

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2020

THESES 2020/TOU3/2054

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

FLOCHLAY CHRISTOPHE

**ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT TRAITÉ  
PAR ANTICANCÉREUX DISPONIBLES À L'OFFICINE**

Date de soutenance : Vendredi 16 octobre 2020

Directeur de thèse : Docteur THOMAS Fabienne

**JURY**

Président : Professeur GANDIA Peggy  
1er assesseur : Docteur THOMAS Fabienne  
2ème assesseur : Docteur BRUSTEL Laure

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 14 septembre 2020

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitolo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

## **Remerciements**

**Au jury,**

**A Madame Fabienne Thomas**, je tiens à vous remercier pour avoir accepté d'encadrer ma thèse et de m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci pour vos nombreux conseils tant dans l'élaboration de l'enquête que de la rédaction de ma thèse

**A Madame Peggy Gandia**, je tiens à vous remercier pour avoir immédiatement accepté de présider ce jury de thèse, pour votre réactivité et pour votre disponibilité

**A Laure Brustel**, je tiens à te remercier de par ton implication au cours de mon stage de sixième année, notamment en sélectionnant les différents patients éligibles pour mon enquête de comptoir me permettant de récolter, plus facilement, plusieurs questionnaires. Merci pour ta gentillesse.

**A ma famille,**

**A mes parents**, je tiens à vous remercier tout particulièrement pour votre amour, votre présence inconditionnelle et votre soutien incommensurable tout au long de mon parcours scolaire. Vous m'avez accompagné dans chacun de mes projets, personnels et scolaires. Mon bonheur était votre objectif. C'est grâce à vous que j'ai réussi, je n'en serais pas là sans vous. Vous avez toujours cru en moi. Merci pour tout, du fond du cœur. Je vous aime.

**A mes grands-parents**, je tiens également à vous remercier pour avoir toujours cru en moi, pour vos encouragements dans les moments difficiles ainsi que pour les nombreux bons moments passés ensemble le weekend, pendant les vacances. Une pensée très émue pour Gisèle et Jean-Louis, si fiers de leur petit fils, avec qui j'aurai tant aimé partager ce moment.

J'adresse une pensée toute particulière à tout le reste de ma famille : oncles, tantes, cousins, cousines, parrain et marraine.

**A Cam**, qui m'a comblé d'amour au cours de mes études de pharmacie. Tu as su me soutenir tant au niveau de mes études que dans ma vie privée. Tu as été l'un de mes piliers dans mon cursus étudiant et tu m'as également accompagné tout au long de mon travail de thèse. Merci pour tes encouragements et pour le bonheur quotidien que

tu m'apportes. Notre vie d'étudiants touche à sa fin, place désormais à notre nouvelle vie, tant évoquée.

**A Annie** pour tous ces bons moments partagés ensemble le weekend, autour de bons repas copieux, merci également pour votre soutien durant mon parcours d'étudiant **et à Milou**, pour tous ces débats (sportifs) animés et chaleureux, échangés entre professionnels de santé que nous sommes désormais.

**A mes amis,**

**D'abord ceux connus en PACES** : Beber, Jéjé, Lalane, Laure et Sandrine pour ces nombreuses heures passées ensemble : en amphi, à la BU, à la cafétéria...

Puis **ceux de pharma avec la Francesco** : Bruno, David, Elie, Jimbo, Luc, Marcon Nathan et Prados pour tout ce temps passé ensemble à la fac mais surtout en dehors de la fac (sur les terrains de sports, dans les apparts, devant les matchs, en vacances etc.) et pour ces nombreux rires aux éclats.

Enfin, ceux connus plus récemment dans le **parcours officine** pour tout ce stress partagé ensemble et ces nombreuses heures à réviser mais également pour tous ces repas et soirées agréables. Une attention particulière pour Nico, binôme mais ami avant tout pour tous ces diapos, oraux et moments de détente passés à tes côtés.

**A l'équipe de la pharmacie Besombes**, pour m'avoir aidé dans la sélection des patients éligibles pour mon questionnaire. Merci également de m'avoir fait connaître le milieu officinal au cours de mes différents stages et de mes remplacements dans votre pharmacie. Ce fût, un réel plaisir de travailler avec vous.

**A Jean-Louis**, mon professeur de judo depuis l'âge de 4 ans, qui à travers ce sport m'a transmis les valeurs telles que le goût de l'effort, la rigueur et le respect d'autrui.

Je remercie toutes les personnes qui me sont chères et que je n'ai pas citées.

Enfin,

A tous ceux qui sont présents aujourd'hui, je vous remercie d'être là, pour ce jour tant attendu et si particulier.

# **Table des matières**

Remerciements .....	4
Table des matières .....	6
Liste des abréviations .....	11
Liste des tableaux .....	17
Liste des figures .....	19
Liste des annexes.....	20
Introduction.....	21
PREMIERE PARTIE .....	22
Généralités sur le cancer et les stratégies thérapeutiques .....	22
I. Le cancer .....	23
A. Définitions .....	23
B. Classifications .....	24
1. Les lésions dysplasiques .....	24
2. Toxicités des effets indésirables des traitements anticancéreux.....	24
C. Dépistage.....	26
1. Détecter tôt pour mieux soigner .....	26
D. Facteurs de risque et de protection.....	28
1. Hiérarchie des risques .....	28
II. Epidémiologie.....	29
A. Générale .....	29
1. Dans le monde.....	29
2. En France .....	30
B. Principaux cancers retrouvés chez les patients à l'officine .....	31
1. Le cancer du sein.....	31
2. Le cancer de la prostate .....	31
3. Le cancer du poumon .....	32
4. Le cancer colorectal.....	32

5.	Les myélodysplasies .....	33
a)	La leucémie myéloïde chronique (LMC) .....	33
b)	La polyglobulie de Vaquez (PV).....	33
c)	La thrombocytémie essentielle (TE) .....	33
6.	Le myélome multiple .....	34
III.	Stratégies thérapeutiques .....	34
A.	Locales.....	35
B.	Systémiques .....	36
1.	La chimiothérapie néoadjuvante .....	36
2.	La chimiothérapie adjuvante .....	36
3.	La chimiothérapie curative .....	37
4.	La chimiothérapie palliative.....	37
C.	Les traitements disponibles en ville.....	38
1.	Traitements à actions non spécifiques .....	38
a)	Les alkylants .....	39
b)	Les intercalants.....	41
c)	Les antimétabolites.....	41
d)	Les inhibiteurs des topoisomérases.....	46
e)	Les poisons du fuseau : action sur la tubuline .....	48
f)	Autres cytotoxiques.....	49
2.	Traitements à actions spécifiques.....	49
a)	Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) .....	50
b)	Inhibiteur de sérine thréonine kinase (ISTK).....	54
c)	Autres inhibiteurs de protéines .....	56
3.	Hormonothérapies .....	57
a)	Cancer du sein.....	57
b)	Cancer de la prostate.....	59
D.	Avantages et inconvénients des anticancéreux par voie orale.....	64
	DEUXIEME PARTIE .....	66
	Travaux personnels .....	66
I.	Introduction .....	67
II.	Méthodologie.....	67

A.	Elaboration du questionnaire .....	67
B.	Mise en place du questionnaire à l'officine.....	68
C.	Traitement des données .....	68
III.	Résultats .....	68
A.	Données.....	68
B.	Anticancéreux délivrés aux patients ramenant le questionnaire .....	69
C.	Conseils délivrés au comptoir par le pharmacien.....	70
D.	Autres traitements chroniques du patient et recommandations .....	71
1.	Cancer du sein.....	72
2.	Cancer de la prostate.....	75
3.	Cancer du poumon .....	76
4.	Syndrome myéloprolifératif .....	76
5.	Autres traitements.....	77
E.	Tolérance et effets indésirables .....	79
1.	Tolérance du patient vis-à-vis du traitement .....	79
2.	Nature et intensité des effets indésirables ressentis.....	82
a)	Intensité des effets indésirables ressentis .....	86
3.	Communication avec les professionnels de santé .....	88
F.	Compléments alimentaires et remarques des patients .....	89
1.	Compléments alimentaires .....	89
2.	Remarques des patients .....	91
IV.	Discussion.....	92
A.	Effets indésirables recensés versus ceux décrits dans la littérature .....	92
1.	Classes thérapeutiques anticancéreuses et EI .....	95
B.	Conseils sur le bon usage du traitement anticancéreux.....	97
1.	Médicaments anticancéreux administrés par voie orale .....	98
2.	Médicaments anticancéreux administrés par voie injectable .....	100
C.	Prévenir et gérer les effets indésirables.....	102
1.	Troubles gastro-intestinaux.....	102
a)	Nausées / Vomissements .....	102
b)	Diarrhées .....	103
c)	Constipation.....	104
d)	Mucite / Stomatite .....	105

2.	Troubles hématologiques.....	105
a)	Neutropénie .....	106
b)	Thrombopénie.....	106
c)	Anémie.....	107
3.	Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères .....	108
a)	Troubles cutanés .....	108
(1)	Eruptions cutanées .....	108
(2)	Xérose cutanée .....	109
b)	Le syndrome main-pied .....	109
c)	Toxicité unguéale.....	110
d)	Toxicité des phanères.....	111
4.	Toxicité cardiovasculaire.....	113
a)	Hypertension artérielle .....	113
5.	Autres .....	113
a)	Œdème .....	113
b)	Troubles métaboliques lipidiques.....	114
c)	Fatigue.....	115
d)	Bouffées de chaleur .....	116
e)	Arthralgies / Myalgies.....	116
TROISIEME PARTIE .....		118
Axes d'amélioration .....		118
I.	Prise en charge en ville du patient atteint d'un cancer .....	119
A.	Actions préalables à entreprendre .....	119
1.	Coordination professionnelle .....	119
2.	Médecines alternatives .....	119
3.	Les compléments nutritionnels oraux (CNO) .....	121
4.	Formations.....	122
B.	Identification, abord du patient .....	122
1.	Premier contact.....	122
2.	Communication dans l'équipe .....	122
3.	Anticiper .....	123
II.	Délivrance du traitement anticancéreux .....	123

A.	Protocole de dispensation .....	123
1.	Renouvellement de l'anticancéreux .....	125
B.	Conseils associés à la dispensation d'un anticancéreux à l'officine .....	125
C.	Conciliation des traitements anticancéreux.....	126
III.	Nouveautés .....	127
A.	Délivrance de capécitabine à l'officine .....	127
B.	Le dossier communiquant en cancérologie.....	129
IV.	Outils actuellement disponibles.....	131
A.	Fiche de bon usage des thérapies anticancéreuses .....	131
B.	Le diplôme universitaire (DU).....	132
C.	Nouvelle plateforme Vidal spécifique oncologie.....	132
D.	SFPO .....	133
E.	Association francophone des soins oncologiques de supports (AFSOS)...	135
	Conclusion.....	136
	Bibliographie.....	137
	Annexes.....	148
	SERMENT DE GALIEN .....	187
	ABSTRACT .....	188

## **Liste des abréviations**

**5-FU** : 5 fluorouracile

**6-MP** : 6-mercaptopurine

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**AFSOS** : association francophone des soins oncologiques de support

