, photosensibilité, prurit, sécheresse, folliculite, SMP ;
- Toxicité hépatique avec augmentation des enzymes, hyperbilirubinémie ;
- Toxicité oculaire avec uvéite, occlusion de la veine rétinienne ;
- Arthralgies, myalgies

2.2.2. Les inhibiteurs de mTOR

Inhibiteurs du mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) Ces molécules en interférant avec ce récepteur, inhibent la synthèse du cycle cellulaire et de l'angiogenèse.	Everolimus (Afinitor®) (65,115,149)
---	-------------------------------------

Tableau 12 : Tableau spécifique des inhibiteurs de mTOR disponibles par voie orale.

Mécanisme d'action (65,150–152):

Les inhibiteurs de mTOR, sont des inhibiteurs d'un récepteur spécifique. Cette protéine sérine/thréonine kinase permet la signalisation cellulaire et notamment celle de la prolifération de la voie de la PI3-kinase. Cet inhibiteur réduit le niveau d'hypoxie induit par la tumeur (HIF et VEGF). Cette voie comportant PI3 kinase, AKT et mTOR est retrouvée dans de nombreux cancers :

- Mélanome,
- Cancer du rein,
- Cancer de la prostate,
- Cancer gastrique, colique, pancréatique et hépatocarcinome,
- Cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du sein,
- Glioblastome,
- Cancer du poumon,
- Cancer de la thyroïde.

Les inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin) sont d'après l'acronyme dérivés de la rapamycine. Ils inhibent cette voie de signalisation par le blocage de la phosphorylation des protéines nécessaires à la phosphorylation des protéines indispensables à la prolifération cancéreuse et à l'angiogenèse.

Le seul représentant à ce jour, l'évérolimus agit au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, des cellules endothéliales et des fibroblastes.

Indications :

L'évérolimus (Afinitor®) est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé en deuxième intention après un traitement par une autre thérapie ciblée (et notamment les anti-VEGF). L'évérolimus (Afinitor®) est indiqué, en association avec de l'exemestane (Aromasine®), dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs HER/neu (ou HER2) positifs, chez des femmes ménopausées après échec par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien. L'évérolimus (Afinitor®) est aussi indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatiques non résécables bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie.

Posologies :

La posologie usuelle est de 10 mg par jour soit un comprimé de 10 mg. Quand l'éverolimus (Afinitor®) est mal toléré, la posologie peut être diminuée à 5 mg par jour.

Conseils d'administrations :

Les comprimés d'éverolimus (Afinitor®) peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. En une prise par jour, ils doivent être administrés quotidiennement à la même heure. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, mâchés ou dispersés.

Contre-indications :

L'éverolimus (Afinitor®) est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement ou en cas d'hypersensibilité liée au principe actif ou à l'un des excipients.

Effets secondaires :

Comme la plupart des anticancéreux, l'éverolimus (Afinitor®) possède une toxicité hématologique, notamment sur les globules blancs (leucopénie) et les globules rouges (anémie). Une toxicité digestive est aussi très fréquente avec nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, mucite, aphtes, dysgueusie et sécheresse. Une fatigue, des insomnies et des céphalées peuvent aussi apparaître lors de l'utilisation de ce médicament. L'éverolimus (Afinitor®) est aussi responsable de toxicité cutanée avec rash, sécheresse, prurit, dermatite acnéiforme, SMP (syndrome main-pied), onycholyse et complication des cicatrices des plaies. Sinon, on retrouve aussi une toxicité pulmonaire avec pneumopathie principale et une toxicité métabolique avec hyperglycémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie et hypophosphatémie.

Interactions médicamenteuses (124) :

Everolimus (Afinitor®) possèdent deux précautions d'emplois : la ciclosporine (Néoral®) et le vérapamil (Isoptine®). La ciclosporine (Néoral®) augmente la concentration sanguine de l'éverolimus (Afinitor®) par la néphrotoxicité. Le vérapamil (Isoptine®) augmente aussi les concentrations sanguines par diminution du métabolisme hépatique.

Ajouté à cela, il faut éviter l'association avec des inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4 (pamplemousse et médicaments que l'on retrouve dans le Tableau 10.

2.2.3. Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog par inhibition de la SMO

Inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog par inhibition de la SMO ?	Vismodegib (Erivedge®) (65,128,153–156)
--	---

Tableau 13 : Tableau spécifique des inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog.

Mécanisme d'action :

Cette thérapie ciblée est un inhibiteur spécifique de la voie Hedgehog. Elle se lie à une protéine : la SMO (Smoothed homolog precursor). Cette fixation entraîne une diminution de la formation de facteurs de transcription et notamment le Gli (Glioma Associated Oncogene) responsable de la prolifération et la différenciation cellulaire.

Indications (153,154) :

Le vismodegib (Erivedge®) est indiqué dans le traitement de l'adulte du carcinome baso-cellulaire que ce soit métastatique ou localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas adaptées.

Posologie :

La posologie usuelle est de 150 mg par jour soit une gélule.

Conseils d'administrations :

Les gélules de vismodégib (Erivedge®) peuvent être pris pendant ou en dehors des repas en une prise par jour. Ces gélules doivent être avalées entières.

Effets secondaires :

Comme la plupart des anticancéreux, le vismodégib (Erivedge®) possède une toxicité hématologique avec lymphopénie et anémie. Une toxicité digestive est aussi très fréquente avec des nausées, des vomissements, des diarrhées ou des constipations et des dysgueusies. Une alopecie, une fatigue, une perte de poids peuvent aussi apparaitre lors de l'utilisation de ce médicament. Lors de l'utilisation de cette thérapie, on observe des myalgies avec des douleurs musculaires et des spasmes. Une toxicité cutanée (prurit, sécheresse), une toxicité hépatique (augmentation des enzymes) et une stérilité sont ajoutées dans cette liste.

2.3. Hormonothérapie

L'hormonothérapie a un intérêt thérapeutique pour les cancers hormono-dépendants : cancer du sein, cancer de la prostate et aux cancers du col de l'utérus et des ovaires (57). Cette classe est spécifique de ces cancers par la présence des récepteurs hormonaux indispensables pour son efficacité dans les tissus tumoraux.

L'hormonothérapie a différents objectifs selon le cancer traité. Dans le cancer de la prostate, l'hormonothérapie ne constitue pas un traitement curatif de la pathologie cancéreuse mais plutôt un ralentissement de l'évolution afin de permettre une meilleure survie au patient (47,49). Dans le cancer du sein, cette thérapeutique a pour objectif d'éviter les rechutes de cancers hormono-dépendants, tout cela afin de diminuer la morbi-mortalité de cette pathologie.

Les molécules d'hormonothérapie sont répertoriées dans cette famille par leur sensibilité pour les cancers hormono-dépendants. Plusieurs sous familles d'hormonothérapie sont identifiées (65). Elles ne sont pas détaillées en raison de l'ancienneté de ces molécules et de la volonté d'insister plus particulièrement sur les nouvelles molécules. Sauf l'abiratérone (Zytiga®) et l'enzalutamide (Xtandi®), ces deux molécules vont être détaillées de par son arrivée sur le marché récemment (13/07/2012 et 05/02/2014).

HORMONOTHERAPIE Ces médicaments fonctionnent par blocage des stéroïdes et de leurs récepteurs afin de provoquer une privation des hormones dans les cancers hormono-dépendants.	
Antioestrogènes	Tamoxifène (Nolvadex®) Torémifène (Fareston®)
Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole (Arimidex®) Exemestane (Aromasine®) Létrozole (Fémara®)
Estrogènes	Diéthylstilbestrol (Distilbène®)
Progestatifs	Médroxyprogestérone (Farlutal®) Mégestrol (Megace®)
Analogues de la LH-RH	
Analogues de la Somatostatine	
Anti-androgènes	Abiratérone (Zytiga®) Bicalutamide (Casodex®, Ormandyl®) Cyprotérone (Androcur®) Flutamide (Arrêt de la commercialisation du principeps en 2013) Enzalutamide (Xtandi®) Nilutamide (Anandron®)
Antagonistes glucocorticoïdes	

Tableau 14 : Tableau spécifique des molécules d'hormonothérapie disponible en voie orale en officine (65)

Répertorié dans le tableau ci-dessus, plusieurs familles de molécules d'hormonothérapie existent (48). D'abord, les antioestrogènes doivent leur activité

par leur effet compétitif au niveau mammaire. En cela, ils se lient aux récepteurs aux oestrogènes et bloquent leur activation entraînant la dégradation des oestrogènes. L'estradiol ne peut plus se fixer au récepteur antagonisé. Cette étape en amont de la cascade d'évènements n'aboutit donc pas à la formation de gènes oestrogéniques et de protéines responsables d'un nouveau cancer (157). Aussi, les oestrogènes stimuleraient la formation de facteurs de croissance. Alors, les anti-oestrogènes inhiberaient la prolifération cellulaire par inhibition de la production de facteurs de croissance tels que TGFalpha, IGF1, FGF et TGFbêta (157). Ils sont donc indiqués dans le traitement adjuvant du cancer du sein métastaté chez des femmes avec une positivité aux récepteurs hormonaux, qu'elles soient ménopausées ou non (44). Le plus utilisé, le **tamoxifène** (Nolvadex®) est administré à la posologie de 20 mg par jour sur une durée de 5 ans. Le **torimifène** (Fareston®) est utilisé en deuxième intention car il présente deux contre-indications : l'hyperplasie de l'endomètre et l'insuffisance hépatique sévère.

La deuxième famille d'hormonothérapie, les inhibiteurs de l'aromatase, a la particularité d'inhiber de manière compétitive la transformation de l'androstérodione en estrone. On retrouve les aromatasés au niveau des surrénales, du tissu tumoral (au niveau mammaire, des ovaires, des muscles et du foie) et du tissu adipeux, avec pour conséquence la diminution de la synthèse des oestrogènes, d'où l'action antioestrogénique. Les indications englobent le traitement adjuvant du cancer du sein (98). Mais ces molécules (**létrozole**, **anastrozole** et **exemestane**) présentent une meilleure tolérance que celles de la famille précédente et notamment une meilleure tolérance par rapport au tamoxifène. Les effets indésirables généraux de cette famille sont : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, dyspareunies, ostéoporose, arthralgie (44)...

Les estrogènes sont représentés par une seule molécule disponible en ville le **diéthylstilbestrol** (Distilbène®) dont l'efficacité est utilisée dans le traitement du cancer de la prostate. Le diéthylstilbestrol est un œstrogène de synthèse. Les effets indésirables de cette molécule regroupent les nausées et vomissements, les accidents thromboemboliques artériels ou veineux, l'hypertension artérielle, le diabète, une prise de poids, des céphalées, des migraines, des troubles de la vision, une lithiase biliaire et des dépressions (98).

Quatrième famille : les progestatifs avec la **médroxyprogestérone** (Farlutal®) et le **mégéstrol** (Megace®) sont indiqués dans le traitement du cancer du sein (et de l'endomètre pour le Farlutal®). Ils doivent leur efficacité par leur action au niveau de l'axe hypophyso-ovarien. Ils abaissent alors le taux d'œstradiol, d'androgènes et de cortisol. Les effets indésirables de ces deux médicaments sont principalement des accidents thromboemboliques veineux, une prise de poids, une hyperglycémie et une hypertension artérielle.

La famille des analogues de la LH-RH, celle des analogues de la somatostatine et celle des antagonistes des glucocorticoïdes n'ont pas de représentant disponible par voie orale. Ils ne seront donc pas plus détaillés.

Dernière famille d'hormonothérapie disponible en officine, les anti-androgènes sont représentés par la **cyprotérone** (Androcur®), la **nilutamide** (Anandron®), la **bicalutamide** (Casodex®), l'**abiratérone** (Zytiga®), l'**enzalutamide** (Xtandi®) et la **flutamide**(158). Ces molécules sont indiquées dans le traitement palliatif du cancer de la prostate. Leur mécanisme d'action s'explique par la compétition avec l'androgène endogène retrouvé au niveau des testicules, des surrénales et de la prostate. Ces molécules antiandrogéniques se fixent de manière compétitive avec leur récepteur, en amont de la formation de la testostérone. Il en découle une quantité moindre de la testostérone (65).

Voici un schéma récapitulatif des différentes localisations des effets de ces molécules d'hormonothérapie :

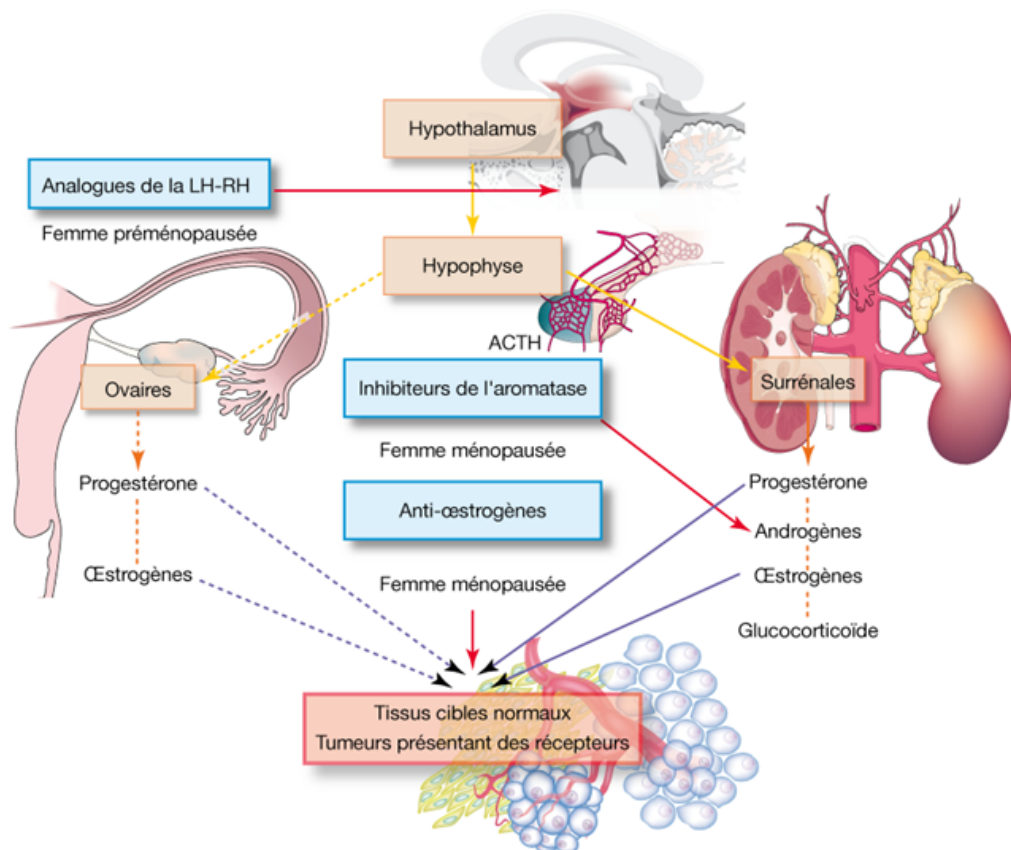


Figure 15 : Récapitulatif des localisations des actions des molécules d'hormonothérapie (9).

Effets secondaires (46,47) :

Les principaux effets secondaires de ces molécules sont des troubles digestifs avec nausées et vomissements.

D'autres effets secondaires sont retrouvés dans la plupart des familles d'hormonothérapie comme les bouffées de chaleur. Le tamoxifène et le torémifène de par l'action anti-oestrogénique, sont responsables de bouffées vasomotrices, des sueurs nocturnes, des accidents thromboemboliques et parfois des leucorrhées (44). Ces bouffées de chaleur peuvent être prévenues en privilégiant les endroits frais et ombragés. Il est conseillé aux patients de bien s'hydrater et de se vêtir de vêtements légers. Ces molécules peuvent aussi être la cause de céphalées et d'état dépressif (46).

Contre-indications (46,47) :

La plupart des molécules d'hormonothérapie sont contre-indiqués en cas de grossesse ou d'allaitement (sauf pour le Faslodex®)

Les inhibiteurs de l'aromatase (fulvestrant, létrozole et exemestane) sont contre-indiqués chez les femmes non ménopausées. L'abiratéron est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Médoroxyprogesterone et mégestrol (progestatifs) connaissant les mêmes précautions que les pilules progestatives soit la contre-indication en cas d'antécédent thromboembolique, d'hypertension artérielle sévère non contrôlée, d'insuffisance hépatique sévère.

Acétate de cyprotérone est contre-indiqué en cas d'affection hépatique grave, de tumeur hépatique, de tuberculose, d'affection thromboembolique, de dépression chronique sévère ou d'anémie à hématies falciformes.

Le diéthylstilbestrol est contre-indiqué en cas d'accident thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), hypertension artérielle, pathologie oculaire d'origine vasculaire, diabète compliqué de micro ou de macro angiopathie, d'affection hépatique sévère ou récente.

L'estramustine est contre-indiquée en cas d'affection hépatique grave, d'affection cardiovasculaire grave et de maladie thromboembolique.

Maintenant, nous allons détaillée les deux dernières molécules d'hormonothérapie sorties sur le marché des médicaments anticancéreux :

Abiratérone (Zytiga®) (57)

Mécanisme d'action :

Comme nous l'avons dit plus tôt, l'abiratérone (Zytiga®) est un anti-androgène. Son mécanisme d'action s'explique par la compétition avec l'androgène endogène retrouvé au niveau des testicules, des surrénales et de la prostate. Cette molécule antiandrogénique se fixe de manière compétitive avec son récepteur, en amont de la formation de la testostérone. Il en découle une quantité moindre de la testostérone (65).

Indications :

L'abiratérone (Zytiga®) est indiqué en seconde intention, dans le traitement du cancer métastatique de la prostate. Il est indiqué quand le cancer est résistant à la castration par suppression androgénique et lorsque que la chimiothérapie n'est pas indiquée. Il est indiqué aussi en cas de résistance à une chimiothérapie à base de docetaxel (Taxotère®).

Dans ces indications, l'abiratérone (Zytiga®) est associée systématiquement à la prednisone (Cortancyl®) ou la prednisolone (Solupred®).

Posologies :

La posologie usuelle est de 1000 mg par jour soit 4 comprimés de 250 mg.

Conseils d'administrations :

Les comprimés d'abiratérone (Zytiga®) doivent être pris au moins 2 heures avant et une heure après la prise de nourriture. Les comprimés doivent être avalés, ne pas être broyés ni coupés.

Effets secondaires :

L'abiratérone est responsable d'effets secondaires. Voici les plus fréquents :

- Risque infectieux et notamment déclaration d'infection urinaire ;
- Hypokaliémie, hypertriglycémie ;
- Toxicité cardiovasculaire avec insuffisance cardiaque, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie ou hypertension artérielle ;
- Toxicité gastro-intestinales avec diarrhée ou dyspepsie ;
- Augmentation des enzymes hépatiques ;
- Toxicité cutanée avec rash.

Enzalutamide (Xtandi®) (57)

Mécanisme d'action :

Comme nous l'avons dit plus tôt, l'enzalutamide (Xtandi®) est un anti-androgène. Son mécanisme d'action s'explique par la compétition avec l'androgène endogène retrouvé au niveau des testicules, des surrénales et de la prostate. Cette molécule antiandrogénique se fixe de manière compétitive avec son récepteur, en amont de la formation de la testostérone. Il en découle une quantité moindre de la testostérone (65).

Indications :

L'enzalutamide (Xtandi®) est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate. Il est indiqué quand le cancer est résistant à la castration par suppression androgénique et lorsque que la chimiothérapie n'est pas indiquée. Il est indiqué aussi en cas de résistance à une chimiothérapie à base de docetaxel (Taxotère®).

Posologies :

La posologie usuelle est de 160 mg par jour soit 4 capsules de 40 mg.

Conseils d'administrations :

Les capsules d'enzalutamide (Xtandi®) peuvent être prises avec ou sans nourriture.

Effets secondaires :

L'enzalutamide est responsable d'effets secondaires. Voici les plus fréquents :

- Asthénie, fatigue ;
- Anxiété ;
- Céphalées ;
- Toxicité vasculaire avec bouffées de chaleur et hypertension ;
- Toxicité cutanée et sous-cutanée avec sécheresse et prurit ;
- Toxicité musculosquelettique à type de fractures principalement et risque de chute.

Partie 3 : Les effets secondaires de la chimiothérapie et leur prise en charge

1. Les différents effets secondaires de la chimiothérapie

La plupart des effets secondaires de thérapies du cancer (toutes confondues que ce soit les chimiothérapies par voie orale ou intraveineuse, la radiothérapie ou la chirurgie) est lié à l'action sur les cellules ou les tissus qui ne se limitent pas à ceux cancéreux (4). Le traitement de chimiothérapie cible autant les cellules cancéreuses que les cellules saines et notamment celles ayant un fort renouvellement cellulaire comme les cellules digestives, les racines des cheveux et des poils, la reproduction et la moelle osseuse. Ceci explique alors la grande fréquence d'apparition des nausées, des vomissements et autres symptômes digestifs et alopécie pour les molécules anticancéreuses, sans oublier les anémies et les thrombopénies (4).

Après, selon le mécanisme d'action et la localisation d'action, la molécule aura tels ou tels effets secondaires. Les effets secondaires seront d'abord expliqués avec leur mécanisme d'action. Ensuite, des moyens de prévention et de traitements seront présentés. En fonction de leur toxicité, ces effets secondaires sont référencés en grades. Cet algorithme permet selon le grade d'anticiper les toxicités et donc d'administrer les soins de support en systématique.

Ces effets secondaires sont regroupés dans des tableaux avec la ou les façon(s) dont on peut gérer leurs apparitions ou préventions (159). Et en Annexe 5, est ajouté le « Tableau récapitulatif des molécules par voie orale et leurs effets secondaires » et qui a été réalisé dans le cadre du stage hospitalo-universitaire et a depuis été mis à jour.

1.1. Toxicité digestive

1.1.1. Nausées et vomissements

Les plus fréquents sont **les nausées et les vomissements** (4,121,160). Les mécanismes physiopathologiques des vomissements chimio-induits se distinguent selon la chronologie des apparitions : aiguës (dans les 24 heures) ou retardées (entre 24 et 120 heures) (161). Quand les nausées et les vomissements sont anticipés, ils dépendent de l'activation de structures nerveuses cortico-limbiques. C'est-à-dire que les patients suite à une mémorisation visuelle, sonore, olfactive ou gustative se rappellent une précédente cure où ils ont ressenti ces nausées et/ou ces vomissements (162). Lorsque ces symptômes font suite à la chimiothérapie, il a été démontré l'implication des voies nerveuses et notamment « le centre du vomissement » (CTZ) (161) que l'on retrouve au niveau de l'area postrema (163). L'action émétique de la sérotonine a aussi été mise en cause comme neurotransmetteurs des vomissements chimio-induits. Ces études ont donc démontré la potentielle métabolisation sérotoninergique de certains antinéoplasiques

(comme notamment le cyclophosphamide) par destruction des cellules intestinales : les chromaffines (161).

Voici les principales chimiothérapies inductrices de nausées et vomissements chimio-induits. Elles sont classées en fonction de leur potentiel émétisant :

A risque émétisant minimal (inférieur à 10 %)	Faiblement émétisant (10 à 30 %)	Modérément émétisant (30 à 90 %)	Fortement émétisant (supérieur à 90 %)
Busulfan (Myleran®), Fludarabine (Fludara®), Vinorelbine (Navelbine®)	Etoposide (Celltop®), Topotecan (Hycamtin®), Procarbazine (Natulan®)	Cyclophosphamide à faible dose (inférieure à 1,5 g/m ²) (Endoxan®) Cisplatine à dose inférieure à 50 mg/m ² Topotécan	Cyclophosphamide à forte dose (supérieure à 1,5 g/m ²) (Endoxan®) Cisplatine à dose supérieure à 50 mg/m ²

Tableau 15 : Molécules des moins au plus émétisantes (36,161,164).

Aujourd'hui, les antiémétiques sont inclus dans les protocoles de soins et limitent la gêne potentielle. On les retrouve dans la partie concernée « 2.1. Les antiémétiques ».

Il faut aussi prendre en compte que tous les patients ne sont pas sensibles de la même manière aux anticancéreux et que selon les catégories de patients, les effets sont avérés ou non. Il a été observé (et non démontré) des différences de symptomatologie selon l'âge, le sexe, l'absence de consommation d'alcool, les antécédents de nausées et vomissements chimio-induits, l'anxiété et la mauvaise hygiène de vie (163).

Les patients sous chimiothérapie par voie intraveineuse ont potentiellement une demande de conseils à l'officine, déclarant notamment des nausées et vomissements le soir ou le lendemain de la perfusion. Cette gêne ne dure pas plus de 72 heures le plus souvent (4).

Pour tous les patients sous chimiothérapie quelle soit par voie orale ou intraveineuse, des règles hygiéno-diététiques peuvent suffire pour limiter cette gêne et donc les complications possibles (incapacité à s'alimenter ou à boire, troubles nutritionnels, déshydratation) (165) :

- Manger en petite quantité et fractionner en 5 ou 6 repas par jour (96,166) ;
- Se rincer la bouche avec de l'eau froide et attendre une à deux heures avant de manger ;
- Essayer de manger lentement pour favoriser l'étape de mastication dans la fonction digestive ;
- Boire préférentiellement des boissons gazeuses fraîches et/ou à base de cola qui ont montré une diminution des nausées ;

- Sucer des bonbons à la menthe pour limiter le mauvais goût constant dans la bouche ;
- Préférer les aliments froids ou tièdes (moins odorants) (161) ;
- Préférer les aliments faciles à digérer en évitant les aliments gras, fris et épicés ;
- Préférer la viande blanche, les œufs et les produits laitiers ;
- Arrêter de fumer et la consommation d'alcool car ce sont des facteurs favorisant la stimulation du sphincter inférieur de l'œsophage à l'origine des reflux gastro-oesophagien (167).

Si les nausées et vomissements durent plus de 72 heures, le patient doit prévenir son médecin.

En effet, des conséquences néfastes aux nausées et vomissements existent : des fausses-routes avec un risque de pneumopathie de déglutition, des brûlures œsophagiennes et donc un retentissement sur l'alimentation et le métabolisme (déshydratation, carence nutritionnelle). On peut ajouter le retentissement sur l'état psychologique.

Il faut penser que l'origine de ces troubles peut être due à l'anxiété ou à un antécédent de mal des transports. Auquel cas des traitements préventifs peuvent limiter aussi ces troubles (4) (nausées anticipées). La prise en charge peut alors se faire par des **benzodiazépines** (lorazépam, diazépam) ou l'**olanzapine** (165) qui présentent des propriétés anxiolytiques et amnésiantes (161,162). Dans certains services, des activités de relaxation ou d'hypnose (168,169) sont parfois proposées avant et pendant la perfusion.

D'ailleurs, des référentiels dans le domaine de l'acupuncture ont été élaborés par l'AFSOS (Association francophone pour les soins oncologiques de support) (170). On y retrouve toutes les informations nécessaires dans ce domaine comme la définition : « discipline thérapeutique issue de la tradition médicale chinoise [...] ». Cette stimulation est effectuée :

- Principalement par l'implantation et la manipulation d'aiguilles et/ou une stimulation thermique ;
- Elle peut aussi être électrique, laser ou mécanique » (170).

L'acupuncture en oncologie possède des indications dans la prise en charge des nausées et des vomissements chimio-induits en association avec les traitements de première intention (164). Mais aussi, on retrouve la place de l'acupuncture dans la prise en charge de l'anxiété et la dépression, les bouffées de chaleur, la douleur (notamment les neuropathies périphériques chimio-induits) et la fatigue.

Pour compléter l'idée de relaxation, on peut conseiller au patient de se distraire lors de la perfusion en regardant la télévision, en écoutant la radio ou de la musique, en

jouant à des jeux, en lisant, en discutant, en s'occupant de quelques manières qu'il soit (4,6).

Des référentiels sur la prise en charge des nausées et vomissements sont disponibles. On retrouve les documents sur les sites internet des Réseaux de cancérologie comme par exemple celui de Rhones-Alpes avec le « Référentiel de Prise en charge des nausées et des vomissements » (164). Sur le site de l'Inca, il est disponible de nombreux documents sur la prise en charge du patient en fonction de la molécule : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications>. Sur le site du magazine Le Moniteur des Pharmacies, est regroupé toutes les publications et notamment une spécifique aux nausées et vomissements chimio-induits (161).

1.1.2. Diarrhées

Des diarrhées et des constipations apparaissent aussi dans les toxicités au niveau digestif de certains médicaments anticancéreux. La première, la **diarrhée**, par l'action des molécules anticancéreuses (121) sur les cellules est due à une irritation de la muqueuse intestinale et donc à la diminution des capacités d'absorption au niveau de l'intestin (96,171). Les fluides sont alors moins absorbés (eau et électrolytes). Il y aurait aussi une modification de la synthèse des prostaglandines avec une altération de la flore locale (deux composantes indispensables à la digestion et à l'absorption des liquides). Cette addition de mécanismes serait à l'origine des selles liquides (166). La perte d'eau liée à la diarrhée prolongée entraîne le risque de déshydratation et d'apparition d'insuffisance rénale (172). Quand elle est associée à de la fièvre et des vomissements, le médecin doit être contacté rapidement pour écarter l'origine infectieuse notamment (166).

Parfois, des règles hygiéno-diététiques peuvent suffire pour limiter cette diarrhée (4,173) :

- Boire au moins 2 litres d'eau par jour ;
- Préférer des aliments pauvres en fibres (riz, pâtes, pomme de terre à la vapeur, banane, coing, biscotte et carotte) ;
- Limiter le café, l'alimentation épicée et riche en graisses (166), les boissons gazeuses, le lait, les fruits et les légumes, les céréales et le pain complet (172).

Sinon, des médicaments existent pour limiter cette diarrhée. Le plus utilisé pour cela est un ralentisseur du transit (le loperamide). Parfois, un antisécrétoire (le racecadotril) peut être envisagé. Le **lopéramide** (Imodium®, Arestal®) est donc à initier dès les symptômes à la posologie de 4 mg (soit deux gélules ou deux comprimés selon les spécialités) pour la première prise. Puis on renouvelle la prise de 2 mg (une gélule ou un comprimé) après chaque selle liquide sans toutefois dépasser 8 gélules par jour (57,166). La posologie du **racecadotril** (Tiorfan®) est de 3 à 4 gélules par jour (57). C'est un inhibiteur des enképhalinases avec un effet sur l'inflammation. Le **diosmectite** (Smecta®) peut être aussi utilisé dans la prise en charge de la diarrhée. Cependant, la posologie de 4 sachets par jour entraîne un risque trop important d'interaction avec les anticancéreux.

Quand ces molécules sont insuffisantes dans cette prise en charge, la **colestyramine** (qui est un chélateur des sels biliaires, non indiquée dans la diarrhée) peut être prise à raison de 4 g 30 minutes avant la prise des anticancéreux (afin de limiter cet effet indésirable). On peut renouveler la prise toutes les 6 heures si besoin (57). En effet, la colestyramine (Questran®) est indiqué dans l'hypercholestérolémie essentielle et dans les prurits des cholestases intra et extra hépatiques incomplètes. Son action anti diarrhéique, hors autorisation de la mise sur la marché est basée sur sa forme chimique jouant le rôle d'une résine basique échangeur d'ions (57,166).

A ces molécules anti diarrhéiques, on peut associer un traitement antispasmodique en cas de douleurs abdominales concomitantes (57) :

- Le phloroglucinol (Spasfon®) à la posologie de 6 comprimés enrobés par jour ou deux lyophilisats oraux de 80 mg à renouveler 2 heures après si besoin ;
- La mébévérine (Duspatalin®) à la posologie d'une gélule de 200 mg 2 à 3 fois par jour ;
- Le pinavérium (Dicetel®) à la posologie d'un comprimé de 100 mg matin et soir ;
- La trimébutine (Débridat®) à la posologie d'un comprimé de 100 mg trois fois par jour pouvant allant jusqu'à 600 mg par jour.

Cependant, il est à proscrire l'utilisation d'Ultra-levure® composé de souches de *Saccharomyces boulardii*. En effet, chez des patients porteurs de cathéters veineux centraux, il est déconseillé d'apporter des organismes vivants tels que ces *Saccharomyces*. Car cela pourrait avoir pour conséquence des risques d'infections fongiques systémiques (174).

Toutefois, quand cette diarrhée est associée à la fièvre ou des étourdissements, une visite médicale s'impose (173).

1.1.3. Constipation

La **constipation**, n'est pas forcément liée à la chimiothérapie orale mais liée aux médicaments antiémétiques ou antidouleurs (codéine, morphine) et à la diminution de l'activité physique (4).

Une constipation non prise en charge peut se compliquer en fissures anales, en fécalomes voire en obstruction intestinale (172).

Des règles hygiéno-diététiques peuvent suffire pour limiter cette constipation (4,172) :

- Boire au moins 2 litres d'eau par jour ;
- Préférer les aliments riches en fibres (fruits et légumes frais, compotes de pruneaux) ;
- Préférer le pain complet et les céréales ;
- Faire de l'exercice régulier.

Quand ces règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas, des médicaments et notamment des laxatifs existent avec l'avis du médecin.

Il existe cinq classes pharmacologiques de laxatifs. La première classe, utilisée en première intention grâce à moins de risque iatrogène, est les laxatifs de lest (175) (type Spagulax®, Transilane®, Karayal®...) qui sont à prendre au début de chaque repas (57).

Si cela est insuffisant, le traitement de seconde intention est l'utilisation de laxatif osmotique (type Colopeg®, Duphalac®, Importal®...) qui sont à prendre en une prise unique par jour, préférentiellement le matin (57).

Quand la constipation apparaît avec des symptômes de difficultés de défécation accompagnés de douleurs, on préférera les laxatifs lubrifiants (type Lansoyl®, Lubentyl®, Transulose®...) qui sont à prendre le matin à jeun, préférentiellement (57).

Quand ces trois classes pharmacologiques sont insuffisantes dans la prise en charge de cet effet indésirable, on peut utiliser les laxatifs stimulants ou par voie rectale. Les laxatifs stimulants (Dulcolax®) sont à utiliser avec précaution en raison de leur effet au niveau du potassium. Ils sont donc à conseiller en dernier recours quand la constipation est supérieure à cinq jours.

1.1.4. Mucites et autres pathologies de la cavité buccale

Des **mucites** (inflammation des muqueuses et notamment de la cavité buccale ; quand elle affecte le tube digestif, cette inflammation est appelée la stomatite (176)) se manifestent par des rougeurs, des brûlures et des saignements (36,177). Des **aphtes** et une **sécheresse de la bouche** sont parfois observés après 7 à 14 jours de chimiothérapie et sur plusieurs semaines. Comme pour les autres toxicités digestives, des règles hygiéno-diététiques peuvent limiter ce désagrément (96,173) :

- Limiter la consommation d'aliments, riche en histamine (178) comme le gruyère, les ananas et les noix ;
- Limiter les aliments épicés et acides comme le jus de citron, la vinaigrette ou la moutarde ;
- Réaliser des bains de bouche après les repas prescrits par le médecin. Ces bains de bouche seront détaillés dans la partie « 2.2 Les bains de bouches. » Eviter les bains de bouche du commerce contenant de l'alcool qui potentialise la sécheresse de la muqueuse buccale allant jusqu'à la sensation de brûlure ;
- Préférer l'utilisation d'une brosse à dent souple et de brossettes interdentaires (éviter les cure-dents et les brosses à dents électriques) ;
- Arrêter le tabac et l'alcool car ils aggravent l'inflammation par atteinte sur les tissus parodontaux (179) ;
- Sucrer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau et des sorbets, des bonbons à la menthe ;
- Boire au moins 2 litres d'eau.

En cas de nécessité de soins dentaires, le patient doit en parler à son médecin.

A cause de la toxicité hématologique de la chimiothérapie (se référer à la partie concernée « 1.3. Toxicité hématologique »), les patients sont plus sensibles aux infections (36). Au niveau de la cavité buccale, des mycoses s'installent et également des ulcérations de la langue et de la gorge nécessitant des bains de bouche adéquats (se référer à la partie concernée « 2.2 Les bains de bouche »). Dans la même logique, les soins dentaires sont à anticiper et à réaliser en amont de la prise en charge anticancéreuse (173). Durant le traitement par chimiothérapie, une hygiène dentaire est systématique :

- Brossage des dents le matin et le soir ;
- Utilisation des brosses interdentaires pour bien nettoyer les espaces interdentaires ;
- Réalisation du bain de bouche prescrit ;
- Nettoyage de l'appareil dentaire, le matin et le soir, puis l'enlever, s'il y en a un, la nuit ;
- Surveillance régulière de la bouche.

En cas de sécheresse buccale (hyposialie), des substituts salivaires sont disponibles (174) : Triesters de glycérol oxydés (Aequasyl®) ou Anétholtrithione (Sulfarlem®). Le premier est un spray buccal. Il est à utiliser selon les besoins 3 à 4 fois par jour. Le second est une voie orale, à prendre 1 à 2 comprimés 3 fois par jour.