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ANSM** : agence nationale de la sécurité de médicament et des produits de santé

**ARN** : acide ribonucléique

**ARS** : agence régional de santé

**ASIP** : agence des systèmes d'information partagés

**ATP** : adénosine triphosphate

**BT** : bruton's tyrosine kinase

**CBAPC** : cancer bronchique à petites cellules

**CBC** : carcinome basocellulaire

**CBNPC** : cancer bronchique non à petites cellules

**CCR** : carcinome à cellules rénales

**CDK** : cyclin-dependent kinase

**CE** : carboxylesterase

**CHC** : carcinome hépatocellulaire

**CHL** : cholestérol

**CHMP** : committee for medicinal products for human use

**CNO** : compléments nutritionnels oraux

**CPCC** : cancer du poumon à petites cellules

**CRPV** : centre régional de pharmacovigilance

**CTCAE** : common terminology criteria for adverse event

**CyD** : cytidine désaminase

**DADFMS** : denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales

**DCC** : dossier communicant de cancérologie

**DHFR** : dihydrofolate reductase

**DMO** : densité minérale osseuse

**DMP** : dossier médical personnel

**DP** : dossier patient

**DPD** : dihydropyrimidine déshydrogénase

**dTMP** : désoxythymidine monophosphate

**DU** : diplôme universitaire

**dUMP** : désoxyuridine monophosphate

**EGFR** : epidermal growth factor receptors

**EI** : effet(s) indésirable(s)

**EMA** : european medicines agency

**FdUMP** : fluoro désoxyuridine monophosphate

**FOLFIRI** : acide folinique fluorouracile irinotecan

**FOLFOX** : acide folinique fluorouracile oxaliplatine

**FPGS** : foyl polyglutamate synthétase

**G** : grade

**GB** : globule blanc

**GDP** : guanosine diphosphate

**GIST** : gastrointestinal stromal tumor

**GR** : globule rouge

**GTP** : guanosine triphosphate

**HER** : human epidermal growth factor receptors

**Hh** : hedgehog

**HTA** : hypertension artérielle

**IDE** : infirmier diplômé d'état

**IM** : interaction médicamenteuse

**INCa** : institut national du cancer

**INR** : international normalized ratio

**ISTK** : inhibiteur serine-thréonine kinase

**ITK** : inhibiteur de tyrosine kinase

**JAK** : janus kinases

**LAL** : leucémie aigüe lymphoblastique

**LAM** : leucémie aiguë myéloblastique

**LCM** : lymphome à cellules du manteau

**LF** : lymphome folliculaire

**LH** : lymphome hodgkinien

**LH-RH** : hormone de libération de la lutéinostimuline

**LLC** : leucémie lymphoïde chronique

**LMC** : leucémie myéloïde chronique

**LNH** : lymphome non hodgkinien

**M** : mitose

**MAP** : mitogen activated kinase

**MRCC** : cancer du rein métastatique

**mTOR** : mammalian target of rapamycin

**NA** : non applicable

**NFS** : numération formule sanguine

**OMEDIT** : observatoire du médicament des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques

**OMS** : organisation mondiale de la santé

**ORL** : oto-rhino-laryngologie

**PARP** : poly ADP ribose polymérase humaine

**PDGFR** : platelet-derived growth factor receptor

**PDP** : perte de poids

**Ph** : philadelphie

**PIK** : phosphatidylinositol 3-kinase

**PLC** : phospholipase C

**pNET** : tumeur neuroendocrine du pancréas

**PPS** : programme personnalisé de soins

**PQ** : plaquette

**PRAC** : pharmacovigilance risk assessment committee

**PSA** : prostate spécifique antigène

**PUI** : pharmacie à usage intérieur

**PV** : polyglobulie de Vaquez

**RCP<sup>1</sup>** : résumé des caractéristiques du produit

**RCP<sup>2</sup>** : réunion de concertation pluridisciplinaire

**RFC** : reduce folate carrier

**RGO** : reflux gastro-œsophagien

**RH** : récepteur hormonal

**RHD** : règles hygiéno-diététiques

**RPPS** : répertoire partagé des professionnels de santé

**RRC** : réseaux régionaux de cancérologie

**S** : synthèse

**SFPO** : société française de pharmacie oncologique

**SMD** : syndrome myélodysplasique

**Smo** : Smoothned

**SMP** : syndrome myéloprolifératif

**SOS** : soins oncologiques de support

**STATs** : signal transducers and activators of transcription

**STS** : sarcome des tissus mous

**TA** : tension artérielle

**TDM** : suivi thérapeutique des médicaments

**TE** : thrombocytémie essentielle

**TG** : triglycéride

**Tis** : tumeur in situ

**TK** : tyrosine Kinase

**TNM** : tumor node metastasis

**TS** : thymidilate synthase

**U** : uracile

**UH2** : dihydrouracile

**UICC** : union internationale contre le cancer

**VEGF** : vascular endothelial growth factor

**VGFR** : vascular endothelial growth factor receptors

**XELOX** : xeloda oxaliplatine

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 1</b> : Localisation métastatique préférentielle en fonction de la tumeur primitive .....	23
<b>Tableau 2</b> : Graduation de la toxicité des effets indésirables .....	25
<b>Tableau 3</b> : Programmes de dépistages organisés par les pouvoirs publics.....	27
<b>Tableau 4</b> : Indications principales des alkylants disponibles en officine .....	40
<b>Tableau 5</b> : Indications principales des antimétabolites disponibles en officine .....	46
<b>Tableau 6</b> : Indications principales et cibles moléculaires des ITK disponibles en officine .....	54
<b>Tableau 7</b> : Indications principales et cibles moléculaires des ISTK disponibles en officine .....	56
<b>Tableau 8</b> : Mécanismes d'actions et principales indications d'inhibiteurs de protéine disponibles en officine .....	57
<b>Tableau 9</b> : Les cytotoxiques disponibles à l'officine.....	61
<b>Tableau 10</b> : Les inhibiteurs de protéines kinases disponibles à l'officine.....	62
<b>Tableau 11</b> : Hormonothérapies disponibles à l'officine .....	63
<b>Tableau 12</b> : Avantages et inconvénients des anticancéreux pris par voie orale .....	65
<b>Tableau 13</b> : Autres traitements chroniques des patientes traitées pour un cancer du sein.....	74
<b>Tableau 14</b> : Autres traitements chroniques des patients traités pour un cancer de la prostate.....	75
<b>Tableau 15</b> : Autres traitements chroniques du patient traité pour un cancer du poumon .....	76
<b>Tableau 16</b> : Autres traitements chroniques des patients traités pour un syndrome myéloprolifératif .....	77
<b>Tableau 17</b> : Autres traitements chroniques des patients traités pour d'autres cancers .....	78
<b>Tableau 18</b> : Données de chaque patient : effet indésirable avec leur intensité respective et traitement de anticancéreux .....	84
<b>Tableau 19</b> : Comparaison entre les effets indésirables décrits par les patients lors de l'enquête et ceux décrits dans la littérature .....	94

<b>Tableau 20</b> : Référentiel d'utilisation des médicaments anticancéreux administrés par voie orale.....	99
<b>Tableau 21</b> : Référentiel d'utilisation des médicaments anticancéreux administrés par voie injectable.....	101
<b>Tableau 22</b> : Mesures hygiéno-diététiques pour éviter les nausées / vomissements .....	103
<b>Tableau 23</b> : Règles hygiéno-diététiques pour diminuer la diarrhée .....	104
<b>Tableau 24</b> : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la constipation .....	104
<b>Tableau 25</b> : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la mucite / stomatite ..	105
<b>Tableau 26</b> : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la neutropénie .....	106
<b>Tableau 27</b> : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la thrombopénie .....	107
<b>Tableau 28</b> : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre l'anémie.....	107
<b>Tableau 29</b> : Règles hygiéno-diététiques pour éviter l'éruption cutanée.....	108
<b>Tableau 30</b> : Règles hygiéno-diététiques pour éviter contre la xérose cutanée .....	109
<b>Tableau 31</b> : Mesures pour lutter contre le syndrome main-pied .....	110
<b>Tableau 32</b> : Mesures pour lutter contre la toxicité unguéale.....	111
<b>Tableau 33</b> : Mesures pour limiter la toxicité des phanères .....	112
<b>Tableau 34</b> : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre l'hypertension artérielle .....	113
<b>Tableau 35</b> : Règles hygiéno-diététiques pour éviter l'apparition d'œdème.....	114
<b>Tableau 36</b> : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre les troubles métaboliques .....	115
<b>Tableau 37</b> : Conseils officinales pour lutter contre la fatigue.....	115
<b>Tableau 38</b> : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre les bouffées de chaleur .....	116
<b>Tableau 39</b> : Approches thérapeutiques et non thérapeutiques pour diminuer les arthralgies et myalgies.....	117
<b>Tableau 40</b> : Plantes et molécules anticancéreuses classées en tant qu'inhibiteur, inducteur ou substrat de cytochromes.....	120

## **Liste des figures**

<b>Figure 1</b> : Résumé des modes d'actions des chimiothérapies .....	39
<b>Figure 2</b> : Mode d'action des alkylants sur l'ADN .....	39
<b>Figure 3</b> : Mode d'action des intercalants de l'ADN .....	41
<b>Figure 4</b> : Biotransformation de la capécitabine dans l'organisme .....	43
<b>Figure 5</b> : Biotransformation et mode d'action du 5-FU .....	43
<b>Figure 6</b> : Cible moléculaire et mode d'action du méthotrexate .....	45
<b>Figure 7</b> : Inhibition de la topoisomérase I .....	47
<b>Figure 8</b> : Inhibition de la topoisomérase II .....	47
<b>Figure 9</b> : Mode d'action des antimitotiques, les poisons du fuseau cellulaire .....	48
<b>Figure 10</b> : Modes d'actions des différentes thérapies ciblées.....	50
<b>Figure 11</b> : Mécanismes d'actions de l'hormonothérapie dans le cancer du sein ....	59
<b>Figure 12</b> : Nombre d'ordonnances par molécules anticancéreuses délivrées au comptoir.....	69
<b>Figure 13</b> : Conseils associés du pharmacien lors de la délivrance de l'anticancéreux .....	70
<b>Figure 14</b> : Évaluation de la tolérance du traitement anticancéreux par le patient...	79
<b>Figure 15</b> : Quantités d'EI déclarés par les patients et pourcentage d'EI présents sur l'ensemble de l'échantillon .....	85
<b>Figure 16</b> : Intensité des effets indésirables déclarés par l'ensemble des patients.	86
<b>Figure 17</b> : Déclaration des effets indésirables du patient auprès du professionnel de santé et prise en charge réussie.....	88
<b>Figure 18</b> : Effets indésirables et classes thérapeutiques anticancéreuses .....	95

## **Liste des annexes**

<b>Annexe 1</b> : Questionnaire distribué au patient pour l'enquête.....	149
<b>Annexe 2</b> : Ordonnance de capécitabine .....	157
<b>Annexe 3</b> : Recommandations du PRAC.....	158
<b>Annexe 4</b> : 5-FU/Capecitabine, note d'information de l'ARS à destination des professionnels de santé.....	161
<b>Annexe 5</b> : 5-FU/Capecitabine, note d'information de l'ARS à destinations des patients .....	170
<b>Annexe 6</b> : Crizotinib (XALKORI), fiche résumée de l'OMEDIT pour le patient .....	173
<b>Annexe 7</b> : Cabozantinib (CABOMETYX), fiche résumée de la SFPO à destination des professionnels de santé .....	176
<b>Annexe 8</b> : Cabozantinib (CABOMETYX), fiche résumée de la SFPO à destination du patient.....	183

## **Introduction**

Le cancer constitue la deuxième cause de décès avec près d'un décès sur 6 dans le monde et a fait 8,8 millions de morts en 2015. L'augmentation et le vieillissement de la population concourent avec la dégradation des modes de vie à une augmentation du risque de développer un cancer. En extrapolant les données, d'ici 2030, il y aura plus de 26 millions de nouveaux cas de cancer et plus de 17 millions de décès par an causé par le cancer.