Les conséquences d'une mucite peuvent être graves : mauvaise alimentation puis anorexie chez un patient très faible et à risque infectieux. La seule solution dans ces cas est l'alimentation parentérale.

EFFETS INDESIRABLES	MOLECULES (65,88,89)	COMMENT LES GERER ? (4)		
		EVITER	RECOMMANDATIONS	ADMINISTRER
Nausées, vomissements	Erlotinib, Everolimus, Géfitinib, Imatinib, Lapatinib, Pazopanib, Sorafénib, Sunitinib.	Aliments fris, gras ou épicés	Manger lentement. Petits repas légers avec peu de boissons. Boisson à température ambiante entre les repas.	Antiémétiques
Diarrhées	Capécitabine, Erlotinib, Géfitinib, Hydroxycarbamide, Imatinib, Lapatinib, Méthotrexate, Sorafénib, Sunitinib, Topotecan, Vinorelbine.	Café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus.	Eau, thé, tisane, bouillons (deux litres par jour).	Anti-diarrhéiques classiques : lopéramide.
Constipation	Topotecan, Vinorelbine.	Féculents, carottes, coings, bananes	Aliments riches en fibres (compote, fruits, légumes frais) Hydratation	Laxatifs.
Mucites	Capécitabine, Busulfan, Erlotinib, Etoposide, Everolimus, Hydroxycarbamide, Topotecan, Sorafénib, Sunitinib.	Aliments acides	Brosses à dents souple Alimentation liquide, froide	Bains de bouche (sous prescription, à conserver 7 jours au réfrigérateur)

Tableau 16 : Toxicité digestive.

1.2. Toxicité cutanée

1.2.1. Alopécie

La toxicité cutanée se reflète le souvent par la chute de cheveux et des poils (4,180).

Les molécules anticancéreuses agissent sur le cycle cellulaire et donc de préférence sur les cellules qui se multiplient rapidement ce qui est le cas pour celles des cheveux et des poils. Dès lors, l'arrêt de la multiplication cellulaire au niveau du bulbe pileux a pour conséquence la mort de ce bulbe et la chute du cheveu ou du poil (180).

Les principales conséquences de cette alopécie est l'atteinte psychologique et de l'image corporelle (181,182). En effet, l'alopécie est souvent vécue comme un traumatisme. Elle débute généralement 15 à 21 jours après l'initiation de la chimiothérapie.

Les conseils à communiquer aux patients pour limiter cette chute de cheveux sont (4) :

- Eviter de se brosser les cheveux le jour de la cure de la chimiothérapie, quand elle est intra-veineuse ;
- Laver les cheveux à l'eau tiède avec un shampoing qui doit être doux et le séchage doit se faire au naturel ou à basse température ;
- Utiliser une brosse douce (180) ;
- Eviter les teintures, les brushings et les permanentes (qui ont tendance à fragiliser les cheveux), l'utilisation du séchoir à cheveux ou du fer chaud (180).

Parfois, il est aussi possible de prévenir cette chute par l'utilisation d'un casque réfrigérant, lors des cures par chimiothérapie intraveineuse (180).

Ce risque d'alopécie est souvent pris en charge par l'équipe d'oncologie. Il est indiqué de se raser ou couper les cheveux avant qu'ils ne tombent afin de limiter le traumatisme de perdre des cheveux par poignées et ainsi anticiper moralement la chute (4). Des esthéticiennes participent aux soins avec des conseils sur le maquillage pour dessiner les sourcils ou pour choisir la perruque. Il est préférable pour la patiente de choisir sa perruque avant de perdre ses cheveux. Cela pour deux raisons : choisir une perruque similaire à la coiffure de la patiente et mettre la perruque dès que le besoin se fait sentir (dès les premières pertes de cheveux).

Des conseils sur l'entretien des différents types de perruque sont disponibles dans un document réalisé par l'INCA (Traitement du cancer et chute de cheveux (180)).

Pour prendre en charge la perte des poils et donc des cils et sourcils associée à la fatigue, des esthéticiennes sont spécialisées dans le domaine du cancer. On les appelle des socio-esthéticiennes (183). Avec des techniques de maquillages, les patientes peuvent apprendre à maquiller leurs cernes et les fragilités cutanées dues

à la maladie et aux traitements. Ces techniques sont aussi détaillées dans ce même document (180). Ces esthéticiennes aident les patientes à retrouver une image positive pour pouvoir assumer les conséquences de la maladie (183).

D'ailleurs, l'Assurance Maladie applique un taux de remboursement quand une certification médicale est délivrée pour la perruque (forfait de 125 euros) (36,180). Et parfois, les mutuelles prennent en charge le remboursement du complément (4). Les esthéticiennes conseillent aux patientes de porter la perruque dès le début du traitement.

Une autre conséquence se rapporte aux cils qui ont un rôle de protection pour les yeux contre la poussière (4). On conseille au patient de porter des lunettes. Des lavages oculaires ou des collyres sont parfois prescrits : Dacryosérum®, Sophtal® ou Sensivision® (en OTC) (57).

Cet effet indésirable est réversible environ 6 à 8 semaines après la fin du traitement. La sensation revient parfois différemment d'avant mais avec un retour progressif à l'aspect initial des cheveux (6,183).

1.2.2. Toxicité sur les ongles

La toxicité sur les ongles s'explique par le même mécanisme que pour l'alopécie.

Pour limiter l'atteinte sur les ongles, il est important de conseiller l'utilisation de gants que ce soit pour le ménage, le bricolage ou toutes autres activités manuelles (180).

Des vernis existent pour protéger les ongles. Ces vernis sont à base de silicium, ils renforcent les ongles (gamme Silicium de La Roche Posey®). Ils sont à appliquer en deux couches successives (96). Ensuite, un vernis foncé peut être ajouté pour protéger du soleil (174). Concernant le dissolvant, il est préférable de le choisir sans acétone et de l'utiliser maximum une fois par semaine.

Une autre atteinte est aussi observée sous chimiothérapie mais au niveau sous unguéale. Il peut apparaître des sillons transversaux (aussi appelés les lignes de Beau). Selon les molécules, cette toxicité peut se manifester par un décollement de l'ongle. On retrouve cet effet secondaire sous anthracycline, cyclophosphamide et capécitabine principalement (91).

Les ITK tels que le sorafénib et le sunitib sont responsables d'hématomes sous unguéaux. D'autres ITK tels que les inhibiteurs de l'EGFR, causent des inflammations au niveau des replis des ongles qui sont douloureuses et particulièrement handicapantes pour le patient.

Pour prévenir ces effets secondaires, le vernis au silicium reste le premier réflexe. Il est aussi conseillé de couper les ongles courts et au carré (91).

1.2.3. Photosensibilisation, éruptions cutanées

Un autre effet secondaire fréquent au niveau de la peau est la photosensibilité. Il apparaît entre une et quatre semaines après le début du traitement par chimiothérapie et est dose dépendante (184).

Evidemment, les premiers conseils sont d'éviter l'exposition au soleil sinon d'appliquer une crème protectrice avec un écran solaire à fort indice (SPF50+). Il faut privilégier l'utilisation de crèmes solaires hypoallergéniques sans parfum (avec moins de risque d'irritation ou de réaction), résistant à l'eau et à la sueur. Le produit disponible en officine, formulé et indiqué dans la protection solaire chez les patients à risque élevé de carcinomes cutanés non mélanocytaires, est l'Actinica® lotion de chez Spirig Pharma. C'est un dispositif médical, et donc est soumis au marquage CE. Cette crème doit être appliquée avant chaque sortie et toutes les deux heures sur toutes les zones découvertes (même le cou et les mains) (185).

Un second effet secondaire cutané fréquent est l'éruption acnéiforme (caractéristique des inhibiteurs du récepteur à l'EGF) (173). Les éruptions sont associées à un prurit et à des érythèmes potentiellement gênants pour le patient (186). En curatif, cette apparition est souvent prise en charge par des tétracyclines orales (doxycycline 100 mg deux fois par jour), des antibiotiques locaux (Dalacine ® clindamycine) et des dermocorticoïdes (molécules potentiellement photo sensibilisantes) (187).

Des conseils d'hygiène et dermocosmétiques sont à dispenser aux patients afin de limiter l'apparition et d'en diminuer les lésions cicatricielles (187) :

- Protéger la peau du soleil ;
- Préférer des pains dermatologiques sans savon (moins desséchant que le savon) type Atoderm®, Lipikar® ;
- Eviter l'utilisation de gant de toilette ou tout autre accessoire sous la douche, préférer l'usage des mains pour étaler le savon ;
- Eviter l'emploi d'une eau trop chaude (max 34°C) ;
- Sécher en tapotant la peau et évitant de frotter avec la serviette éponge ;
- Eviter les gommages réguliers : le tissu cutané est déjà abimé par la chimiothérapie et une abrasion par le gommage accentue les lésions cutanées ;
- Appliquer une crème hydratante une à deux fois par jour sur tout le corps (173). Pour le visage, utiliser un produit adapté et l'étaler délicatement (type des crèmes dermatologiques : Avène® ou La Roche Posey® suivant l'état de sensibilité de la peau pouvant être associée à leurs eaux thermales respectivement qui ont des propriétés apaisantes (188,189)). Faire de même pour le contour des yeux, utiliser un produit adapté (type Soin apaisant contour des yeux Avène® ou Tolériane ultra contour yeux La Roche Posey® (188,190)) en l'appliquant en tapotant tout autour des paupières. Pour les lèvres, il faut appliquer un stick à lèvres, plutôt à base de « cold cream » deux

à trois fois par jour (type Cold cream stick lèvres Avène® ou Cicaplast lèvres La roche posey®). Pour parfaire l'hydratation, il est possible de réaliser un masque hydratant et apaisant une à trois fois par semaine (187) ;

- Ne pas manipuler les boutons ;
- Appliquer une crème cicatrisante et antibactérienne une à deux fois par jour quand les lésions sont inflammatoires (type Cicalfate crème Avène®, Epithéliale AH A-Derma (191), Cicaplast® La roche posey). Quand cela est insuffisant, un dermocorticoïde sera prescrit en seconde intention à utiliser sur une courte durée (valerate ou dipropionate de bétaméthasone (Diprosone®).

1.2.4. Syndrome main-pied

Le syndrome main-pied est différent s'il est induit par les thérapies ciblées (localisé, hyperkératosique) ou par certaines chimiothérapies conventionnelles (diffus et érythémateux). Cet effet secondaire est gênant pour le patient par la sensibilité, la douleur endurée et la chronicité (173). En cas de traitement par un ITK, cet effet secondaire apparaît une semaine après le début de la prise médicamenteuse. Parfois, ce délai est plus long (192). Les symptômes du syndrome main-pied débutent par un dessèchement de la paume des mains et des pieds. Ensuite, le patient ressent des picotements (des dysesthésies) avec apparition de rougeurs et de cloques au niveau des zones de pression et de frottements et au niveau des régions palmaires et plantaires (146). Il s'ensuit une hyperkératose (145) plus ou moins épaisse à ces mêmes zones de frottement, puis l'apparition de bulles et des fissures douloureuses. Les cellules de la couche cutanée au niveau des bulles meurent et aboutit à des desquamations donnant un aspect craquelé (192). Il est difficile de calmer ce symptôme. Parfois, l'arrêt de la thérapeutique anticancéreuse est discutée (187) : la douleur est parfois intense.

Quelques conseils de prévention sont tout de même existants (173,187) :

- Eviter les traumatismes à type de coups, de frottements répétés au niveau des mains et des pieds ;
- Eviter de marcher longuement ou du moins porter des chaussures adaptées et confortables, sans frottement, absorbant la sueur ;
- Préférer des chaussettes en coton ;
- Eviter les bains trop chauds (risque de brûlures de la peau lésée par les anticancéreux) ;
- Porter des gants pour cuisiner, pour bricoler, pour jardiner... ;
- Hydrater la peau bi quotidiennement avec une crème émolliente (type Dexeryl®) ;
- Eviter l'exposition solaire ou se protéger avec une protection solaire à fort indice de protection et vêtements couvrants ;
- Quand une hyperkératose apparaît, utiliser une crème kératolytique avec de l'urée et de l'acide salicylique notamment sur les membres ;
- Aller chez un podologue régulièrement.

Les patients doivent bien être informés des symptômes précurseurs de ce syndrome afin d'anticiper la prise en charge. Ainsi, l'information du patient au début du traitement par anticancéreux doit être rigoureuse pour qu'il soit autonome à l'apparition du prodrome. Toutefois, dès l'apparition des premières lésions cutanées, le patient doit consulter son médecin (173).

Le traitement mis en place sera alors à base de crèmes kératolytiques (type AKERAT-S®, vaseline salicylée ou XERIAL 50 extrême®, Addax® gel kératolytique, Addax® crème hydratante et kérato-régulatrice) qui ont la particularité de contenir 20

à 40 % d'urée ou 6 % d'acide salicylique. Quand cela est insuffisant, il est ajouté un dermocorticoïde tels que Dermoval® crème ou Clarelux® en mousse pour application cutanée (57) qui contient du clobétasol. Ces topiques doivent être appliqués deux fois par jour. Ils doivent être prescrits comme tous les corticoïdes en ayant vérifié au préalable l'absence d'infection ou d'ulcération. L'utilisation de crèmes émollientes et de crèmes cicatrisantes est aussi recommandée pour favoriser le renouvellement cellulaire de la couche cutanée. Associé à cela, la posologie de l'anticancéreux peut être diminué de moitié pendant quelques jours le temps de la guérison (soit 7 à 8 jours).

1.2.5. Fissures cutanées

Les fissures cutanées sont la conséquence d'une mauvaise prévention de l'hydratation du tissu cutané. Elles apparaissent sur le long terme. C'est un effet secondaire particulièrement gênant avec une douleur et une sensibilité des extrémités et articulations des doigts et des pieds et notamment au talon. Ces fissures sont traitées par l'utilisation d'émollients afin de permettre un milieu humide favorable à la cicatrisation (type Addax® crème hydratante, Cicalfate® mains, Cicaplast® mains).

EFFETS INDESIRABLES	MOLECULES	COMMENT LES GERER ?
Alopécie	Chimiothérapie conventionnelle	Couper les cheveux courts. Lavage des cheveux avant la cure puis 2 à 3 jours après.
Toxicité sur les phanères	Erlotinib, Géfitinib	Couper les ongles au carré. Faire des bains de pieds ou de mains avec de la Bétadine® dermique avec une compresse. Préférer des chaussures larges. Traiter par un dermocorticoïde si besoin.
Photosensibilisation	Chimiothérapie conventionnelle	Protection solaire stricte.
Eruptions cutanées	Thérapies ciblées	Utilisation d'écrans solaires. Utilisation de crèmes cicatrisantes associées à des émoullients quand les éruptions sont présentes. Eviter les gommages. Ne pas manipuler.
Hyperpigmentation	Thérapies ciblées	Utilisation d'un maquillage.
Syndrome main-pied	Capécitabine, Doxorubicine, ITK, Lapatinib, Pazopanib, Sorafénib, Sunitinib	Eviter les bains et les douches trop chauds. Eviter l'exposition au soleil. Utiliser des vêtements amples, des crèmes émoullientes, un savon surgras. Tremper les mains et les pieds dans de l'eau fraîche en cas d'apparition du symptôme.
Fissures cutanées	Erlotinib, Lapatinib, Géfitinib, Afatinib	Prévenir en utilisant un pain dermatologique sans savon, surgras (type Atoderm®, Lipikar®). Traiter par une crème à base vaseline type Cold cream mains Avene® et une crème cicatrisante type Cicaplast®.

Tableau 17 : Toxicité cutanée

1.3. Toxicité hématologique

La toxicité hématologique reste la plus surveillée et la plus redoutée par les professionnels de santé (4,121,173).

Les antinéoplasiques, par leur action au niveau de la moelle osseuse, inhibent la fabrication des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Ces éléments du sang sont les plus touchés car les molécules de chimiothérapie ont une action au niveau du cycle cellulaire, des cellules qui se multiplient rapidement.

1.3.1. Neutropénie

D'abord, une moindre protection contre les infections par la diminution des globules blancs (**neutropénie**) après 8 à 15 jours de chimiothérapie (193). Cette donnée est surveillée par les oncologues car quand elle est trop basse, la prise médicamenteuse anticancéreuse peut être stoppée ou décalée (4). Quand cette neutropénie descend en dessous du seuil de 1.000 par mm³ (194), il est prescrit aux patients des facteurs de croissance. Cette catégorie de médicaments est le sujet de la partie « 2.3. Les facteurs de croissance ».

On observe cet effet indésirable après 8 jours de traitement par chimiothérapie (194).

Pour limiter le risque d'infection, il est important d'éviter certaines situations à risque telles que (4,173) :

- Le contact avec des proches grippés ou enrhumés ;
- Les transports en commun ou tout autre endroit où l'hygiène n'est pas optimale (travaux, piscine, bains de foule) ;
- Les aliments avec une contamination possible : crustacés, lait cru, fromages au lait cru, œufs durs, charcuterie à la coupe, pâtisserie à la crème, légumes et fruits crus ;
- La manipulation de fleurs coupées ;
- La proximité d'animaux et leurs excréments.

Il leur est conseillé aussi de (4) :

- S'habiller chaudement ;
- Faire attention à l'hygiène ;
- Prendre une douche ou un bain tous les jours, se laver les mains avant et après la préparation des aliments, se laver les dents après chaque repas ;
- Se protéger les mains avec des gants lors de travaux type bricolage, jardinage et ménage pour éviter toute plaie ;
- Pour les hommes, préférer l'utilisation du rasoir électrique qui est moins irritant pour la peau que le rasoir mécanique ;
- S'il y a une plaie, la laver abondamment avec de l'eau et du savon, puis la désinfecter et mettre un pansement ;
- Surveiller les signes infectieux : fièvre, toux, frissons.

Parfois, quand la chimiothérapie est en intraveineuse (IV), une antibioprophylaxie est mise en place pour anticiper ce risque d'infection et les conséquences graves possible que cela peut entraîner (195). Quand la chimiothérapie est orale, une prescription est faite de façon à ce que l'antibiotique soit délivré et administré dès les premiers signes de fièvre (supérieure à 38,3°C (196)) sans visite chez le médecin (36).

A la délivrance de l'ordonnance d'anticipation des soins de support, il faudra tout de même transmettre quelques explications par rapport à cette prise de température :

- Il faut éviter la prise de température en rectale car il y a un risque d'ulcération localement et donc une potentielle porte d'entrée infectieuse ;
- Il faut se méfier lors de l'utilisation du paracétamol, d'AINS ou de corticoïdes qui peuvent cacher une infection (température normalisée) (196).

1.3.2. Anémie

La baisse des globules rouges, quant à elle, entraîne une pâleur de la peau et des muqueuses par la diminution de leur fonction (transport de l'oxygène dans l'organisme) (197). Il s'en suit des difficultés respiratoires, une fatigue, une froideur cutanée, des nausées, des troubles du sommeil (194) et des sensations vertigineuses (4) pouvant aller à la décompensation cardiaque.

L'anémie est évaluée de légère à sévère en fonction du taux d'hémoglobine : légère quand le taux d'hémoglobine est entre 10 et 12 g/dL, modérée entre 8 et 10 g/dL et sévère en dessous de 8 g/dL (198). Cet effet indésirable est observé le plus souvent entre 8 et 21 jours de traitement par chimiothérapie et s'accroît tout au long de la cure (194).

En premier lieu, le traitement de l'anémie se fera après recherche de l'étiologie (194). En effet, le traitement par chimiothérapie est la principale cause de l'anémie par destruction des cellules hématologiques. Cependant, d'autres causes peuvent s'associer et la prise en charge sera alors adaptée. Comme facteurs concourants à la survenue de l'anémie, on peut retrouver une hémorragie ou une hémolyse ou un déficit nutritionnel où dans ce cas une supplémentation peut être suffisante. La supplémentation est choisie selon les cancers entre la vitamine B12 ou les folates. Quand l'anémie est due à une carence en vitamine B12, alors, la cure de vitamine B12 est mise en place. Souvent cette cure vitaminique se fait en injection tous les deux jours de 1.000 µg de vitamine B12. Cette cure peut être suivie par un traitement d'entretien par une injection tous les trois mois. Quand l'anémie est due à une carence en folates, un traitement oral par acide folique est prescrit. Cette cure repose sur un comprimé de 5 mg tous les jours quelques semaines suivant les carences (197). Par l'état inflammatoire engendré par le cancer, on peut trouver une diminution en fer. Alors, une supplémentation ferrique est alors à adopter : 100 à 200 mg de sel de fer ferreux par voie orale chez l'adulte, pendant trois mois (197).

Parfois, quand l'**anémie** est trop importante, il est prescrit une transfusion sanguine et/ou de l'EPO (érythropoïétine) qui est un agent stimulant l'érythropoïèse faisant l'objet de la partie « 2.4. Les antianémiques ».

1.3.3. Thrombopénie

Les plaquettes permettent la coagulation. Leur baisse détériore ce phénomène et a pour conséquence des hémorragies au niveau du nez, des gencives, puis des bleus et la présence de selles noires (36). L'apparition de ces signes est à surveiller par les patients et à indiquer au médecin. On parle de thrombopénie quand le nombre de plaquettes est inférieur à 150 G/L (36). Cette toxicité apparaît 8 à 15 jours de traitement antitumoral (199). Pour éviter le risque hémorragique, quelques précautions sont à prendre (4) :

- Utiliser un rasoir électrique et d'une brosse à dents douce et non électrique pour éviter l'irritation de la peau et de la muqueuse buccale ;
- Ne pas prendre de médicaments fluidifiant le sang comme l'aspirine, les anticoagulants ;
- Ne pas prendre la température avec un thermomètre rectal.

Quand le taux de plaquettes est inférieur à $10.000/\text{mm}^3$, une transfusion plaquettaire peut être mise en place (36). Cependant, cette transfusion étant à l'origine d'une allo-immunisation, elle est proposée seulement aux patients présentant une hémorragie ou en amont de gestes chirurgicaux (197).

EFFETS INDESIRABLES	MÉDICAMENTS	COMMENT LES GERER ?		
		EVITER	RECOMMANDATIONS	ADMINISTRER
Neutropénie	Chimiothérapie conventionnelle, Everolimus, Pazopanib, Sorafénib, Sunitinib.	Proximité avec des personnes malades. Lieux publics trop confinés. Aliments avec une possible contamination bactérienne ou mycosique. Contact avec fleurs coupés et animaux.	Bien se nourrir. Bonne hygiène (bouche, mains, aliments). Usage du rasoir électrique. Prise en charge consciencieuse d'une blessure.	Facteurs de croissance (sous prescription).
Anémie	Chimiothérapie conventionnelle		Boire beaucoup d'eau	Transfusion sanguine, EPO (sous prescription).
Thrombopénie	Chimiothérapie conventionnelle	Aspirine et anticoagulants Utilisation du thermomètre rectal.	Utilisation du rasoir électrique et d'une brosse à dents souple.	Transfusion plaquettaire

Tableau 18 : Toxicité hématologique.

1.4. Fatigue

En plus de la fatigue due à l'anémie possible que peut provoquer la chimiothérapie, cette thérapie est très épuisante (200). Entre l'attente des résultats, l'attente des consultations, le stress occasionné, l'anxiété due à la maladie, les déplacements médicaux et la tolérance de la molécule : anémie, nausées, vomissements, fièvre et douleur, les patients sont souvent anéantis et très fatigués (201). Cet effet indésirable peut se détériorer en sentiments d'impuissance et en dépression (4,181).

L'asthénie se déclare souvent 4 à 5 jours après l'administration de la chimiothérapie et augmente en fonction du nombre de globules blancs. La physiopathologie de l'asthénie s'explique par la production de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6 et TNF) (201).

Cette présence de cytokines va favoriser une anémie, une cachésie (« état d'affaiblissement et d'amaigrissement extrêmes lors d'une dénutrition ou de la phase terminale de certaines maladies » (202)) et l'anorexie. Cet état inflammatoire est aussi synonyme de fièvre voire d'infection. Et tout cela, associé à la dépression est énormément fatiguant pour l'organisme (201).

Pendant le cancer, la fatigue se caractérise par une fatigue durable, non réversible après un repos, difficile à surmonter par le patient. Il se sent impuissant face à cette fatigue intense d'où l'aggravation en état anxio-dépressif.

La première prise en charge est la prévention par l'éducation du patient et de ses proches. En effet, une meilleure connaissance de la molécule administrée permet d'anticiper les effets et de moins en souffrir. Il leur est conseillé de continuer une activité physique (203–205), de pratiquer des activités relaxantes telles que le yoga, l'hypnose ou la relaxation (173) (activités ayant aussi des effets dans la prévention des nausées et vomissements comme évoqué à la page 98).

Evidemment, pour éviter cette asthénie handicapante pour le patient ou ses proches, il est important de traiter les effets secondaires potentialisant la fatigue : correction de l'anémie, correction de carence vitaminique ou nutritionnelle, prise en charge psychologique, supprimer s'il y a lieu tout somnifère (201).

Une continuité et une adaptation de l'activité physique a montré une certaine efficacité sur le patient cancéreux (206,207). La diminution de fatigue grâce à une activité physique adaptée peut atteindre 30% de moins par rapport à un patient qui n'en a pas. La pratique d'une activité physique, chez ces patients, améliore la qualité de vie, l'état psychologique et émotionnel. Il paraît possible que cette activité permette d'améliorer l'observance au traitement. De même, il a été démontré de nombreuses fois le bénéfice de cette pratique sur la survie et sur le moindre risque de rechute (208). Cette activité physique doit, si possible, être proposée et coachée par des professionnels de la pathologie cancéreuse (173).

En dernière intention, un traitement symptomatique peut être proposé : corticostéroïdes, psychostimulants tels que le méthylphénidate (Concerta®, Medikinet®, Quasym® ou Ritaline®) (209–211) et le modafinil (Modiodal®).

Cependant, il faut mettre en balance les avantages et l'apparition d'autres effets secondaires avec ce type de molécules et notamment cardiovasculaires pour la plupart (201).

Il est aussi à prendre en compte l'impact des effets secondaires et notamment de ces effets secondaires sur l'autonomie du patient et de sa volonté à continuer à combattre sa maladie. En effet, le suivi du régime alimentaire ou le changement de rythme de vie peut être difficile à accepter pour le patient, au risque de se compliquer en dépression. Pour éviter tout cela, il est important d'anticiper et de reconnaître l'état d'asthénie (212). Une fois installée, elle pourra être traitée par des médicaments sans toutefois oublier l'intérêt du traitement non médicamenteux psychologique. Tout cela dans la recherche d'une amélioration de l'estime de soi du patient et de sa qualité de vie. Cette problématique à surveiller argumente le besoin d'éducation thérapeutique : importance de l'observance du traitement et bien vivre sa pathologie cancéreuse (213).

EFFETS INDESIRABLES	MOLECULES	COMMENT LES GERER ?
Asthénie	Cisplatine, Everolimus, Fludarabine, Irinotécan, Méthotrexate, Pazopanib, Sunitinib, Vincristine	Activité physique. Activité relaxante. Correction des possibles carences.

Tableau 19 : Asthénie.

1.5. Douleur.

La douleur est définie par « une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable associé à un dommage tissulaire présent ou potentiel ou décrite en terme d'un tel dommage » (définition de l'Agence internationale pour l'étude de la douleur) (214,215). Et, en cancérologie, la douleur peut se manifester de plusieurs façons avec des origines multiples (216).

Les douleurs sont la plupart du temps dues à **l'inflammation de la bouche** et du haut du tube digestif avec des brûlures gastriques et coliques. Des bains de bouche sont essentiels pour limiter cette inflammation et la possible évolution en mycose. Ces bains de bouche sont l'objet de la partie « 2.2 Les bains de bouche ». Il est nécessaire de conseiller aux patients quelques préventions de la douleur de la bouche (216) :

- Boire régulièrement et notamment de l'eau pétillante ;
- Sucrer des glaçons ou des sorbets car le froid est antalgique ;
- Mâcher des chewings gums car cela augmente la production de salive ;
- Préférer des aliments doux et non irritants (éviter les épices et la moutarde) ;
- Se brosser les dents rigoureusement après chaque repas.

Des **douleurs musculaires et articulaires** peuvent apparaître et aussi le syndrome main – pied sous thérapie ciblée (4,217). Concernant les douleurs musculaires et les crampes, il est recommandé au patient de boire beaucoup d'eau dans la journée et si besoin de se supplémenter en calcium et en magnésium (173). Certaines eaux sont riches en calcium et en magnésium : Hépar® est celle qui contient le plus de magnésium et de calcium (218).

Dans le cas des douleurs articulaires, la douleur est la conséquence du développement des cellules cancéreuses et des métastases (219). En effet, par l'envahissement et la compression sur le tissu osseux, le tissu nerveux ou tout autre tissu, les cellules cancéreuses nécrosent les cellules saines et entraînent des pathologies rhumatismales ou ulcératives (220). La première conséquence de la nécrose de ces cellules osseuses est une hypercalcémie. Celle-ci (supérieure à 2,62 mmol/L) peut être responsable de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), de troubles neurologiques (confusion, troubles du comportement), des troubles électrolytiques avec déshydratation, polyurie, polydipsie, des troubles cardiaques, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale. La prise en charge de cette hypercalcémie et cette ostéolyse englobe des médicaments limitant la dégradation de l'os par les ostéoclastes (les bisphosphonates : acide zoledronique (Zometa®), acide alendronique (Adrovan®), Fosavance®, Fosamax®) et une hydratation pour compenser les effets secondaires, décrits précédemment et favoriser l'élimination du calcium excédentaire(65). Une autre spécialité est disponible en officine : le denosumab (Xgeva®). Elle a pour indication la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques,

irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses (57). La posologie usuelle est d'une injection sous cutanée toutes les quatre semaines (120 mg pour le Xgeva®). Cette prise en charge est complétée par du calcium (500 mg) et de la vitamine D (400 UI) par jour.

Concernant la douleur, le traitement de première intention suivant les différents paliers de l'OMS des antalgiques sont (65) :

- Palier I :
 - **Paracétamol** (Doliprane®, Dafalgan®...) à la posologie de 60 mg/kg par jour en trois ou quatre prises ;
 - AINS : **kétoprofène** (Profenid®, Ketum®) à la posologie de 100 à 200 mg par jour en traitement chronique et jusqu'à 300 mg en cas de douleurs aiguës osseuses (108).
- Palier II :
 - **Codéine** à la posologie de 80 à 360 mg par jour en quatre à six prises ;
 - **Dihydrocodéine** à la posologie de 120 à 240 mg par jour en deux prises ;
 - **Poudre d'opium** (Lamaline®) à la posologie de 60 à 100 mg par jour soit 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures ;
 - **Tramadol** à la posologie de 400 mg par jour maximum administré toutes les 4 à 6 heures quand la libération est immédiate et toutes les 12 heures quand la libération est prolongée (molécule la plus intéressante et la plus efficace grâce à sa double activité : récepteurs opioïdes μ et sérotoninergiques (221)).

Parfois la douleur d'origine cancéreuse nécessite un traitement morphinique de palier III (traitement de référence des douleurs intenses dues à la pathologie cancéreuse) (220,222). Ces antalgiques de palier III agissent au niveau du système nerveux central, sur des récepteurs opioïdes de type μ . La stimulation de ces récepteurs inhibe la libération de substances P au niveau synaptique. Elle a pour conséquence d'inhiber la transmission du message nociceptif à l'origine de la douleur (223). Plusieurs molécules et spécialités existent dans le traitement des douleurs intenses dus aux cancers (226):

- La **morphine** avec les spécialités à libération immédiate (Actiskenan® une gélule/comprimé toutes les 4 heures pour les pics douloureux) ou à libération prolongée (Skenan LP® une gélule/comprimé toutes les 12 heures en traitement de fond) ;
- Le **fentanyl** en transdermique (Durogésic®) ou en transmuqueux par voie buccale (Actiq®), en sublinguale (Abstral®), gingivale (Effentora®) ou en spray nasal (Instanyl®, Pecfent®). Toutes les spécialités sont toutes à la posologie d'une administration toutes les quatre heures avec quatre administrations par jour maximum en cas de pics douloureux ;

- **L'hydromorphone** avec la spécialité Sophidone® en libération prolongée, c'est-à-dire une gélule toutes les 12 heures ;
- **L'oxycodone** avec les spécialités à libération immédiate (Oxynorm® une gélule/comprimé toutes les 4 à 6 heures) et les spécialités à libération prolongée (Oxycontin LP® une gélule/comprimé toutes les 12 heures).

Pour les formes à libération prolongée, les posologies initiales se calculent selon les équivalences analgésiques des médicaments de palier II utilisés au préalable ou directement à la posologie usuelle de 1 mg/kg/jour pour la morphine ou 0,5 mg/kg/jour pour l'oxycodone (65). Pour le fentanyl, la dose varie entre 12 à 300 microgrammes par heure (224). Celle de l'hydromorphone est de 8 mg par jour.

Celle des formes à libération immédiate se calcule en fonction de la dose de la forme à libération prolongée : 1/10 à 1/6. Cette posologie peut être augmentée en cas d'insuffisance du contrôle de la douleur. Cela se fera toutes les cinq demi-vies du médicament à libération prolongée.

Ces spécialités à base d'opioïdes agonistes purs ont de nombreux effets secondaires et notamment la constipation qui doit d'être prévenue par des conseils et règles hygiéno-diététiques et aussi par une prescription associée d'un laxatif tel que le macrogol (225). Aussi, les symptômes de surdosage en opioïdes doivent être surveillés et anticipés : myosis, somnolence et dépression respiratoire.

D'autres douleurs plus difficiles à prendre en charge peuvent aussi apparaître (65). Ce sont les douleurs neuropathiques dont leur origine est inconnue où le facteur anxio-dépressif est omniprésent (181). Ces douleurs se manifestent par des sensations de brûlures, de fourmillements, de décharges électriques (214). Le traitement de première intention dans ces douleurs sont les antidépresseurs tricycliques et/ou les anti-épileptiques (226). Pour les antidépresseurs tricycliques utilisés dans les douleurs neuropathiques, on retrouve **l'amitriptyline** (Laroxyl®), la **clomipramine** (Anafranil®) et **l'imipramine** (Tofranil®) toutes à la posologie de 0,25 à 1 mg/kg/jour le soir en démarrant à 10 mg et en augmentant de 10 mg tous les deux à trois jours. Pour les antiépileptiques utilisés dans la douleur neuropathique, on retrouve :

- La **carbamazépine** (Tégrétol®) à la posologie de 200 à 1200 mg par jour ;
- La **gabapentine** (Neurontin®) à la posologie de 900 à 3600 mg par jour en trois prises par jour ;
- La **prégabaline** (Lyrica®) à la posologie de 150 à 600 mg par jour en deux prises par jour.

D'autres antidépresseurs sont parfois utilisés dans cette prise en charge :

- La **venlafaxine** (Effexor®) à la posologie de 37,5 à 375 mg en une prise par jour.

- La **duloxétine** (Cymbalta®) à la posologie de 30 à 120 mg en une prise par jour.

Quand ces traitements sont inefficaces, des patchs anesthésiques vont être utilisés : Versatis® (à la lidocaïne) de 1 à 3 patchs posés pendant 12 heures sur la localisation douloureuse (disponible en officine). Un autre patch à la capsaïcine est disponible dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique mais seulement en milieu hospitalier : le Qutenza®. Sa posologie est d'un patch tous les trois jours. Et il est mis en place seulement 30 à 60 minutes selon les localisations (226).

1.6. Troubles génitaux et vie de couple

Les troubles génitaux sont des effets secondaires suite à la chimiothérapie et particulièrement à l'hormonothérapie dans la vie intime chez la femme comme chez l'homme. La principale cause de ces troubles est l'atteinte des anticancéreux sur les cellules germinales car elles découlent de nombreuses divisions cellulaires (65). Aussi, des perturbations dans le couple sont à prendre en considération : la fatigue, les nausées, les vomissements du patient et la difficulté au quotidien du partenaire. Tout cela perturbe le désir sexuel et les capacités physiques du patient (4).

Chez l'homme, les anticancéreux peuvent diminuer le nombre de spermatozoïdes, entraînant une baisse de fertilité, pouvant aller jusqu'à la stérilité. Cette atteinte est réversible c'est-à-dire que la spermatogenèse peut reprendre mais le délai est variable. Et le nombre de spermatozoïdes est souvent faible (oligospermie). L'hormonothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate a un impact important sur la vie sexuelle de l'homme : troubles de l'érection et de la libido. Ces effets indésirables entraînant une perte de l'estime de soi et la culpabilité dans la vie de couple (47). Avant que cet effet secondaire se révèle, il faut rassurer le patient sur son apparition et lui proposer de questionner et même diriger vers des associations de patients (227). De par l'atteinte psychologique et les conséquences sur la vie de couple, il est important pour le patient qu'il garde une activité physique régulière et de divertissement. Si cela est insuffisant pour limiter les troubles sexuels, une prise en charge psychologique ou la consultation d'un sexologue peut alors être mise en place (228). Parfois, le yoga ou la sophrologie sont suffisantes pour limiter les inhibitions du patient. Quand les troubles sexuels sont avérés, des traitements existent. Ces sont les inhibiteurs de phosphodiésterases de type 5 en première intention. Ensuite, l'alprostadil (Edex®) en injection intracaverneuse est proposé.

Chez la femme, on constate des cycles perturbés, irréguliers ou même arrêt des menstruations (36). Quand c'est le cas, des symptômes proches de la ménopause peuvent apparaître : bouffées de chaleur, sécheresse de la peau et des muqueuses avec des démangeaisons. Alors, un traitement substitutif de la ménopause peut être mis en place, toutefois en faisant attention aux produits et en particulier, en cas de cancer hormono dépendant ou d'antécédent de cancer hormono dépendant. Pour la sécheresse cutanée, des crèmes hydratantes sont adaptées (cf la partie « 1.2.107. Toxicité cutanée »). Pour la sécheresse vaginale, des gels et des lubrifiants atténuent la sécheresse et facilitent les rapports sexuels (4).

La contraception est indispensable pendant le traitement par chimiothérapie, en raison du risque tératogène (36). Elle sera choisie par le médecin selon le type de chimiothérapie prévue et le type de cancer (pas d'oestroprogestatif pour un cancer gynécologique ou hormono-dépendant) (228).

2. Les soins de support

Les oncologues ont intégré une prise en charge globale du patient en associant les soins de support aux traitements anticancéreux. On définit les soins de support « comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie. Ils se font en association avec les traitements spécifiques contre le cancer éventuellement mis en place » d'après l'Inca (229).

En effet, ils prennent en compte l'apparition des effets secondaires de leur traitement et des conséquences sur la qualité de vie des patients (160). De l'annonce avec la prise en charge psychologique à l'anticipation des effets secondaires, cette globalité du traitement paraît essentielle.

D'ailleurs, une ordonnance de soins de support du Centre Hospitalier du Mans est ajoutée en Annexe 6.

Elles permettent aux patients d'obtenir les médicaments en cas d'apparition de tels ou tels symptômes. Et, cette anticipation permet une autonomisation du patient dans sa gestion par rapport à ses nausées, à sa fièvre...

Souvent la prise en charge du patient est guidée par des outils et notamment le pps (programme personnalisé de soins) (230). Cet outil permet de tracer la prise en charge thérapeutique et la personnalisation du parcours et des professionnels de santé. D'ailleurs, cet outil fait suite à une mesure du plan cancer de 2009-2013 (Mesure 19 : Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer et Mesure 25 : Développer une prise en charge sociale personnalisée et accompagner l'après cancer) (231). Ce programme prend en compte, comme nous l'avons dit, la thérapeutique proprement dite de la maladie cancéreuse. Mais aussi, l'accompagnement social qui englobe la complexité de cette pathologie. Des modèles sont disponibles sur internet et sur des sites dédiés au cancer : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils#toc-le-programme-personnalis-de-soins>.

Comme cela peut être le cas aussi de retrouver des carnets de suivi reportant les informations suivant la molécule anticancéreuse prescrite (232–234). Ce carnet a pour intérêt de suivre le patient et de collecter toutes les informations nécessaires au patient (molécules avec effets secondaires, plan d'administration, tous les contacts de professionnels de santé). Le patient y peut inscrire tous les commentaires ou apparition d'effets indésirables en remplissant dans quelles conditions ils sont apparus. Un exemple est disponible sur le site de l'observatoire dédié au cancer : http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/documents/138946/146963/CARNET_DE_SUIV_I+BPL+V1_7.pdf/af348ea3-3e90-4a18-8695-61e94a1a93d0.

Dans ce travail, tous les soins de support ne sont pas traités. Nous avons privilégiés les soins de support qui concernent la pharmacie d'officine.

Concernant l'homéopathie : L'homéopathie est une thérapeutique de choix dans les soins de support des patients sous chimiothérapie. Cette thérapeutique est complexe. Et je n'ai pas choisi de la détaillée. Pour chacun des soins de support, des conseils homéopathiques sont associés à chacun des items suivants.

De nombreux documents existent et constituent pour certains des références :

- « L'homéopathie dans les soins de support en oncologie », Bagot (235) ;
- « Soins de support homéopathique en oncologie », Le Moniteur des Pharmacies, 2012 (236) ;
- « Mieux vivre avec un cancer », Boiron (237).

Concernant la phytothérapie, il est nécessaire d'être prudent avec le risque de iatrogénie avec les molécules anticancéreuses. Une plaquette a été réalisée par le laboratoire EISAI. Celle-ci consiste en un tableau reliant les différentes molécules anticancéreuses et les principales plantes sources de iatrogénie (millepertuis, chardon marie, ail, ginkgo, echinacée, ginseng, curcuma, réglisse, aronie noire, rhubarbe et thé vert).

2.1. Les antiémétiques

Plusieurs familles d'antiémétiques existent et le médicament choisi pour la prise en charge des nausées et des vomissements dépendent de l'évaluation du risque émétique (36).

D'abord, les anti vomitifs de premières intentions : les agonistes dopaminergiques avec le **métoclopramide** (Primpéran®) et la **métopimazine** (Vogalène®). Leur mécanisme d'action se résume dans le blocage des récepteurs à la dopamine D2 situés au niveau cérébrale. A fortes doses, ils auraient une action antagoniste au niveau des récepteurs 5HT3. Cependant, les médicaments sont aujourd'hui remis en question de par leurs effets secondaires neurologiques et cardiovasculaires (238). Ils restent tout de même le traitement de première intention en cas de chimiothérapie orale peu émétisante (161). Pour le **métaclopramide** (Primpéran®), la posologie usuelle est de 10 mg soit un comprimé un à trois fois par jour sur une durée maximale de 5 jours. Pour la métopimazine (Vogalène®), la posologie usuelle est de 15 à 30 mg par jour correspondant à une à deux gélules par jour ou deux à quatre lyophilisats oraux par jour.

Dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits, des molécules sont plus spécifiques. On retrouve la **dexaméthasone** (Dectancyl®) qui est le corticoïde le plus utilisé. Son action antiémétique serait liée à l'inhibition des cytokines et des prostaglandines qui sont connues pour être pro-inflammatoires, mais aussi pour avoir un effet émétique. Les corticoïdes présenteraient une autre activité antiémétique par la modification de la barrière cérébro-méningée et l'inhibition des liaisons corticales du centre du vomissement (163). Dans la famille des corticoïdes, deux autres molécules sont aussi utilisées : la méthylprednisolone et la prednisolone (161). La posologie usuelle du Dectancyl® (dexaméthasone) est variable. En traitement d'attaque, la posologie est fonction du poids du patient : 0,05 à 0,2 mg/kg par jour correspondant à 6 à 24 comprimés pour un adulte de 60 kg. En traitement d'entretien, la posologie est de 0,5 à 1,5 mg par jour correspondant à 1 à 3 comprimés par jour (57). Chez les enfants, les posologies sont adaptées au poids et à la pathologie variant de 0,075 à 0,3 mg/kg par jour.

Quand les nausées sont résistantes à ces traitements, une famille d'antiémétique, les **sétrons** sont indiqués. Ce sont des antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine impliqués au niveau de la CTZ. Cette famille de molécules est réglementée et appartient aux médicaments d'exception. Le plus utilisé en cancérologie est le Zophren® (**ondensétron**) (161). Il est disponible en comprimés, en lyophilisats oraux, en suppositoires ou en sirop en officine. Ces différentes formes galéniques sont indiquées uniquement en cas de traitement par chimiothérapie ou par radiothérapie. La posologie usuelle est de 8 mg toutes les 12 heures en comprimés ou en lyophilisat oral sur une durée de 2 à 5 jours. En suppositoire dosé à 16 mg, la posologie est d'une administration par jour. Pour les enfants de 2 à 15 ans, les posologies sont adaptées au poids :

- 10 à 25 kg : un comprimé de 4 mg toutes les 12 heures ;
- Supérieur à 25 kg : un comprimé de 8 mg toutes les 12 heures.

Pour les enfants d'âge inférieur à 2 ans, la prise en charge est IV au départ (57).

D'autres sétrons sont aussi utiles en cancérologie : le granisétron (Kytril®) est dosé à 2 mg dans le Kytril®, ils sont à prendre une heure avant la chimiothérapie (239).

L'aprépitant (médicament d'exception, uniquement en per os), antagoniste des récepteurs Nk1 de la substance P, de son nom de spécialité Emend® est indiqué en cas de nausées et des vomissements dus à une chimiothérapie hautement émétisante. Il est associé, dans les recommandations, avec un corticostéroïde (la dexaméthasone) et un antagoniste 5-HT3 (57,161). Il est privilégié quand la chimiothérapie est fortement émétisante. La posologie usuelle est de 125 mg à J1 de la chimiothérapie et de 80 mg à J2 et J3 (194).

Parfois les recommandations (Afsos) conseillent d'associer plusieurs antiémétiques (165) dépendamment des molécules et de leur facteur émétisant ou non (voir le Tableau 15). Il a été démontré que la dexaméthasone (corticoïde) accentuait l'effet antiémétique des autres antiémétiques (163).

Conseils homéopathiques associés (235) :
Colchicum autumnale 9CH : nausées aggravées par l'odeur des aliments,
langue blanchâtre à jaunâtre, diarrhée.
Ipeca 5 CH : nausées, vomissements, langue propre.

2.2. Les bains de bouche

En prévention des mucites, des stomatites et des aggravations telles que les mycoses buccales, des bains de bouche peuvent être prescrits quotidiennement et au nombre de 6 à 8 fois par jour. Ces bains de bouche se composent la plupart du temps de bicarbonate de sodium 1,4 %. Ils sont à réaliser purs à distance des repas (161). Il faut savoir que l'utilisation de bains de bouche à base d'antiseptique (alcool, chlorhexidine) sont à éviter sur du long terme et est inadapté dans ce type de prévention (173).

Quand la mycose buccale est déclarée (enduit blanc, coloration de la langue, perlèche, fond de muqueuse érythémateuse), un antifongique topique est mis en place en première intention. Le plus fréquemment, on retrouve les préparations magistrales à base d'amphotéricine B, d'héxétidine et de bicarbonate de sodium à 1,4%. Cette préparation est à conserver au réfrigérateur sur une durée maximale de 15 jours. Parfois, cet antifongique est remplacé par la nystatine qui d'ailleurs a présenté de meilleur intérêt dans cette indication et une meilleure conservation¹¹⁵. Toutefois, il est déconseillé de mélanger l'antimycosique avec le bicarbonate de sodium car cela risque de modifier la concentration du produit. Il est préférable d'administrer le produit (Fungizone® par exemple) en bain de bouche trois à quatre fois par jour (91).

On retrouve dans la pratique, ces préparations magistrales (Fungizone® et bicarbonate de sodium) à mélanger avec de la xylocaïne pour obtenir un effet anesthésique local. Mais ce produit risque de ralentir la cicatrisation et augmenter le risque infectieux (91). Autre solution dans la prise en charge de l'infection mycosique : l'application de nystatine (Mycostatine® 100 000 UI/mL) en suspension buvable. Cette solution est à badigeonner sur la muqueuse buccale, 4 à 6 fois par jour et sur toute la durée de l'infection et en continuant 2 jours après (57). Les comprimés gingivaux existent aussi dans cette indication curative : le Loramyc® (miconazole). Ce sont des comprimés muco-adhésifs dosés à 50 mg de miconazole. La posologie usuelle est un comprimé à coller sur la gencive supérieure, au dessus de l'incisive. Ce comprimé est collé de préférence le matin après le brossage des dents et sur une durée de 7 à 14 jours suivant l'amélioration (57). Quand l'infection mycosique présente un risque systémique, des antifongiques par voie orale sont prescrits : le fluconazole (Triflucan®) à la posologie usuelle de 3 à 6 mg/kg/jour soit le plus souvent 2 à 4 gélules par jour chez un adulte.

Conseils homéopathiques associés (235) :
Mercurius corrosivus 9CH : gingivite.
Kalium bichromicum 9CH : aphtose, gastrite, ulcérations digestives à l'emporte-pièce.

2.3. Les facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont prescrits lorsque le taux de globules blancs est inférieur à $1000 /\text{mm}^3$. Ils sont indiqués dans la prise en charge préventive et curative de la neutropénie. En prévention primaire, ces facteurs de croissance sont mis systématiquement si le risque de neutropénie fébrile est supérieur de 20% (240). Une administration de ces médicaments permet une meilleure tolérance à la fatigue endurée par la chimiothérapie.

Toutefois, ces médicaments ne doivent pas être administrés en même temps qu'un cytotoxique et est débuté au moins 24 heures après le moment de la chimiothérapie.

Voici des médicaments disponibles en ville :

G-CSF	Filgrastim à la posologie de $5 \mu\text{g/kg/j}$ pendant 3 à 7 jours par cycle	Neupogen® (princeps), Nivestim®, Ratiograstim®, Zarzio®, Tevagrastim® (biosimilaires)
	Lenograstim à la posologie de $150 \mu\text{g/m}^2/\text{j}$ pendant 3 à 7 jours	Granocyte®
	Pegfilgrastim à la posologie de 6 mg par injection une fois par cycle	Neulasta®

Tableau 20: Tableau récapitulatif des facteurs de croissance.

Depuis quelques années, le marché des biosimilaires est en extension. En effet, sur la question du coût, ces médicaments sont très intéressants pour le budget hospitalier et celui de la sécurité sociale. **Qu'est ce que le biosimilaire ?** «Un médicament biosimilaire est une copie d'un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires sont évalués à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).» (définition de l'ANSM) (241). Cependant, ces biosimilaires n'ont pas la même réglementation de substitution que les génériques. En effet, pour les biosimilaires, il est recommandé de rester sur la même spécialité pendant toute la durée du traitement. La prescription doit être réalisée en nom de spécialités et il faut éviter le switch d'une spécialité à l'autre ;

Rappelons maintenant comment prendre ces médicaments et les étapes à vérifier au préalable (cela reste une injection à se faire soi-même) (194,242) :

- Sortir la seringue 20 minutes du réfrigérateur avant l'administration ;
- Se laver les mains ;
- Vérifier l'absence de particules et la limpidité de la solution ;
- S'installer dans un lieu calme ;
- Désinfecter la localisation : face externe de la cuisse ou l'abdomen (changer de localisation à chaque injection) ;
- Pincer la peau pour faire un pli ;
- Introduire l'aiguille avec un angle de 45 et 90° rapidement sans trembler tout en maintenant la peau pliée ;
- Appuyer sur la seringue lentement pour libérer le produit ;
- Retirer rapidement la seringue des tissus cutanés ;
- Couvrir le point d'injection avec une compresse stérile ;
- Jeter la seringue et l'aiguille dans un conteneur à DASRI.

Contre-indications à ces injections (194) :

Les facteurs de croissance sont contre-indiqués en cas de fièvre. Donc en cas de signes tels que fièvre, toux, maux de gorge, éruptions cutanées, inflammation cutanée, dyspnée, douleurs thoraciques.

Une hygiène et des règles diététiques sont à respecter :

- Boire de l'eau (deux litres) ;
- Eviter l'alcool ;
- Eviter l'automédication.

Des effets secondaires existent comme pour tout médicament, même si les facteurs de croissance sont généralement bien tolérés (49). On retrouve des effets secondaires généraux aux facteurs de croissance : céphalées, nausées, vomissements et des douleurs osseuses. Parfois, ces médicaments entraînent une remontée brutale de la leucocytose pouvant entraîner un syndrome de détresse respiratoire aigu. Des effets cutanés sont retrouvés comme le syndrome de Sweet qui est une vascularite cutanée neutrophilique. Ce syndrome est caractérisé par une fièvre, une neutrophilie et des lésions érythémateuses (243). Lorsque l'administration de facteurs de croissance se répète, on observe une splénomégalie.

2.4. Les antianémiques

Le premier traitement des anémies est évidemment celui pouvant antagoniser l'origine de l'anémie : recherche d'une hémorragie ou d'une hémolyse, carence en fer, en folates ou en vitamine B12.

Ensuite la prise en charge se portera sur les ASE (Agents stimulants l'érythropoïétèse) puis la transfusion en dernière intention. Voici un logigramme des recommandations OERTC sur la prise en charge de l'anémie chimio-induite :

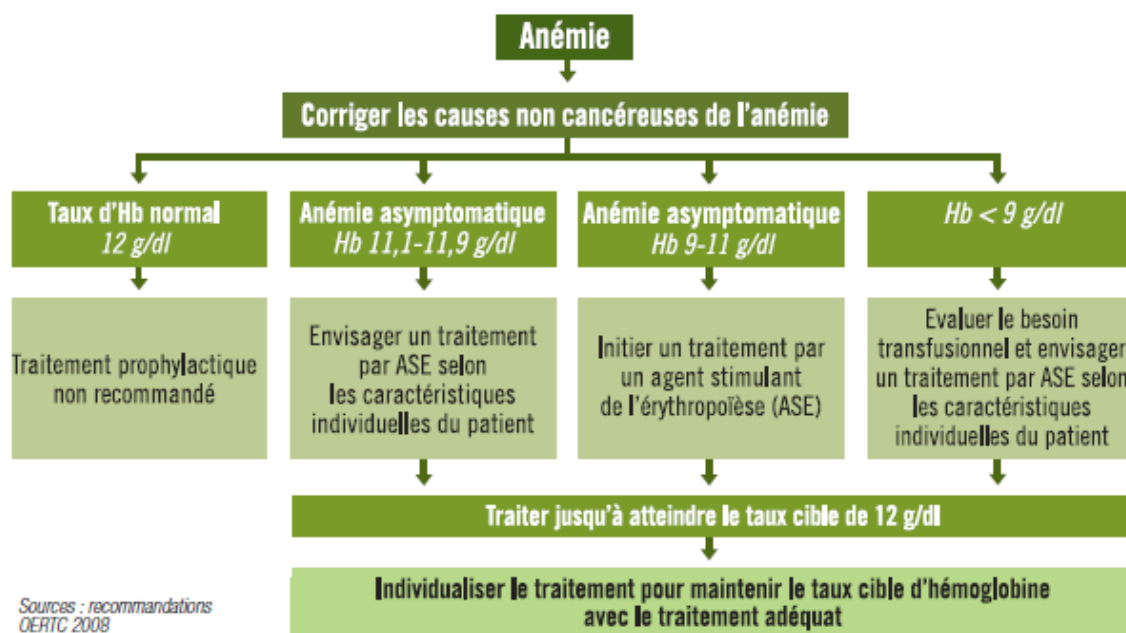


Figure 16: Arbre décisionnel de prise en charge de l'anémie chimio-induite selon les recommandations de l'OERTC de 2008 (194).

Les facteurs de croissance de la lignée érythrocytaire sont administrés dès le début de la chimiothérapie et quand le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dL. Ces ASE sont regroupées dans le tableau suivant :

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)	Darbopoïétine Aranesp®	A la posologie de 2,25 µg/kg par semaine ou 6,75 µg/kg toutes les trois semaines
	Epoïétine alpha Eprex®, Binocrit® (biosimilaire)	150 UI/kg trois fois par semaines ou à la posologie initiale de 450 UI/Kg par semaine
	Epoïétine bêta Neorecormon®	
	Epoïétine thera Eporatio® (biosimilaire de l'Epoïétine alpha)	
	Epoietine zeta Retacrit®	

Tableau 21 : Récapitulatif des antianémiques (194).

Ces ASE sont à administrer en sous-cutanée au niveau des membres et du ventre, en alternant les localisations. Ils sont contre-indiqués en cas d'hypertension non contrôlée.

Rappelons maintenant comment prendre ces médicaments et les étapes à vérifier au préalable (cela reste une injection à se faire soi-même) (194) :

- Sortir la seringue 20 minutes du réfrigérateur avant l'administration ;
- Se laver les mains ;
- Vérifier l'absence de particules et la limpidité de la solution ;
- S'installer dans un lieu calme ;
- Désinfecter la localisation : face externe de la cuisse ou l'abdomen (changer de localisation à chaque injection) ;
- Pincer la peau pour faire un pli ;
- Introduire l'aiguille avec un angle de 48 et 90° rapidement sans trembler tout en maintenant la peau pliée ;
- Appuyer sur la seringue lentement pour libérer le produit ;
- Retirer rapidement la seringue des tissus cutanés ;
- Couvrir le point d'injection avec une compresse stérile ;
- Jeter la seringue et l'aiguille dans un conteneur à DASRI.

La posologie usuelle du Neorecormon® est adaptée à la réponse hématologique, sans que celle-ci ne dépasse 30 000 UI par semaine. En soit, le Neorecormon® doit permettre une valeur d'hémoglobine à 12 g/dL tout au long de la chimiothérapie. La plupart du temps, la prise en charge en facteurs de croissance de la lignée rouge doit être associée à une supplémentation en fer. On comprend l'utilisation du fer par les globules rouges nouvellement stimulés entraînant vite une carence en ferritine (protéines de transport).

Des effets secondaires existent. Comme pour beaucoup d'injections sous-cutanées, on retrouve un syndrome pseudo-grippal (198), des réactions au point d'injection. Les EPO peuvent entraîner une toxicité vasculaire avec une augmentation de la pression artérielle ou un risque de thrombose veineuse profonde. Chez les patients sous facteurs de croissance, on peut retrouver des douleurs articulaires, des sensations de faiblesse, des vertiges avec asthénie et céphalées (194).

Pour finir, la transfusion sanguine permet un apport en hémoglobine et une amélioration des signes cliniques en urgence. Cette prise en charge permet une élévation de l'hémoglobinémie de 1 g/dL. La transfusion consiste en l'injection de deux concentrés érythrocytaires ou CGR (Concentré de Globule Rouge) d'un volume de 200-250 mL chez l'adulte sur 24 heures. La transfusion en ASE est indiqué quand le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL et 9 g/dL quand il existe des facteurs de risques tels que l'âge supérieur à 65 ans, la présence d'une pathologie coronarienne et des localisations bronchopulmonaires des tumeurs (198,244).

Toutefois, ces différentes possibilités de prise en charge de l'anémie peuvent être associées.

*Conseils homéopathiques associés (235) :
Meduloss 8DH : organothérapie à visée hématologique.*

2.5. La nutrition

La dénutrition est un effet secondaire de la chimiothérapie mais aussi un symptôme de la maladie cancéreuse (245). En effet, la pathologie cancéreuse augmente de 5 à 15 % les dépenses énergétiques de repos du malade. Cette augmentation de dépense est liée à une dégradation plus importante des protéines, des glucides et des lipides et à une sensibilité diminuée de l'insuline (246,247). Ces hypercatabolismes des nutriments entraînant une dénutrition et nécessitent donc une prise en charge nutritionnelle (248).

La dénutrition est aussi une conséquence à la dysgueusie que provoquent certaines chimiothérapies, aux troubles de l'humeur, aux douleurs, aux troubles de la mastication et de la déglutition (70). Cet effet indésirable est un facteur aggravant dans la prise en charge de la pathologie car il induit une diminution de la qualité de vie du patient et donc une moins bonne efficacité et tolérance à la chimiothérapie mise en place (249,250).

Pour prendre en charge les patients au comptoir qui demande des conseils sur leur état nutritionnel, il faut d'abord évaluer le niveau de la dénutrition (250). Celle-ci peut se faire par l'IMC (Indice de masse corporel) ou en pourcentage de perte de poids sur une durée déterminée. Quand l'IMC est compris entre 16 et 18,5 pour les patients de 18 à 70 ans ou entre 18 et 21 pour les patients de plus de 70 ans, ceux-ci sont en dénutrition modérée. Ces patients peuvent être pris en charge au comptoir et interrogés sur les apports alimentaires quotidiens. Au-delà de ces chiffres, ils sont en dénutrition sévère et nécessitent une visite chez leur médecin. Si l'évaluation est déterminée en perte de poids, la dénutrition est dite modérée (soit une perte de 5 à 10 % en un mois ou 10 à 15 % en 6 mois). Il est alors important en amont de rappeler au patient de se peser régulièrement (une fois par semaine idéalement) et d'essayer de rester au poids habituel, dans l'intérêt de faire intervenir le patient dans sa surveillance et l'action à mettre en place pour reprendre du poids (249).

Une fois que le patient a détaillé ces apports journaliers, un rappel et un ajustement sur les excès et les carences sont nécessaires. Les recommandations des besoins énergétiques chez le patient cancéreux sont augmentées à 30 – 35 kcal/kg par jour. Quand le patient est alité, cet apport doit être amené à 20 – 25 kcal/kg par jour (247). De nombreux documents sont disponibles sur le sujet et notamment : « Conseils de nutrition chez les patients cancéreux » du Réseau Onco Poitou Charentes (251), « Conseils pour enrichir votre alimentation » de la ligue contre le cancer (252).

Quand ces conseils diététiques sont insuffisants, une visite médicale est nécessaire pour avoir des compléments oraux ou des compléments alimentaires. Ces compléments sont à prendre en plus de l'alimentation habituelle. Ils sont riches en énergie et en protéines. Ils existent sous plusieurs formes et saveurs (253) :

- En boissons lactées ;
- En crèmes desserts ;

- En biscuits ;
- En plats mixés ;
- En potages.

Il est conseillé aux patients de consommer leur CNO (compléments nutritionnels oraux) deux heures après le repas afin de ne pas leur couper l'appétit. Certaines formes de CNO (soupes, plats mixés) peuvent être intégrées dans le repas. Seulement, l'apport alimentaire ne doit pas être diminué de par la présence de ces CNO. Pour éviter le dégoût des patients vis-à-vis de ces CNO de nombreux documents réalisés par le laboratoire permettent de diversifier les prises : ajouter de l'eau gazeuse dans les boissons lactées, congeler les crèmes pour en faire des glaces, utiliser des boissons lactées neutres pour réaliser des soupes et des purées (254)...

En parallèle de la prise en charge de la dénutrition, il faut penser à adapter les conseils alimentaires selon les symptômes associés (248) : troubles du goût et de l'odorat, les mucites et les troubles digestifs. Ces symptômes peuvent d'abord gêner la mastication et la déglutition. Ensuite, des nausées, des vomissements, des diarrhées ou de la constipation peuvent apparaître. Il faudra adapter l'alimentation suivant la gêne observée chez le patient. En cas de troubles digestifs (nausées et vomissements, diarrhées et constipation), les conseils nutritionnels sont détaillés dans les parties concernées. En ce qui concerne les troubles du goût et de l'odorat, quelques conseils peuvent aider :

- Préférer des plats tièdes, moins odorants, limiter les fritures et les graisses cuites ;
- Consommer des sauces au yaourt aromatisés à l'aneth ou des sauces à la tomate pour aromatiser les plats ;

Quand les troubles gustatifs se présentent par un goût métallique persistant dans la bouche :

- Limiter la consommation de viande rouge ;
- Limiter les fruits et les légumes frais et préférer des compotes et purées de légumes ;
- Préférer la consommation de poissons cuits à la vapeur, des produits laitiers, des féculents et des œufs (non frais).

En cas de difficultés de déglutition, il est nécessaire de consommer des aliments moulinés ou mixés.

Enfin, quand le patient n'a pas d'appétit, il est peut-être préférable d'augmenter l'apport calorique sans augmenter le volume :

- Fractionner les repas, préférer plusieurs repas dans la journée (5 à 6 par jour) ;
- Incorporer du beurre, du fromage, de la crème ou toute sorte d'huile pour assaisonner les plats ;

- Eviter de boire pendant les repas, préférer en dehors des repas ;
- Ajouter du fromage dans les plats de légumes, de pâtes, de pommes de terre et les potages ;
- Ajouter de la poudre de lait ou du lait concentré dans les potages ou les purées de légumes ;
- Ajouter un jaune d'œuf dans les purées ou dans les sauces.

Une étude brésilienne (255) a montré l'intérêt du guarana en cas d'anorexie. A la posologie de 50 mg d'extrait sec de guarana deux fois par jour pendant 4 semaines, une augmentation de sensation de faim est observée chez 40 % des patients avec une augmentation du poids de 5 %.

En Annexe 7, est insérée la plaquette du CHM : « Prise en charge nutritionnelle en cancérologie » qui est mise à disposition de tous les professionnels.

Partie 4 : Enquête sur les besoins des pharmaciens d'officine

1. Présentation de l'enquête

Depuis plus de 15 ans, la recherche sur le cancer a fait de grands progrès et de nombreuses avancées ont vu le jour. En effet, on compte aujourd'hui 136 molécules anticancéreuses (68 chimiothérapies conventionnelles, 27 thérapies ciblées et 15 anticorps monoclonaux) alors qu'avant les années 2000, on ne connaissait que les molécules de chimiothérapie conventionnelle. En Annexe 1, est représenté un graphe des sorties en officine des différentes molécules anticancéreuses.

Face à cette avancée et aux nouvelles molécules disponibles à l'officine, des formations seraient nécessaires aux pharmaciens d'officine pour prendre en charge toute la complexité de la thérapeutique d'un patient cancéreux.

Dans cette perspective et avec le soutien de Madame NAVEAU (Pharmacien praticien hospitalier au Centre Hospitalier du MANS) que j'ai réalisé une enquête auprès des pharmaciens d'officine de la SARTHE pour faire un état des lieux de leurs connaissances et de leurs besoins concernant les médicaments anticancéreux et les soins associés à la chimiothérapie.

L'idée de cette enquête a d'abord été validée par le Docteur Oana COJOCARASU (Oncologue praticien au Centre Hospitalier du MANS). Le questionnaire a été amélioré par l'intervention de pharmaciens du Centre Hospitalier du MANS : Delphine BOLLE, Anne-Marie VIDAL et Lobna JEMOUR.

Lors d'une formation organisée par l'UTIP de la SARTHE, j'ai parlé de mon projet à la responsable de l'UTIP Madame LORINQUER (Pharmacien d'officine). Intéressée par celui-ci, elle m'a communiqué les coordonnées de Monsieur GUILLEMINOT, Président de l'UTIP et de l'URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé) des Pays de la Loire. Il m'a mis en relation avec Madame OGER, à qui j'ai présenté mon projet. Ils m'ont alors proposé d'envoyer par mail le questionnaire à tous les pharmaciens de la SARTHE. En échange, l'URPS m'a demandé de partager les résultats avec un droit de regard sur ce travail.

Au moment de l'envoi, l'URPS m'a proposé d'élargir la cible de l'enquête auprès des pharmaciens d'officine des départements de la MAYENNE, du MAINE et LOIRE et de la VENDEE. L'intérêt de ce travail étant d'obtenir un résultat profitable aux plus grands nombres est plus significatif.

2. Objectifs

L'objectif de cette enquête est de faire un bilan des connaissances et des attentes des pharmaciens d'officine sur la chimiothérapie orale et les traitements associés, afin de mettre en place un lien ville-hôpital sur la chimiothérapie orale, en plein développement actuellement. Ces résultats seront présentés à la Pharmacie du Centre Hospitalier du MANS et à l'URPS. Ils seront analysés afin de proposer une formation adaptée, enrichissante et simple pour les pharmaciens d'officine dans le but d'améliorer la pratique officinale.

3. Matériels et méthodes

3.1. Sélection des pharmaciens

Au début, cette enquête était destinée aux pharmaciens d'officine de la SARTHE car le travail était fait en collaboration avec le Centre Hospitalier du MANS. Après discussion avec l'URPS, cette enquête a été élargie auprès des pharmacies des départements de la MAYENNE, du MAINE et LOIRE et de la VENDEE. L'envoi des questionnaires a été fait par mail à chaque pharmacie de tous ces départements: 186 pharmacies en SARTHE (72), 254 pharmacies du MAINE et LOIRE (49), 96 pharmacies de la MAYENNE (53) et 221 pharmacies en VENDEE (85) soit 757 pharmacies au total.

3.2. Déroulement de l'étude

L'envoi des questionnaires a eu lieu le 24 juin 2015. Les réponses sont parvenues jusqu'au 05 octobre 2015 (donc sur une période d'environ trois mois).

3.3. Le questionnaire.

Le questionnaire a été réalisé par le biais de Google form puis envoyé par mail via l'adresse suivante :

https://docs.google.com/forms/d/1ppu9SuFB8kul563YDD5DGqKUDPi3GApDRXYEDgWdlhw/viewform?usp=send_form.

Le document présenté en Annexe 8 : Questionnaire de l'enquête tel qu'il a été proposé aux pharmaciens d'officine.

Celui-ci comporte 26 questions : 21 fermées et 5 ouvertes. Parmi les questions fermées : 3 sont à choix multiples et 18 à choix uniques. Ce questionnaire a été partagé en trois parties : la première pour identifier le profil du pharmacien d'officine répondant à cette enquête, la seconde concerne la « chimiothérapie orale » et la dernière évoque les « soins de support ».

Voici les questions :

- 1/ Dans quel département exercez-vous ?
- 2/ Où se trouve votre officine ?
- 3/ Etes vous pharmacien titulaire ou adjoint ?
- 4/ Etes vous concerné par la dispensation d'anticancéreux ?
- 5/ Si oui, les patients vous semblent-ils informés sur leur traitement ?
- 6/ Quelles sont les insuffisances majoritaires ?
- 7/ Pouvez vous évaluer le nombre de patient(e)s que vous voyez par semaine ?
- 8/ Quels sont les anticancéreux oraux que vous dispensez dans votre quotidien ?
- 9/ Connaissez-vous le site Onco Pays de la Loire – Bretagne ?
- 10/ Connaissez-vous les fiches de l'Observatoire dédiées au cancer (OMEDIT Pays de la Loire) ?
- 11/ Des patients viennent-ils avec ces fiches ?
- 12/ Consultez-vous ces fiches lors de vos dispensations ?
- 13/ Que trouvez-vous intéressant dans ces fiches ?
- 14/ Utilisez-vous d'autres supports d'information ?
- 16/ Avez-vous des commentaires ?
- 17/ Quels sont les médicaments de soins de support que vous dispensez le plus ?
- 18/ Etes-vous à l'aise dans la dispensation de ces médicaments ?
- 19/ Sur ces soins de support, pour lesquels avez-vous besoin d'informations ?
- 20/ Avez-vous la notion de biosimilaires ?
- 21/ Pensez – vous que les sources d'informations disponibles dans votre milieu de pratique sur les anticancéreux per os sont adéquates ?
- 22/ Quelles sont vos sources ?
- 23/ Connaissez-vous l'UTIP ?
- 24/ Des réunions d'information vous intéresseraient-elles ?
- 25/ Si oui, parmi ces thématiques, pour laquelle ressentez-vous le besoin d'approfondir le sujet ?
- 26/ Avez-vous des suggestions particulières ?

Le temps de réponse a été estimé à 5 minutes.

4. Résultats

L'étude a permis de collecter 70 réponses sur 753 envois soit un taux de réponse de 9,24 %.

4.1. Caractéristiques des pharmaciens participants

Concernant les 70 réponses des pharmaciens, 11 sont de la SARTHE (soit 15,7 %) avec un taux de réponse de 5,91 %, 6 de la MAYENNE (8,6 %) avec un taux de réponse de 6,25 %, 16 de la VENDEE (22,8 %) avec un taux de réponse de 7,24 % et 36 du MAINE ET LOIRE (51,4 %) avec un taux de réponse de 14,17 %. Et un pharmacien de la LOIRE-ATLANTIQUE qui a été informé de cette enquête, a souhaité y répondre bien que cette enquête ne se soit pas orientée sur son département (donc 1,4 %). Voici la répartition graphique :

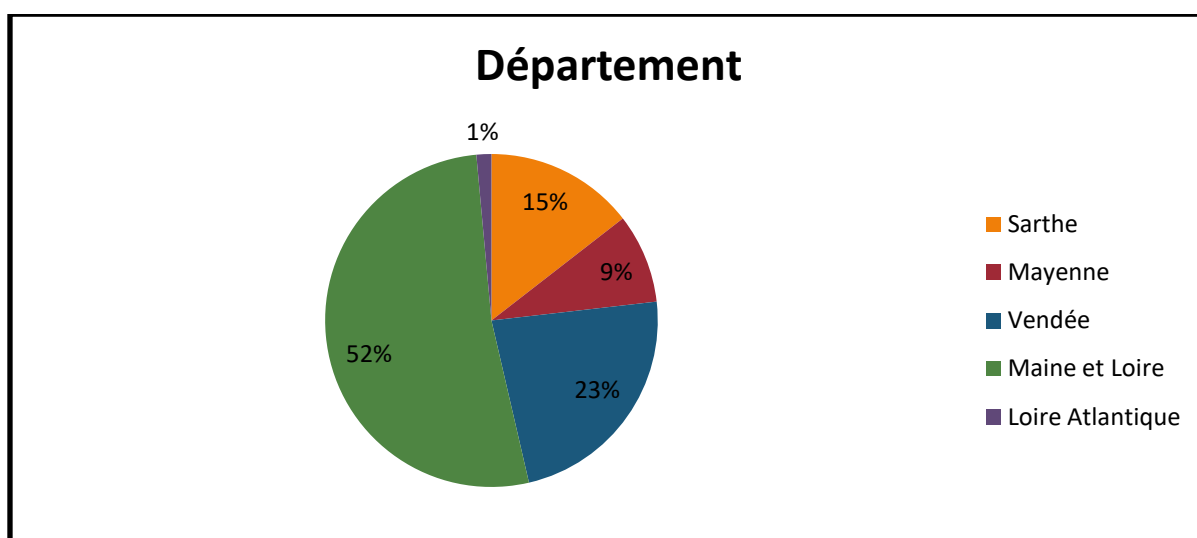


Figure 17 : Dans quel département exercent les pharmaciens participants ?