Depuis les années 2000, l'oncologie se réoriente de façon majeure vers les thérapeutiques orales et en 2020, la proportion des traitements anticancéreux oraux atteint près de 50% des traitements à base d'anticancéreux.

Le pharmacien d'officine est au cœur du parcours de soins du patient traité par anticancéreux disponibles à l'officine en étant le dernier professionnel de santé à dialoguer avec le patient au moment de la dispensation du médicament. Ainsi, il se doit de conseiller au mieux le patient vis à vis de son traitement en prenant en compte le patient dans sa globalité avec ses antécédents médicamenteux, ses comorbidités et ses habitudes de vie. En interrogeant les patients au comptoir à l'aide d'un questionnaire, j'ai pu faire un bilan sur la prise en charge des patients traités par médicaments anticancéreux disponibles à l'officine avec différents points abordés.

Au cours de la première partie, nous traiterons de manière générale le cancer : de son développement aux stratégies thérapeutiques disponibles ainsi que les différentes molécules délivrées au comptoir au cours de mon stage de sixième année officine. La deuxième partie sera constituée de mes travaux personnels avec l'analyse du questionnaire complété par les patients où l'objectif est d'évaluer la qualité de la prise en charge des patients cancéreux afin de faire ressortir les lacunes dans le conseil officinale. Cette problématique sera développée au cours de la troisième partie dans le but d'aborder des axes d'améliorations, tant dans la qualité de la prise en charge des patients que dans le renforcement des connaissances du pharmacien.

## **PREMIERE PARTIE**

### **Généralités sur le cancer et les stratégies thérapeutiques**

# I. Le cancer

## A. Définitions

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération anarchique et incontrôlée de cellules malignes échappant aux mécanismes normaux de différenciations et de régulations de leurs multiplications. Ces cellules anormales sont capables de produire une masse tissulaire (tumeur), d'envahir le tissu sain avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former les métastases. Ces anomalies, essentiellement génétiques, vont donner un avantage sélectif à la cellule, lui permettant de se développer concourant à l'accroissement tumorale. (1)

Les altérations de la régulation de la croissance, de la différenciation et de la mort cellulaire, produisent également des caractéristiques biologiques anormales communes, aboutissant à la cancérisation des cellules. Ces cellules tumorales sont immortelles et peuvent se diviser indéfiniment. Selon le type de cancer, le délai d'apparition de métastases permet de suivre, au mieux, le patient. En fonction de la tumeur primitive, les métastases auront des cibles d'organes préférentielles, voici quelques exemples (2) :

<b>Tumeur primitive</b>	<b>Localisation métastatique préférentielle</b>
Cancer broncho-pulmonaire	Foie, Encéphale, Os, Surrénales, Peau
Cancer du sein	Os, Poumons, Plèvre, Foie, Péritoine
Cancer de la prostate	Os
Cancer du rein	Os, Poumons

**Tableau 1** : Localisation métastatique préférentielle en fonction de la tumeur primitive

## **B. Classifications**

### **1. Les lésions dysplasiques**

Les lésions précancéreuses, dites dysplasiques, sont classées en quatre grades en fonction de l'envahissement tumoral dans le tissu épithélial, du grade 1 au grade 4 (grade invasif). Cette classification de grade est importante pour évaluer le pronostic du patient et envisager la thérapeutique qui lui sera la plus adaptée. (3)

Le TNM (Tumor, Node, Metastasis), est un système de classification des tumeurs cancéreuses solides défini par l'union internationale contre le cancer (UICC). C'est le système de classification le plus fréquemment utilisé en oncologie :

- la tumeur primitive est définie en fonction de sa taille et de son extension aux tissus avoisinants et est classée de T0 à T4.
- les ganglions sont classés en fonction de leurs nombres, de leurs tailles et de leurs extensions locales. Ils sont classés de N0 à N3.
- les métastases sont classées en fonction de leurs absences ou de leurs présences et se classent de M0 à M1.

Par ailleurs, certaines tumeurs peuvent être classées Tis qui signifie « in situ ». Ces tumeurs sont à leurs premiers stades de développement, avant qu'elles ne deviennent invasives. De plus, en fonction de l'histoire naturelle de certains types de cancers, il existe d'autres systèmes de classification qui viennent préciser davantage le stade. Il en existe, entre autres, pour classer le mélanome, les cancers gynécologiques, les cancers hématologiques et les cancers colorectaux. (4)

### **2. Toxicités des effets indésirables des traitements anticancéreux**

La sévérité des toxicités induites par les traitements peut être classée en fonction de l'intensité de leurs conséquences. Pour préciser l'importance des toxicités, il existe des échelles ou des scores validés sur un plan international. Le common terminology criteria for adverse event (CTCAE) est un système de cotation en cinq niveaux de sévérité des toxicités et des complications précoces ou tardives. Chaque grade est

composé d'une description médicale unique, et ce, pour chaque terme afin d'en préciser la signification. (5,6)

Grade (sévérité)	Description	Critère
G1 : Léger	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Symptomatique ou symptômes légers</li> <li>➤ Diagnostic à l'examen clinique uniquement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ N'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient</li> <li>➤ Signes ou symptômes ne nécessitant aucun traitement</li> </ul>
G2 : Modéré	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</li> <li>➤ Nécessite, le plus souvent, un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement</li> </ul>
G3 : Sévère	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital</li> <li>➤ Indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Invalidant</li> <li>➤ Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</li> <li>➤ Nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours</li> </ul>
G4	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mise en jeu du pronostic vital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Nécessitant une prise en charge en urgence</li> <li>➤ Impose des mesures de réanimation</li> </ul>
G5	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Décès lié à l'EI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Complication mortelle</li> </ul>

**Tableau 2 :** Graduation de la toxicité des effets indésirables

Les activités de la vie quotidienne sont classées en deux catégories (5,6) :

- les activités **instrumentales** de la vie quotidienne qui font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent.
- les activités **élémentaires** de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et de se déshabiller, de manger seul, d'aller aux toilettes, de prendre ses médicaments et de ne pas rester alité.

## C. Dépistage

### 1. Détecter tôt pour mieux soigner

L'objectif du dépistage est de pouvoir diagnostiquer un cancer à un stade précoce, même s'il ne produit pas encore de symptôme, pour favoriser les chances de guérison. Dans certains cas, le dépistage peut permettre de détecter une lésion dite « précancéreuse » afin d'agir préventivement pour éviter son évolution vers un cancer. Cependant tous les cancers ne bénéficient pas de dépistage.

Les cancers peuvent se dépister selon différentes modalités, il existe :

- le dépistage « organisé » lorsque les pouvoirs publics invitent, à intervalles réguliers, une partie de la population à pratiquer régulièrement un examen bien précis
- le dépistage « individuel » lorsque cette démarche est envisagée dans le cadre d'une consultation entre un patient et son médecin.

Par ailleurs, pour les personnes présentant des facteurs de risque particuliers (génétiques, familiaux, antécédents médicaux), une surveillance spécifique est proposée.

Actuellement, les pouvoirs publics ont mis en place trois programmes de dépistage :

	<b>Cancer du sein</b>	<b>Cancer colorectal</b>	<b>Cancer du col de l'utérus</b>
Sexe	Femme	Homme + Femme	Femme
Tranche d'âge	De 50 à 74 ans		De 25 à 65 ans
Périodicité	Tous les 2 ans		Tous les 3 ans
Examens réalisés	Mammographie et examens cliniques	Test de recherche de sang dans les selles (au domicile)	Frottis du col de l'utérus

**Tableau 3** : Programmes de dépistages organisés par les pouvoirs publics

Lorsqu'une anomalie est décelée, des examens complémentaires plus approfondis sont nécessaires pour confirmer ou non la suspicion de cancer, car le dépistage n'est pas un diagnostic. Ainsi, seuls le prélèvement et l'analyse des cellules et tissus concernés, via les examens anatomo-cyto-pathologiques permettent de poser un diagnostic avec certitude.

Le diagnostic précoce de cancer passe également par une détection précoce, en présence de symptômes ou de signes d'alerte. Ainsi, les cancers de la peau ne peuvent pas être « dépistés » au sens strict puisqu'on ne peut pas les identifier avant l'apparition de symptômes. Il est cependant possible de les détecter précocement grâce à un examen régulier de l'ensemble de la peau, mené par un dermatologue. (7)

## D. Facteurs de risque et de protection

Le Plan cancer 2014-2019 mise sur une mobilisation en faveur de la santé des générations actuelles et futures, afin de réduire de moitié le nombre de décès par cancers liés aux facteurs de risque évitables, d'ici 2034. Ainsi, on considère qu'environ 40% des décès par cancer seraient évitables. Le nombre de cancers qui seront observés dans vingt ans dépend des actions individuelles et collectives engagées aujourd'hui, et c'est dans ce cadre, que les professionnels de santé jouent un rôle essentiel, notamment sur l'information de leurs patients et l'évaluation de leurs risques propres à chacun. (8)

### 1. Hiérarchie des risques

Aujourd'hui, deux cas de cancers sur cinq pourraient être évités grâce à des changements de comportements et des modes de vie, soit 140 000 cas sur les 355 000 recensés chaque année en France. La prévention constitue donc un moyen d'agir essentiel et un enjeu prioritaire dans la lutte contre les cancers. Leur prévention passe notamment, par une meilleure prise en compte du poids respectif des différents facteurs de risque connus et des actions pouvant être mises en œuvre afin de réduire ces risques. Les professionnels de santé, ont un rôle déterminant pour contribuer à contrecarrer les idées reçues et apporter aux patients un discours clair sur les sujets de prévention qui font débat. (9)

Deux types de facteurs de risque existent : les facteurs de risque, dits « internes », et ceux dit « externes ». Ceux dit « **internes** » sont liés à notre âge, à notre histoire familiale et à notre génétique. Au fur et à mesure que nous vieillissons, notre probabilité de développer un cancer augmente. Nous ne sommes pas tous égaux sur la probabilité d'apparition du cancer et certaines personnes présentent plus de risques de développer un cancer que d'autres parce qu'à leurs naissances, elles portent certaines mutations sur un ou plusieurs de leurs gènes. Moins d'un cancer sur dix aurait une origine héréditaire.