Les secteurs géographiques des pharmaciens ayant répondu font apparaître que 38 d'entre eux proviennent du milieu rural (soit 54,3 %), 5 de centre-ville (7,1 %), 5 de centres commerciaux (7,1 %), 21 de quartiers urbains (30 %) et 1 est proche d'un hôpital (1,4 %). Cette répartition est représentée dans le graphe suivant :

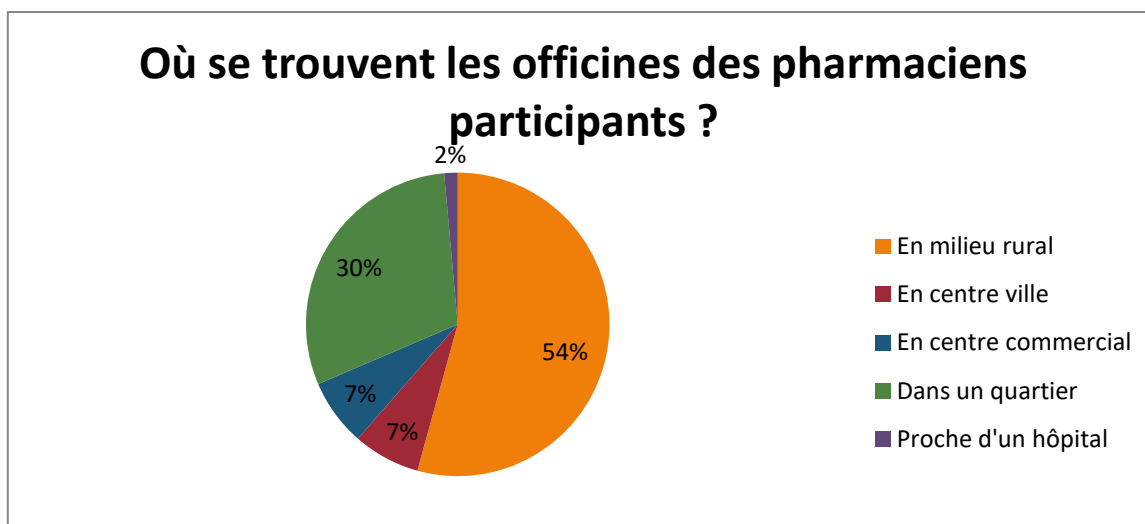


Figure 18 : Où se trouvent les officines des pharmaciens participants ?

Si on localise les pharmacies par rapport à leur département, on obtient le graphe suivant :

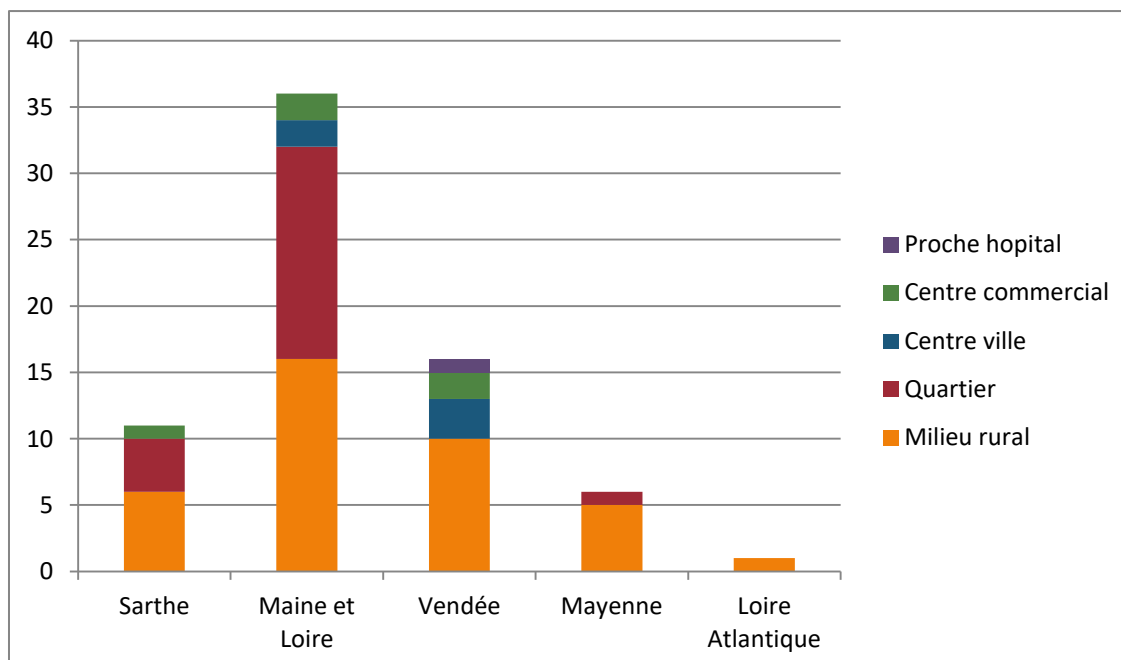


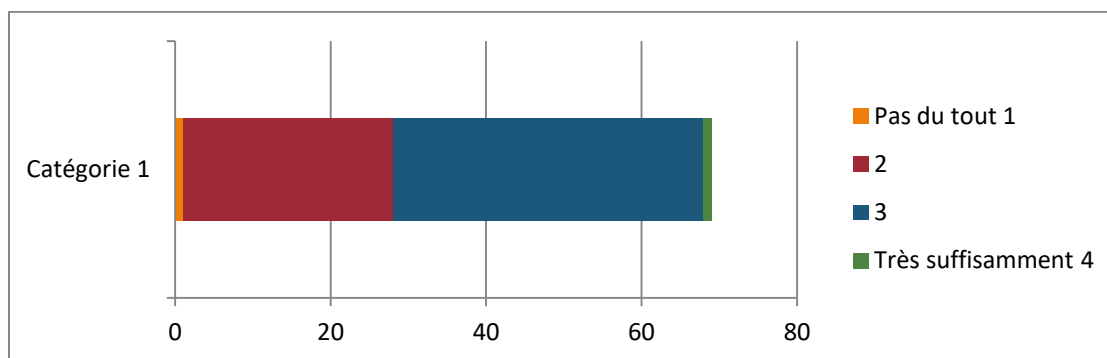
Figure 19 : Répartition des pharmacies par rapport à leur département et à leur localisation.

Et sur ces 70 pharmaciens participants, 82,9 % sont titulaires (soit 58 pharmaciens).

4.2. Concernant les patients sous chimiothérapie orale et leur traitement anticancéreux

A la question : « Etes-vous concerné par la dispensation d'anticancéreux ? », un seul pharmacien ne se sent pas concerné par les médicaments de la chimiothérapie orale.

Les 69 autres se sont sentis concernés par cette dispensation et ont pu évaluer sur une échelle de 1 (pas du tout) à 4 (très suffisamment) leurs propres informations sur les traitements. Ces données sont récapitulées dans le graphe suivant :



Comme on peut le voir, plus de la moitié des pharmaciens participants (41) se sentent suffisamment informés sur les traitements de chimiothérapie orale qu'ils délivrent à leurs patients.

En même temps, des insuffisances ont été rapportées.

On peut citer cet exemple : Une pharmacie du littoral vendéen déclare avoir une clientèle globalement âgée. Il a l'impression que l'information hospitalière est faite, mais que les personnes âgées ont souvent du mal à maîtriser et gérer cette information de façon efficace. Et, il regrette également, que le médecin traitant soit en retrait par rapport au traitement de chimiothérapie orale. Nous sommes ici en présence du problème bien connu de l'absence du lien ville-hôpital. Ce pharmacien n'est pas le seul à évoquer ces difficultés liées aux personnes âgées et à l'absence de communication avec les prescripteurs. Mais en plus, certains soulignent que ce sont souvent des proches qui se déplacent à l'officine pour chercher les médicaments et qu'ils n'ont que l'ordonnance. Ils n'ont pas les recommandations de l'Oncologue. Ces pharmaciens aimeraient, dans ces circonstances, connaître le type de cancer de leurs patients.

D'autres commentaires portent sur le nombre d'ordonnances des patients et qui parfois, ont du mal à distinguer le rôle de chaque médicament. Les explications reçues lors de la prescription sont trop rapides et mal assimilées. Ils précisent que cela engendre une angoisse générale mal prise en compte par les médecins traitants. Ces notions d'incompréhension et d'angoisse chez les patients sont retrouvées dans d'autres commentaires de pharmaciens répondants.

D'autres regrettent une prise en charge incomplète des effets secondaires par les médecins prescripteurs.

Tous ces commentaires confortent l'utilité de cette thèse dans son objectif de créer un lien ville-hôpital. En effet, certains pharmaciens ont mentionné des insuffisances au niveau de leurs connaissances sur ces chimiothérapies orales. Certains indiquent la nécessité d'approfondir leurs notions concernant les effets secondaires, les modalités de prise, la durée de traitement et les interactions alimentaires. Alors que quelques-uns ne comprennent pas les protocoles mis en place, un autre demande la marche à suivre en cas de décalage du début de traitement. D'autres aimeraient savoir également, pourquoi leurs patients prennent tel ou tel médicament en association avec leur anticancéreux. Un autre encore regrette le manque de clarté des ordonnances et plus particulièrement, des posologies. Beaucoup s'interrogent des modalités de prise des autres médicaments par rapport à la chimiothérapie, aux déplacements réalisés par le patient pour sa prise en charge (aux rendez-vous à l'hôpital). Et, ce qui me paraît étonnant, un pharmacien a noté le manque de documents concernant les conduites à tenir en cas de tel ou tel effet indésirable.

Puis ces pharmaciens soulignent l'importance de connaître toutes ces informations concernant les médicaments qu'ils délivrent pour rassurer leur patient et pour permettre la meilleure observance possible.

Un d'entre eux a indiqué le problème qu'il rencontre lorsque que les anticancéreux sont délivrés hors officines. Il ne voit donc que les ordonnances délivrés pour une partie des produits. Il regrette le manque d'homogénéité des prescriptions des soins de support qui entraîne des perturbations dans son rôle de pharmacien dans le conseil apporté au patient.

D'autres demandent des informations concernant la possibilité d'apport nutritionnel et micronutritionnel chez ces patients.

L'un d'eux a mentionné des insuffisances dans le suivi psychologique et de la gestion physique (aides dans le quotidien). Dans ce sens, où ces insuffisances sont alors plus de l'ordre de la prise en charge du patient et que dans les besoins du pharmacien. Mais, ce commentaire est tout de même intéressant car ces domaines sont de l'ordre du bien-être du patient (psychologique et physique). Et, chacun sait que les effets secondaires et toutes conséquences du cancer et de son traitement, sont moindres quand le patient est bien entouré.

Un pharmacien a même énuméré un plan de ce qu'il souhaiterait :

1. Rôle et activité du médicament anticancéreux ;
2. Explication sur les traitements associés pour minimiser les effets indésirables ;
3. Prise en charge en éducation thérapeutique du patient.

Ce type de commentaire est précieux et motivant pour l'intérêt de cette thèse, dans le constat d'une telle attente au point de penser à un plan. Et ce commentaire a aussi soulevé un sujet qui n'a pas encore été noté : la notion d'éducation thérapeutique.

Ce pharmacien est tellement investi qu'il pense même au besoin de prendre en charge et d'éduquer ses patients.

Grâce à ces commentaires, de nombreuses notions sont à revoir. Ces insuffisances sont regroupées dans les principales catégories du graphe suivant :

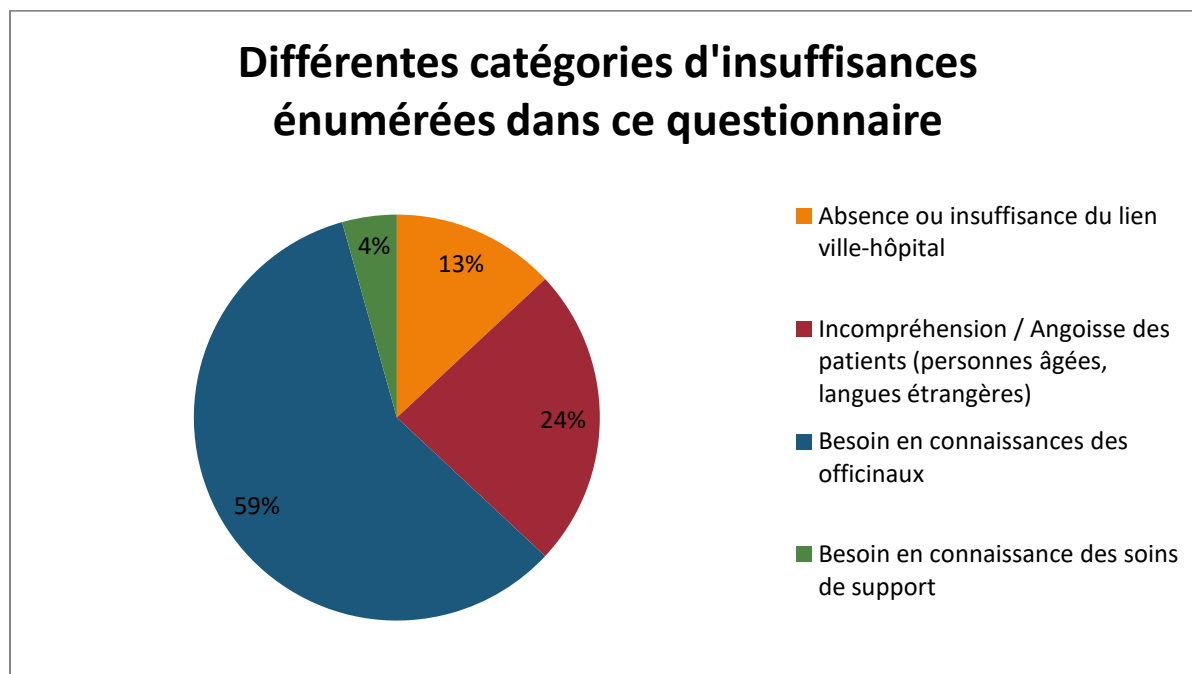


Figure 20 : Différentes catégories d'insuffisances énumérées dans ce questionnaire.

Plus de la moitié des commentaires concernent le besoin des pharmaciens d'officine en termes de connaissances (effets indésirables, conduite à tenir suivant l'apparition des effets indésirables ou l'oubli d'une prise, posologies, interactions médicamenteuses). Ce résultat est confortant dans l'intérêt de cette thèse et de son utilité.

Presque d'un quart a noté l'incompréhension et l'angoisse de leurs patients. Mais, peut-être, qu'avec plus de connaissances et de facilité de gestion des officinaux dans la prise en charge de leurs patients, ils pourront peut-être les rassurer. Après, pour la gestion des étrangers ne parlant pas le français, des techniques existent (notamment celles utilisées chez les sourds et malentendants). Il faut se reporter aux documents fournis par l'INPES et à deux thèses particulièrement intéressantes (256–258).

Dans la continuité de cette enquête auprès des pharmaciens d'officine, nous leur avons demandé le nombre de patients qu'ils voyaient par semaine. En voici les résultats dans le graphe qui suit :

Pouvez-vous évaluer le nombre de patient(e)s que vous voyez par semaine ?

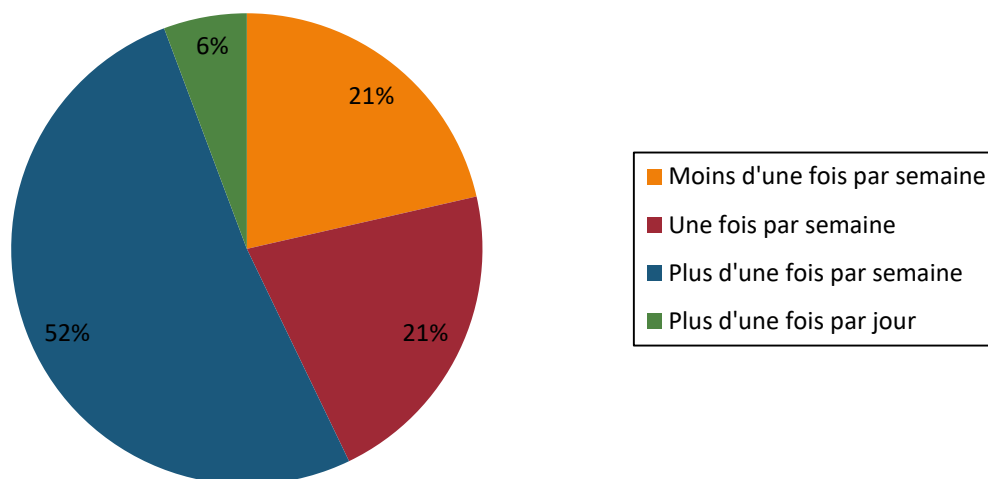


Figure 21 : Nombre de patient(e)s par semaine avec un traitement de chimiothérapie.

On remarque que la délivrance de médicaments à des patients sous chimiothérapie orale n'est pas si rare que cela et que pour les $\frac{3}{4}$ des interrogés, un patient se présente toutes les semaines.

Les pharmaciens ont notés les anticancéreux oraux qu'ils délivrent dans leur officine. Ces résultats sont regroupés dans le graphe suivant :

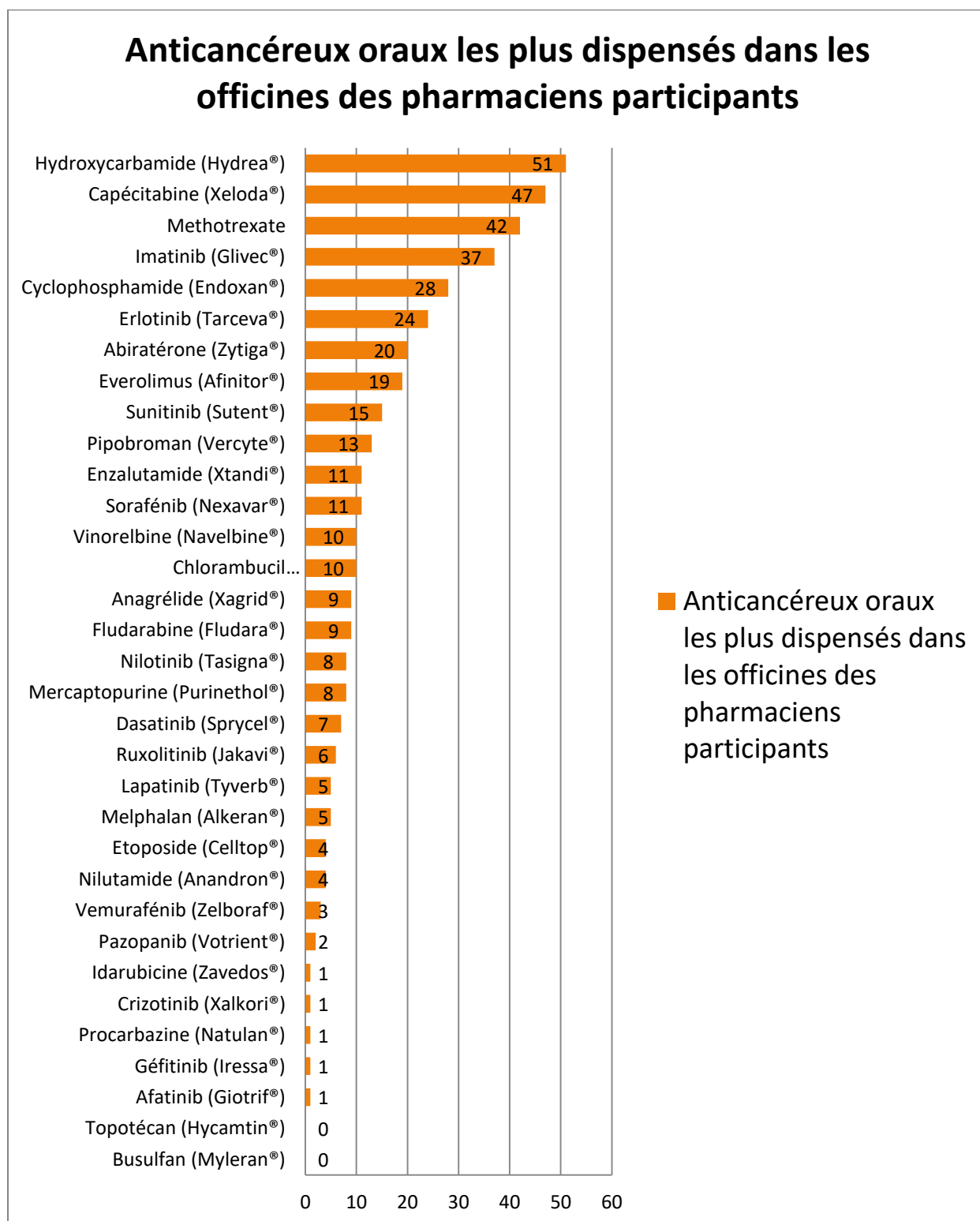


Figure 22 : Anticancéreux oraux les plus dispensés dans les officines des pharmaciens participants.

Si on se limite aux dix molécules les plus délivrées, on accentue la future formation sur les molécules suivantes : abiratérone, capecitabine, erlotinib, methotrexate,

cyclophosphamide, hydroxycarbamide, imatinib, everolimus, sunitinib et pirpobroman. Toutefois, il faut penser au biais possible des autres indications rencontrées à l'officine pour le méthotrexate : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis résistant...

Puis dans l'élaboration de ce questionnaire, l'intérêt s'est porté sur : Comment se renseigne le pharmacien dans l'absence de connaissance ? Qu'utilise-t'il comme source d'informations ? Connait-il le site Onco Pays de la Loire sur lequel on peut trouver des informations écrites ? Connait-il les fiches de l'Observatoire dédiées au cancer (OMEDIT Pays de la Loire) ?

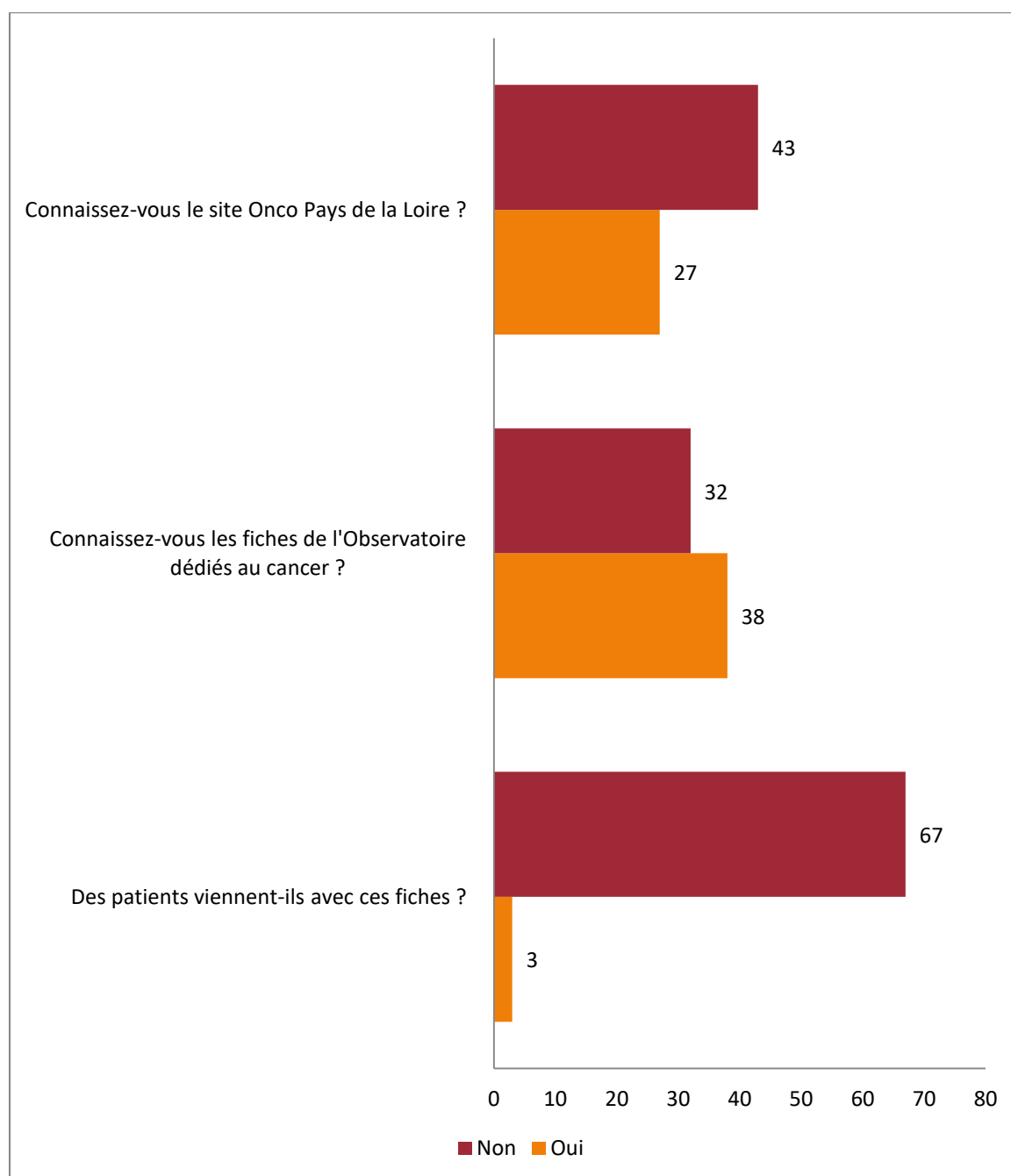


Figure 23 : Premier récapitulatif des réponses au sujet des sources d'informations et notamment des fiches de l'Observatoire dédié au cancer.

Autre résultat étonnant : seulement 3 pharmaciens ont déjà eu des patients venus avec ces fiches de l'OMEDIT. Seulement, ce résultat est difficile à interpréter. Ont-ils ces fiches par leur établissement de prise en charge ou non ? Ou peut être, que les patients ne les amènent pas à l'officine pour récupérer leur traitement ?

Et, à la question : « Consultez vous ces fiches lors de vos dispensations ? », près de la moitié ne les consultent jamais. Cette réponse est cohérente avec les résultats précédents (32 pharmaciens ne connaissent pas les fiches de l'Observatoire dédiées au cancer ?). Ciblons alors les réponses des seuls pharmaciens ayant la connaissance de l'existence de ces fiches. Ces résultats sont regroupés dans le graphe suivant :

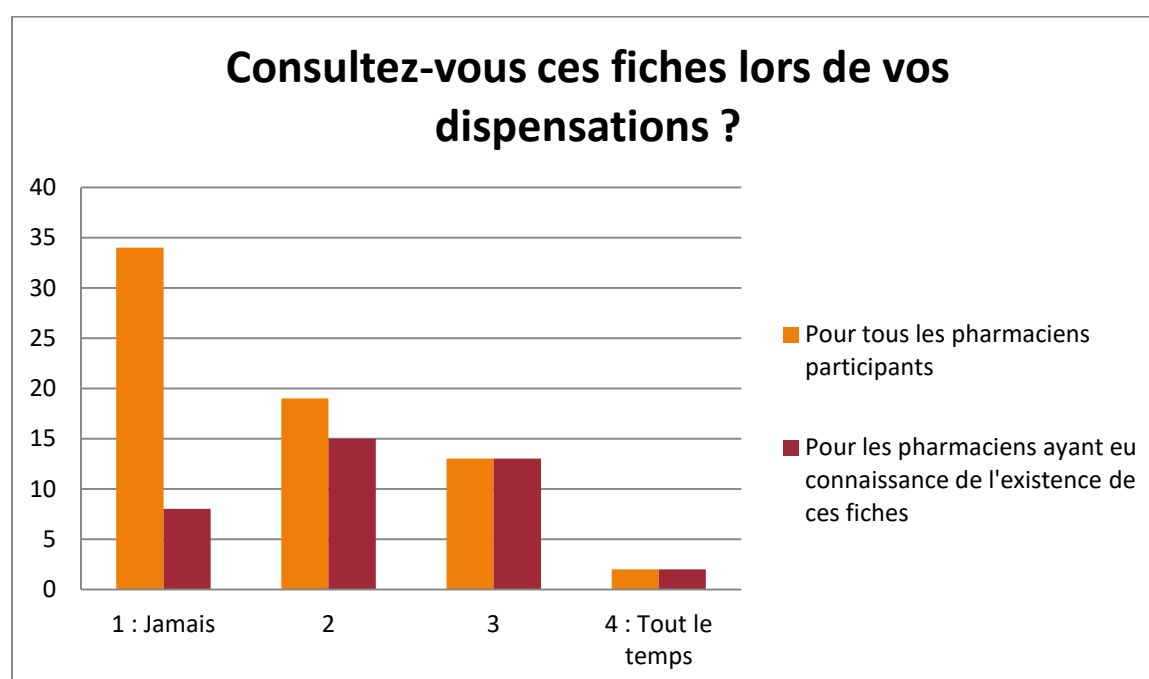


Figure 24 : Consultez-vous ces fiches lors de vos dispensations ?

Pour continuer dans l'intérêt de ces fiches de l'OMEDIT, nous avons demandé à nos pharmaciens participants ce qu'ils trouvaient intéressant dans ces fiches. Dans 51,1 % des participants (23 pharmaciens), ce sont les recommandations à donner aux patients qui leur importent le plus. Ensuite, ce sont les conduites à tenir en cas d'effets indésirables qui se positionnent à la deuxième place (17,8 % des pharmaciens). C'est pour cela que j'ai différencié les réponses de tous les pharmaciens participants et les réponses des pharmaciens de la SARTHE. Sur les six participants de la SARTHE : cinq s'intéressent aux conduites à tenir en cas d'effets indésirables. Un pharmacien a répondu « autre » avec le commentaire suivant « tout ». Ceci est à prendre en compte dans la préparation de la formation. Pour détailler les 8 réponses « autres » : 3 pharmaciens ont noté l'importance de l'ensemble du contenu de ces fiches, et 5 ont reprécisé le fait qu'il ne soit pas concerné par cette question. Ces résultats sont donnés dans le graphe suivant :

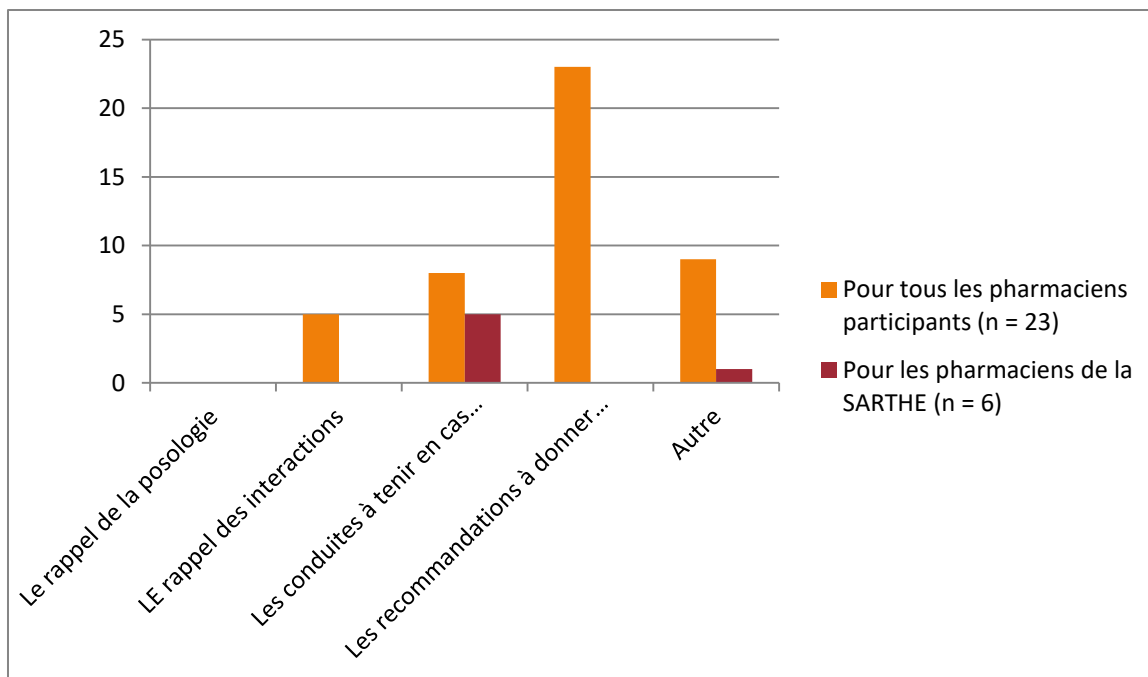


Figure 25 : Que trouvent les pharmaciens répondants d'intéressant dans ces fiches ?

Puis les questions suivantes ont porté sur la dispensation des anticancéreux. Utilisent-ils d'autres supports d'information ? Lesquels ? Les pharmaciens sont – ils à l'aise lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux ? Ces résultats sont regroupés dans les deux graphes suivants :

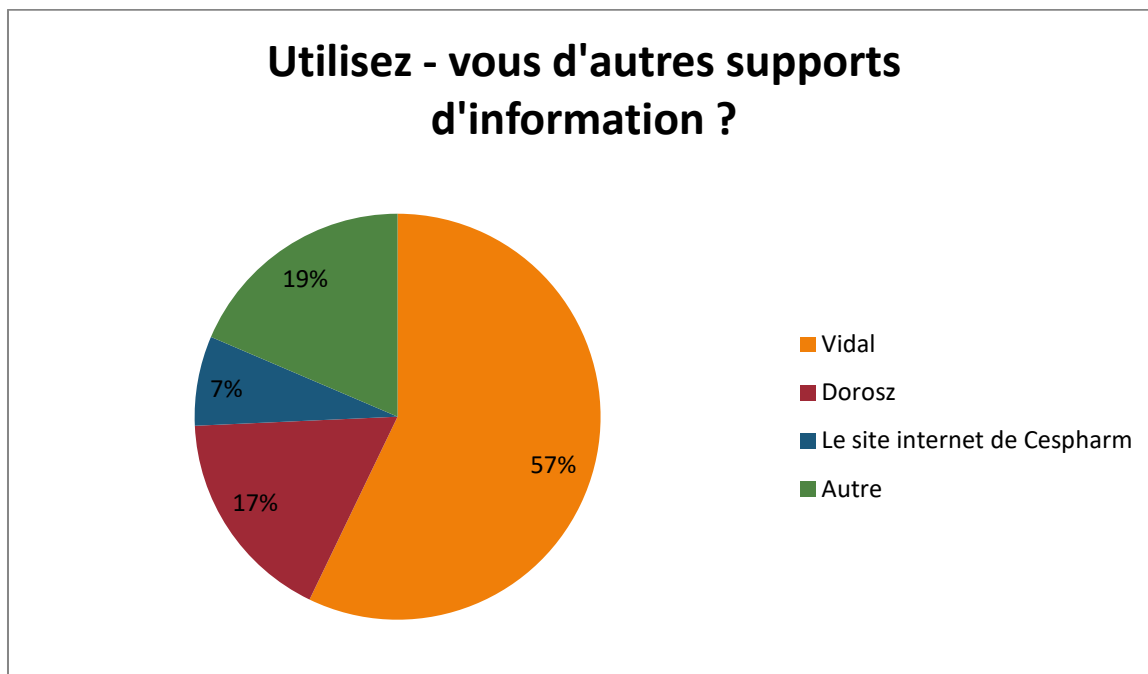


Figure 26 : Qu'utilisent les pharmaciens d'officine comme autres supports d'information ?

Le Vidal est clairement l'ouvrage le plus utilisé. Dans les autres sources d'information, il a été mentionné la base de données « Officialis », les fiches de laboratoire envoyées par le grossiste ocp, le dexter, internet, pharmacie, BCB

Dexther (base de données sur les médicaments), les dossiers du CNHIM et Meddispar. Un pharmacien a noté qu'il n'utilisait rien.