Les facteurs de risque, dits « **externes** », sont liés aux comportements individuels et/ou à l'environnement ; et sont impliqués dans plus de cas de cancers : quatre cancers sur dix pourraient être prévenus. Parmi ces facteurs de risque externes, nous

retrouvons par ordre décroissant d'implication, les six principaux facteurs de risques dans l'apparition du cancer (10) :

<b>Facteurs de risque externes</b>	<b>Proportions des cancers liés aux facteurs de risque externes (%)</b>
Tabac	19.8
Alcool	8
Alimentations déséquilibrées	5.4
Surpoids et obésité	5.4
Exposition à des agents infectieux : virus et bactéries	4
Expositions professionnelles	3.6

**Tableau 4** : Implications des facteurs de risque externes dans la proportion des cancers

## **II. Epidémiologie**

### **A. Générale**

#### **1. Dans le monde**

Fin 2018, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès sur l'année 2018. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic (prévalence à cinq ans) est estimé à 43,8 millions.

L'augmentation de cette maladie est due à plusieurs facteurs : croissance démographique, vieillissement, prévalence de certaines causes de cancer associées au développement social et économique. Cela est particulièrement vrai dans les économies à croissance rapide, où l'on observe une évolution des cancers liés à la pauvreté et aux infections vers des cancers associés aux modes de vie plus typiques des pays industrialisés. (11)

## **2. En France**

En France, environ 355 000 nouveaux cas de cancers sont recensés par an. Le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2018 est de 382 000 (54% chez l'homme, 46% chez la femme) et celui de décès par cancer est estimé à 157 400 (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme). La répartition n'est pas égale chez la femme et l'homme. La plupart des cancers qui touchent les deux sexes, l'incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes à l'exception des cancers du sein, de la thyroïde, de la vésicule biliaire et de l'anus. L'excédent masculin pour les cancers de l'oropharynx, de l'œsophage, du larynx, du pancréas, du poumon et du rein peut être imputé à une consommation plus élevée de tabac, d'alcool ou des deux chez l'homme. Chez la femme les cancers les plus fréquents et les plus mortels sont le cancer du sein, le cancer du poumon puis le cancer colorectal bien que ces chiffres ont tendance à s'inverser ces dernières années de par, notamment, une meilleure prise en charge et un meilleur dépistage du cancer du sein. Les trois cancers les plus fréquents chez l'homme, dans l'ordre, sont le cancer de la prostate, le cancer du poumon et enfin le cancer colorectal mais le cancer le plus mortel est celui du poumon. L'âge est le plus grand facteur de risque de cancer, l'incidence de la plupart des cancers augmente de façon exponentielle avec l'âge de 18 à 84 ans. Cette augmentation liée à l'âge reflète l'évolution en plusieurs étapes de la cancérogénèse et le temps requis pour qu'une seule lignée cellulaire accumule toutes les mutations et les événements épigénétiques nécessaires à la transformation maligne. (12)

## **B. Principaux cancers retrouvés chez les patients à l'officine**

### **1. Le cancer du sein**

Le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez les femmes en Europe dont 11 000 décès par an en France où l'âge médian au moment du diagnostic est de 61 ans.

Il existe différents types de cancers du sein qui n'évoluent pas de la même manière, en effet certains sont agressifs et progressent très rapidement alors que d'autres progressent plus lentement. Le cancer du sein, cancer dit hormonodépendant, est le cancer le plus fréquent chez la femme, il représente plus du tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme. Différents types de traitements peuvent être utilisés pour traiter ce cancer : la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Le choix du traitement dépend notamment du caractère métastasé ou non du cancer, de l'état ménopausique ou non de la patiente ainsi que de l'expression par les tissus de récepteurs hormonaux tels que HER2, les récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone. (13)

### **2. Le cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate se situe au 1<sup>er</sup> rang des cancers chez l'homme et représente près de 26% de l'ensemble des cancers masculins. Ce cancer survient dans environ 66% des cas chez des hommes âgés de 65 ans et plus. L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 70 ans. Le plus souvent, la découverte d'un cancer de la prostate fait suite à une mesure de PSA et/ou une anomalie de la consistance de la prostate lors d'un toucher rectal. Sur l'ensemble des cancers de la prostate, 90% sont des adénocarcinomes, ils se développent à partir des cellules épithéliales qui constituent le tissu de revêtement de la prostate. Le cancer de la prostate, androgénodépendant, répond aux traitements qui inhibe la production d'androgène. (14)

### **3. Le cancer du poumon**

Dans le monde, le cancer du poumon représente 13% de l'ensemble des cancers. Plus de 1,1 million de cas de cancers sont diagnostiqués chaque année, et plus de 1 million de décès sont causés par la maladie.

En 2015, le cancer du poumon a touché en France plus de 45 000 nouvelles personnes, dont 67% d'hommes et 33% de femmes. Le cancer du poumon se situe au deuxième rang des cancers chez l'homme et au troisième rang chez la femme. Chez la femme, le cancer du poumon en forte progression a été multiplié par sept ces 30 dernières années, et a quasiment doublé entre 2000 et 2012. Ces évolutions sont principalement liées au tabagisme, qui a augmenté chez les femmes.

Le cancer du poumon provient de l'épithélium respiratoire et est divisé en deux grands groupes histologiques : le cancer bronchique non à petites cellules qui représente 85% des cancers du poumon et le cancer bronchique à petites cellules. D'autres néoplasmes pulmonaires moins courants comprennent le carcinome adénoquameux, les tumeurs carcinoïdes, les tumeurs des glandes bronchiques, les tumeurs des tissus mous, les blastomes pulmonaires et les lymphomes.

Trois types de traitements sont utilisés en première intention pour traiter les cancers du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux tels que la chimiothérapie conventionnelle, les thérapies ciblées, les immunothérapies spécifiques. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres.  
(15)

### **4. Le cancer colorectal**

Le cancer colorectal figure parmi les plus répandus en France et touche autant les hommes que les femmes. Il se classe en troisième position dans les cancers les plus fréquents chez les hommes derrière ceux de la prostate et du poumon et deuxième plus fréquent pour les femmes derrière celui du cancer du sein. Ce type de cancer se forme, en général, à partir de polypes qui en se développant peuvent se transformer en cellules cancéreuses. Le dépistage de ces polypes permet une prise en charge chirurgicale afin de les enlever pour diminuer le risque de cancer colorectal. (16)

## 5. Les myélodysplasies

### a) La leucémie myéloïde chronique (LMC)

La LMC correspond à une affection myéloproliférative clonale de la cellule souche hématopoïétique primitive. Elle est caractérisée par une surproduction de cellules de la lignée myéloïde, entraînant une splénomégalie, une leucocytose marquée, une basophilie et une thrombocytose. Une anomalie cytogénétique caractéristique, le chromosome Philadelphia, est présente dans plus de 90% des cas résultant d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 (t(9;22)(q34;q11.2). (17)

La LMC est le syndrome myéloprolifératif le plus fréquent, représentant 15 à 20% de tous les cas de leucémie. Son incidence annuelle en France, a été estimée de 1 à 1,5 cas pour 100 000 personnes, et sa prévalence à 1 sur 17 000. (18)

### b) La polyglobulie de Vaquez (PV)

La PV est un syndrome myéloprolifératif (SMP) acquis caractérisé par une élévation de la masse absolue des globules rouges due à une production non contrôlée, souvent associée à une hyperproduction de leucocytes et de plaquettes. Elle résulte de l'expansion clonale d'une cellule souche inhibant la croissance et la maturation des progéniteurs normaux. Les symptômes, souvent insidieux au début, sont à type de céphalée, étourdissement, vertige, acouphène, trouble visuel, prurit ainsi qu'une érythrose cutanée. Son incidence annuelle estimée est d'environ 1/36000 à 1/100000, et sa prévalence de 1/3300. La PV peut survenir à tout âge, mais survient le plus souvent entre 50 et 70 ans. (19)

### c) La thrombocytémie essentielle (TE)

La TE est un SMP acquis caractérisé par un excès durable du taux de plaquettes avec une tendance à la thrombose et aux hémorragies. Le tableau clinique est dominé par une prédisposition à la fois aux accidents vaso-occlusifs et aux hémorragies. Certains patients atteints de thrombocytémie essentielle sont asymptomatiques, d'autres

peuvent rencontrer des troubles vasomoteurs tels que des migraines, des troubles visuels, des étourdissements, des douleurs atypiques à la poitrine, des paresthésies distales, des événements thrombotiques ou hémorragiques. Les thromboses artérielles et veineuses, les oblitérations transitoires de la microcirculation ainsi que les saignements, constituent les principaux risques pour les patients atteints de TE. La prévalence dans la population générale est d'environ 1/ 3330. (20)

## **6. Le myélome multiple**

Le myélome multiple est une hémopathie maligne, aussi appelé cancer de la moelle osseuse. Il se caractérise par la prolifération excessive dans la moelle osseuse d'un type de globule blanc nommé plasmocyte, devenu anormal. Lors de l'évolution du myélome, il peut apparaître des signes cliniques et/ou biologiques qui font suspecter sa présence et sont donc le « point de départ » d'un bilan diagnostique. Il peut notamment s'agir d'une hypercalcémie, d'une insuffisance rénale, d'une anémie, d'une ou plusieurs atteintes osseuses ou encore d'infections répétées. (21)

En 2012, environ 5 000 nouveaux cas de myélome ont été détectés en France, soit moins de 2% de l'ensemble des cancers. Le myélome est un cancer rare dont l'incidence est en augmentation. C'est autour de 70 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme que ce cancer est le plus fréquent. (22)

## **III. Stratégies thérapeutiques**

Divers traitements sont disponibles en fonction du type de cancer, le moment du diagnostic et de son avancé. Ainsi, le traitement sera soit local via une chirurgie ou une radiothérapie, soit via des traitements qui vont imprégner totalement l'organisme par le compartiment sanguin ou alors les deux stratégies en même temps.

## A. Locales

La **chirurgie** est utilisée pour réaliser une biopsie dans la lésion suspecte, pour réséquer la tumeur primitive, pour contourner un obstacle ou pour soulager de manière palliative. La chirurgie est largement privilégiée afin de traiter des cancers localisés, tels que le cancer du sein, le cancer du côlon ou le cancer du poumon, avec soit seulement une exérèse du tissu tumoral ou alors de l'organe entier concerné. Dans certains cas, une chimiothérapie adjuvante est administrée après l'intervention pour éliminer les cellules possiblement encore présentes au niveau local ou ganglionnaire. Lorsque la chirurgie s'avère déformatrice, la reconstruction est essentielle pour assurer un bon fonctionnement des organes sur le long terme mais aussi afin d'éviter des perturbations psychologiques.