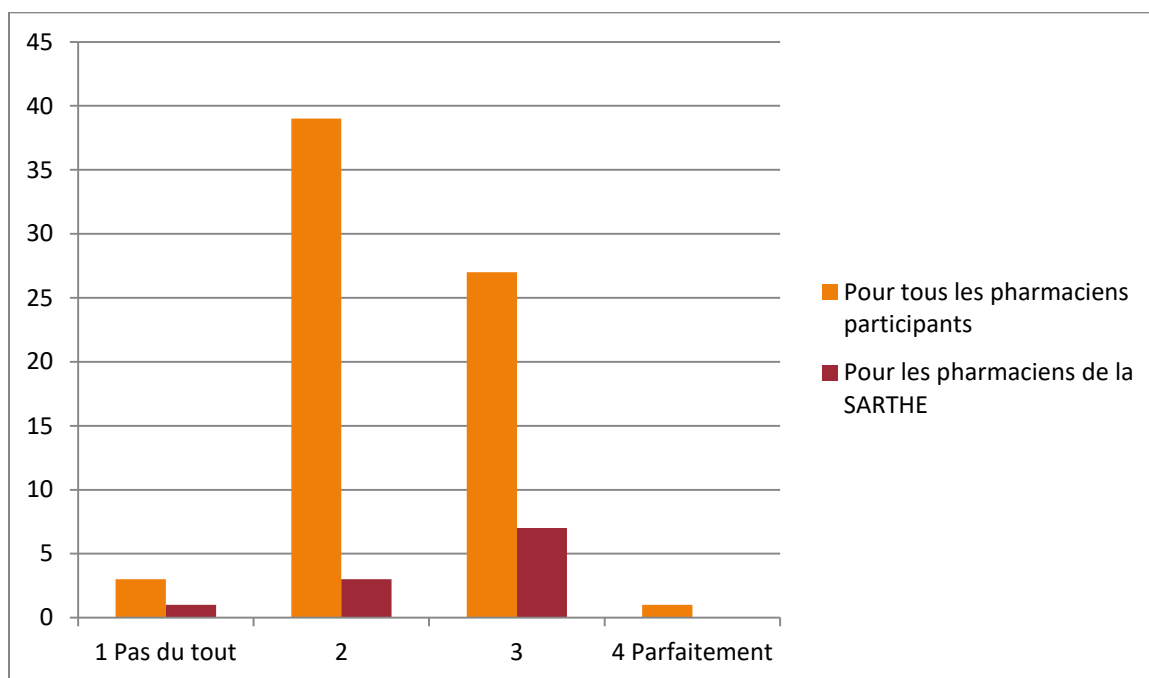


Figure 27 : Les pharmaciens sont-ils à l'aise lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux ?

A la vue de ces résultats, les pharmaciens se sentent à l'aise lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux. Voyons les commentaires laissés par les pharmaciens à la fin de cette partie sur la chimiothérapie orale.

De nombreux commentaires montrent le manque et le besoin de connaissances et d'aisance dans ce domaine :

« Pas à l'aise car pas toujours bonne maîtrise de ce domaine »

« Situation parmi les plus délicates techniquement et psychologiquement »

« Nous pourrions établir une fiche, simple de lecture, indiquant les effets secondaires majeurs, l'indication du produit, pour aborder le patient de façon plus professionnelle. »

« Nécessité de formation sur ces nouveaux anti cancéreux pas ou peu enseignés à la fac »

D'autres, au contraire, évoquent une formation récente :

« J'ai suivi la formation validant dpc dispensé par le Centre Paul Papin »

Des commentaires dénoncent des difficultés, des lacunes tels que le manque d'information via le service prescripteur, le manque de temps...

« Toujours trop pressé au comptoir »

« N'ayant pas accès au dossier médical nous n'avons que les informations que peut et veut nous donner le patient »

« Souvent le patient a un dossier pour lui. Un dossier de suivi pour l'équipe officinale serait utile »

« Dans le cadre d'une mise en place d'un bon relationnel entre praticiens... il serait judicieux d'informer le pharmacien par un courrier accompagnant les ordonnances du diagnostic, certains anticancéreux traitent plusieurs types de cancers... la question du diagnostic ne sera pas tabou entre le pharmacien et le patient. »

« Il serait bon pour la mise en place de ce type de médicaments que la prescription puisse nous être faxée avant la sortie d'hôpital ou de clinique »

« Ca dépend lesquels ! le principal problème selon moi c'est que l'on ne sait pas ce qu'ils traitent. On a une idée mais les gens sont peu bavard surtout s'il y a du monde dans la pharmacie. Les médecins traitant reçoivent un compte rendu pas nous !!! »

« Etre prévenu par l'oncologue (mail, fax, téléphone...) du produit à commander n'est pas fait systématiquement. Cela évite au patient de venir 2 fois à la pharmacie, et de se préparer à réaliser la délivrance en se documentant préalablement. Dans le cadre spécifique de la HAD, gros problème sur Le Mans et sa périphérie avec abandon complet du lien patient-professionnel de santé de proximité (gestion du patient centralisée exclusivement). »

« Ce qui est très difficile, est de trouver sa place au moment de la délivrance, par rapport à ce qui a pu être dit en milieu hospitalier, d'autant que l'on est pas toujours face au malade, mais souvent face à un proche. Lors des renouvellements, le dialogue n'est pas toujours facile à établir, si le malade a peu demandé d'explications. Comme nous avons peu d'échanges avec les médecins traitants, cela n'arrange pas les choses. Du coup, on reste bien souvent dans des considérations d'ordre général ».

Et certains énoncent leur ressentis avec les patients et les procédures mises en place lors de la délivrance de la chimiothérapie :

« Je privilégie le contact avec le patient et l'écoute pour être assimilé à un relais, certains l'ont bien compris mais d'autres se renferment et je les comprends ».

« Nous avons mis en place une procédure de délivrance des produits de chimiothérapie. Dans cette procédure, il y a notamment le passage obligatoire par les fiches de l'OMIT avec une copie pour la fiche à donner au patient. »

« Le travail a été fait en amont au centre paul papin par exemple, il est bon de suivre les effets indésirables que les patients n'osent pas dire à leur médecin, pour le reste je laisse les oncologues faire leur travail. »

« il ne faut pas avoir peur d'échanger lors du contact avec les patient cancéreux, ils sont demandeurs d'infos et il ne faut pas les regarder avec défaitisme ! »

4.3. Concernant les soins de support

Dans la suite de l'enquête, les soins de support ont été une seconde importance dans la délivrance des chimiothérapies orales.

D'abord, les pharmaciens ont coché les médicaments de support qu'ils dispensent le plus. Voici le classement dans le graphe suivant :

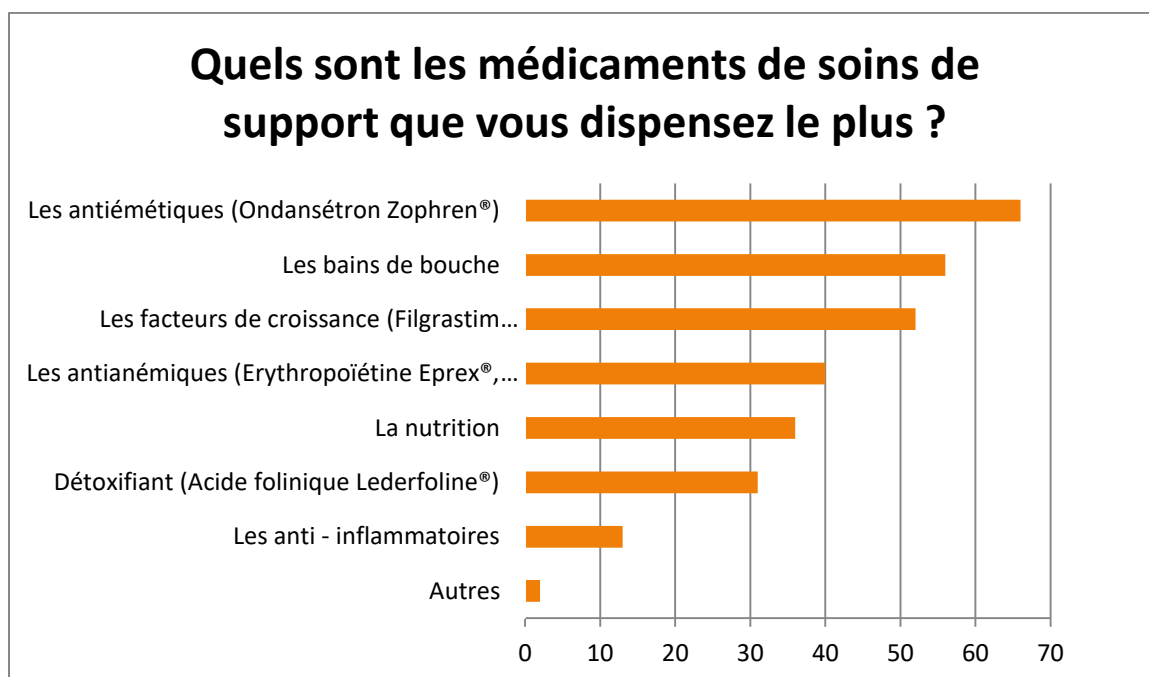


Figure 28 : Les médicaments de soins de support les plus dispensés.

Puis, à la question : « Etes-vous à l'aise dans la dispensation de ces médicaments ? », les pharmaciens se sentent, en majorité, bien à l'aise : 62,9 % ont coché les valeurs 3 et 4. Et quand on compare avec les résultats propres aux pharmaciens de la SARTHE, ces chiffres correspondent. En effet, 72 % des pharmaciens de la SARTHE se sentent à l'aise à 3 sur une échelle de 4.

Voici les résultats :

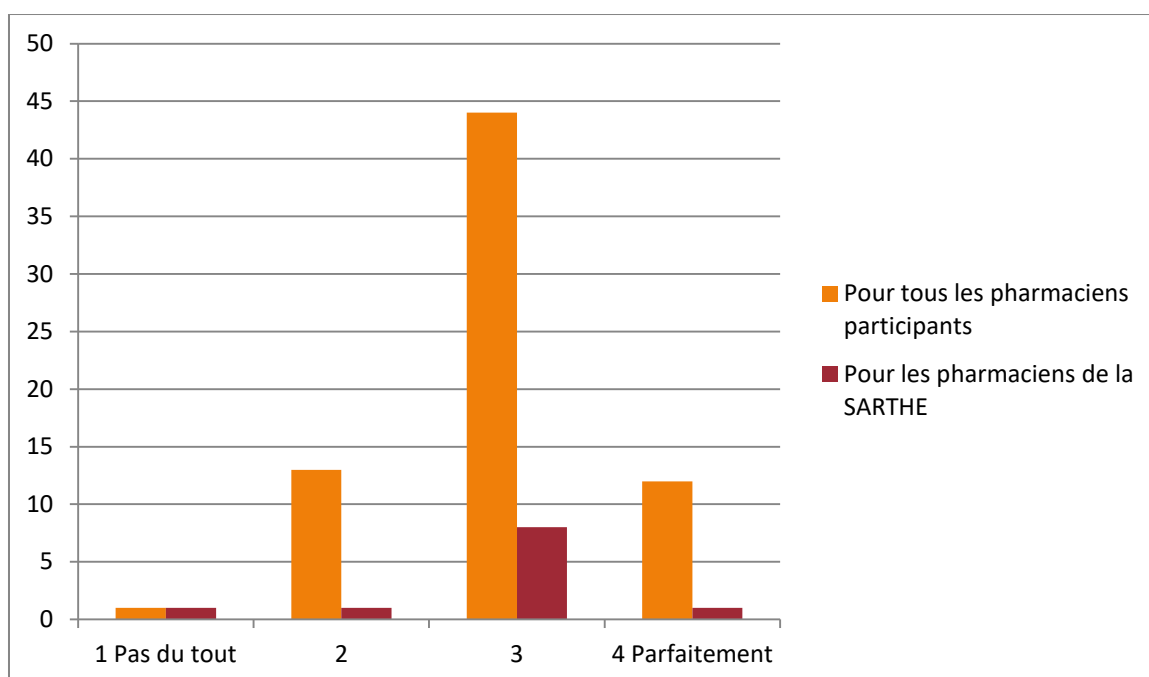


Figure 29 : Les pharmaciens sont ils à l'aise dans la dispensation des soins de support à la chimiothérapie ?

Dans la perspective de faire une formation adaptée aux besoins des pharmaciens d'officine de la SARTHE, on leur a demandé sur quoi ils voudraient être formés. Et malgré les résultats précédents montrant une certaine aisance dans la délivrance de ces médicaments, de nombreux pharmaciens de la SARTHE ont fait le souhait d'être formé sur les facteurs de croissance (7 pharmaciens sur 11).

La totalité des réponses est regroupée dans le graphe suivant :

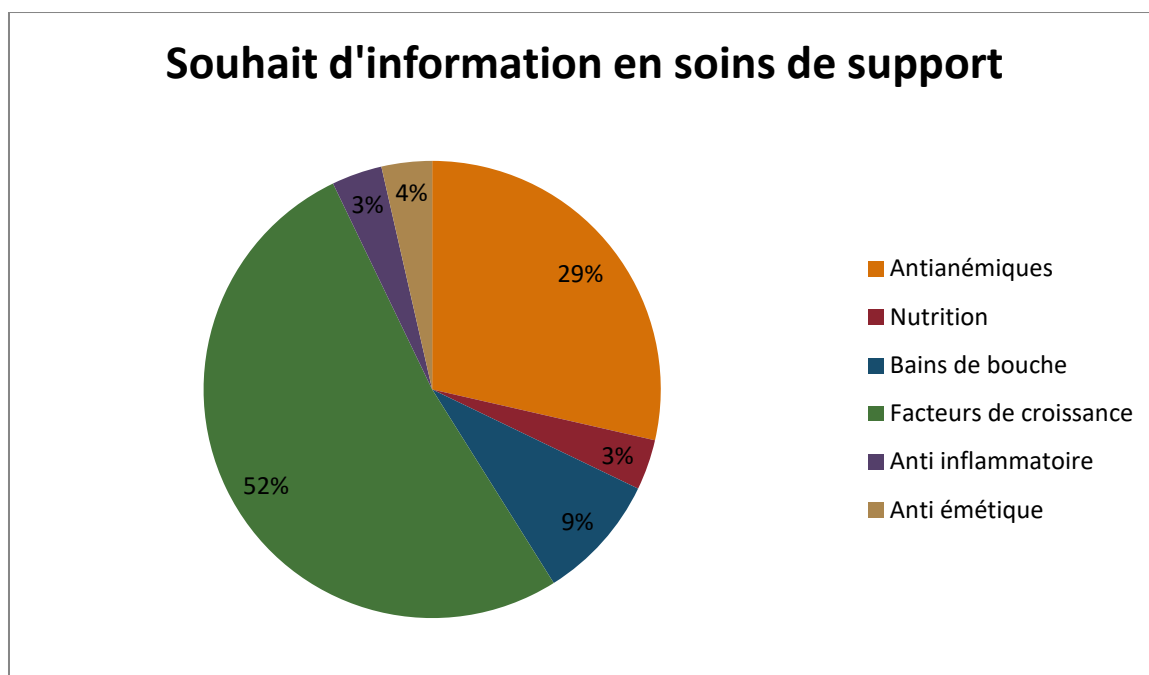


Figure 30 : Commentaires des besoins en information au sujet des soins de support.

Clairement, les pharmaciens demandent des précisions sur les facteurs de croissance et les antianémiques. Ce résultat est intéressant dans notre projet de formation. D'autres commentaires sont importants à soulever. Un pharmacien a demandé des informations sur la notion de préparation des bains de bouche : Doit-elle faite par le pharmacien ou par le patient ? Quelle est la durée et le mode de conservation ? Un autre pharmacien a regretté l'absence de prise en charge au niveau de la nutrition et que celle-ci était souvent trop tardive. Deux pharmaciens ont noté le besoin constant de rappels et qu'ils préféreraient des formations le soir. Un pharmacien a demandé le rappel des fonctions de chacun des produits cités dans les soins de support. Et deux pharmaciens du MAINE ET LOIRE se sentent relativement à l'aise car ils ont suivi une formation par le Centre PAUL PAPIN D'ANGERS.

4.4. Fin du questionnaire

Pour finir le questionnaire, nous avons posé des questions aux pharmaciens sur la notion de biosimilaires, sur leurs sources d'informations et sur leurs intérêts à une proposition d'une formation dans le cadre de l'UTIP.

D'abord, à la question : « Avez – vous la notion de biosimilaires ? », 70 % des pharmaciens répondants (49 sur 70) ont déjà entendu parlé de ces médicaments.

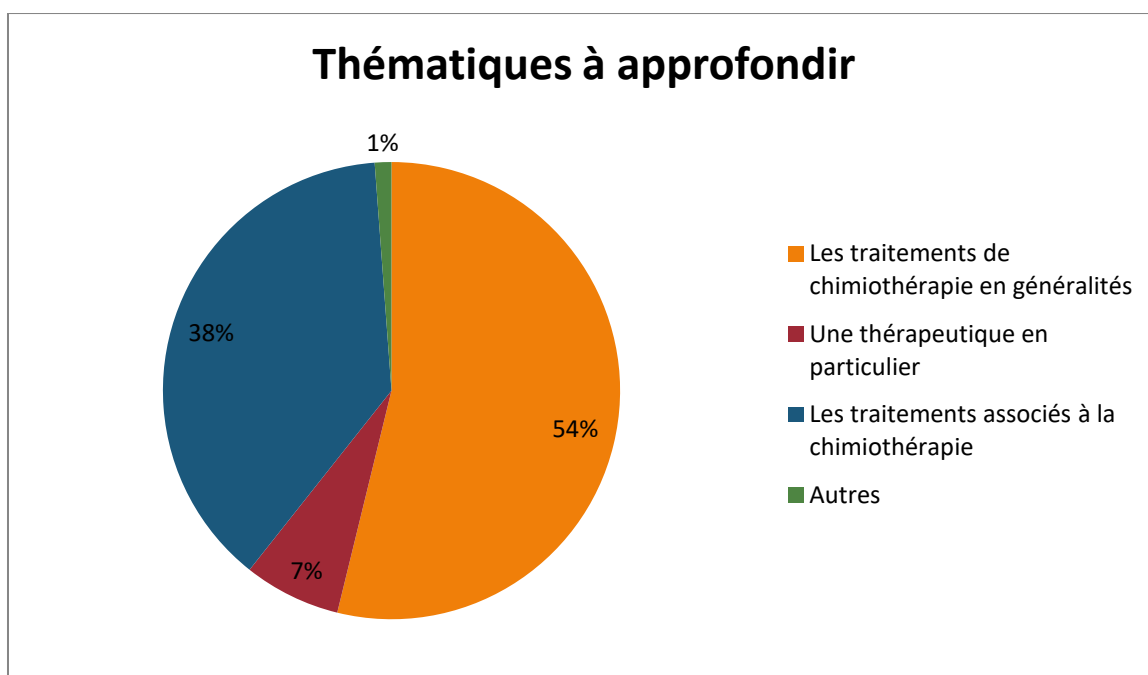
A la question : « Pensez-vous que les sources d'informations disponibles dans votre milieu de pratique sur les anticancéreux per os sont adéquates ? », 58,6 % ne le pensent pas (41 sur 70).

Puis, leurs sources ont été demandées. Evidemment le Vidal® a été cité, la presse professionnel (Prescrire®, Le Moniteur®), BCB en ligne, les notices des laboratoires pharmaceutiques, les fiches de dispensation Oncomed, Meddispar®, le Dorosz®, l'UTIP, les fiches OMEDIT, la base d'information CLAUDE BERNARD. Un pharmacien issu du monde hospitalier détient toutes ses sources de son stage d'internat en service d'oncologie. Il a ajouté qu'il ne trouve pas de sources facilement en officine. Un autre a fait le commentaire suivant : « La question est de savoir quel est l'intérêt d'avoir ces sources ? Doit-on prendre le risque de tenir un discours différent de l'oncologue ? ». Un autre pharmacien a demandé l'accès à des sources fiables via le logiciel de la pharmacie.

A la question : « Connaissez-vous l'UTIP », 88,6 % des pharmaciens ont répondu positivement (62 sur 70).

A la question : « Des réunions d'informations vous intéresseraient-elles ? », 91,4 % sont ouvert à une future formation (64 sur 70).

Et quand la question sur le choix de thématique leur a été demandée, ce sont « les traitements de chimiothérapie orale en généralités » qui a été le plus coché à 78,6 %.



Les réponses autres sont les suivantes :

- « non concerné » ;
- « toutes » ;
- « conduite à tenir face aux effets secondaires » ;
- « une thérapeutique par cancer ».

5. Discussion

Ce questionnaire a totalisé un échantillon de 70 réponses sur 757 pharmaciens soit un taux de réponse de 9,24 %. Avec l'URPS, on souhaitait atteindre un taux de réponse de 10 % pour être représentatif. Mais les résultats sont acceptables statistiquement lorsque l'échantillon est suffisamment grand (soit supérieur à 30). Mais aucune définition de la représentativité n'a été trouvée allant dans ce sens (259).

Les résultats sont donc utilisables. Seulement, il faut bien avoir en tête les biais possibles et présents dans cette enquête. En effet, comme tout questionnaire, les personnes répondant peuvent être seulement ceux se sentant concernés.

Aussi, la plus grande participation des pharmaciens d'officine du Maine et Loire peut éventuellement s'expliquer par la sensibilisation à ce sujet par les formations organisées et notamment via le Centre PAUL PAPIN.

Pour finir ce paragraphe, je voudrais remercier chacun des pharmaciens ayant répondu à cette enquête.

On remarque que les fiches de l'OMEDIT sont peu connues des pharmaciens malgré certains travaux et communications réalisés.

En 2009, Emilie CLEVERS (260) a, pour sa thèse, participé au projet du réseau Onco Normand. Ce projet avait pour objectif principal « de communiquer sur les médicaments utilisés en chimiothérapie orale, d'apporter à tous les patients et les professionnels de santé concernés des informations claires et pratiques sur leur bon usage, leur iatrogénie, les précautions particulières, et la prévention de leurs effets secondaires. » Elle a alors élaboré des fiches pratiques destinées aux patients et d'autres pour les professionnels de santé, pour chacune des molécules. Celles destinées aux patients ont été présentées de façon à ce que ce soit pratique pour améliorer son adhérence, la connaissance des effets indésirables, leur prévention et leur prise en charge. Celles destinées aux professionnels de santé sont réalisées de façon à apporter les réponses aux interrogations des patients et les conseils en cas d'apparition d'effets indésirables. Elles sont toutes formalisées de la même manière avec :

- Le nom de la spécialité et la DCI ;
- Les conditions de prescription ;
- La présentation et les caractéristiques ;
- La posologie ;
- Les interactions médicamenteuses ;
- Les principaux effets secondaires ;
- Les conseils aux patients ;
- L'indication pour les fiches professionnelles.

Le même type de fiches sont aujourd'hui disponibles sur le site de l'OMEDIT : <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/observatoire-cancer/cancer-fiches-medicaments>. Quelques exemples de fiches (patients et professionnels de santé) sont ajoutées de l'Annexe 9 à l'Annexe 12.

A la suite de cette élaboration et dans le cadre d'un projet accompagnant les patients sous chimiothérapie orale de la région de Haute Normandie, une première information de l'existence de ces fiches a été réalisée en 2010 auprès, entre autres, des pharmaciens d'officine de cette même région. Et fin 2010, l'information a été transmise aux autres OMEDIT de France. Depuis, chacune des OMEDIT ont mis en ligne ces fiches sur leur site internet.

Comme présenté de notre enquête et des autres enquêtes, il y a une attente des pharmaciens sur différents aspects de la prise en charge afin de distinguer différentes pistes de travail.

6. Résultats d'autres enquêtes

D'autres enquêtes comparables à la notre sont intéressantes. Et un résumé de chacune d'entre elles me paraît nécessaire pour évaluer l'évolution des attentes et pensées des pharmaciens d'officine. Un tableau récapitulatif est en Annexe 14.

En 2004, Laurent GIULETTI a élaboré un questionnaire pour sa thèse « Accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux : quel(s) outil(s) pour les professionnels de santé en ville ? » (270). Ce questionnaire était destiné aux médecins et aux pharmaciens libéraux et hospitaliers avec pour but de faire un état des lieux de leur pratique au sujet des patients traités par anticancéreux oraux. Dans son analyse, il a observé que les pharmaciens d'officine s'estimaient « assez rarement » capables de conseiller. Il apparaît une donnée intéressante qui est que la formation de santé de ville (médecins et pharmaciens) était jugée à 67,5 % comme « assez insatisfaisante ». Et, dans cette enquête, le rôle des pharmaciens et médecins de ville dans l'accompagnement du patient traité par un anticancéreux oral est estimé comme « indispensable » par 56,7 %. D'ailleurs, dans les attentes des pharmaciens est ressorti les fiches pratiques en accès internet qui a été mises en place plus tard (OMEDIT).

En 2008, dans sa thèse (84) Aurélie LEPEZEL a enquêté sur les besoins des pharmaciens d'officine de sa région sur les anticancéreux oraux. Elle a alors proposé un questionnaire. Cependant, elle n'a principalement travaillé que sur cinq médicaments : Glivec® (Imatinib), Navelbine® (Vinorelbine), Tarceva® (Erlotinib), UFT® (tégaful, uracile) qui a été supprimé depuis en 2013 (57) et Xeloda® (Capécitabine). Donc ces résultats sont difficilement comparables à nos résultats et aux autres enquêtes retrouvées. Et le but de ce questionnaire était de savoir si les pharmaciens connaissaient ces cinq molécules. Les résultats étaient étonnants, 24 % seulement connaissaient le Tarceva®. 68 % des pharmaciens questionnés avaient des patients sous chimiothérapies par voie orale (sur 29 réponses au total). Et quand elle leur a posé la question : « Connaissez-vous leur différentes caractéristiques ? », des lacunes ont apparues. 76 % et 84 % des pharmaciens connaissaient respectivement les indications et les modalités de délivrance. Par contre, en ce qui concerne les autres caractéristiques : 48 % connaissaient la classe thérapeutique, 60 % la posologie, 52 % le mode d'utilisation, 48 % les effets secondaires, 40 % les interactions et 36 % les contre indications. Le but de sa thèse était le lien ville-hôpital avec une interrogation sur le système d'information à mettre en place entre les deux secteurs. A la question « Comment préférerait-il recevoir les informations ? », 31 % souhaiteraient une fiche récapitulative pharmacien, 12 % une fiche récapitulative patient, 31 % les deux et pour 8 % des consignes orales suffiraient. Il faut savoir que ce travail a été effectué en 2008 et que les fiches de l'OMEDIT ont été mises en place ensuite.

Puis, en 2011, Emilie CLEVERS dans sa thèse (260), a fait tout un travail sur l'utilisation des outils et notamment des fiches à destination des patients sous

chimiothérapie orale par les professionnels de santé de la SEINE MARITIME et de l'EURE. Elle a d'abord réalisé trois formations destinées aux différents professionnels de santé (IDE, médecin et pharmacien). Et elle a ensuite réalisé un questionnaire sur l'utilisation de ces fiches. Elle a reçu 53 réponses. D'après ces réponses, les pharmaciens d'officine de la SEINE MARITIME et de l'EURE avaient en 2011, 4,06 patients sous chimiothérapie orale en moyenne. Et en ce qui concerne les fiches professionnelles de l'OMEDIT, 58 % des pharmaciens les consultaient. Les autres sources d'information pour les pharmaciens étaient le Vidal®, Clikadoc, Thériaque, Meddispar et le Moniteur. Pour les fiches patients de l'OMEDIT, 64 % des pharmaciens les consultaient et les imprimaient pour les donner aux patients dans la moitié des cas. Pour 85 % des pharmaciens, ces outils sont utiles.

En 2012, Bénédicte HANTRAYE a réalisé une enquête (271) sur le lien ville hôpital (ICO PAUL PAPIN D'ANGERS). Avec pour but d'« envoyer aux pharmaciens d'officine concernés les ordonnances des thérapies ciblées par voie orale des patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique, avant leur sortie, ainsi que des fiches d'information actuelles et validées sur ces traitements. Dans l'objectif que le pharmacien d'officine soit plus à l'aise lors de la dispensation d'une thérapie ciblée par voie orale, qu'il puisse donner à ces patients les conseils appropriés et qu'il sache repérer les effets secondaires nécessitant une consultation médicale. L'objectif secondaire étant de pouvoir anticiper la commande du médicament et de satisfaire les besoins du patient ». Elle a aussi réalisé des entretiens avec les patients dans le but d'amorcer l'ETP afin de permettre d'évaluer l'état des connaissances du patient sur son traitement et de fait, mesurer l'intérêt de la mise en place de cette consultation pharmaceutique. Dans les résultats, les patients disent pour la moitié d'entre eux que le pharmacien a un rôle à jouer dans leur prise en charge.

En 2012, Pierre-Yves RENARD (228) réalise aussi une enquête auprès des pharmaciens d'officine du département 33 (GIRONDE) soit 600 pharmacies, afin de « cerner la façon dont est appréhendé le patient cancéreux [...] et de connaître sa vision du lien ville-hôpital ». Sur 580 questionnaires envoyés, 308 étaient retournés correspondant à un taux de réponse de 53 %. Sur le lien ville – hôpital, il récolte comme résultat que seulement 29 % des pharmaciens sont « parfois » informés de l'arrivée d'un patient avec une prescription d'anticancéreux oral. Pour 98 % des pharmaciens d'officine, ce lien doit être développé. Ils attendent des informations sur le type de cancer ou des données techniques et scientifiques sur l'anticancéreux choisi. Lors de la dispensation de ces thérapies, 83 % de ces pharmaciens « ont déjà été confrontés à des difficultés », que ce soit les effets indésirables pour 77 % d'entre eux ou une question des patients sur le traitement. Son travail de thèse a initié en association avec un établissement de santé (Institut BERGONIE) un dispositif de coordination entre la ville et l'hôpital. Ils se sont alors penchés sur la création d'une lettre de sortie à destination des pharmacies d'officine regroupant la thérapeutique choisie et l'historique des précédentes inclusions à un traitement anticancéreux.

Cette lettre pourrait être associée avec les fiches de l'OMEDIT correspond aux traitements du patient. Après la réflexion s'est porté sur le choix de l'outil qui permettra le partage des données entre la ville et l'hôpital. Trois outils sont possibles : le dossier médical personnel, le Dossier pharmaceutique et la messagerie sécurisée. Il est à considérer que le premier outil cité est un objectif du Plan Cancer 2009 – 2013. Pierre-Yves RENARD, a alors, posé les avantages et limites de chacun des outils.

En 2014, Laure DESCHEPPER (272) a réalisé un travail sur l'évaluation qu'ont les pharmaciens sur leur dispensation des chimiothérapies orales. De la même manière, elle a proposé un questionnaire à destination des pharmaciens d'officine de sa région (la HAUTE NORMANDIE) afin d'en connaître les besoins en terme de formation et d'outils d'accompagnement. Sur 531 envois, elle a reçu 51 réponses (éléments comparables à notre enquête). Dans ces résultats, on se rend vite compte que les pharmaciens ont des besoins concernant les posologies (76 % ne connaissent pas les doses usuelles), sur les nouvelles thérapies ciblées et notamment leurs effets secondaires (27 % disent les connaître). Pour l'évaluer, elle a réalisé des QCM pour connaître les indications et effets secondaires des pharmaciens sur certains médicaments. Les résultats sont sans appel. Les pharmaciens visualisent les indications des principales molécules associées au syndrome main pied. 61 % n'ont pas su répondre à la question, « quelle est la molécule présentant une interaction significative avec les anticoagulants ? », seulement 5 pharmaciens ont coché le Tarceva®.

Toujours en 2014, Maryne CHESNOT (273) a réalisé une « Enquête sur le ressenti des pharmaciens dans la prise en charge des patients sous traitement anticancéreux oraux et les outils disponibles dans leur exercice quotidien ». Pour cela, elle a réalisé un questionnaire. Elle a obtenu 31 réponses. Pour 71 % des pharmaciens, le nombre de délivrance d'anticancéreux oraux est entre 1 et 5 par mois. Elle a aussi questionnée sur l'utilisation du dossier pharmaceutique dont la plupart (90,4 %) le proposent. Un autre paramètre est étudié : le temps passé lors de la délivrance. Et le temps varie entre 5 à 15 minutes pour 66 % des pharmaciens. Pour seulement 20 %, ce temps dépasse les 15 minutes. Comme la précédente enquête, 90 % des pharmaciens s'estiment insuffisamment formé sur ces médicaments. Et il y a une demande de formation surtout liée à la pratique quotidienne. 67,7 % des pharmaciens aimeraient avoir d'avantage de lien avec le réseau hospitalier. Dans le cadre de sa thèse, les fiches de l'OMEDIT ont été envoyées début 2014 aux officines des PAYS DE LA LOIRE. Maryne CHESNOT a aussi pris en compte le ressenti des patients et leur prise en charge par leur pharmacien « En moyenne, les patients interrogés ont noté les pharmaciens sur la qualité d'écoute et des conseils qu'ils peuvent donner en rapport avec les traitements à 4,0 sur 5 ». Les patients sentent leur pharmacien à l'aise lors de la délivrance avec une note de satisfaction 4,2 sur 5. Ils sont confiants envers leur pharmacien en général.

D'autres aussi, ont démontré l'absence de stock et l'importance du lien ville – hôpital. La non connaissance de l'OMEDIT est une donnée enquêtée (274).

7. Pistes de travail

7.1. Soirées du 22 septembre 2016

La première piste de travail a été la mise en place d'une réunion afin de restituer les résultats de l'enquête. Cette réunion a été réalisée en collaboration avec deux établissements publics et privés prenant en charge le cancer en SARTHE : le Centre Hospitalier du MANS et la clinique VICTOR HUGO. Des réunions sur cette thématique de la chimiothérapie orale ont déjà été réalisées en 2010. Une réunion pharmaciens et médecins généralistes a également été réalisée en juin 2016 sur la thématique thrombose et cancer.

Cette soirée a été organisée le 22 septembre 2016 et s'intitule « Lien ville-hôpital, chimiothérapie orale : aide à la délivrance ».

L'invitation (Annexe 14) a été envoyé à 182 pharmaciens en SARTHE par le biais de l'URPS et les grossistes répartiteurs. Madame LE NY, responsable commerciale BRETAGNE / PAYS DE LA LOIRE du laboratoire JANSSEN, nous a aidé à la gestion logistique de la soirée et a centralisé les réponses.

Cette réunion du 22 septembre a rassemblé 35 personnes :

- 27 pharmaciens et préparateurs d'officine ;
- 8 pharmaciens hospitaliers et deux internes ;
- Des représentants du laboratoire JANSSEN ;
- Monsieur Olivier DUVAL.

Cette soirée a débuté par ma présentation des résultats de l'enquête sur les chimiothérapies orales auprès des pharmaciens d'officine. Pendant cette introduction, j'ai pu communiquer items par items les réponses obtenues en insistant sur celles des pharmaciens de la SARTHE.

Ensuite, les pharmaciens hospitaliers du MANS : Anne-Marie VIDAL et Catherine NAVEAU ont présenté un quizz afin de faire ressortir les connaissances réelles de chacun par rapport aux idées préconçues.

Elles ont ensuite présenté des cas cliniques de patients sous chimiothérapies orales. Par ce biais, Anne-Marie VIDAL et Catherine NAVEAU ont insisté sur différents points. Le premier, a porté sur le Tarceva®. Son moment d'administration (à prendre en dehors des repas soit une heure avant ou deux heures après) et son interaction avec les IPP ont été rappelés. En effet, les antiacides et les anti-histaminiques de type 2 sont préférés mais avec une administration 4 heures avant ou deux heures après l'inhibiteur de la tyrosine kinase. Avec ces explications sur le Tarceva®, ont été présentés les différents outils disponibles de l'Observatoire dédié au cancer et notamment les fiches patients et les fiches professionnelles disponibles sur leur site internet. Il a été bon de faire ce rappel auprès des pharmaciens d'officine car d'après notre enquête, seulement 54 % avait connaissance de ces fiches.

Le second cas portait sur une patiente atteinte de LMC sous Tassigna®, qui voulait pour renforcer son immunité des ampoules de gelée royale, des gélules d'Echinaceae et un tube de vaccinoxinum 15CH chez son pharmacien. Seulement ce cas a fait ressortir l'interaction médicamenteuse du nilotinib avec les echinaceae (inducteur enzymatique du CYP3A4). Et par la même occasion, il a été rappelé le potentiel inducteur et inhibiteur enzymatique du millepertuis et du jus de pamplemousse réciproquement. Une plaquette des laboratoires ELSA « plantes et chimiothérapies interactions » a été présentée comme outil afin d'aider à répondre aux demandes des patients. En pratique, il est plus prudent d'orienter le patient sur l'homéopathie que la phytothérapie avec des traitements par chimiothérapies.

Le troisième cas rappelait l'action inductrice du tabac sur les cytochromes 1A2 et donc la diminution de la concentration plasmatique des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Le quatrième cas portait sur le Xeloda® et notamment sur la différence de coût par rapport à son générique (159 versus 280 euros pour la boîte de Xeloda® en 500 mg). Il a été rappelé l'importance de la substitution par les pharmaciens d'officine.

Ensuite, Frédérique APOLINAIRE et Christèle GROLLIER, pharmaciens de la Clinique Victor HUGO, ont pris la parole au sujet du lien ville-hôpital et plus particulièrement des perspectives. La première piste énumérée par les oratrices est la mention de pharmacien d'officine correspondant. En effet, par ce biais, celui-ci, serait identifié par l'équipe hospitalière comme le pharmacien référent du patient. Le pharmacien pourrait communiquer les médicaments délivrés à son patient et il pourrait recevoir le compte rendu hospitalier. Tout cela dans l'intérêt de mieux prendre en charge le patient traité par voie orale avec les IDE. Les pharmaciennes ont insisté aussi sur les fiches de molécules disponibles : OMEDITs et Inca. Ensuite, un document de liaison nous a été présenté : l'OH'CAP (document commun aux deux établissements de santé du Mans : le Centre Hospitalier du Mans et la Clinique Victor Hugo). Il se présente sous forme d'un classeur avec des intercalaires où tous les documents du patient peuvent y être classés. Cela regroupe les informations personnelles du patient, les examens biologiques, les comptes-rendus hospitaliers, les ordonnances... Ce document a pour but de suivre le patient dans chacun de ses déplacements vers des professionnels de santé et que ceux-ci puissent connaître et écrire les informations leur semblant nécessaires. Dans la suite de la soirée, les outils de communication numériques ont été cités : DMP (Dossier médical partagé), le DP (Dossier pharmaceutique, ...). Seulement, l'élaboration de ces systèmes est difficile à mettre en place dans le cadre hospitalier. Par contre, une messagerie sécurisée nous a été présentée : Connexin de chez Roche®. Cet outil serait un vecteur de communication pour les professionnels de santé entre la ville et l'hôpital. Il se présente sous forme d'une plateforme cryptée et sécurisée où trois types d'information peuvent être partagés :

- La tolérance, c'est-à-dire ce que le patient dit et ce que le professionnel de santé constate ;

- Les interactions médicamenteuses ;
- Les difficultés d'observance.

L'explication en détail ainsi qu'une vidéo sont disponibles sur le site internet : www.connexin.fr

Pour terminer cette soirée, Marine BONNEFOND (Représentante du Laboratoire JANSSEN) nous a proposé la mise en place en novembre de « Mon RDV Pharmacien ». Il a été créé dans le but d'améliorer l'adhérence et l'observance du patient au traitement. Et il permet aussi de s'assurer de son bon usage. Il se présente sous forme d'entretien à l'officine avec le patient tous les trois mois. Ces entretiens seraient rémunérés à hauteur de 25 euros pour le premier entretien et 15 pour les suivants (soit 85 euros par patient la première année). A l'officine, ce système se met en place dans la chronologie suivante :

- Présentation du service aux pharmaciens par les commerciaux de ce laboratoire ;
- Envoi du kit permettant les entretiens et la signature du contrat (car rémunération) ;
- Formation sur la pathologie, le produit (Zytiga®) et le service proposé ;
- Formation sur l'entretien motivationnel ;
- Utilisation par le pharmacien d'une plateforme web pour compléter les questionnaires de façon anonyme à la suite de chacun des entretiens.

Pour aider le pharmacien d'officine, dans le kit sont envoyés des carnets patients, des carnets de plan de prise et des cartes portefeuilles.

Un questionnaire d'évaluation a été remis à chacun des participants afin de connaître leur sentiment. Ce questionnaire est ajouté en Annexe 16. Globalement, les participants ont apprécié cette soirée avec une préférence tout de même pour les cas cliniques. Un pharmacien a regretté l'absence de médecins généralistes. Un autre a apprécié la présentation et le chemin d'accès aux fiches OMEDITs. La synthèse des questionnaires d'évaluation est ajoutée en Annexe 17.

7.2. Le pharmacien : acteur du lien ville-hôpital

Comme nous avons pu l'apprendre précédemment, il existe à ce jour 136 molécules anticancéreuses par voie orale en ville. Et l'activité d'oncologie en officine ne va que croître car un quart des molécules en développement sont des médicaments à prise orale (261). Il y a véritablement un virage dans la prise en charge à l'officine de la chimiothérapie orale. Ces médicaments et en particulier les thérapies ciblées, sont souvent très chers et les officinaux ne peuvent pas avoir en stock tous ces médicaments. Le pharmacien doit alors commander le médicament qu'il reçoit le jour même ou le lendemain. Pour éviter de faire revenir les patients sortants de l'hôpital (fatigués, anxieux, ..), il serait préférable que le pharmacien d'officine soit au courant au préalable de la thérapeutique mise en place pour la commander, qu'elle soit directement disponible pour le patient ou le proche. La coordination entre secteurs hospitaliers et libéraux paraît alors nécessaire (74,262). D'ailleurs dans le Plan Cancer de 2009/2013 (231), puis dans le Plan Cancer de 2014 – 2015 (263), sa mise en place est prévue. Ce lien ville-hôpital est aussi plébiscité dans l'article L6111-1 du CSP de la loi HPST (264). En effet, les notions sont écrites : « ils participent à la coordination des soins en relation avec les membres des professions de santé exerçant en pratique de ville et les établissements et services médico-sociaux, dans le cadre défini par l'ARS en concertation avec les conseils généraux pour les compétences qui les concernent ».

Pour connaître les besoins et attentes des pharmaciens d'officine dans cette coordination, une enquête a été réalisée auprès des pharmaciens d'officine de GRENOBLE (261). Et, selon 98 % des pharmaciens de GIRONDE, le lien ville-hôpital doit être développé. Les 2 % restant en sont satisfaits. Dans ce même article, Pierre-Yves RENARD ajoute que l'anticipation permettrait aussi aux pharmaciens d'officine de préparer les conseils à dispenser et les réponses aux interrogations possibles du patient.

Dans les actualités du magazine « Le Moniteur des pharmacies » du 12 décembre 2015 (265), on a pu lire un exemple de projet pour faciliter ce lien et permettre une meilleure prise en charge des patientes toutes pathologies confondues.

En effet, en RHONES ALPES, l'URPS de cette même région a pendant trois ans, créé un « pont » entre l'hôpital et la ville. Il a permis à ce que le nom du pharmacien d'officine du patient soit indiqué dans le dossier médical et que l'ordonnance de sortie soit envoyée une demi-journée avant la sortie effective du patient. Tout cela dans le but que le pharmacien puisse se préparer à la délivrance que ce soit pour l'approvisionnement et la connaissance du traitement que pour conseiller au mieux le patient.

Bien d'autres travaux ont été réalisés pour d'autres pathologies chroniques afin d'élucider cet obstacle du lien ville-hôpital et notamment entre pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers (266).

D'ailleurs, le rôle des pharmaciens d'officines dans la pathologie cancéreuse fait l'objet de congrès mondiaux de cancérologie « par des officinaux pour des officinaux » depuis 2008 (267–269). Lors de ces congrès, sont mis sur la table des sujets posant questions : l'observance, les facteurs de risque et le rôle des officinaux, la vie du patient pendant le cancer...

Mais toutes ces avancées restent localisées ou hypothétiques. Le chemin est encore long pour dévier vers un travail groupé (comme nous l'avons remarqué via notre enquête et de nombreuses autres auparavant).

Comme nous l'avons vu dans ce travail, le virage ambulatoire de la prise en charge des chimiothérapies orales est le levier pour renforcer le lien entre la ville et l'hôpital pour les médecins comme les pharmaciens.

La réalisation de l'enquête et la mise en place d'une première réunion est le point de départ d'un long travail d'échange.

Ceci va nécessiter de se rencontrer, d'échanger avec notamment des réunions comme celle de septembre 2016 afin de mieux se connaître entre les différents intervenants qu'il soit public ou privé. Un support commun d'informations fiables et à jour est indispensable. Dans notre région, les fiches de l'Observatoire dédié au cancer sont le support de cet échange. Ce support d'information au vue de l'arrivée rapide de nouvelles molécules doit être unique sur notre territoire pour mutualiser le travail de mise à jour. Des fiches vont être mises à disposition par la Société Française de Pharmacie Oncologique et seront donc partagées au niveau nationale et non plus régionale.

Maintenant, il reste à travailler et à trouver ensemble le lien pour communiquer, échanger au quotidien. Celui-ci va nécessiter des outils sécurisés, compatibles avec les systèmes d'information de chacun.

D'autre part, le développement de l'éducation thérapeutique, des entretiens pharmaceutiques et de la conciliation médicamenteuse vont également danc ce sens du lien pharmaciens ville - hôpital, tout cela dans l'objectif d'une meilleure prise en charge du patient.

Conclusion:

La cancérologie est pourvoyeuse de nombreuses avancées : sortie continue de nouvelles thérapies ciblées par voie orale, immunothérapie, développement des nanoparticules (275)... D'ailleurs, depuis 2012, 18 nouvelles molécules ont vu le jour dans l'arsenal officinal avec 13 nouvelles thérapies ciblées.

Ces avancées en termes de thérapeutique et les difficultés au comptoir qui en résultent sont à anticiper.

Notre enquête a permis de mettre en évidence un besoin de formation aux nouvelles chimiothérapies orales du pharmacien d'officine et une amélioration du lien ville – hôpital. Ce qui permettrait de prendre en charge au mieux les patients pour une meilleure observance du traitement et une meilleure qualité de vie. Des outils vont être mis en place : pharmacien correspondant, classeur de liaison OH'CAP, site CONNEXIN...

Lors de ces réunions, il serait important également de promouvoir la substitution des cytotoxiques par le pharmacien d'officine. Au vu du coût des génériques par rapport au princeps, les pharmaciens d'officine ont un rôle indispensable dans les dépenses de santé.

C'est donc un travail à long terme : une prise en charge dans sa globalité. Il est important de rajouter que le pharmacien a toute sa place dans la prise en charge du patient et donc dans son parcours de santé.

Notre enquête, comme la revue des travaux réalisés dans différentes régions, met en évidence le besoin de renforcer ce lien ville-hôpital. La mise en place de réunion, comme celle organisée en septembre 2016, a permis d'aborder différents aspects des pistes de travail à notre disposition. Ceci est donc le point de départ pour répondre à ce virage ambulatoire de la prise en charge en ambulatoire des chimiothérapies orales.

Bibliographie :

1. Rouvieux B, Goldwasser F. Nouveautés dans l'évaluation clinique des médicaments anti-cancéreux. Paris: Editions Médicales et Scientifiques; 2003. 93 p. (2e Actualité de Pharmacie Clinique de Cochin).
2. Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. Eur J Oncol Nurs. sept 2012;16(4):432-8.
3. Larousse. Encyclopédie Larousse en ligne - cancer [Internet]. [cité 12 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/cancer/11745>
4. InCa. Comprendre la chimiothérapie [Internet]. 2008 [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-la-chimiotherapie>
5. Ligue contre le cancer. Qu'est-ce que le cancer ? [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 5 janv 2016]. Disponible sur: http://www.ligue-cancer.net/article/278_qu-est-ce-que-le-cancer-
6. Delavigne V. Les cancers. Springer. France; 2009. 190 p.
7. Janin N. Introduction au processus de la cancérogenèse : les cancers sont des maladies génétiques somatiques. Rev Médecine Interne. 1994;15(12):821-9.
8. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse☆. C R Biol. févr 2008;331(2):114-25.
9. KAHN xel, GISSELBRECHT S. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. John Libbey Eurotext; 2008. 148 p.
10. Kahn A, Gisselbrecht S. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. John Libbey Eurotext. AMGEN; 2007. (Application médicale du GENE).
11. Petit JM, Arico S, Julien R. Mini manuel de biologie cellulaire. Dunod. 2007. 225 p.
12. Petit JM, Raymond J, Maftah abderrattmann. Mini manuel de biologie moléculaire. Dunod; 2007. 222 p.
13. Andrieu JM, al. Biologie des cancers. Ellipses. 432 p. (Universités Francophones).
14. Facteurs de risque professionnels du cancer bronchopulmonaire [Internet]. [cité 16 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0761842515003666>
15. Turpin A, Leblon T. L'essentiel en Cancérologie. Editions Vernazobres-Grego. Paris; 2015. 234 p. (iECN 2016).

16. Frelin C. VEGF : médiateur de l'angiogenèse hypoxique. Médecine / Science. juill 1997;13(6-7):886-90.
17. Méjean A, Lebret T. La cascade métastatique: angiogenèse et nouveaux concepts. Prog En Urol. nov 2008;18, Supplement 7:S156-66.
18. Tobelem G. Angiogenèse physiologique et tumorale. J Chir (Paris). janv 2008;145(1, Supplement 1):4-7.
19. Feige J-J. L'angiogenèse tumorale : progrès récents et défis persistants. Bull Cancer (Paris). nov 2010;97(11):1305-10.
20. Robert J. L'angiogenèse. AMGEN-John Libbey. 2009. 139 p. (Application médicale du GENE).
21. Méjean A, Lebret T. Diffusion métastatique, angiogenèse et métastasogenèse. Prog En Urol. mars 2010;20, Supplement 1:S5-10.
22. Fayette J, Soria J-C, Armand J-P. Le ciblage de l'angiogenèse en oncologie. Pathol Biol. mai 2006;54(4):199-205.
23. Couffignal T, Dufourcq P, Daret D, Duplaà C. Les mécanismes de l'angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques. Rev Médecine Interne. oct 2001;22(11):1064-82.
24. Rosmorduc O, Chevreau C, Dielenseger P, Ederhy S, Goldwasser F, Grange J-D, et al. Bon usage du sorafénib chez les patients pris en charge pour un carcinome hépatocellulaire ou un cancer du rein. Gastroentérologie Clin Biol. mars 2010;34(3):161-7.
25. Méjean A, Lebret T. Angiogenèse : l'exemple du cancer rénal. Prog En Urol. nov 2008;18, Supplement 7:S309-14.
26. André T, Chastre E, Kotelevets L, Vaillant J, Louvet C, Balosso J, et al. Angiogenèse tumorale: physiopathologie, valeur pronostique et perspectives thérapeutiques. Rev Médecine Interne. déc 1998;19(12):904-13.
27. Lebret T, Méjean A. Physiopathologie de la métastase: du primitif au secondaire. Prog En Urol. nov 2008;18, Supplement 7:S147-55.
28. InCa. Situation de la chimiothérapie des cancers [Internet]. 2013 [cité 8 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-Rapport-2013>
29. InCa. Les cancers en France [Internet]. 2015 [cité 8 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2014>
30. OMS | La santé des femmes [Internet]. WHO. [cité 29 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/fr/>

31. Gauthier Y. Chimiothérapie : L'INCA publie son rapport. Le Moniteur des pharmacies. 9 janv 2016;Cahier I(3110):20.
32. InCa. Situation de la chimiothérapie des cancers [Internet]. La ligue contre le cancer; 2016 [cité 6 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie>
33. Drouadaine, Anne. Cancer : 30 000 nouveaux cas en 2015. Le Moniteur des pharmacies. 30 avr 2016;(3126):11.
34. InCa. Nutrition et prévention primaire des cancers : Actualisation des données [Internet]. 2015 [cité 11 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Nutrition-et-prevention-primaire-des-cancers-actualisation-des-donnees>
35. InCa. Démarches sociales et cancer [Internet]. 2012 [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Demarches-sociales-et-cancer>
36. Bonnetterre J, Diéras V. Cancéroguide Sein. 2007^e éd. Margaux Orange; 2007. 246 p.
37. Drissi H, Imad FE, Bendahhou K, Radallah D, Benider A. Cancer du sein et ses facteurs de risque (étude cas-témoin). Rev DÉpidémiologie Santé Publique. mai 2016;64, Supplement 3:S144-5.
38. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. 2014 [cité 9 janv 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
39. Beaunoir F, Halbutier F, al. Rapport de la Commission des Comptes de la Sécurité sociale : Résultats 2012 Prévisions 2013 [Internet]. 2013 [cité 7 févr 2016]. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss_juin_2013__6-06_def.pdf
40. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortalité and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. [cité 24 sept 2015]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
41. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - Mélanésie [Internet]. [cité 9 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedia/autre-region/Mélanésie/126650>
42. Ferlay J, al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe : Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer. 26 février 20&3;(49):1374-403.
43. Histoire et progrès - Chirurgie | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 29 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Histoire-et-progres>

44. Espié M. Cancer du sein : Actualités thérapeutiques. John Libbey. Paris; 2007. 157 p.
45. Morère JF, Penault-Llorca F, Aapro MS, Salmon R. Le cancer du sein. Springer. Paris; 2007. 311 p. (Collection Oncologie Pratique).
46. Le Moniteur des pharmacies. Le cancer du sein. Le Moniteur des pharmacies. 4 mars 2006;(2618):15.
47. Le Moniteur des pharmacies. Le cancer de la prostate. Le Moniteur des pharmacies. 7 sept 2013;(2997):15.
48. Le Moniteur des pharmacies. Le cancer du sein. Le Moniteur des pharmacies. 16 juin 2012;(2938):16.
49. Dufour P, Schraub S, Bergerat JP. Cancérologie. Heures de France. Paris; 2009. 415 p. (Guide pratique).
50. Robert J. Pharmacologie des cancers. Lavoisier Médecine Sciences. Paris; 2015. 645 p. (Oncologie).
51. InCa. Comprendre la radiothérapie [Internet]. 2009 [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-la-radiotherapie>
52. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements locaux et locorégionaux – La radiothérapie - Comment agit la radiothérapie ? [Internet]. [cité 29 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/comment-agit-la-radiotherapie.html>
53. Cerbonnet G, Rochet Y. Le traitement des tumeurs de l'ovaire. Paris: Masson; 1983. 90 p. (Monographies de l'association française de chirurgie).
54. Effets tardifs de la radiothérapie mammaire sur la peau et les tissus sous-cutanés [Internet]. [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1278321897829514>
55. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. Bull Cancer (Paris). mai 2013;100(5):485-95.
56. Hoerni B, Soubeyran P. La cancérologie au quotidien : Médecine et patients alliés face au quotidien. Springer. 2011. 219 p. (Oncologie Pratique).
57. eVIDAL [Internet]. [cité 1 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/buadistant.univ-angers.fr/showProduct.html?productId=16968>
58. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Toxicité cutanée radio induite [Internet]. 2014 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante->

ra.fr/Ressources/referentiels/2014-12-12-
_J2R_tox_cutanee_radioinduite_VF.pdf

59. Bay J-O, Guièze R, Ravinet A, Lemal R, Xhaard A, Bailly S, et al. Avancées thérapeutiques majeures et nouvelles perspectives en onco-hématologie. Bull Cancer (Paris). juin 2013;100(6):587-99.
60. ARCS. La Chimiothérapie [Internet]. [cité 18 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.arcs.asso.fr/le-cancer-en-pratique/les-grandes-therapeutiques/la-chimiotherapie.htm>
61. Bour C. Distribution intracellulaire des anthracyclines : duplication dans le processus de mort cellulaire induite et le phénotype de résistance pheiotrope. [Nancy]: Université Henri Poincare - Nancy I; 2001.
62. Pierré A. Recherche des anticancéreux : passé et présent. Ann Pharm Fr. janv 2005;63(1):10-6.
63. Wall ME, Wani MC. Camptothecin and taxol: from discovery to clinic. J Ethnopharmacol. avr 1996;51(1-3):239-54.
64. Kruczynski A, Hill BT. Vinflunine, the latest Vinca alkaloid in clinical development: A review of its preclinical anticancer properties. Crit Rev Oncol Hematol. nov 2001;40(2):159-73.
65. CNHIM. Anticancéreux : Utilisation pratique. déc 2013;7e édition(XXXIV, 5-6):598.
66. InfoCancer, Arcagy-Gyneco. Les antipyrimidiques [Internet]. 2015 [cité 18 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-antimetabolites/les-antipyrimidiques.html>
67. Palmieri C, Patten DK, Januszewski A, Zucchini G, Howell SJ. Breast cancer: Current and future endocrine therapies. Mol Cell Endocrinol. 25 janv 2014;382(1):695-723.
68. Ribatti D. From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: An historical reappraisal. Immunol Lett. sept 2014;161(1):96-9.
69. Peter F. Etude pilote sur l'observance aux chimiothérapies anticancéreuses orales : construction d'une échelle de mesure de l'observance et étude de ses déterminants psychosociaux [Psychologie]. [Metz]: Lorraine; 2013.
70. Jérôme Sicard PG. CancerOfficine® 2013 : Compte-rendu du congrès mondial de cancérologie, par des officinaux pour des officinaux®. J Pharm Clin. 2013;32(3):167-91.
71. Belin N, Blanc A. Leucémie myéloïde chronique. Le Moniteur des pharmacies. 30 janv 2016;(3113):1-16.

72. Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, Tanaka JS, Bhardwaj S, Messe MR. Patient nonobservance with self-administered chemotherapy. *Health Psychology*. 1990;(9):405.
73. Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Desmhukk AA. Patient observance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. *Journal of Clinical Oncology*. 1992;(10):1007.
74. Bonan B. Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux - Rôle des pharmaciens hospitaliers et officinaux. John Libbey Eurotext. France; 2008. 102 p. (Dialogue Ville Hopital).
75. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 1 mars 2007;109(5):832-9.
76. Soum-Pouyalet F. Le Corps rebelle : les ruptures normatives induites par l'atteinte du cancer. *Corps*. 1 déc 2008;(3):117-22.
77. Goguel d'Allondans T. Rites de passage rites d'initiation. Les Presse de l'Université Laval; 2002. 146 p.
78. Somerset W, Stout SC, Miller AH, Musselman D. Breast cancer and depression. *Oncol Williston Park N*. juill 2004;18(8):1021-1034-1036, 1047-8.
79. Manning M, Bettencourt BA. Depression and medication adherence among breast cancer survivors: bridging the gap with the theory of planned behaviour. *Psychol Health*. sept 2011;26(9):1173-87.
80. Haynes RB, Sackett LD. Compliance in Health Care. Johns Hopkins University Press. 1979. 516 p.
81. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet Lond Engl*. 14 oct 2000;356(9238):1326-7.
82. Tamaroff MH, Festa RS, Adesman AR, Walco GA. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychologic correlates. *J Pediatr*. mai 1992;120(5):812-7.
83. Khandelwal N, Duncan I, Tamim A. Impact of clinical oral chemotherapy program on wastage and hospitalizations. *American society of clinical oncology and managed care & healthcare communication*. mai 2011;(Supplément):25-9.
84. Lepezel A. Passage en ville des anticancéreux par voie orale : enquête sur les attentes des officinaux sur le bassin hospitalier de Briey [Internet] [Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Nancy; 2008 [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2008_LEPEZEL_AURELIE.pdf
85. Ranchon F, Bouret C, Charpiat B, Leboucher G. Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses administrables par voie orale. *Pharm Hosp*. mars 2009;44(1):36-44.

86. Feliu Batlle J, Espinosa Arranz E, Carpeño C, De J, Casado Sáez E, Zamora Auñón P, et al. Oral chemotherapy: potential benefits and limitations. Clin Transl Oncol. 1 août 2004;6(6):335-40.
87. Borner M, Schoffski P, De Wit R. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin : a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. European Journal of Cancer. 2002;(38):249-358.
88. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [Internet]. [cité 21 févr 2015]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
89. EMA. European public assessment reports [Internet]. [cité 23 févr 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
90. Faure S. Vaccins (1/2). Actual Pharm. juin 2013;52(527):57-60.
91. Clairaz B, Desplanques P-Y, Teknetzian M. Les anticancéreux : 15 cas pratiques. Le Moniteur des pharmacies. 13 févr 2016;(3115):1-16.
92. FMPMC-PS - Pharmacologie - DCEM1 [Internet]. [cité 26 févr 2015]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html>
93. Le Moniteur des pharmacies. La leucémie lymphoïde chronique. Le Moniteur des pharmacies. 10 janv 2004;(2517):13.
94. Pourquier P. Agents alkylants. Bull Cancer (Paris). nov 2011;98(11):1237-51.
95. Lidouren G, Martin J. Place de la chimiothérapie de première ligne dans le cancer de l'ovaire. Actual Pharm Hosp. déc 2005;1(4):13-24.
96. Le Moniteur des pharmacies. Chimiothérapie orale en ville. Le Moniteur des pharmacies. 12 juin 2010;(2835):16.
97. Chauvelot F. Vercyte. Le Moniteur des pharmacies. 11 juill 2015;(3089):23.
98. Berthorat C, Boulieu R, Charbonel J-F, Dumont J, Vallet E. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. Les éditions Le Moniteur des pharmacies. Courbevoix; 2014. 377 p. (Collection Pro-officina).
99. Lansiaux A, Pourquier P. Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse aux inhibiteurs de topo-isomérases II. Bull Cancer (Paris). nov 2011;98(11):1299-310.
100. Drouadaine, Anne. Celltop. Le Moniteur des pharmacies. 2 avr 2016;(3122):28.
101. Vital-Durand D, Le Jeune C. Dorosz - Guide pratique des médicaments. 34è. Editions Maloine; 2015. 1906 p.

102. Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;(2183):826-7.
103. Huron JF. La fludarabine [Internet]. 2010 [cité 22 févr 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp34.php
104. Heron JF. 6-Mercapto-Purine [Internet]. 2010 [cité 22 févr 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp12.php
105. Huron, J. F. Capécitabine [Internet]. [cité 22 févr 2016]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp36.php
106. Doutrelon C, Lazaro E, Ribeiro E, Greib C, Pellegrin J-L, Viallard J-F. Hyperthermie induite par l'hydroxyurée : à propos de 4 cas et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne*. févr 2015;36(2):73-7.
107. Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie. FMPMC-PS - Composés azotés - Objectifs au cours de Biochimie DCEM3 Biochimie métabolique et Régulations C1 [Internet]. [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/CNbioch/POLY.Chp.3.20.html>
108. Le Moniteur des pharmacies. La leucémie myéloïde chronique. *Le Moniteur des pharmacies*. 13 juin 2009;(2784):14.
109. Xagrid. *Le Moniteur des pharmacies*.fr. 11 févr 2006;(2615):31.
110. Yougbare I. Rôle de la phosphodiesterase spécifique de l'AMPc (PDE4) dans deux modèles d'inflammation chronique : le lupus érythémateux disséminé et l'asthme. [Internet] [Docteur es science en pharmacologie moléculaire]. [Strasbourg]: Sherbrooke; 2010 [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: http://scd-theses.u-strasbg.fr/2506/01/YOUGBARE_Issaka_2010.pdf
111. Ertan R, Göker H, Ertan M, Beretz A, Cazenave J, Haag M, et al. Synthesis of some flavone derivatives: potent inhibitors of human platelet aggregation. *Eur J Med Chem*. 1 oct 1991;26(7):735-8.
112. Le Moniteur des pharmacies. Le cancer colorectal. *Le Moniteur des pharmacies*. 15 nov 2008;(2753):14.
113. Chauvelot F. Xaluprine. *Le Moniteur des pharmacies*. août 2015;(3092):17.
114. Modification post traductionnel phosphorylation protein kinase Relation structure fonction fonction relationship Enseignement recherche Biochimie Université Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cité 4 août 2016]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/2ModifPOSTraduc/4Phosphorylation/1PhosPhoRylation.htm>

115. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actual Pharm. mai 2015;54(546):57-61.
116. Aissi S, Ben Mrad M, Zarraa S, Bounedjar A, Laabidi S, Boussen H. Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie ? Pathol Biol. août 2012;60(4):234-8.
117. Blay J-Y. Les cibles membranaires de la cellule tumorale. John Libbey Eurotext. United Kindom; 2009. 88 p. (Thérapie ciblée des cancers; vol. 1e partie).
118. Soria J-C, Vignot S, Massard C, Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. John Libbey Eurotext. 2011. 450 p.
119. Gross S, Rahal R, Stransky N, Lengauer C, Hoeflich KP. Targeting cancer with kinase inhibitors. J Clin Invest. 1 mai 2015;125(5):1780-9.
120. Capovilla M. Effets secondaires carcinogènes et résistances aux thérapies ciblées anti-BRAF. Ann Pathol. déc 2013;33(6):375-85.
121. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. Cancer du sein : Questions et réponses au quotidien. 3e éd. Elsevier Masson; 2009. 194 p. (Abrégés).
122. Drouadaine, Anne, Gauthier Y. Glivec, Sprycel, Tasigna, Bosulif, Iclusig : attention à l'hépatite B ! Le Moniteur des pharmacies. 16 avr 2016;(3124):23.
123. Drouadaine, Anne. Sutent. Le Moniteur des pharmacies. 9 avr 2016;(3123):23.
124. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2014.
125. Rey J-B. Outils et facteurs prédictifs de toxicité en cancérologie : interactions médicamenteuses. J Pharm CLin. 2012;31:191-202.
126. Grenader T, Gipps M, Shavit L, Gabizon A. Significant drug interaction: Phenytoin toxicity due to erlotinib. Lung Cancer. sept 2007;57(3):404-6.
127. Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib - Ref : PEROSALK16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 21 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-ALK-crizotinib-ceritinib>
128. Médicaments inhibiteurs de la voie Hedgehog : vismodégib - Ref : HEDGEVISMODEGIB16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 21 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-inhibiteurs-de-la-voie-Hedgehog-vismodegib>
129. Médicaments ciblant EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib - Ref : PEROSEGFR16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 21 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-EGFR-erlotinib-gefitinib-afatinib>

130. Drouadaine, Anne, Gauthier Y. Extension d'AMM pour Giotrif. Le Moniteur des pharmacies. 16 avr 2016;(3124):23.
131. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol [Internet]. [cité 5 août 2016]; Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/129081-144>
132. Drouadaine, Anne. Bosulif. Le Moniteur des pharmacies. 26 mars 2016;(3121):4.
133. Drouadaine, Anne. Xalkori: Cas d'insuffisance cardiaque. Le Moniteur des pharmacies. 24 oct 2015;(3100):20.
134. Médicaments ciblant BRAF en monothérapie: vémurafénib, dabrafénib - Médicaments ciblant BRAF ou MEK en association: vémurafénib + cobimétinib, dabrafénib + tramétinib - Ref: PEROSBRAFMK16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 21 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-BRAF-en-monotherapie-vemurafenib-dabrafenib-Medicaments-ciblant-BRAF-ou-MEK-en-association-vemurafenib-cobimetinib-dabrafenib-trametinib>
135. Sprycel: Passage en ville [Internet]. 2007 [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-hospitalier/article/n-201/sprycel.html>
136. Drouadaine, Anne. Tarceva. Le Moniteur des pharmacies. 27 févr 2016;(3117):20.
137. CAHPP. Les anticancéreux oraux [Internet]. Yvon Bertel Venezia; 2014 [cité 9 janv 2015]. Disponible sur: http://www.cahpp.fr/wp-content/uploads/STDC-Fournisseurs-onco-news-8_0914-1.pdf
138. Chauvelot F. Glivec. Le Moniteur des pharmacies. 25 avr 2015;(3077):21.
139. Drouadaine, Anne. Tasigna. Le Moniteur des pharmacies. 16 avr 2016;(3124):27.
140. Drouadaine, Anne. Iclusig: Dans les leucémies. Le Moniteur des pharmacies. 9 juill 2016;(3136/3137):19-21.
141. Drouadaine, Anne. Stivarga. Le Moniteur des pharmacies. 26 mars 2016;(3121):6.
142. Chauvelot F. Stivarga. Le Moniteur des pharmacies. 20 juin 2015;(3085):21-2.
143. Drouadaine A. Jakavi. Le Moniteur des pharmacies. 5 mars 2016;(3118):21.
144. Drouadaine, Anne. Nexavar. Le Moniteur des pharmacies. 23 avr 2016;(3125):26.

145. Méjean A, Lebre T. Gestion des toxicités des traitements cibles dans le traitement du cancer du rein métastatique. Prog En Urol. nov 2008;18, Supplement 7:S315-9.
146. Autier J, Mateus C, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Effets secondaires cutanés du sorafenib et du sunitib [Internet]. 2008 [cité 6 mai 2016]. Disponible sur: http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/Autier_al_Ann_Dermatol_Venerol_2008.pdf
147. Sibaud V. Toxicité cutanée induite par les thérapies ciblées anti-angiogéniques. Oncologie. 24 mai 2009;11(5):291-7.
148. CO.46 Fréquence et prise en charge thérapeutique de la toxicité cutanée du sorafenib dans le carcinome hépatocellulaire [Internet]. [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0399832009728349>
149. Drouadaine, Anne. Afinitor. Le Moniteur des pharmacies. 7 mai 2016;(3127):27.
150. Méjean A, Lebre T. Thérapies ciblées. Progrès en Urologie. 2008;Suppl. 7:228-33.
151. Gomez-Fernandez C, Garden B, Wu S. The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: A systematic review of the literature and meta-analysis [Internet]. 2012 [cité 6 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0959804911009683>
152. de Oliveira MA, Martins e Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. Oral Oncol. oct 2011;47(10):998-1003.
153. Drouadaine A. Erivedge. Le Moniteur des pharmacies. 30 janv 2016;(3113):28.
154. Drouadaine, Anne. Erivedge. Le Moniteur des pharmacies. 26 mars 2016;(3121):5.
155. Guilloux D. Erivedge. Le Moniteur des pharmacies. 3 oct 2015;(3097):24-5.
156. Fellner C. Vismodegib (Erivedge) For Advanced Basal Cell Carcinoma. Pharm Ther. déc 2012;37(12):670-82.
157. de Cremoux P. Hormonothérapie des cancers du sein. Bull Cancer (Paris). nov 2011;98(11):1311-9.
158. Le Moniteur des pharmacies. Le cancer de la prostate. Le Moniteur des pharmacies [Internet]. 21 juill 2007 [cité 18 mars 2016];(2688). Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2688/le-cancer-de-la-prostate.html>

159. InCa. Les traitements des cancers du poumon [Internet]. 2010 [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-poumon>
160. Morin S, Leurs I, Bousquet M-N, Scotté F. Écarts d'évaluation entre oncologues, infirmiers et patients dans la prise en charge et l'impact des nausées et vomissements chimio/radio-induits : résultats français de l'enquête GAP. Bull Cancer (Paris) [Internet]. [cité 24 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455116300017>
161. Le Moniteur des pharmacies. Les nausées et vomissements chimio-induits. Le Moniteur des pharmacies. 23 avr 2005;(2579):14.
162. Grélot L, Bianchi AL. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. Médecine Thérapeutique. 10 févr 1997;3(2):149-57.
163. Mailliez A, Bonnetterre J. Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations. Bull Cancer (Paris). févr 2010;97(2):233-43.
164. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Prise en charge des nausées vomissements chimio-induits [Internet]. 2013 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/J2R-2013-NVCI.pdf>
165. Jandard V, Guillaudin M, Bédrossian S, Breton D, Camus G, Paillet M, et al. Résultats et enseignements d'une stratégie innovante de prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. Bull Cancer (Paris). sept 2013;100(9):799-810.
166. Davin J-L, Ducrotté P, Houédé N. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires digestifs. Bull Cancer (Paris). oct 2011;98(3, Supplement):S69-78.
167. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 29 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
168. Botton E, Brissot A, Vauleon É, Leroux C, Lefevre C, Gedouin D, et al. Mise en place de l'hypnose dans un service d'oncologie. Perception des soignants. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. août 2009;8(4):192-9.
169. Bioy A, Wood C. Quelle pratique de l'hypnose pour les soins palliatifs ? Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. déc 2006;5(6):328-32.
170. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. L'acupuncture en onco-hématologie [Internet]. 2014 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: http://www.afsos.org/IMG/pdf/Acupuncture_AFSOS_VF_12_DEC.pdf

171. Diarrhée et cancer - Effets secondaires de la chimiothérapie | Roche [Internet]. [cité 24 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/diarrhee-cancer.html>
172. Letarte N. L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de diarrhée et de constipation secondaires à la chimiothérapie. Actual Pharm. juin 2012;51(516, Supplement 1):9-11.
173. Leroux A, Clere N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. Actual Pharm. déc 2015;54(551):30-6.
174. Collin A, Blanc A. Accompagner le patient cancéreux à l'officine. Le Moniteur des pharmacies. 12 sept 2015;Formation(237).
175. Faure S. Laxatifs. Actual Pharm. févr 2012;51(513):49-52.
176. Mucite et aphtes [Internet]. [cité 24 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/mucite-et-aphtes.html>
177. Cancer : Traitements et conseils [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 2 mai 2016]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/7729_quelques-conseils-pour-vous-aider-au-cours-de-votre-traitement
178. Guilloux D. Qu'est ce que c'est ? Les aphtes. La Revue du Praticien-Médecine générale. mai 2015;29(941).
179. Le Moniteur des pharmacies. Les infections buccodentaires. Le Moniteur des pharmacies. 29 nov 2003;(2512):13.
180. InCa. Traitements du cancer et chute des cheveux [Internet]. 2009 [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Traitements-du-cancer-et-chute-des-cheveux>
181. La ligue contre le cancer, uicc, SPFO-AD. Vivre pendant et après un cancer [Internet]. 2007 [cité 20 avr 2016]. Disponible sur: www.e-cancer.fr/content/download/116826/1320911/.../GUIVPD07-2.p...
182. La Roche-Posay, L'Oréal. Guide Beauté pour les patientes en soin anti cancer [Internet]. Disponible sur: http://monreseau-cancerdusein.com/ow_userfiles/plugins/formation/18415%2004%20Guidebeaut%C3%A9_La%20Roche%20Posay.pdf
183. La socio-esthétique pour conserver l'estime de soi | Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 30 mai 2016]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/26517_la-socio-esthetique-pour-conserver-lestime-de-soi
184. Thécitox, Groupe de travail Bas Normand. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées [Internet]. Fernay-Voltaire; 2011 [cité 15 avr

- 2016]. Disponible sur: www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/01/thecitox.pdf
185. Spirig Pharma. Le pouvoir de la prévention : Actinica lotion. Brochure de laboratoire;
186. Le Gac S, Kouchner G. Nouveaux itinéraires à l'officine - Effets cutanés des traitements anti-cancéreux - Intro [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 6 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/nouveaux-itineraires-lofficine-effets-cutanes-des-traitements-anti-cancereux/intro-0>
187. Pierre Fabre. Fiches One Smile [Internet]. Création Symbiose; Disponible sur: <http://one-smile.care/download/fr/fiches-techniques-one-smile.pdf>
188. Hydraphase: produit de beauté et soin avec La Roche-Posay [Internet]. La Roche-Posay. [cité 30 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.laroche-posay.fr/site/pages/rangePage.aspx?RangeId=96>
189. Eau Thermale Avène [Internet]. Eau Thermale Avène. [cité 30 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.eau-thermale-avene.fr/>
190. Eau thermale Avène | Eau Thermale, soins du visage et du corps | Eau Thermale Avène [Internet]. [cité 30 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.eau-thermale-avene.fr/>
191. A-Derma [Internet]. [cité 30 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.aderma.fr/>
192. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Prise en charge du syndrome main pied induit par le sunitinib et le sorafenib [Internet]. 2011 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: http://www.afsos.org/IMG/pdf/Toxicites_des_therapies_ciblees.pdf
193. Jacot W. Item 141 : Traitement médicaux en cancérologie [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/cancero/MIB_cancer_o_141_Traitement_medicaux_cancero.pdf
194. Le Moniteur des pharmacies. Les anémies et neutropénies chimio-induites. Le Moniteur des pharmacies. 24 mars 2012;(2926):15.
195. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia. N Engl J Med. 8 sept 2005;353(10):977-87.
196. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Soins oncologiques de support : Prise en charge de la fièvre dans un contexte de néoplasie, hors neutropénie fébrile [Internet]. 2009 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-0907FIEVRE.pdf>
197. Société française d'hématologie. Hématologie. Elsevier Masson. 2011. 329 p. (Abrégés Connaissances et pratique).

198. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Anémie et cancer [Internet]. 2012 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://ftp.comm-sante.com/SB/anemieetcancer.pdf>
199. Chimiothérapie et autres traitements médicaux dans les cancers pelviens - Cancers Gynécologiques Pelviens - Chapitre 21 [Internet]. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/B9782294729379000218>
200. La ligue contre le cancer. Fatigue et cancer [Internet]. 2005 [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.ligue-cancer.assoc.fr>
201. Pavic M, Sève P, Rousset H, Debourdeau P. Prise en charge de l'asthénie associée au cancer. *Presse Médicale*. juin 2008;37(6, Part 1):957-66.
202. Larousse É. Définitions : cachexie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 1 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cachexie/11976>
203. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. sept 2011;28(3):753-65.
204. Irwin ML, McTiernan A, Manson JE, Thomson CA, Sternfeld B, Stefanick ML, et al. Physical Activity and Survival in Postmenopausal Women with Breast Cancer: Results from the Women's Health Initiative. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 4 janv 2011;4(4):522-9.
205. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2007;25(17):2345-51.
206. Desnoyers A, Riesco E, Fülöp T, Pavic M. Activité physique et cancer : mise au point et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne* [Internet]. [cité 5 mai 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866315011364>
207. Activité physique spontanée et qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon, en attente d'une résection pulmonaire [Internet]. [cité 5 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S076515971400327X>
208. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Activité physique et cancer [Internet]. 2011 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://ftp.comm-sante.com/SB/activitephysiqueetcancer.pdf>
209. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cité 5 août 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006704.pub3>

210. Laval G, Paris A. Méthylphénidate et asthénie en soins palliatifs chez le patient cancéreux : essai multicentrique randomisé versus placebo en double aveugle. Bull Cancer (Paris). 1 févr 2008;95(2):241-6.
211. Villard M-L, Laval G, Liatard K, Cornier P. Essai clinique au centre hospitalier universitaire de Grenoble de l'utilisation du méthylphénidate en soins palliatifs. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. 1 oct 2007;6(5):261-73.
212. Matillon Y. Suivi psychologique des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein non métastasé. E.D.K. Orléans: E.D.K.; 2000. 112 p. (Recommandations pour la pratique clinique).
213. Chabrier M, Bezy O, Mouret M-A, Bay J-O, Jalenques I. Impact de la dépression sur l'adhésion aux traitements anticancéreux oraux. Bull Cancer (Paris). oct 2013;100(10):1017-22.
214. InCa. La douleur en cancérologie [Internet]. 2010 [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-douleur-en-cancerologie>
215. Krakowski I, Théobald S, Collin E. Traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Paris: Editions John Libbey Eurotext; 2003. 129 p. (Standards, Options et Recommandations).
216. InCa. Douleur et cancer [Internet]. 2007 [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Douleur-et-cancer>
217. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Symptômes articulaires liés aux traitements du cancer [Internet]. 2014 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/J2R-2014-symptomes-articulaires.pdf>
218. Bienfaits du magnésium de l'eau minérale naturelle HÉPAR [Internet]. [cité 10 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.hepar.fr/hepar-une-eau-pure-et-naturelle/les-bienfaits-d-hepar>
219. Ginies P. Le traitement de la douleur cancéreuse chronique [Internet]. 2006 [cité 17 mai 2016]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MID/Ressources_locales/Spal/MID_Spal_Ite_m_65-2_Traitement_douleur_chronique_cancereuse.pdf
220. Le Moniteur des pharmacies. Les douleurs sévères à intenses. Le Moniteur des pharmacies. 29 oct 2005;(2601):13.
221. Clère F. Stratégie actuelle de prise en charge des douleurs neuropathiques liées au cancer. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. sept 2005;4(4):175-89.

222. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour [Internet]. 2002 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/sorantalgiquesadultescomplet.pdf>
223. Teknetzian M, Blanc A. Douleurs intenses. Le Moniteur des pharmacies. 5 mars 2016;(3118):1-16.
224. Le Moniteur des pharmacies. Les antalgiques 16 cas pratiques. Le Moniteur des pharmacies. 30 mars 2013;(2977):16.
225. Le Moniteur des pharmacies. Les douleurs sévères. Le Moniteur des pharmacies. 30 avr 2011;(2880):15.
226. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte [Internet]. 2012 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: http://www.afsos.org/IMG/pdf/DOULEUR_J2R_2012_12_06_-07.pdf
227. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Cancer, vie et santé sexuelle [Internet]. 2010 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: http://www.afsos.org/IMG/pdf/Cancer_vie_et_sante_sexuelle.pdf
228. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Troubles de la fertilité [Internet]. 2011 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: http://www.afsos.org/IMG/pdf/CANCER_FERTILITE_J2R_2011_modifiee_2013-2.pdf
229. Définition - Soins de support | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 29 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Definition>
230. InCa. Les outils - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer [Internet]. 2012 [cité 20 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils#toc-le-programme-personnalis-de-soins>
231. InCa. Plan cancer 2009 - 2013 [Internet]. [cité 9 janv 2015]. Disponible sur: http://www.cnsa.fr/documentation/plancancer20092013_02112009.pdf
232. Janssen. Carnet de suivi de votre traitement dans le cancer de l'ovaire [Internet]. [cité 9 janv 2016]. Disponible sur: https://janssen-france.fr/sites/janssen_franc_fr/files/CarnetdesuiviCanOvaire.pdf
233. Onco Bretagne, Observatoire Dédié au Cancer. Carnet de suivi : Voies orales anticancéreuses [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/documents/138946/146963/CARNET_DE_SUIVI+BPL+V1_7.pdf/af348ea3-3e90-4a18-8695-61e94a1a93d0

234. URML, CNOP de Haute Normandie, Ordre National des Infirmiers. Carnet de suivi [Internet]. 2004. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/carnet_de_suivi_chimiotherapie_orale.pdf
235. Bagot J-L. L'homéopathie dans les soins de support en cancérologie. Paris : CEDH, ompr. 2007; (Formation médicale continue du CEDH; vol. 1).
236. Le Moniteur des pharmacies. Soins de support homéopathiques en oncologie. Le Moniteur des pharmacies. 12 mai 2012;(2933):14.
237. Livret Boiron Onconologie [Internet]. asp.zone-secure.net. [cité 28 juill 2016]. Disponible sur: <http://asp.zone-secure.net/indexPop.jsp?id=7336/10025/56270&startPage=1&lng=fr#7336/10025/562701fr>
238. Primperan et ses génériques (métoclopramide) : Actualisation des indications et de la posologie pour diminuer le risque d'effets indésirables - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Primperan-et-ses-generiques-metoclopramide-Actualisation-des-indications-et-de-la-posologie-pour-diminuer-le-risque-d-effets-indesirables-Point-d-Information>
239. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Bulletin du Cancer. oct 2009;96(10):951-60.
240. Le Moniteur des pharmacies. La neutropénie chimio-induite. Le Moniteur des pharmacies. 26 avr 2008;(2727):13.
241. Médicaments biosimilaires - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-biosimilaires-Point-d-information>
242. Perlemuter L, Perlemuter G. Guide pratique de l'infirmière. 4è. Elsevier Masson; 2015. 1841 p.
243. Orphanet: Syndrome de Sweet [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3243
244. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Transfusion - Prise en charge dans les 24 premières heures d'un patient atteint de cancer [Internet]. 2012 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/Documents/Referentiels%20en%20soins%20de%20support/URGENCE%20Transfusion%20J2R%202012_12_06-07.pdf
245. NACRe. Prévenir la dénutrition au cours du cancer et son traitement [Internet]. 2015 [cité 22 sept 2015]. Disponible sur: <http://www6.inra.fr/nacre/Pendant-le-cancer/Prevenir-la-denutrition-au-cours-du-cancer-et-son-traitement>

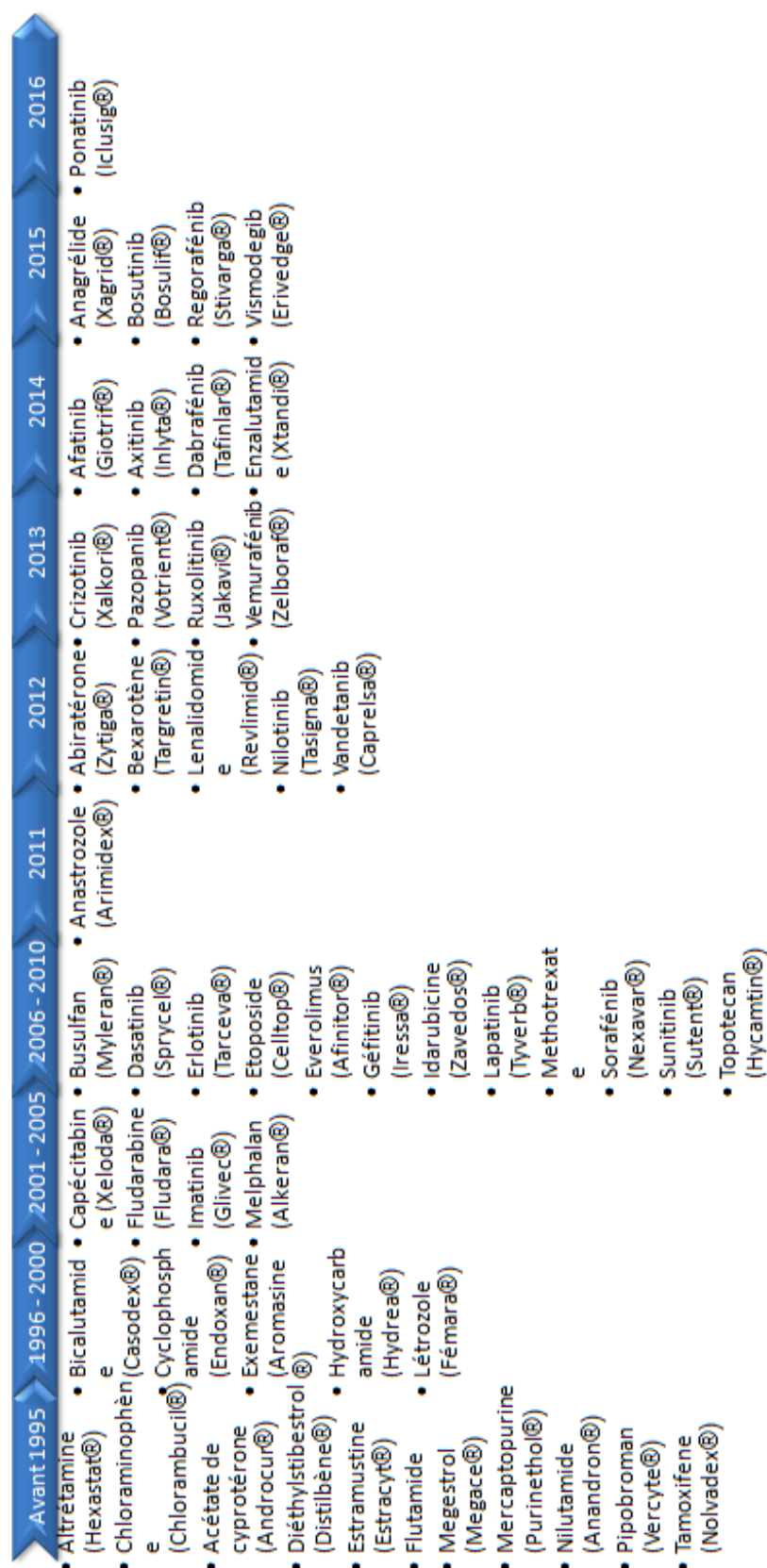
246. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : introduction. *Nutr Clin Métabolisme*. déc 2012;26(4):149-50.
247. Senesse P, Hébuterne X. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : besoins nutritionnels, énergétiques et protéiques, au cours de la prise en charge du cancer chez l'adulte. *Nutr Clin Métabolisme*. déc 2012;26(4):189-96.
248. Chevallier L. 60 ordonnances alimentaires. 2e éd. Elsevier Masson; 2011. 350 p.
249. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une perte de poids. *Actual Pharm*. déc 2015;54(551):51-4.
250. Réseau de Cancérologie Rhone Alpes. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer [Internet]. 2013 [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/J2R-2013-nutrition.pdf>
251. Réseau Onco Poitou Charentes. Conseils de nutrition chez le patient cancéreux [Internet]. [cité 20 avr 2016]. Disponible sur: www.onco-poitou-charentes.fr/files/...ropc/.../conseils-de-nutrition.pdf
252. Besnard I. Conseils pour enrichir votre alimentation [Internet]. [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: www6.inra.fr/nacre/content/.../Livret-conseils-enrichir-alimentation.pdf
253. Delical, compléments nutritionnels oraux | Delical [Internet]. [cité 21 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.delical.fr/nos-produits/delical>
254. Bellan A. Prendre en charge la dénutrition [Internet]. Le Pharmacien de France. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/prendre-charge-denuitrition>
255. Palma CGL, Lera AT, Lerner T, Oliveira MM de, Borta TM de, Barbosa RP, et al. Guarana (*Paullinia cupana*) Improves Anorexia in Patients with Advanced Cancer. *J Diet Suppl*. 3 mars 2016;13(2):221-31.
256. Allaire C. Informer les personnes sourdes ou malentendantes. Partages d'expériences. INPES; 2012.
257. Pitetti F. La prise en charge du sourd profond à l'officine. [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Université de Nancy; 2004.
258. Rapin A. Prise en charge à l'officine des patients déficients visuels et auditifs. [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Université d'Angers; 2014.
259. Selz M. La représentativité en statistiques. Ided Editions. 2012. 135 p. (Méthode et savoirs).

260. Clevers E. La chimiothérapie orale : Amélioration de la prise en charge du patient et du lien ville-hôpital [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Rouen; 2011.
261. Renard P-Y. Délivrance des anticancéreux oraux : besoins et attentes du pharmacien d'officine. Actualités Pharmaceutiques. févr 2013;(n°523):44-7.
262. Blanc A. L'accompagnement du patient cancéreux. Le Moniteur des pharmacies. 30 avr 2016;(3126):15.
263. InCa. Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. 2015 [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-20192>
264. Legifrance. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires | Legifrance [Internet]. 2009 [cité 25 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/SASX0822640L/jo>
265. Lahidely, Myriem. Rhones-Alpes : Ville et hôpital construisent un pont. Le Moniteur des pharmacies. 12 déc 2015;(3108):18.
266. Laboratoire A. Pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers : Quelle coordination dans le suivi des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques ? Synthèse de la journée. 2015.
267. Sicard J, Veron F, Launay-Vacher V. CancerOfficine(r) 2014 : Compte rendu du congrès mondial de cancérologie, par des officinaux pour des officinaux(r). Journal de Pharmacie Clinique. 30 juin 2014;3(33):143-69.
268. Sicard J, MInighetti P, Rey JB. CancerOfficine 2012. Compte rendu du congrès américain de cancérologie, par des pharmaciens, pour des pharmaciens. Journal de Pharmacie Clinique. 2012;(31):167-80.
269. Sicard J, Grall P, Launay-Vacher V. CancerOfficine 2013. Compte rendu du congrès mondial de cancérologie, par des officinaux pour des officinaux. Journal de Pharmacie Clinique. 2013;(32):167-91.
270. Giulietti L. Accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux : quel(s) outil(s) pour les professionnels de santé en ville ? Grenoble; 2004.
271. Hantraye B. Les thérapies ciblées par voie orale dans la prise en charge du cancer du rein métastatique : importance du lien ville/hôpital pour le patient dans la gestion de son traitement et des effets secondaires. Exemple de l'institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin. Angers; 2012.
272. Deschepper L. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute Normandie [Internet] [Diplome d'Etat de Docteur en Pharmacie]. [Evreux]: Université de Rouan; 2014 [cité 9 mars 2016]. Disponible sur: dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062306/document

273. Chesnot M. Prise en charge à l'officine des patients sous anticancéreux oraux [Internet] [Docteur de pharmacie]. Nantes; 2014 [cité 6 mars 2016]. Disponible sur: archive.bu.univ-nantes.fr/.../7e065b78-eb3a-46a9-9e95-333bec584ae1
274. Dupiot J. Lien ville-hôpital autour de la chimiothérapie orale : connaissance et utilisation pratique des outils existants [Internet] [Diplome d'Etat de Docteur en Pharmacie]. [Bordeaux]: Bordeaux; 2014 [cité 24 mars 2016]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01108796/document>
275. Chuto G, Chaumet-Riffaud P. Les nanoparticules. Médecine Nucl. juin 2010;34(6):370-6.
276. Drouadaine A. Les 30 nouvelles molécules de 2014. Le Moniteur des pharmacies. 21 mars 2015;Cahier 2(3072):0-24.
277. Myleran. Le Moniteur des pharmacies. 9 sept 2006;(2640):34.
278. Le Moniteur des pharmacies. Celltop arrive en officine [Internet]. 2007 [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/celltop-arrive-en-officine.html>
279. OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/chimiotherapie-vo-fiches-a-l-attention-des-patients,370,88750.html>
280. OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. [cité 9 août 2016]. Disponible sur: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/chimiotherapie-vo-fiches-a-l-attention-des-professionnels-de-sante,370,88749.html>

1 Annexes :

Annexe 1 : Graphe des sorties en officine des différentes molécules anticancéreuses (réalisé grâce à l'Annexe 2).



Annexe 2 : Dates de sorties des molécules anticancéreuses(109,135,276–278) appels à chacun des laboratoires.

D.C.I	Princeps	Date de la disponibilité en officine
Abiratérone	Zytiga®	13/07/2012
Afatinib	Giotrif®	2014
Altrétamine	Hexastat®	Avant 1995
Anagrélide	Xagrid®	28/12/2015
Anastrozole	Arimidex®	15/02/2011
Axitinib	Inlyta®	09/01/2014
Bexarotène	Targretin®	23/09/2012
Bicalutamide	Casodex®	05/06/1998
Bosutinib	Bosulif®	25/02/2015
Busulfan	Myleran®	09/09/2006
Capecitabine	Xeloda®	10/2005
Chlorambucil	Chloraminophène®	1970
Crizotinib	Xalkori®	12/09/2013
Cyclophosphamide	Endoxan®	1998
Acétate de cyprotérone	Androcur®	1980
Dabrafénib	Tafinlar®	24/07/2014
Dasatinib	Sprycel®	01/12/2007
Diéthylstilbestrol	Distilbène®	Avant 1950
Enzalutamide	Xtandi®	2014
Erlotinib	Tarceva®	2006
Estramustine	Estracyt®	1981
Etoposide	Celltop®	25/06/2016
Everolimus	Afinitor®	25/10/2009
Exemestane	Aromasine®	2000
Fludarabine	Fludara®	24/04/2003
Flutamide		05/10/1990
Géfitinib	Iressa®	21/01/2010
Hydroxycarbamide	Hydrea®	08/12/1997
Idarubicine	Zavedos®	11/2006
Imatinib	Glivec®	22/11/2004
Lapatinib	Tyverb®	14/11/2008
Lenalidomide	Revlimid®	16/04/2012
Létrozole	Fémara®	19/03/1997
Megestrol	Megace®	1994
Melphalan	Alkeran®	01/08/2001
Mercaptopurine	Purinethol®	01/01/1991
Methotrexate		13/11/2008
Nilotinib	Tasigna®	28/02/2012
Nilutamide	Anandron®	02/07/1986
Pazopanib	Votrient®	04/12/2013
Pipobroman	Vercyte®	19/03/1970
Ponatinib	Imnovid®	27/06/2016
Regorafénib	Stivarga®	03/02/2015
Ruxolitinib	Jakavi®	06/06/2013
Sorafénib	Nexavar®	2006
Sunitinib	Sutent®	21/12/2006
Tamoxifène	Nolvadex®	23/06/1977 pour le 10 mg

		03/02/1987 pour le 20 mg
Topotecan	Hycamtin®	12/2008
Vandetanib	Caprelsa®	15/03/2012 pour le 100 mg 01/08/2013 pour le 300 mg
Vemurafenib	Zelboraf®	08/02/2013
Vismodegib	Erivedge®	17/09/2015

Annexe 3: Taux d'incidence [population Europe] estimés dans les pays d'Europe en 2012(42).

		[15;44]	[45;54]	[55;64]	[65;74]	[75;84]	[85;+]	15-85+
HOMMES	Localisations cancéreuses							
	Lèvre-bouche-pharynx	2 286	15 788	44 194	48 011	44 120	11 063	165 462
	Géophage	69	1 380	4 772	6 022	6 058	943	19 244
	Estomac	336	1 517	3 898	6 325	7 783	2 827	22 686
	Colon-rectum	2 293	8 330	27 561	45 913	58 893	20 558	163 548
	Foie							
	Pancréas							
	Larynx	392	3 510	10 252	11 889	10 271	2 298	38 612
	Poumon	1 180	6 343	17 011	21 498	14 615		60 647
	Mélanome de la peau	5 825	6 688	9 640	8 761	7 569	2 493	40 976
	Prostate	167	8 586	86 683	180 306	185 032	47 925	508 699
	Testicule	18 144	12 246	7 257	2 458	881	95	41 081
	Vessie	409	2 913	12 234	21 443	30 118	11 324	78 441
	Rin	1 633	5 093	12 081	14 930	14 082	3 085	50 904
	Système nerveux central	2 644	2 554	3 179	2 753	1 646	39	12 815
	Thyroïde	4 034	4 232	5 632	3 414	1 706	228	19 236
	LMNH	5 906	7 687	11 912	12 496	11 225	3 069	52 295
	Maladie de Hodgkin	6 418	4 742	3 739	1 640	1 060	251	17 850
	Myélome	281	1 141	3 285	4 565	5 078	1 217	15 567
	Leucémie aiguë							
	Leucémie LC	115	842	3 379	5 546	6 599	2 137	18 618
	Tous cancers*	59 874	99 003	279 135	450 169	513 911	148 788	1 570 880
FEMMES	Lèvre-bouche-pharynx	1 219	4 150	8 128	7 170	7 252	3 912	31 831
	Géophage	79	290	764	973	926	219	3 291
	Estomac	325	734	1 566	2 320	4 163	2 331	11 439
	Colon-rectum	2 710	8 494	22 546	34 293	54 171	32 922	155 135
	Foie							
	Pancréas							
	Larynx	162	523	1 092	1 229	1 200	406	4 612
	Poumon	1 199	3 631	5 928	5 185	2 880		18 823
	Mélanome de la peau	10 791	11 171	14 507	11 986	11 008	5 144	64 607
	Sein	28 156	90 633	168 594	168 779	137 517	51 739	645 418
	Col de l'utérus	9 051	13 615	15 171	13 428	13 129	4 887	69 281
	Corps de l'utérus	698	3 510	14 047	24 405	28 826	11 698	83 184
	Ovaire	2 874	5 138	9 305	8 790	6 443		32 550
	Vessie	152	536	1 492	2 837	5 482	3 232	13 731
	Rin	1 184	2 501	5 157	7 030	9 620	2 822	28 314
	Système nerveux central	2 512	2 251	2 574	2 334	1 719	82	11 472
	Thyroïde	14 566	15 207	19 568	11 608	7 239	1 371	69 559
	LMNH	3 676	5 076	8 692	10 427	12 323	4 573	44 767
	Maladie de Hodgkin	6 501	3 555	2 466	1 363	874	318	15 077
	Myélome	220	868	2 503	3 732	4 902	1 444	13 669
	Leucémie aiguë							
	Leucémie lymphoïde chronique	82	578	2 160	3 884	5 980	2 667	15 351
	Tous cancers*	93 760	181 142	323 253	347 359	348 636	118 133	1 412 283

* Les cancers de la peau non mélaniques sont exclus de cette estimation.
Source : l'Estimateur M. à l'année 2012

Annexe 4 : Taux de mortalité [population Europe] estimés dans les pays d'Europe en 2012(42).

	LBP		Coloïde-rectum		Larynx		Poumon		Mélanoïdome		Sein	Col utérin	Prostate	Tous cancers	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	F	F	H	H	F
Europe	8,4	1,6	25,2	15,4	4,3	0,3	59,1	17,2	2,8	1,8	23,1	4,9	19,3	222,5	128,8
UE 27	7,2	1,7	23,8	14,2	3,4	0,3	56,4	20,6	2,8	1,7	22,4	3,7	18,9	211,8	128,4
Europe de l'Ouest	6,9	1,7	21,2	13,4	2,2	0,3	52,7	21,3	2,9	1,8	21,5	2,4	18,7	201,2	125,5
Autriche	6,2	1,7	21,3	11,8	1,9	0,3	43,6	20,1	4,1	1,9	21,3	2,8	18,1	199,4	126,4
Belgique	7,0	1,6	23,8	15,3	3,5	0,3	78,0	19,1	2,3	1,7	29,5	2,7	22,7	234,1	132,7
France	8,1	1,7	20,6	12,9	2,5	0,3	58,7	18,4	2,7	1,8	23,7	2,6	17,7	218,3	118,1
Allemagne	6,9	1,8	20,7	13,1	2,0	0,3	47,0	21,1	2,5	1,6	22,7	2,4	17,8	187,1	123,7
Luxembourg	2,5	0,9	22,0	14,4	1,8	0,0	50,3	21,4	2,3	1,3	19,9	3,6	18,4	184,7	124,8
Pays-Bas	3,8	1,6	25,5	17,8	1,5	0,4	59,6	35,6	4,5	3,4	26,0	2,1	23,7	213,5	153,2
Suède	6,0	1,8	20,3	10,1	1,9	0,3	38,1	22,6	4,9	2,4	19,8	1,6	21,8	174,5	115,1
Europe centrale et de l'Est	12,8	1,7	31,0	17,7	7,0	0,3	69,3	12,0	2,7	1,9	21,2	8,0	18,9	253,8	130,6
Bélarusse	16,0	1,0	26,4	15,4	8,7	0,1	72,8	5,4	2,5	2,1	19,5	6,0	20,7	268,9	111,9
Bulgarie	9,8	2,7	32,3	18,2	9,4	0,4	67,6	11,3	2,4	1,4	24,1	8,8	17,2	231,7	126,3
République tchèque	9,3	2,1	35,4	15,8	3,5	0,3	59,3	19,1	3,2	1,7	19,2	4,4	20,5	241,3	142,4
Hongrie	23,1	3,7	46,3	22,5	8,6	0,8	96,4	37,7	3,4	1,9	23,4	6,9	17,9	306,3	163,6
Moldavie	15,3	1,4	32,4	18,4	10,1	0,4	52,3	9,1	1,9	1,1	25,7	10,3	15,6	231,9	123,4
Pologne	9,6	1,8	31,8	15,9	6,5	0,7	82,9	25,3	3,5	2,3	19,7	7,4	20,8	264,9	146,5
Roumanie	17,9	1,6	27,5	14,7	8,6	0,4	71,4	13,6	1,7	1,2	21,6	14,2	16,3	252,9	126,7
Russie	11,6	1,6	30,6	19,2	6,6	0,2	68,7	8,3	2,7	1,9	24,2	7,8	19,9	258,2	130,5
Slovaquie	19,8	2,3	42,0	18,8	5,9	0,3	59,1	13,0	3,9	2,4	19,1	6,9	22,3	261,4	137,5
Ukraine	14,6	1,3	27,8	15,7	7,6	0,2	56,5	6,6	2,5	1,8	25,1	7,8	15,7	238,1	115,9
Europe du Nord	4,5	1,6	21,3	14,4	1,9	0,3	45,4	28,7	3,7	2,2	21,7	2,9	25,2	195,9	141,9
Danemark	7,2	2,7	26,9	20,3	2,5	0,5	53,9	40,3	3,6	2,5	28,0	2,6	33,7	222,3	167,6
Estonie	7,9	1,3	27,5	12,5	4,3	0,2	59,7	10,5	4,1	2,4	15,1	6,1	32,8	240,4	109,0
Finlande	3,2	1,4	16,2	10,8	0,9	0,1	39,6	14,2	4,1	1,6	19,7	1,4	21,1	163,5	109,2
Irlande	1,8	0,7	14,9	9,6	0,0	0,0	41,6	35,0	4,0	3,3	20,7	0,7	26,8	161,1	121,4
Islande	4,3	1,5	25,4	14,1	2,7	0,3	45,9	27,6	3,8	2,1	27,4	4,2	22,1	193,1	145,6
Lettonie	10,6	1,6	27,8	15,9	7,6	0,2	73,4	7,9	3,1	2,7	24,5	8,2	30,2	276,5	139,1
Lituanie	15,5	1,7	30,8	15,9	9,6	0,3	69,6	6,8	3,5	1,9	23,4	9,8	36,1	291,1	129,7
Norvège	2,6	1,2	23,2	19,4	1,2	0,1	41,0	27,9	7,0	3,5	18,3	3,1	32,0	182,0	134,3
Suède	3,1	1,5	19,6	15,4	0,7	0,1	26,4	24,1	5,1	3,1	19,5	2,6	31,6	162,0	129,9
Royaume-Uni	4,0	1,6	20,6	13,7	1,6	0,3	46,7	32,4	3,2	2,1	24,8	2,4	22,8	196,9	147,5
Europe du Sud	5,7	1,4	24,5	13,8	4,3	0,3	59,1	14,6	2,3	1,4	21,5	3,2	16,2	212,0	118,0
Albanie	5,0	2,9	7,1	5,9	4,3	1,7	50,7	23,3	0,9	0,6	21,8	2,4	13,4	193,4	138,1
Bosnie-Herzégovine	2,5	1,0	19,8	11,7	6,7	1,1	65,6	14,0	1,5	0,8	16,9	3,6	15,1	188,7	104,0
Croatie	12,6	1,3	41,7	20,3	7,2	0,5	80,2	18,7	4,2	2,7	24,5	4,3	26,0	287,5	143,1
Chypre	1,4	0,2	13,6	8,4	2,9	0,2	36,8	8,6	1,7	0,6	21,4	2,5	17,9	148,7	96,2
Grèce	2,8	0,8	14,9	9,9	4,1	0,3	67,7	11,8	1,6	0,9	21,0	2,5	17,7	203,6	107,4
Italie	4,5	1,4	21,3	13,6	3,3	0,3	52,4	15,6	2,6	1,4	22,9	2,1	14,1	200,1	122,4
FYR Macédoine	4,0	1,3	23,6	16,7	8,0	0,6	91,6	17,5	3,8	2,4	36,3	7,0	23,5	271,4	151,7
Malte	5,9	1,5	23,2	16,4	2,3	0,0	45,0	7,8	1,8	0,3	26,0	1,2	13,6	173,4	115,7
Monténégro	6,6	1,7	30,1	17,1	7,6	1,0	82,3	23,4	2,2	1,3	27,6	7,4	22,1	248,6	151,3
Portugal	10,0	1,4	30,1	14,9	5,4	0,2	39,4	9,1	1,6	1,2	18,4	4,9	19,0	202,0	100,5
Serbie	10,2	2,0	34,3	17,2	7,7	0,7	88,4	27,3	4,0	2,0	31,5	10,3	22,6	272,2	164,9
Slovénie	9,8	1,6	36,1	17,8	3,3	0,2	63,6	20,7	4,5	4,3	23,4	4,1	32,5	259,1	142,8
Espagne	5,8	1,3	27,3	13,5	4,3	0,3	60,0	11,3	1,8	1,2	16,7	2,7	15,2	207,8	99,5

- Lèvre, bouche-pharynx.

Annexe 5: Tableau récapitulatif des molécules par voie orale et leurs effets secondaires(36,65,166)

D.C.I.	Spécialités	ITK	Cardio-vasculaire	Cutanée	Hémato	Digestif	Fatigue	Neuro	Rénale	Hépatique	Endocrinienne	Pulmonaire
Afatinib	Giotrif®	ITK		++		++		+	+	+		
Altrétamine	Hexastat®				++	++		++				
Axitinib	Inlyta®	ITK	++	++		++	++		++		++	
Bexarotène	Targretin®				++	++					++	
Bosutinib	Bosulif®	ITK	+	++	++	++	++		+			++
Busulfan	Myleran®											
Capécitabine	Xeloda®			++	+	++	++	+		++		
Chlorambucil	Chloraminophène®					+						
Crizotinib	Xalkori®	ITK	+		+	++	++	+		++		
Cyclophosphamide	Endoxan®				+	++			+			
Dabrafénib	Tafinlar®	ITK		++		++	++					
Dasatinib	Sprycel®	ITK	+	++	+	++	++	++				+
Erlotinib	Tarceva®	ITK		++		+	++	+		+		+
Estramustine	Estracyt®											
Etoposide	Celltop®				++	++						
Évérolimus	Afinitor® Votubia®			++	++	++	++					+
Fludarabine	Fludara®		+		+	++		+				+
Géfétinib	Iressa®	ITK		++		++				+		+
Hydroxyurée	Hydrea®				++	++						

D.C.I.	Spécialités	ITK	Cardio-vasculaire	Cutanée	Hémato	Digestif	Fatigue	Neuro	Rénale	Hépatique	Endocrinienne	Pulmonaire
Ibrutinib	Imbruvica®	ITK	+	++	++	++		++				++
Idarubicine	Zavedos®					++				++		
Idelalisib	Zydelig®	ITK		++	++	++				++		+
Imatinib	Glivec®	ITK		++	++	++		++				
Lapatinib	Tyverb®	ITK	+	++		++	++			+		
Lénalidomide	Revlimid®		+	++	++	++	++					+
Lomustine	Belustine ®				++	++						
Melphalan	Alkéran®				+	++						
Mercaptopurine	Purinéthol®				++					+		
Méthotrexate	Novatrex®			+	+	+		++		+		
Mitotane	Lysodren®			++	++	++	++	++		+	++	
Nilotinib	Tasigna®	ITK	+	++	++	++	++					+
Pazopanib	Votrient®	ITK	++	++	+	++	++		+	++	+	
Pipobroman	Vercyte®			++	++	++						
Pomalidomide	Imnovid®		++		++	++	++	+			+	++
Ponatinib	Iclusig®	ITK			++	++	++		+			++
Procabazine	Natulan®				+	++						
Regorafénib	Stivarga®	ITK	++	++	++	++	++			+		

D.C.I.	Spécialités	ITK	Cardio-vasculaire	Cutanée	Hémato	Digestif	Fatigue	Neuro	Rénale	Hépatique	Endocrinienne	Pulmonaire
Ruxolitinib	Jakavi®	ITK		+	++	+		++	+	++		
Sorafénib	Nexavar®	ITK	++	++	+	++	++	+				
Sunitinib	Sutent®	ITK	++	++	+	++	++	++	+			
Témozolomide	Témodal®				++	++	++					
Thalidomide	Thalidomide		+			+						
Thioguanine	Lanvis® 40 mg					+				+		
Topotécan	Hycamtin®			++	++	++	++			+		
Trétinoïne	Vésanoid®			++	++	++		++		++		
Vandétanib	Caprelsa®	ITK	++	++		++	++				++	
Vémurafénib	Zelboraf®	ITK		++		++	++					
Vinorelbine	Navelbine®			+	++	++		+				

Annexe 6: Exemple n°1 de prescription de soins de support.