La **radiothérapie** est la deuxième technique pour le traitement des cancers localisés. Ce moyen thérapeutique, non médicamenteux, est basé sur la radiolyse de l'eau à proximité du tissu tumoral. Le rayon interagit avec l'oxygène moléculaire, produisant du superoxyde, du peroxyde d'hydrogène ou des radicaux hydroxyles qui endommagent l'ADN, provoquant alors la mort cellulaire. Il faut différencier la radiothérapie externe, où la source radio ionisante est à l'extérieure du patient, de la curiethérapie où la source ionisante est placée dans le patient (utilisée pour les cancers vaginaux ou les cancers de la tête et du cou). Ces dernières années, ce traitement locorégional a évolué notamment au niveau de la zone à traiter. Comme pour la chimiothérapie, la radiothérapie est plus efficace contre les cellules à division rapide.

Ces deux techniques étant locales l'efficacité peut être limitée, par une extension possible et inapparente de la maladie, par la situation de la tumeur à proximité de structures saines qui doivent être préservées et par la présence de métastases à distance. Les tissus et organes sains diffèrent dans leurs tolérances aux rayonnements, ce qui empêche l'utilisation de doses qui pourraient éradiquer tout cancer. L'hypoxie tumorale, peut également être un frein aux résultats de la radiothérapie car les tumeurs volumineuses sont en générales relativement radio-résistantes, alors que celles qui sont bien oxygénées peuvent être traitées efficacement par des doses inférieures.

Lorsque l'objectif n'est plus la guérison, une irradiation palliative à dose faible ou modérée est appliquée pour soulager les symptômes. Par exemple, en réduisant le volume de métastases cérébrales, soulager la douleur de lésions osseuses, lever certaines obstructions, arrêter le saignement. (23)

## **B. Systémiques**

Il existe plusieurs groupes de médicaments en chimiothérapie, tous ayant un passage systémique en se retrouvant dans le compartiment sanguin de l'organisme. Quatre grands types de chimiothérapies existent :

### **1. La chimiothérapie néoadjuvante**

Elle est administrée avant la chirurgie ou la radiothérapie pour diminuer la taille des cancers localement avancés, permettant ainsi une résection chirurgicale plus efficace et l'éradication de métastases indétectables. Cette stratégie est souvent appliquée en cas de cancer du sein localement avancé, inflammatoire, douloureux avec une rougeur visible. Pendant la chirurgie, il y a un risque d'embolies tumorales qui peuvent faire des métastases à distance mais ce risque est diminué avec l'utilisation de cette chimiothérapie néoadjuvante. Cette technique est également indiquée pour les cas d'ostéosarcomes, touchant en général des sujets jeunes au niveau du fémur, permettant un acte chirurgical facilité afin de préserver au maximum l'os et d'éviter une amputation. (23)

### **2. La chimiothérapie adjuvante**

Ce type de chimiothérapie s'adresse aux patients dont la tumeur primitive et les extensions cancéreuses ont été traitées définitivement par résection ou radiothérapie, mais chez qui le risque de récurrence reste élevé en raison de l'implication de ganglions lymphatiques ou de certaines caractéristiques morphologiques ou biologiques du néoplasme. Elle est utilisée pour des situations curables, lorsque la chimiothérapie n'est pas le traitement le plus curatif mais reste essentiel. Elle est associée à la chirurgie ou radiothérapie, qui sont alors le traitement essentiel, pour conforter le

succès thérapeutique. La chimiothérapie permet d'éviter les rechutes locales (cellules tumorales non enlevées par le chirurgien) et les rechutes à distances (cellules métastatiques en nombre insuffisant pour être détectées). Le cancer du sein et le cancer du côlon sont des exemples d'utilisations de cette chimiothérapie où les objectifs de la chimiothérapie sont la survie sans rechute et la survie globale qui sont les principaux critères d'efficacité du traitement. (23)

### **3. La chimiothérapie curative**

La chimiothérapie curative est indiquée lorsque le traitement médicamenteux constitue l'essentiel du traitement. Elle peut être exclusive ou associée à un acte localisé. Ce qui va permettre la guérison du patient est le ou les médicaments alors que la radiothérapie ou la chirurgie servent pour augmenter les chances de réussite de la chimiothérapie. Il est possible d'utiliser une seule molécule, en fonction du contexte mais l'utilisation de chimiothérapies combinées est largement pratiquée. Cette association de chimiothérapies est intéressante car les tumeurs peuvent rapidement devenir résistantes aux traitements : présence de clones préexistants, présence de cellules tumorales résistantes, ou par l'augmentation du taux de mutations. En combinant plusieurs molécules, le spectre est élargi assurant une protection plus large contre les clones d'emblée résistants et prévient ou ralentit le développement de futurs clones résistants. Cependant cette utilisation d'agents combinés doit respecter le fait que chaque molécule est active contre la tumeur, que la posologie et le calendrier d'administration offrent une efficacité optimale. Enfin, il est important, que leurs mécanismes d'actions et leurs profils de toxicités diffèrent les uns des autres. Ce type de chimiothérapie est souvent utilisée pour les cancers hématologiques (tumeurs non solides) et pour les tumeurs des testicules métastasée ou non (tumeurs solides). (23)

### **4. La chimiothérapie palliative**

La chimiothérapie palliative est administrée lorsqu'il n'y a pas d'objectif de guérison. La tumeur est à un stade trop avancé, avec beaucoup de métastases rendant la chirurgie et la radiothérapie inutiles. Elle est utilisée pour limiter la croissance tumorale, limiter les effets symptomatiques de la tumeur et pour prolonger la vie sans symptôme du patient. La chimiothérapie entraîne des effets indésirables, il est donc parfois

difficile de savoir si cette chimiothérapie aidera le patient ou si elle aura un impact négatif sur son état de santé. Le cancer du pancréas est un exemple marquant où peu de patients sont éligibles pour une résection, et la plupart ont un cancer récidivant après l'opération. (23)

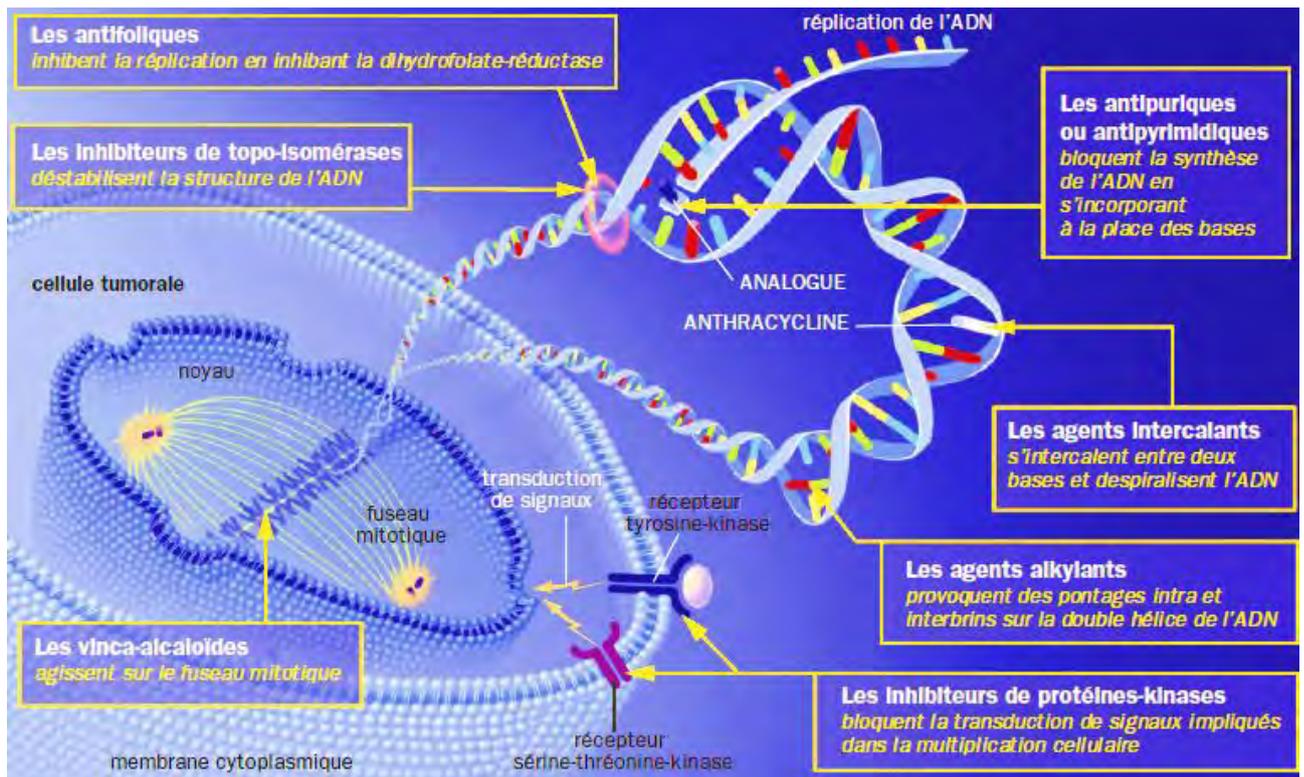
## C. Les traitements disponibles en ville

### 1. Traitements à actions non spécifiques

Ce groupe de médicaments, appelés les cytotoxiques, interagissent avec l'ADN des cellules tumorales, soit directement, soit indirectement. Lors de la division cellulaire, pendant la phase de synthèse, dite S, la quantité d'ADN double mais cette activité n'est pas présente dans toutes les cellules étant donné que beaucoup de cellules sont quiescentes, en phase G0. Ce groupe de médicaments est divisé en trois sous-groupes :

- les cytotoxiques **cyclo-dépendants** où l'action cytotoxique s'effectue sur toutes les cellules engagées dans le cycle cellulaire donc pas celles qui sont en phase G0
- les cytotoxiques **phase-dépendants** pour des cellules engagées dans une ou deux phases particulières
- les cytotoxiques **cyclo-indépendants** qui agissent en plus sur les cellules quiescentes.

Cette action cytotoxique concerne également les cellules saines engagées dans le cycle cellulaire qui se divisent rapidement, entraînant des effets indésirables notoires. Ces derniers se manifestent notamment par des mucites et des diarrhées en raison de l'atteinte des cellules digestives. La cytotoxicité touche également les cellules hématologiques et particulièrement la lignée blanche responsable de neutropénie, ainsi que les cellules des phanères provoquant une perte de cheveux. (24)

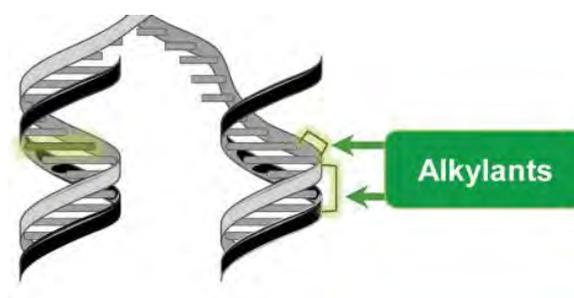


**Figure 1:** Résumé des modes d'actions des chimiothérapies (25)

Les principales classes des médicaments cytotoxiques sont :

a) Les alkylants

L'ion carbonium va être très réactif et va former des liaisons covalentes avec l'ADN pour avoir l'effet cytotoxique et donc antitumoral. (24)



**Figure 2 :** Mode d'action des alkylants sur l'ADN (26)

Ces médicaments peuvent être utilisés par voie intraveineuse ou par voie orale et sont principalement indiqués en hématologie. Cette classe de médicaments est sous-divisée en deux groupes pour les traitements disponibles en ville (24,25) :

- les dérivés de moutarde à l'azote avec le cyclophosphamide\* (**ENDOXAN**) qui doit être métabolisé afin d'être actif, le chlorambucil (**CHLORAMINOPHENE**) et le melphalan (**ALKERAN**)
- autres : busulfan (**MYLERAN**), estramustine (**ESTRACYT**), pipobroman (**VERCYTE**) et procarbazine (**NATULAN**)

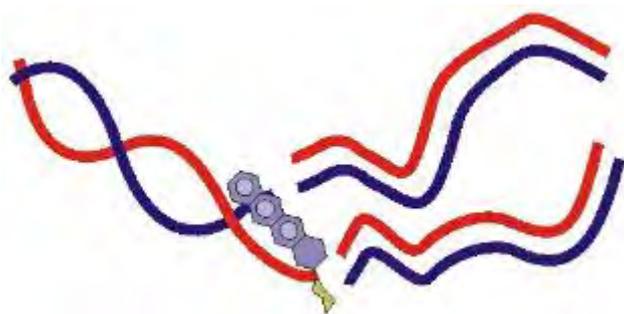
Molécules	Indications principales
Cyclophosphamide	Adénocarcinomes mammaires, Cancer Ovariens, CBAPC, LAL, Myélomes, LNH
Chlorambucil	LLC, LH, LNH
Melphalan	Myélome multiple, Adénocarcinome ovarien, Carcinome du sein
Busulfan	LMC
Estramustine	Cancer prostatique hormonorésistants
Pipobroman	Polyglobulie primitive
Procarbazine	LH, LNH, Tumeurs cérébrales, CBAPC

**Tableau 4** : Indications principales des alkylants disponibles en officine (25,27,28)

\* traitement délivré au comptoir de l'officine lors de l'enquête

### b) Les intercalants

Le mécanisme principal, de cette classe de médicaments, est une intercalation au milieu de la double hélice de l'ADN, grâce aux structures coplanaires des intercalants, provoquant des déformations de l'ADN et ainsi, des perturbations de la transcription et de la réplication en empêchant l'action de la topoisomérase II. (24)



**Figure 3** : Mode d'action des intercalants de l'ADN  
(29)

Des dérivés métabolisés sont aussi responsables de formations de radicaux libres, notamment des anions superoxydes, qui attaquent l'ADN : ce phénomène ne concerne que les fortes doses d'intercalants. La dose limitante est la survenue de neutropénie, mais ces médicaments induisent également fréquemment des mucites au niveau pharyngé et une cardiotoxicité cumulative pouvant engendrer des insuffisances cardiaque. Une seule molécule de cette catégorie est présente en officine : idarubicine (**ZAVEDOS**), indiquée pour la leucémie aiguë myéloblastique (LAM). (30)

### c) Les antimétabolites

Trois sous-groupes divisent cette classe de chimiothérapie : les antagonistes puriques, les antagonistes pyrimidiques et les antagonistes anti-foliques. Ils ont comme propriétés communes d'avoir une analogie avec des composés endogènes tels que les nucléosides puriques ou pyrimidiques et l'acide folique, leurs permettant de devenir substrats d'enzymes qui vont les transformer en des analogues nucléotidiques, à actions cytotoxiques. Ils sont également substrats de transporteurs, afin de rentrer dans la cellule et sont tous phase-dépendants.

Les antagonistes puriques sont représentés par fludarabine (**FLUDARA**) et 6-mercaptopurine, 6-MP (**PURINETHOL, XALUPRINE**), analogue de l'hypoxanthine, disponibles en ville. La 6-MP rentre dans la cellule via un mécanisme de transport facilité, puis après action d'une enzyme, elle sera transformée en thio-guanine nucléotides : ces derniers incorporés frauduleusement dans l'ADN ou l'ARN, inhibent l'action de la polymérase utilisée pour l'élongation des chaînes de l'ADN. La thiopurine méthyltransférase, enzyme catabolisant la 6-MP, fait l'objet d'un polymorphisme génétique ce qui peut entraîner une plus grande toxicité chez les patients qui expriment peu ou pas cette enzyme. Ainsi, avant tout instauration de ce traitement, il est possible de faire une recherche en laboratoire de ce polymorphisme génétique. Les antagonistes puriques sont généralement utilisés, pour les leucémies.

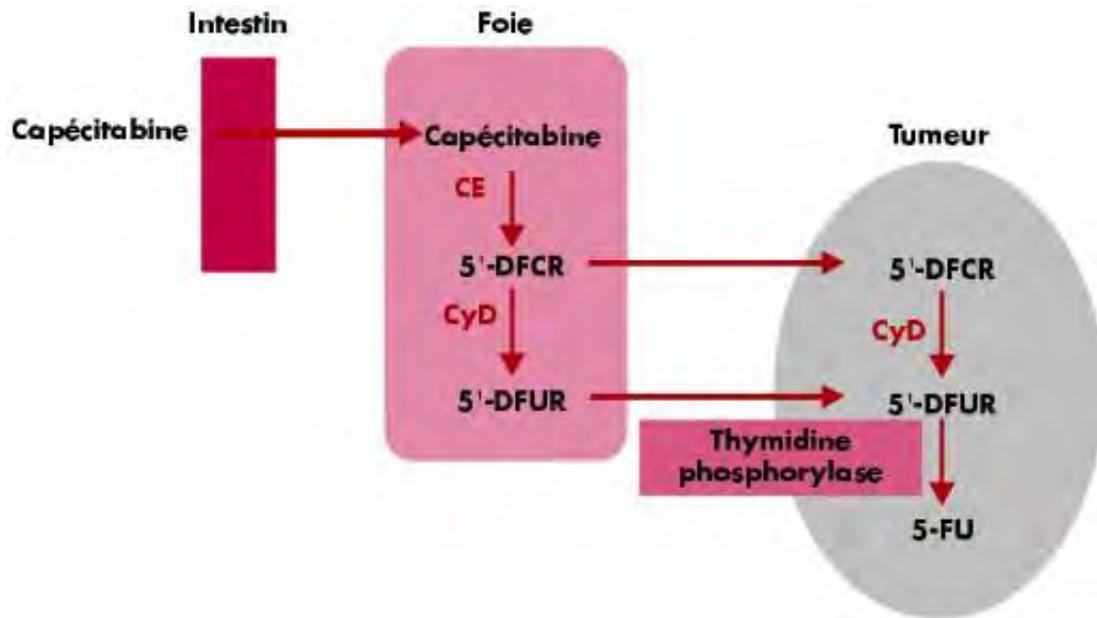
Les antagonistes pyrimidiques sont représentés, en officine par la capécitabine\* (**XELODA**), qui est exclusivement administrée par voie orale. Elle va être métabolisée par plusieurs enzymes pour aboutir finalement au 5 fluoro-uracile (5-FU). Ce dernier, une fois la cellule franchit et suite à l'action de plusieurs enzymes, va devenir l'analogue nucléotidique 5 fluoro désoxyuridine monophosphate (FdUMP) qui ira inhiber la thymidilate synthétase (TS). Cette inhibition s'exerce par compétition avec le substrat naturel de la TS, le désoxyuridine monophosphate (dUMP). L'inhibition de la TS entraîne une diminution de la synthèse de désoxythymidine monophosphate (dTMP), composé nucléotidique essentiel à la synthèse de l'ADN. Au fur et à mesure que la TS est inhibée, il va y avoir une augmentation de son substrat naturel, le dUMP. Mais cette inhibition étant compétitive, l'accumulation de dUMP provoque une diminution de l'action du 5-FU. (31)

---

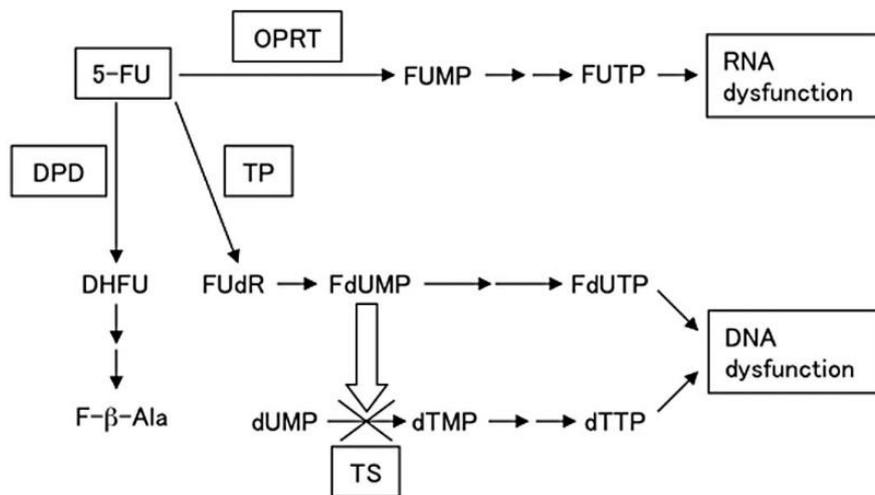
\* : traitement délivré au comptoir de l'officine lors de l'enquête

CE : carboxylesterase

CyD : cytidine désaminase



**Figure 4** : Biotransformation de la capécitabine dans l'organisme (32)



**Figure 5** : Biotransformation et mode d'action du 5-FU (33)

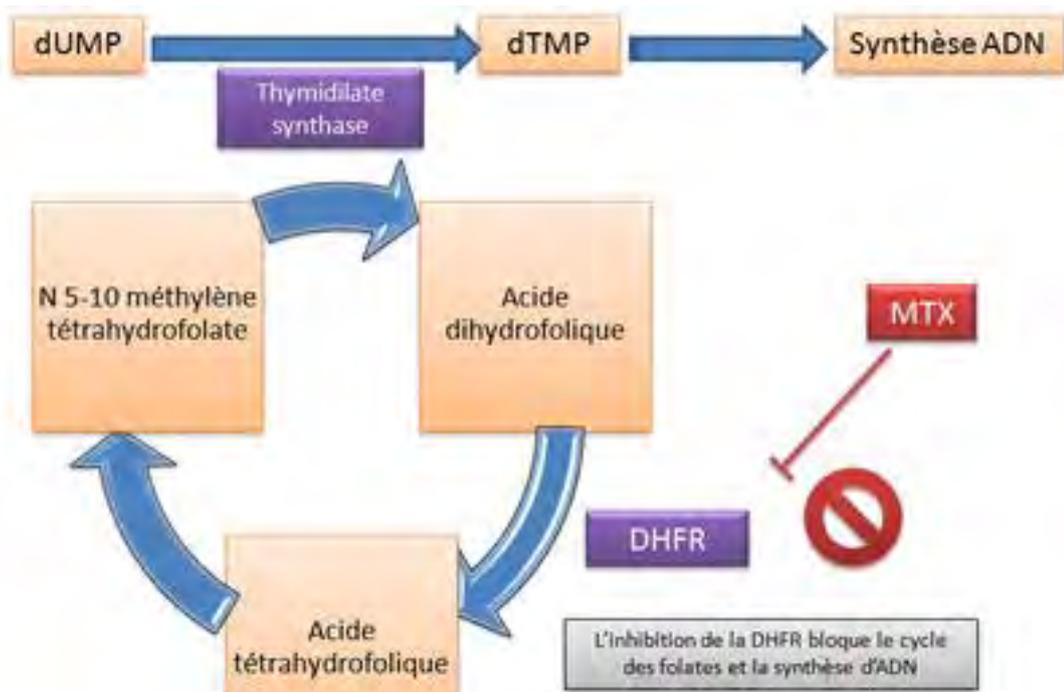
La capécitabine est métabolisée par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), soumise à un polymorphisme génétique qui se traduit par une grande variabilité inter-individuelle de l'activité de l'enzyme. L'activité enzymatique de la DPD peut être évaluée grâce à une exploration phénotypique qui consiste à doser, dans le plasma

du patient avant le traitement par capécitabine, l'uracile (U) et la dihydrouracile (UH<sub>2</sub>). La DPD réduit l'uracile en dihydrouracile permettant de déterminer le rapport UH<sub>2</sub>/U. Un tel déficit enzymatique s'accompagne d'une diminution de l'élimination du médicament et, ainsi, d'une augmentation de la toxicité. Lorsque l'uracilémie est supérieure à 150 ng/ml, la capécitabine est contre-indiquée. Entre 16 et 150 ng/ml, les doses doivent être adaptées (34).