NOM Prénom

Date de naissance

Docteur

ONCOLOGIE MEDICALE

CENTRE HOSPITALIER

194 avenue Rubillard

72037 Le Mans Cedex 9

Ordonnance

ALD 30 :

Onco-Hématologie Consultation – tel secrétariat :02.43.43.43.43

1. En cas de fièvre à 38°2 ou plus :
 - AUGMENTIN sachet de 1 gramme : 1 gramme trois fois par jour
 - CIFLOX 500 mg : 500 mg deux fois par jour
2. En cas de diarrhées :
 - SMECTA : 1 sachet trois fois par jour
 - IMODIUM : 2 gélules après la première selle diarrhéique puis 1 gélule après chaque selle non moulée avec un maximum de 6 gélules par jusqu'à sédation des diarrhées. En cas de persistance plus de 48 heures contacter un médecin.
traitement pour 10 jours
 - TIORFAN : 1 comprimé trois fois par jour
3. En cas de nausées : - PRIMPERAN 10 mg : 1 comprimé 3 fois par jour ;
EMEND en systématique
4. – bains de bouche – BICARBONATE DE SODIUM 1,4% : trois bains de bouche par jour en systématique
 - FUNGIZONE suspension buvable : 2 cuillères à café trois par jour : si aphtes
Traitement pour 10 jours
5. En cas de constipation : - MOVICOL : 2 sachets le matin jusqu'à sédation de la constipation

Ordonnance pour 6 mois

Dr

CENTRE HOSPITALIER
DU MANS



Prise en charge
nutritionnelle
en cancérologie

MÉDECINS RÉFÉRENTS
Dr COJOCARASU (Onco Hématologie)
Dr MOLINIER (Pneumologie)

EQUIPE DIÉTÉTIQUE
Poste 32 602

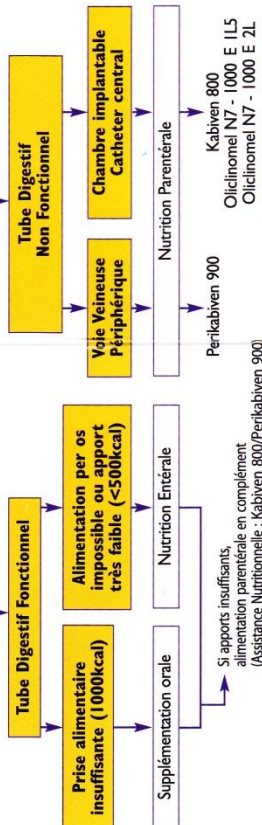
PHARMACIE
Mme NAVEAU - Poste 37 422

DIM
M. THOMAS

CLAN
Dr ALIX - Président

Octobre 2008

IV - RÉNUTRIR, EN PRATIQUE



Compléments nutritionnels oraux disponibles au CH Le Mans (2008)
Composition pour une unité

PRODUIT	FLORIDINE	DÉLICAL	PROTENPLUS DRINK	CLINUTREN I.S SOUP	FORTIMEL EXTRA	FORTIMEL YOG	FORTIMEL JUCY
Laboratoire	Lactalis Nutrition Santé	Lactalis Nutrition Santé	Presentis Kabi	Nestlé Clinical Nutrition	Nutricia	Nutricia	Nutricia
Conditionnement	Pot 125g	Pot 125g	200 ml	203 ml	200 ml	200 ml	200 ml
Calories Totales (kcal)	151	163	300	300	300	300	300
Protéines (g)	11,2	12,3	20	11,2	20	12	8
Lipides (g)	31,3	3,6	13,4	10	10,6	11,6	0
Glucides (g)	19,6	20,4	24,8	42	31,2	37,4	67
Sodium (mg)	75	38	100	134 - 500	100	210	194
Calcium (mg)	250	313	410	160 - 220	560	216	60
Texture	Crème	Crème	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide
Spécificités		Sans lactose / Sans lactose /	Sans lactose /		Goût lacté	Goût yaourt	Sans lactose / Goût fruité

Nutrition parentérale disponibles au CH Le Mans (2008)
Composition pour une poche

PRODUIT	PÉRIKABIVEN® 900	KABIVEN® 800	OLICLINOMEL® N7 - 1000 E	OLICLINOMEL® N7 - 1000 E	OLICLINOMEL® N7 - 1000 E
Laboratoire	Fresenius Kabi France	Fresenius Kabi France	Baxter	Baxter	Baxter
Volume (ml)	1440	1026	2000	2000	1500
Indication	Assistance nutritionnelle	Assistance nutritionnelle	Nutrition parentérale totale	Nutrition parentérale totale	Nutrition parentérale totale
Voie d'abord	Periphérique	Centrale	Centrale	Centrale	Centrale
Osmolarité (en mosmol/L)	750	1060	1450	1450	1400
Calories Glucido Lipidique (kcal)	900	800	1560	2080	1560
Rapport Glucido-Lipidique	46/54	55/45	62/38	62/38	62/38
Acide total (g)	5,4	5,4	9,9	13,2	9,9
Bicarbonate (Na) (en mmol/L)	32	24	48	64	48
Ca (en mmol/L)	2	2	3,0	4,0	3,0
Cl (en mmol/L)	47	46	72,0	96,0	72,0
P	11	10	15	20	15
Acide	39	39	86	114	56

Supplémentation (Nutrition parentérale totale) systématique en cas de nutrition parentérale totale : - oligo éléments : 1 flacon/jour - vitamines : 1 flacon/jour Durée de perfusion d'une poche : maximum 24 heures

Nutrition entérale disponibles au CH Le Mans (2008) - Composition pour un litre

PRODUIT	NUTRISON STANDARD	NUTRISON MULTI FIBRE	NUTRISON ENERGY	NUTRISON ENERGY MULTI FIBRE
Laboratoire	Nutricia	Nutricia	Nutricia	Nutricia
Conditionnement	1 litre ou 1,5 litre	1 litre ou 1,5 litre	1 litre ou 1,5 litre	1 litre
Calories Totales (kcal)	1000	1000	1500	1500
Protéines (g)	40	40	60	60
Lipides (g)	39	39	58	58
Glucides (g)	123	123	185	185
Sodium (mg)	1000	1000	1340	1340
Calcium (mg)	800	800	1080	1080
Eau (ml)	850	840	780	770
Fibres (g)	sans	15	sans	15

I - DÉPISTER LA DÉNUTRITION

Se reporter à la Plaque Nutrition Parentérale Adulte

II - ÉVALUER

Les apports caloriques recommandés sont de 30 Kcal/Kg/jour en parentérale et de 35 Kcal/Kg/jour en nutrition entérale ou orale.

V - ET PENSER À CODER

COTATION DU DIAGNOSTIC (CIM10/codage CCAM)

Age < 70 ans	
DÉNUTRITION MODÉRÉE	DÉNUTRITION SÉVÈRE
Perte de Poids ≥ 10% en 6 mois ou ≥ 5% en 1 mois	Perte de Poids ≥ 15% en 6 mois
POIDS 16-18,5 kg/m ²	IMC ou < 16 kg/m ²
Alb < 30 g/l	Albumine ou Alb < 20 g/l
E 44.0	E 43

Age ≥ 70 ans	
DÉNUTRITION MODÉRÉE	DÉNUTRITION SÉVÈRE
Perte de Poids ≥ 10% en 6 mois ou ≥ 5% en 1 mois	Perte de Poids ≥ 10-15% en 6 mois
POIDS < 21 kg/m ²	IMC ou < 18 kg/m ²
Alb < 35 g/l	Albumine ou Alb < 30 g/l
E 44.0	E 43

Toute alimentation entérale ou parentérale avec apport de plus de 20 kcal/kg/jr fait l'objet d'une codification :

HSLF 002 : NP avec apport 20 - 35 kcal/kg/jour

HSLF 003 : NP avec apport > 35 kcal/kg/jour

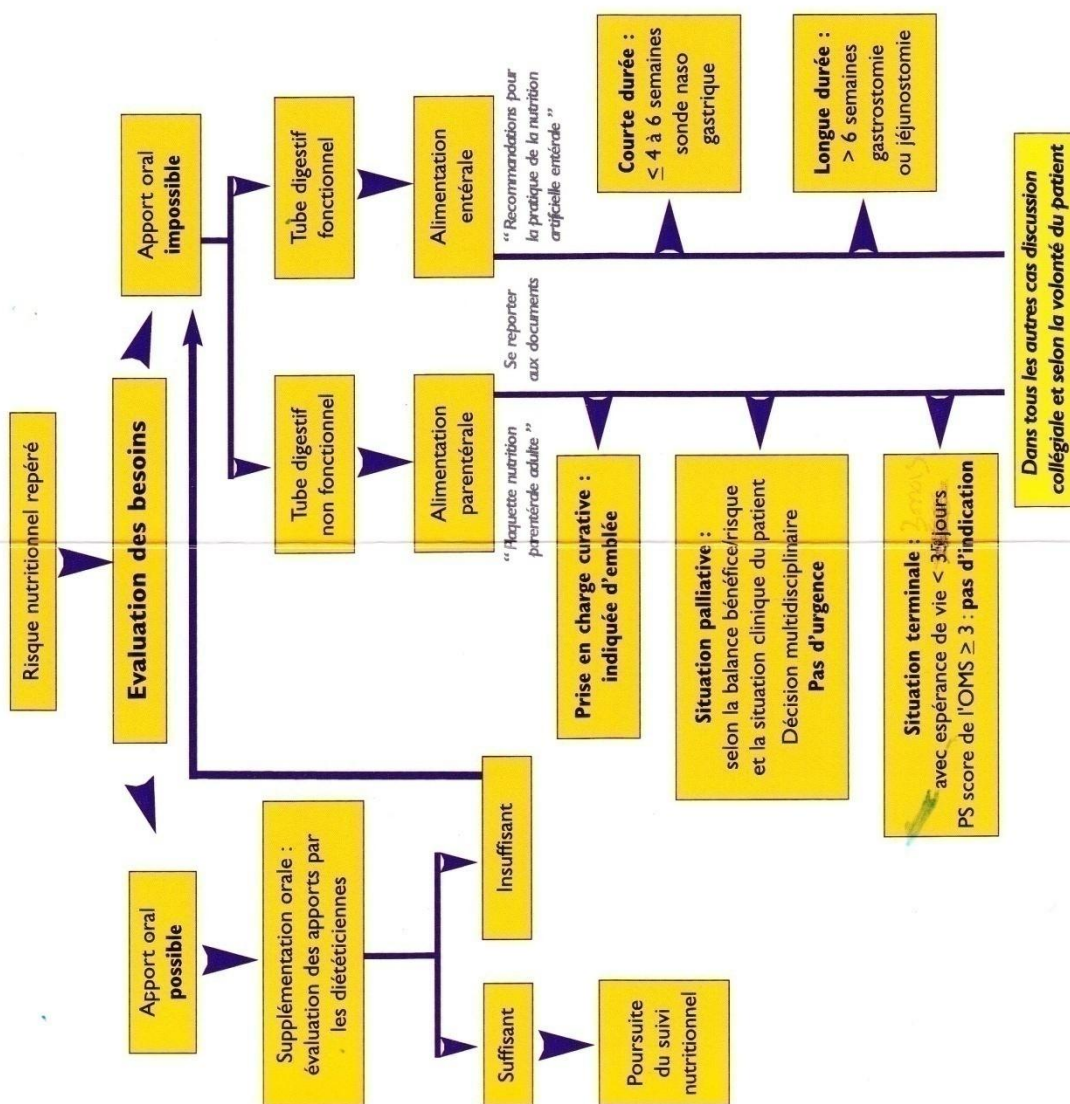
HLD 001 : NE par sonde avec apport 20 - 35 kcal/kg/jour

HLD 002 : NE par sonde avec apport > 35 kcal/kg/jour

HSLF 001 : NE et NP > 35 kcal/kg/jour

NP : Nutrition Parentérale - NE : Nutrition Entérale

III - CHOISIR LA CONDUITE À TENIR





Enquête : Chimiothérapie orale et traitements associés

Actuellement étudiante en pharmacie et préparant ma thèse, je souhaite faire un état des lieux sur vos besoins sur la chimiothérapie orale et les traitements associés à la chimiothérapie (anti-émétiques, facteurs de croissance...). L'objectif est de pouvoir renforcer le lien ville-hôpital et organiser des échanges.

Pour cela, je vous remercie d'avance du temps que vous allez consacrer à ce questionnaire.

Cette enquête est anonyme. Le temps de réponse est estimé à 5 minutes.

***Obligatoire**

Dans quel département exercez - vous ? *

Où se trouve votre officine ? *

Etes vous pharmacien titulaire ou adjoint ? *

☐ Titulaire

☐ Adjoint

Etes vous concerné par la dispensation d'anticancéreux ? *

☐ Oui

☐ Non

Si oui, les patients vous semblent - ils informés sur leur traitement ?

1 2 3 4

☐ Pas du tout ☐ ☐ ☐ Très suffisamment

Quelles sont les insuffisances majoritaires ?

Pouvez vous évaluer le nombre de patient(e)s que vous voyez par semaine ? *

Quels sont les anticancéreux oraux que vous dispensez dans votre quotidien ? *

- ☐ Everolimus (Afinitor®)
- ☐ Nilutamide (Anandron®)
- ☐ Chlorambucil (Chloraminophène®)
- ☐ Fludarabine (Fludara®)
- ☐ Imatinib (Glivec®)
- ☐ Hydroxycarbamide (Hydrea®)
- ☐ Ruxolitinib (Jakavi®)
- ☐ Busulfan (Myleran®)
- ☐ Vinorelbine (Navelbine®)

- ☐ Mercaptopurine (Purinethol®)
- ☐ Sunitinib (Sutent®)
- ☐ Nilotinib (Tasigna®)
- ☐ Pipobroman (Vercyte®)
- ☐ Melphalan (Alkeran®)
- ☐ Etoposide (Celltop®)
- ☐ Cyclophosphamide (Endoxan®)
- ☐ Afatinib (Giotrif®)
- ☐ Topotécan (Hycamtin®)
- ☐ Géfitinib (Iressa®)
- ☐ Methotrexate
- ☐ Procarbazine (Natulan®)
- ☐ Sorafénib (Nexavar®)
- ☐ Dasatinib (Sprycel®)
- ☐ Erlotinib (Tarceva®)
- ☐ Lapatinib (Tyverb®)
- ☐ Pazopanib (Votrient®)
- ☐ Anagrélide (Xagrid®)
- ☐ Crizotinib (Xalkori®)

- ☐ Capécitabine (Xeloda®)
- ☐ Enzalutamide (Xtandi®)
- ☐ Idarubicine (Zavedos®)
- ☐ Vemurafénib (Zelboraf®)
- ☐ Abiratérone (Zytiga®)

Continuer »

Terminé à 16 %

Fourni par
 Google Forms

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.
[Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Clauses additionnelles](#)

Enquête : Chimiothérapie orale et traitements associés

***Obligatoire**

Connaissez - vous le site Onco Pays de la Loire ? Vous pouvez trouver des informations écrites concernant le traitement oral de vos patients. *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Connaissez - vous les fiches de l'Observatoire dédiées au cancer (OMEDIT Pays de la Loire) ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

« Retour

Continuer »

Terminé à 33 %

Fourni par
 Google Forms

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.
[Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Clauses additionnelles](#)



Enquête : Chimiothérapie orale et traitements associés

***Obligatoire**

Des patients viennent - ils avec ces fiches ? *

- ☐ Oui
☐ Non

Consultez - vous ces fiches lors de vos dispensations ?

1 2 3 4

Jamais ☐ ☐ ☐ ☐ Tout le temps

Que trouvez - vous intéressant dans ces fiches ?

- ☐ Le rappel de posologie
☐ Le rappel des interactions
☐ Les conduites à tenir en cas d'effets indésirables
☐ Les recommandations à donner aux patients
☐ Autre :

« Retour

Continuer »



Terminé à 50 %

Fourni par
 Google Forms

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

[Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Clauses additionnelles](#)



Enquête : Chimiothérapie orale et traitements associés

***Obligatoire**

Lors de la dispensation d'anticancéreux

Utilisez - vous d'autres supports d'information ? *

- ☐ Vidal
☐ Dorosz
☐ Le site internet de Cespharm
☐ Autre :

Etes - vous à l'aise lors de la dispensation d'un traitement anticancéreux ? *

1 2 3 4

Pas du tout ☐ ☐ ☐ ☐ Parfaitement

Avez - vous des commentaires ?

« Retour

Continuer »



Terminé à 66 %

Fourni par
 Google Forms

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

[Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Clauses additionnelles](#)

Enquête : Chimiothérapie orale et traitements associés

*Obligatoire

Les soins de support

Quels sont les médicaments de soins de support que vous dispensez le plus ? *

- ☐ Les facteurs de croissance (Filgrastim Neupogen®, Lenograstim Granocyte®, Pegfilgrastim Neulasta®)
- ☐ Les antiémétiques (Ondansétron Zophren®)
- ☐ Les antianémiques (Erythropoïétine Eprex®, Neorecormon®, Darbépoïétine Aranesp®)
- ☐ Détoxifiant (Acide folinique Lederfoline®)
- ☐ Détoxifiant (Acide folinique Lederfoline®)
- ☐ Les bains de bouche
- ☐ Les anti - inflammatoires
- ☐ La nutrition
- ☐ Autre :

Etes - vous à l'aise dans la dispensation de ces médicaments ? *

1 2 3 4

Pas du tout ☐ ☐ ☐ ☐ Parfaitement

Sur ces soins de support, pour lesquels avez - vous besoin d'informations ? *

« Retour

Continuer »

Terminé à 83 %



Enquête : Chimiothérapie orale et traitements associés

***Obligatoire**

Pour finir...

Avez - vous la notion de biosimilaires ? *

- ☐ Oui
☐ Non

Pensez vous que les sources d'informations disponibles dans votre milieu de pratique sur les anticancéreux per os sont adéquates ? *

- ☐ Oui
☐ Non

Quelles sont vos sources ? *

Connaissez - vous l'UTIP ? *

- ☐ Oui
☐ Non

Des réunions d'informations vous intéresseraient - elles ? *

- ☐ Oui
☐ Non

Si oui, parmi ces thématiques, pour laquelle ressentez - vous le besoin d'approfondir le sujet ? *

- ☐ Les traitements de chimiothérapie orale en généralités
- ☐ Une thérapeutique en particulier
- ☐ Les traitements associés à la chimiothérapie
- ☐ Autre :

Avez - vous des suggestions particulières ?

« Retour

Envoyer

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

100 % : vous avez réussi.

Fourni par
 Google Forms

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

[Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Clauses additionnelles](#)

SUTENT® sunitinib

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE



Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en cancérologie. Il est disponible dans les pharmacies de ville.



Lorsque vous quittez votre domicile, pensez à prendre vos ordonnances et faites activer votre dossier pharmaceutique.



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

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

PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Flacons de 28 gélules dosées à 12,5 mg de couleur orange (1368,73 €) ; à 25 mg bicolore orange et caramel (2696,34 €) ou à 50 mg de couleur caramel (5351,56 €).



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

MODE D'EMPLOI

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

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



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



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

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

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

Puis recommencez comme au 1^{er} jour



Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées.



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

INTERACTIONS



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Par exemple, il faut éviter la prise du millepertuis (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...).



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

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

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

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

QUELQUES CONSEILS	
	Contactez rapidement le médecin en cas de : - <u>signes infectieux</u> (fièvre, toux, frissons ...). - <u>apparition de selles noires, de saignements de nez,</u> - <u>maux de tête inhabituels, sensations de vertiges et de bourdonnements d'oreille,</u> - <u>Essoufflement, oedème des membres et douleur thoracique</u> - <u>gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds.</u>
	N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.
	Si vous avez oublié de prendre vos gélules de SUTENT*, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.
	Évitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.
REMARQUES :	

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL.
- au CH Cholet, au CH Laval, au CH Le Mans, au CH Morlaix, au CRLCC Eugène Marquis Rennes, à l'ICO Paul Papin Angers, à la clinique V Hugo du Mans, à la Clinique Mutualiste de l'Estuaire de Saint-Nazaire et au Comité des patients du CHRU de Brest
- à l'OMEDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand

SUTENT[®] sunitinib

INDICATIONS AMM

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

Il est indiqué dans le traitement :

- **Cancer du rein métastatique (MRCC)** : traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.
- **Tumeur glomale gastro-intestinale (GIST)** : malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
- **Tumeur neuro-endocrine pancréatique bien différenciée** chez l'adulte, non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Trois présentations sont disponibles sous forme de facons de 28 gélules dosées à 12,5 mg de couleur orange (1358,73€) ; 25 mg bicolore caramel et orange (2696,34€) et 50 mg de couleur caramel (5351,66€).
Conserver ce médicament à une température inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

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

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

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

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

INTERACTIONS

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

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux, inhibiteurs de protéases Macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (Hypericum perforatum) Corticoides à fortes doses

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

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

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

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

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

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

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

Possibilité de modification de la couleur de la peau, des ongles et des cheveux réversible à l'arrêt du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



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



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



Les gélules ne doivent jamais être ouvertes ni broyées.



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



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



Ne pas boire ni manger de pamplemousse pendant le traitement.



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



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



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

Contactez rapidement le médecin en cas de :



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

REMARQUES :

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

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer B PL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- au CH Cholet, au CH Laval, au CH Le Mans, au CH Morlaix, au CRLCC Eugène Marquis Rennes, à l'ICO Paul Papin Angers, à la Clinique Victor Hugo du Mans et à la Clinique Mutualiste de l'Estuaire de Saint-Nazaire
- à l'OMMOT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand

ZYTIGA® abiratéronne acétate

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE



Ce médicament vous est prescrit et sera renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en cancérologie dans le cadre de votre maladie prostatique.

Il est disponible uniquement dans les pharmacies de ville.



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

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

PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Une présentation est disponible par flacon de 120 comprimés blancs dosés à 250 mg (PP TTC 3612,68 €).

Conservez ce médicament à une température ambiante inférieure à 30°C.

Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose habituelle est de 1000 mg (soit 4 comprimés) en une seule prise par jour, en association avec prednisone ou prednisolone (dose recommandée : 10 mg par jour).

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



Les comprimés de ZYTIGA® sont à avaler entiers avec un grand verre d'eau en dehors des repas.

Prenez votre médicament au moins deux heures après le repas et ne mangez rien pendant au moins une heure après la prise de ZYTIGA®.



Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



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

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

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Œdème des membres	Elevez vos pieds quand vous êtes assis. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Evitez les vêtements serrés.	Surveillez régulièrement votre poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contactez le médecin.
Brûlure urinaire ou urine trouble	Buvez, si possible, beaucoup d'eau (quantité recommandée : 1.5 litre)	Surveillez votre température. En cas de signes infectieux (fièvre, frissons, douleurs), contactez votre médecin.
Maux de tête, palpitations, bondissement d'oreille	Vérifiez ou faites vérifier régulièrement la tension artérielle. Faites de l'exercice, contrôlez votre poids. Limitez la consommation de sel et d'alcool.	Contactez votre médecin si ces signes surviennent ou s'amplifient. Un traitement par anti-hypertenseur vous sera prescrit si besoin.
 Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur ou à votre généraliste. Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.		

QUELQUES CONSEILS	
	Contactez rapidement le médecin en cas de : - faiblesse musculaire, contractions musculaires - forts battements du cœur (palpitations), douleur thoracique - essoufflements - prise de poids
	N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.
	Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de ZYTIGA®, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi. Si vous oubliez de prendre le ZYTIGA® pendant plus d'un jour, prévenez votre médecin sans délai.
REMARQUES :	

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, l'Ordre des Pharmaciens B PL, les Directions Régionales du Service Médical B PL, les OMEDITs B PL et le Canopôle Grand Ouest.
- au CHU Brest, à l'ICO P Papin Angers, au Comité de patients CHU Brest
- à l'OMEDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand

ZYTIGA® abiratéron acétate**INDICATION AMM**

Le ZYTIGA® est transformé *in vivo* en abiratéron qui est un inhibiteur de CYP17 et donc de la biosynthèse des androgènes.

Ce nouveau médicament est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible **uniquement** dans les pharmacies de ville.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Une présentation est disponible, par flacon de 120 comprimés ovales blancs dosés à 250 mg (PP TTC 3612,58 €). A conserver à une température inférieure à 30°C. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée de ZYTIGA® est de 1000 mg, soit 4 comprimés en une prise par jour et en association avec 10 mg de prednisone ou prednisolone.



Les comprimés de ZYTIGA® ne doivent pas être administrés avec de la nourriture (risque d'augmentation de l'exposition systémique à l'abiratéron).

INTERACTIONS

Le ZYTIGA® est un inhibiteur de l'enzyme hépatique CYP2D6. Il est donc recommandé d'adapter la posologie des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2D6 (une réduction de la dose de ces médicaments doit être envisagée).

Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 incluent notamment : les bêta-bloquants, les antidépresseurs, antalgiques tel que codéine, oxycodone, neuroleptiques, antiarythmiques et antiviraux (cf DOROSZ).

Une attention particulière doit être portée en cas de prise de fécaltine, métoprolol ou propafenone (recommandations ANSM 2012). Les inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4 sont à éviter ou à utiliser avec précautions.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Augmentation transaminases et bilirubine	Dosage avant la mise sous traitement puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement puis toutes les quatre semaines.	Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique éventuelle voire un arrêt immédiat et définitif du traitement en fonction du grade de l'hépatotoxicité.
œdème périphérique	Élévation des pieds en position assise. Maintenir une alimentation à faible teneur en sel. Eviter les vêtements serrés.	En cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques sauf les épargneurs potassiques type spironolactone).
Hypertension artérielle	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est ≥ 140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction de l'abiratéron. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA > 150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du ZYTIGA® si HTA sévère et non contrôlée. Eviter les inhibiteurs calciques (cf. Interactions médicamenteuses).
Hypokaliémie	Surveillance périodique : toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois puis toutes les quatre semaines.	Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique éventuelle voire un arrêt immédiat et définitif du traitement en fonction du grade de toxicité du ZYTIGA®. Supplémentation en K+ si kaliémie < 3 mmol/L.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Infection du tractus urinaire	Boire un maximum d'eau.	La température est à surveiller.
Hypertriglycéridémie		L'instauration d'un traitement hypolipémiant peut être envisagée.
Insuffisance cardiaque, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie...	Précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque. Un examen cardiovasculaire préalable au traitement est recommandé (comprenant échocardiographie et électrocardiogramme).	Des examens cardiovasculaires approfondis sont nécessaires en cas d'apparition éventuelle d'effets cardiovasculaires (troubles du rythme, hypertension, dyspnée, douleur dans la poitrine).



L'inhibition du CYP17 entraînant une stimulation de la production de minéralocorticoïdes, ZYTIGA® peut provoquer une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Une attention particulière est recommandée pour les patients présentant antérieurement ces symptômes pouvant être aggravés par le ZYTIGA®. L'hypertension artérielle, la kaliémie et la rétention hydrique doivent faire l'objet d'un bilan avant traitement et d'un suivi mensuel tout au long du traitement, et plus fréquent si nécessaire.



L'administration concomitante d'un corticoïde inhibe la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), et réduit ainsi l'incidence et la gravité de ces effets indésirables. Le patient doit poursuivre son traitement par un analogue de LH-RH.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Le ZYTIGA® se prend quotidiennement en une prise par jour en dehors des repas. Un délai de deux heures entre le repas et la prise est à respecter.

Après la prise de ZYTIGA®, il est conseillé d'attendre au moins une heure avant de manger.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.

Le patient peut rapporter les comprimés restants au pharmacien pour aide dans les prises.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



A conserver à une température inférieure à 30°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



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



Une contraception efficace chez la femme et chez l'homme devra être mise en place.

Les femmes enceintes, allaitant ou susceptibles d'être enceintes doivent porter des gants si elles ont à toucher ou manipuler le ZYTIGA®.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



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



Contacter rapidement le médecin en cas de :

- faiblesse musculaire, contractions musculaires
- palpitations, douleurs thoraciques, essoufflements
- Prise de poids rapide

REMARQUES :

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

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

- au CHU Brest, à l'ICO P Papin Angers, au Comité de patients CHU Brest

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

Annexe 13 : Récapitulatif d'autres enquêtes.

	Laurent Giuletti / 2004	Aurélien Lepezel / 2008	Emilie Clevers / 2011	Bénédict Hantraye / 2012	Enquête en Gironde / 2012	Laure Deschepper / 2014 ^{sz}	Maryne Chesnot / 2014
Patientèle sous CVO	1,4 patient par mois	68 % des pharmaciens dispensent des CVO	4,08			Entre 1 à 5 par mois	Entre 1 à 5 par mois
CVO les plus dispensés	Xeloda® Tarceva® Glivec® Nexavar®			Afinitor®			
Sont-ils à l'aise lors de la dispensation ?	64 % assez rarement capables de conseiller	62 % non 38 % moyennement		83 % oui mais 83 % demande une formation	84 % confrontés à des difficultés	69% plutôt non à pas du tout	3,1 / 5
Freins	Information, formation, disponibilité, profil du patient					8% considèrent avoir reçu l'enseignement nécessaire (université, formation)	90% estiment ne pas être suffisamment formé
Quels sont les besoins ?	Les fiches pratiques en accès internet L'accès facilité au dossier de soin Formation sur le lieu d'exercice	Effets secondaires, Interactions et contre-indications				Doses courantes et effets secondaires des thérapies ciblées	
Sources d'information ?	37,5 % disent ne pas en posséder assez 25 % ne les trouvent pas adapté 19 % n'y pensent pas	Internet	Vidal, Clikadoc, Thériaque, Le Meddispar, Le Moniteur			Internet, Vidal, Revues spécifiques	
Utilisation / Connaissance fiches OMEDIT			58 % / 64 % consultation	17 % les connaissent		47% connaissent 12% l'utilisent	12,9% connaissent
Quel sujet de formation ?		24 % modalités pratiques de délivrance 36 % pharmacologie/pharmacocinétique 11 % protocole hospitalier 32 % rappel général			89 % effets secondaires attendus 74 % technique et scientifique 81 % thérapeutique annexe 60 % type de cancer	Interactions médicamenteuses, nouveaux traitements, nouvelles molécules, gestion des principaux effets indésirables, dosage.	Pratique quotidienne, effets indésirables rencontrés.



Lien ville / hôpital



Chimiothérapies orales : Aide à la délivrance

Cher(e)s confrères,

Nous avons le plaisir de vous inviter à participer à une réunion sur le thème des chimiothérapies orales le :

le Jeudi 22 septembre 2016 à 20h00

A l'Institut de formation en soins infirmiers (IFSI)
Amphithéâtre A, Centre Hospitalier du Mans

Programme :

- 20h Accueil & introduction
- 20h15 Présentation des résultats de l'enquête URPS sur chimiothérapies orales auprès pharmaciens d'officine
Myliène Chapeau, pharmacien
- 20h45 Cas cliniques concernant des chimiothérapies orales
➤ Présentation des outils de l'Observatoire dédié au cancer et de ses fiches pratiques
Anne-Marie Vidal et Catherine Naveau, pharmaciens, CH Le Mans
- 21h15 Lien ville / hôpital : les perspectives
Frédérique Apollinaire et Chrystèle Grollet, pharmaciens, Clinique Victor Hugo, Le Mans
- 21h45 Cocktail dînatoire

Un buffet d'un montant maximum de 30 euros vous sera proposé par le laboratoire Janssen*.

Nous vous remercions de bien vouloir confirmer votre participation auprès de Pascale Le Ny, laboratoire Janssen, par mail : pleny@its.jnj.com ou par téléphone : 06 70 70 33 21 avant le 15 septembre.

Au plaisir de vous retrouver pour ce moment d'échange

Les pharmaciens du Centre Hospitalier et de la Clinique Victor Hugo

En partenariat avec



Avec le soutien du Laboratoire



*Le Professionnel de Santé est informé et accepte que JANSSEN-Cilag rende publiques sur le site internet unique www.transparence.janssen.com les informations relatives à l'identité du Professionnel de Santé, ainsi qu'à ses avantages liés à la manifestation que le Professionnel de Santé peut percevoir directement ou indirectement, au titre de la législation sur la transparence et selon les modalités fixées par les articles L. 1453-1, D. 1453-1 et R.1453-2 et suivants du Code de la santé publique. Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite Informatique et Libertés, le Professionnel de Santé dispose d'un droit d'accès, et de rectification sur les données le concernant. Pour exercer ces droits, il convient d'adresser un courriel à l'adresse suivante : janssen-transparence@its.jnj.com. Le droit d'opposition ne s'applique pas au traitement de ces données.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions de la loi « Informatique et Libertés » modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre Laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.

	Questionnaire d'évaluation Soirée pharmaciens du 22 sept 2016 Lien ville / hôpital Chimiothérapies orales : Aide à la délivrance	
Nom : Adresse : Mail : Invitation reçue par : URPS, OCP Autres :		
Évaluation des sujets : Présentation des résultats de l'enquête URPS (note 1 à 10) Quiz (note 1 à 10) Cas cliniques concernant des chimiothérapies orales (note 1 à 10) Lien ville / hôpital : les perspectives (note 1 à 10) Commentaires : Proposition éventuelle de thématique : Horaires souhaités : Lieu : Merci de votre participation.		



Résultats du questionnaire d'évaluation
Soirées pharmaciens du 22 sept 2016



Lien ville / hôpital

Chimiothérapies orales : Aide à la délivrance

Nombre de réponses : 26

Invitation reçue par : URPS : 7

OCP : 1

CHM : 7

Alliance : 3

Evaluation des sujets :

Présentation des résultats de l'enquête URPS (note 1 à 10) : 7,4

Quiz (note 1 à 10) : 8,2

Cas cliniques concernant des chimiothérapies orales (note 1 à 10) : 8,4

Lien ville/hôpital : les perspectives (note 1 à 10) : 7,3

Commentaires :

« A refaire »

« Merci +++ pour démonstration des fiches OMEDITS »

« Le lien ville-hôpital va être difficile à refaire »

« Sujet très intéressant dont on manquait d'information. Merci »

« Peut être augmenter le nombre d'exemple de chimiothérapies orales »

« Il serait intéressant d'inviter aussi les médecins généralistes »

« Intérêt +++ »

« Continuez »

« Une bonne initiative, concret et intéressant pour l'amélioration de la pratique officinale face à la délivrance des chimiothérapies orales ».

Proposition éventuelle de thématique :

« Interactions médicamenteuses, surveillance effets secondaires »

« Plus de cas cliniques »

« La vaccination : comment rassurer et mieux informer le patient au comptoir ?

Procréation médicalement assistée.

Protocole de soins. »

« Anti infectieux et rétrocession »

Horaire souhaité : 20 H 00 – 20 H 30

Lieu : CHM – IFSI

Merci de votre participation.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e)
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le / /

Chimiothérapie orale et soins de support : Enquête sur les besoins des pharmaciens d'officine dans le but de réaliser une formation adaptée.

RÉSUMÉ

La thérapeutique anticancéreuse est en évolution constante avec de nombreuses avancées. Le développement de la cellule cancéreuse et sa métastatisation sont de plus en plus étudiées et comprises. De nouvelles molécules sont découvertes. Aujourd'hui, 136 molécules existent (toutes confondues intraveineuse et per os). Et, 20 à 25 % des traitements anticancéreux en développement actuellement sont destinés à être utilisés par voie orale. Cette avancée nécessite que les pharmaciens d'officine se forment afin de prendre en charge leur patient. Dans ce travail, on retrouve toutes les généralités sur le cancer et sa prise en charge, celle des effets secondaires et soins de support.

Une formation associant l'URPS a été réalisée afin de connaître les besoins des pharmaciens d'officine face à la délivrance d'une chimiothérapie orale. Ce travail a contribué à la mise en place d'une première réunion d'information : « Chimiothérapies orales : Aide à la délivrance ». Elle réunissait deux pharmaciens du CHM et deux pharmaciens de la Clinique VICTOR HUGO. L'objectif de cette réunion était de renforcer le lien ville – hôpital.

mots-clés : Cancer, thérapies ciblées, effets secondaires, réunion de formation, pharmacien d'officine

Oral chemotherapy and support's care: investigate into the pharmacists' needs for realizing an adapted training.

ABSTRACT

Cancer therapeutics is in constant evolution and showing significant signs of progress. The development of the cancer cell and evolution of its tumors are increasingly studied and understood. Many molecules have been discovered, with 136 now available (including both injection and oral). Additionally, 20 % to 25 % of anticancer treatments currently in development are intended for oral administration. Because of this progress, pharmacists should be adequately trained in order to properly care for their patients. Of course, their line of work covers every type of cancer issue, allowing related side-effects and support's care.

A training program with URPS was realized at the end to know pharmacists' needs of oral chemotherapy' delivery. This work contributed to the implementation of a first meeting: "Oral chemotherapies : Help to the delivery". It associated two CHM's pharmacists and two Victor HUGO's pharmacists. The objective was to strengthen the link city – hospital.

keywords : Cancer, targeted therapies, side effects, training program, pharmacist