La phase de sensibilité du 5-fluoro uracile est la phase de réplication S, avec une perturbation de la synthèse d'ADN. C'est un traitement très utilisé dans les cancers colorectaux, en chimiothérapie palliative ou adjuvante, ainsi que dans les cancers de la tête et du cou. L'activité antitumorale est d'autant plus importante que le médicament reste de façon prolongée dans l'organisme. Ainsi la capécitabine doit être prise deux fois par jour avec des cycles de traitements de deux semaines suivi d'une semaine de repos sans traitement.

Enfin, le troisième sous-groupe est celui des antagonistes foliques (antifolates) représenté, en grande majorité, par le méthotrexate (**METHOTREXATE BELLION**). Physiologiquement, les folates sont des pourvoyeurs de groupements méthylés permettant l'action de la TS. Afin d'apporter ces groupements méthyles, les folates doivent être sous forme réduites, via la dihydrofolate réductase (DHFR).

Le méthotrexate rentre dans la cellule via le transporteur reduce folate carrier (RFC) puis subit l'action de l'enzyme folyl polyglutamate synthétase (FPGS). Cette réaction consiste à greffer d'autres glutamates au glutamate déjà présent sur le médicament, permettant à la molécule de rester plus longtemps dans la cellule. Le méthotrexate, et surtout sa forme polyglutamagée, inhibe le DHFR par compétition avec le dihydrofolate provoquant une inhibition de la réduction des folates et donc une moins bonne action de la TS, enzyme essentielle à la synthèse de l'ADN. (24)



**Figure 6** : Cible moléculaire et mode d'action du méthotrexate (35)

Cette molécule peut être administrée par voie injectable ou par voie orale et sera éliminée sous forme inchangée, à 90%, dans les urines. Après quelques heures suivant une perfusion ou après quelques jours après la prise orale, de l'acide folinique est administré afin de réduire les effets indésirables du traitement, il se comporte comme un antidote. Le but étant de fournir cet acide folinique aux cellules saines, essentiel à leurs bons fonctionnements, cependant la dose passe également dans les cellules cancéreuses amenant à une diminution de l'efficacité antitumorale. L'administration de cet antidote se fait en fonction du suivi des concentrations dans le plasma du patient de méthotrexate, en réalisant un suivi thérapeutique des médicaments (TDM). Il convient d'apporter une attention particulière aux patients insuffisants rénaux du fait de son élimination principalement rénale et de son action cytotoxique au niveau des cellules rénales. Il faut également un suivi régulier de la numération formule sanguine (NFS) afin de surveiller les neutrophiles et les enzymes hépatiques. Ce médicament est utilisé lors de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) ainsi que pour des tumeurs solides comme les ostéosarcomes, en chimiothérapie néoadjuvante.

Les antimétabolites sont phase-dépendants, la phase S étant la phase où la cellule est la plus sensible car c'est le moment de la synthèse des acides nucléiques. (24,30)

Molécules	Indications principales
Fludarabine	LLC à cellules B
6-Mercaptopurine PURINETHOL (comprimés) XALUPRINE (suspension orale)	LAL, LAM (enfant, adolescent, adulte)
Capécitabine	Cancer du côlon/colorectale, Cancer gastrique, cancer du sein
Méthotrexate	LAL

**Tableau 5** : Indications principales des antimétabolites disponibles en officine (25,27,28)

d) Les inhibiteurs des topoisomérases

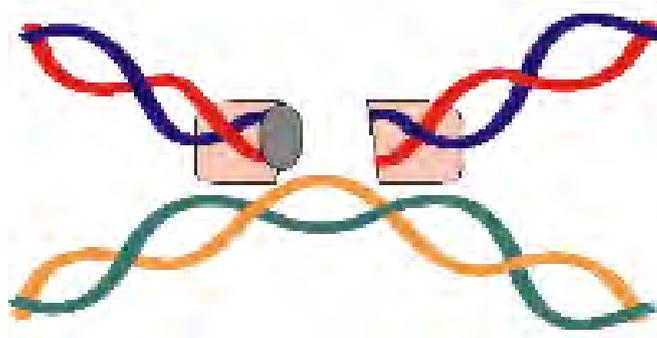
Les ADN topoisomérases, enzymes nucléaires, permettent de contrôler la topologie de l'ADN et sont mises en jeu lors de la réplication et de la transcription. Elles résolvent le problème de l'enchevêtrement de l'ADN en le coupant et en le re-ligant. Il existe la topoisomérase I qui coupe l'ADN monobrin et est sous forme monomérique. Cette coupure n'est pas létale mais si elle perdure dans le temps, au moment de la division cellulaire, la fourche de réplication qui progresse au niveau des brins d'ADN entrera en collision avec la coupure simple brin, provoquant la formation d'une coupure double brin, létale pour la cellule. (36)



**Figure 7** : Inhibition de la topoisomérase I  
(36)

Topotécan (**HYCAMTIN**), inhibiteur de la topoisomérase de type I, est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBAPC) en rechute. (37)

La topoisomérase II coupe l'ADN double brin et est sous forme dimérique, cette coupure est directement létale. (36)



**Figure 8** : Inhibition de la topoisomérase II  
(38)

L'étoposide (**CELLTOP**), inhibiteur de la topoisomérase de type II, est principalement indiqué dans les cancers hématologiques (LH, LNH, LAM), testiculaires, ovariens ou en encore dans les CBAPC. (39)

e) Les poisons du fuseau : action sur la tubuline

Ce sont des médicaments dits « antiméiotiques ». La tubuline, protéine globulaire présente au niveau plasmique, présente deux sous-types. L' $\alpha$ -tubuline qui lie la guanosine triphosphate (GTP) et la  $\beta$ -tubuline liée à la GTP avec la capacité de l'hydrolyser en guanosine diphosphate (GDP). Ces deux sous unités s'associent en hétérodimère ; la forme polymérisée constituant l'appareil microtubulaire. La tubuline intervient dans la formation du cytosquelette de la cellule, dans celle des neurotubules impliqués dans la neurotransmission, dans la mobilité des monocytes et dans les phénomènes de sécrétion pour les cellules qui possèdent cette fonction. Ce groupe est subdivisé en deux dérivés, ceux de la vinca, qui agissent préférentiellement sur les cellules en phase M avec notamment la vinorelbine (**NAVELBINE**) utilisés dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et dans les cancers du sein métastatique. (24,40)



*Mécanismes d'action des poisons du fuseau cellulaire.*

*Sous l'effet de ces poisons une désorganisation des chromosomes au moment de la mitose se produit.*

**Figure 9** : Mode d'action des antiméiotiques, les poisons du fuseau cellulaire  
(26)

L'autre sous-groupe est celui des taxanes, où les molécules viennent inhiber la dépolymérisation des tubulines, l'équilibre polymérisation/dépolymérisation est alors perturbé, provoquant un effet cytotoxique. (41)

## f) Autres cytotoxiques

D'autres thérapies, à actions non spécifiques, sont présentes en officine. Notamment, l'anagrélide (**XAGRID**) et l'hydroxycarbamide\* (**HYDREA**) qui sont indiqués pour la TE. L'hydroxycarbamide est également utilisé pour les LMC résistantes et la polyglobulie primitive. (25)

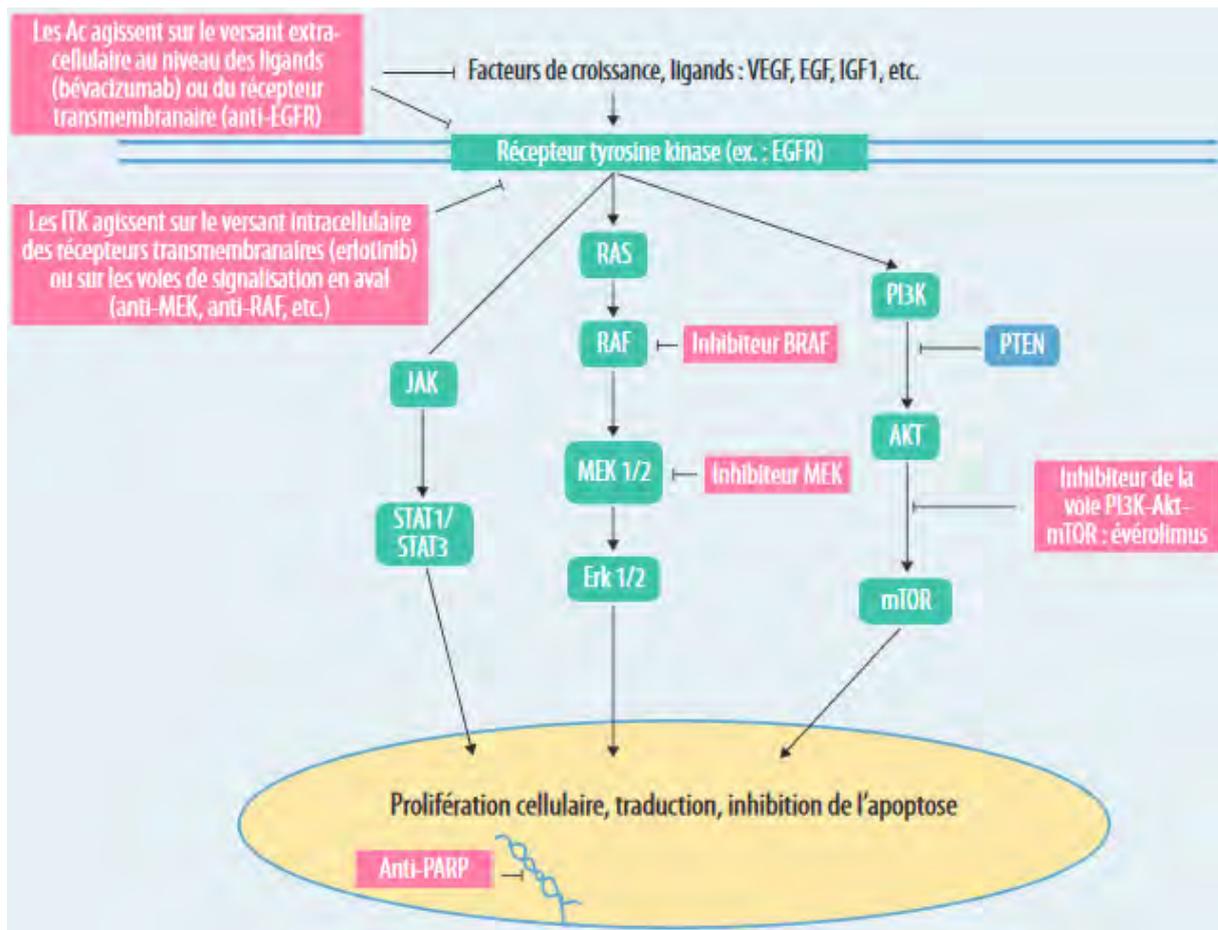
## 2. Traitements à actions spécifiques

Les thérapies ciblées sont des molécules dirigées contre des cibles moléculaires, exprimées spécifiquement dans les cellules tumorales. Ces cibles sont souvent des produits d'oncogènes qui ont un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule saine en cellule cancéreuse. Ces thérapies nécessitent une exposition continue pour inhiber continuellement leurs cibles, contrairement à la chimiothérapie où le schéma thérapeutique est établi par cycles de prises avec des cycles de repos.

Les inhibiteurs des tyrosines kinases représentent une grande partie des thérapies ciblées. D'une part, se trouve les récepteurs à activité tyrosine kinase, protéine transmembranaire composé d'un domaine extracellulaire fixant le ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire qui correspond au domaine catalytique où s'exerce l'activité tyrosine kinase. D'autre part, la protéine tyrosine kinase cytosolique joue un rôle de phosphorylation de messagers intracellulaires qui envoient un signal de prolifération. (42)

---

\* traitement délivré au comptoir de l'officine lors de l'enquête



**Figure 10** : Modes d'actions des différentes thérapies ciblées (43)

a) Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK)

L'activation du signal tyrosine kinase implique la liaison du ligand en extracellulaire provoquant la dimérisation du récepteur avec un autre récepteur tyrosine kinase puis une phosphorylation des résidus tyrosines. Ces phénomènes activent plusieurs voies de signalisations qui sont impliquées entre autres dans la prolifération, l'angiogénèse et la survie cellulaire : la voie des MAP kinase avec RAS, la voie des STATs et la voie PLC. Afin de bloquer ce processus de prolifération, diverses molécules se lient sur cette voie d'activation. (44)

Trois grands types de stratégies thérapeutiques différentes, concernant cette voie des tyrosines kinases sont utilisées :

- les anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire du récepteur tyrosine kinase afin d'empêcher la liaison du ligand. Ces molécules sont grosses et donc n'entrent pas dans la cellule.
- de petites molécules lipophiles inhibitrices de l'activité tyrosine kinase entrent dans la cellule, par diffusion passive ou via des transporteurs, pour agir sur le domaine catalytique et bloquer l'activité du récepteur. Ces inhibiteurs de tyrosines kinases entrent en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau de la poche de fixation de l'ATP du domaine tyrosine kinase. Comme l'ATP ne peut plus se fixer, la phosphorylation n'est plus possible. Par exemple, l'imatinib (**GLIVEC**) utilisé dans le traitement de la LMC.
- des anticorps monoclonaux inhibant la dimérisation des récepteurs tyrosine kinase.

Les ITK sont administrés par voie orale, de façon quotidienne voire biquotidienne en fonction de la demi vie mais peuvent aussi subir des périodes de « wash-out » qui sont des pauses thérapeutiques où le patient ne prend plus le traitement pendant une période déterminée. Ces molécules lipophiles vont pouvoir passer la membrane cellulaire et agir sur des cibles intracellulaires. (45)

Il y a notamment, comme molécules disponibles en ville : cabozantinib\* (**CABOMETYX**), crizotinib\* (**XALKORI**), imatinib (**GLIVEC**), ruxolitinib\*(**JAKAVI**). (25,27)

Molécules	Cibles moléculaires principales	Indications principales
Afatinib	Inhibiteur irréversible, puissant, sélectif de EGFR	CBNPC EGFR+ ou épidermoïde
Alectinib	Inhibiteur hautement sélectif et puissant de ALK et RET	CBNPC avancé avec ALK +

\* traitements délivrés au comptoir de l'officine lors de l'enquête

<b>Molécules</b>	<b>Cibles moléculaires principales</b>	<b>Indications principales</b>
Axitinib	Inhibiteur puissant et sélectif de VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3	Carcinome rénal avancé
Bosutinib	Inhibiteur de BCR-ABL	LMC Ph+
Brigatinib	Inhibiteur de Alk, ROS1 et IGF-1R	CBNPC ALK + (non précédemment traité par un inhibiteur de kinase ciblant la mutation ALK +)
Cabozantinib	Inhibiteur de MET, VEGF	Carcinome à cellules rénales (CCR), Carcinome hépatocellulaire (CHC)
Céritinib	Inhibiteur puissant et hautement sélectif de ALK	CBNPC ALK +
Crizotinib	Inhibiteur de ALK et de ses variants oncogéniques, c-Met	CPNPC Alk+, CPNPC ROS1 +
Dasatinib	Inhibiteur de BCR-ABL, SRC, c-kit, EPH	LMC Ph+, LAL
Erlotinib	Inhibiteur de EGFR	CBNPC, Cancer du pancréas
Géfitinib	Inhibiteur de EGFR	CBNPC EGFR-TK +
Ibrutinib	Inhibiteur de BTK	LCM, LLC, Macroglobulinémie de Waldenström

<b>Molécules</b>	<b>Cibles moléculaires principales</b>	<b>Indications principales</b>
Imatinib	Inhibiteur puissant de BCR-ABL, Kit, SCF	LMC Ph+, LAL Ph+, SMD, GIST
Osimertinib	Inhibiteur irréversible de EGFR	CBNPC EGFR+ ou EGFR T790M
Lapatinib	Inhibiteur de EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2)	Cancer du sein avec surexpression de HER2 (ErbB2)
Lenvatinib	Inhibiteur sélectif de VEGFR1, VEGFR2, EGFR3, FGF, PDGFR, KIT, RET	Carcinome thyroïdien, CHC
Nilotinib	Inhibiteur de BCR-ABL	LMC Ph+
Pazopanib	Inhibiteur puissant de VEGF 1, VEGFR 2, VEGFR 3, PDGFR, c-Kit	Cancer du rein avancé, Sarcome des tissus mous (STS)
Ponatinib	Inhibiteur puissant de BCR-ABL	LMC (T315I+), LAL Ph+ ou T315I+
Régorafénib	Inhibiteur de VEGFR, BRAF, PDGFR, KIT, RET	Cancer colorectal, GIST, CHC
Ruxolitinib	Inhibiteur sélectifs de JAK 1 et JAK 2	Myélofibrose, Maladie de Vasquez

Molécules	Cibles moléculaires principales	Indications principales
Sorafénib	Inhibiteur multikinase : CRAF, BRAF, c-Kit, VEGFR-2, VGFR-3	CHC, Carcinome rénal, Carcinome thyroïdien différencié
Sunitinib	Inhibiteur PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , VEGFR, c-Kit, FL3	GIST, Cancer du rein métastatique (MRCC), Tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET)
Vandétanib	Inhibiteur puissant VEGFR-2, EGFR, RET	Cancer médullaire de la thyroïde

**Tableau 6** : Indications principales et cibles moléculaires des ITK disponibles en officine (25,27,28)

b) Inhibiteur de sérine thréonine kinase (ISTK)

Ce sont des molécules qui ressemblent aux inhibiteurs des tyrosines kinases mais elles inhibent une kinase qui peut phosphoryler des résidus sérine et thréonine au lieu d'une tyrosine. Ce groupe est composé de trois sous-groupes (45,46) :

- les inhibiteurs de B-Raf avec le dabrafénib (**TAFINLAR**) et le vémurafénib (**ZELBORAF**),
- les inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin) protéine impliquée dans la cascade de signalisation, qui est souvent très active dans les cellules tumorales. Cette protéine est nécessaire au passage de la phase G1 en phase S, et agit comme senseur métabolique qui coordonne la prolifération cellulaire. Elle initie la traduction et permet également la transcription, l'organisation du

cytosquelette, le trafic membranaire, l'autophagie. Dans le groupe des mTor, évérolimus (**AFINITOR, VOTUBIA**), est présent dans les pharmacies de ville.

- enfin, troisième sous-groupe des ISTK, les inhibiteurs de Mek, avec le cobimetinib (**COTELLIC**) et le tramétinib (**MEKINIST**).

Il existe un nouvel inhibiteur de B-raf (encorafenib (**BRAFTOVI**)) et un inhibiteur de Mek (binimétinib (**MEKTOVI**)). (47)

Médicaments	Cibles moléculaires principales	Indications principales
Binimétinib	Inhibiteur non compétitif réversible de MEK1 et MEK 2	Mélanome BRAF V600+
Cobimetinib	Inhibiteur allostérique, sélectif et réversible de MEK1 et MEK2	
Dabrafénib	Inhibiteur de BRAF	Mélanome BRAF V600+, CBNPC BRAF V600+
Encorafenib	Inhibiteur de BRAF (V600, D, K)	Mélanome BRAF V600+
Évérolimus	Inhibiteur sélectif de mTOR (FRAP)	Cancer du sein avec RH+ (HER2-) Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique/gastro-intestinale ou pulmonaire, Cancer du rein
Tramétinib	Inhibiteur allostérique,	Mélanome BRAF V600, CBNPC BRAF V600

Médicaments	Cibles moléculaires principales	Indications principales
	réversible et hautement sélectif de MEK1 et MEK2	
Vémurafénib	Inhibiteur de BRAF	Mélanome BRAF V600

**Tableau 7** : Indications principales et cibles moléculaires des ISTK disponibles en officine  
(25,27,28)

c) Autres inhibiteurs de protéines

Palbociclib\* (**IBRANCE**) est un inhibiteur hautement sélectif et réversible des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines. Le complexe cycline D1 et CDK 4/6 est en aval de multiples voies de signalisation conduisant à une prolifération cellulaire.

Récemment, un nouveau médicament anticancéreux est arrivé au niveau du circuit officinal, sonidégib (**ODOMZO**). C'est un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog (Hh), il se lie au récepteur Smoothed (Smo) qui est une molécule analogue aux récepteurs couplés aux protéines G qui régule positivement la voie Hh. Cette récente molécule est indiquée dans le traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé (ne relevant pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie). (48)

Sont également présent en officine : abémaciclib (**VERZENIOS**), idélalisib (**ZYDELIG**), niraparib (**ZEJULA**), olaparib (**LYNPARZA**), ribociclib (**KISQALI**) et vismodégib (**ERIVEDGE**). (49)

---

\* traitement délivré au comptoir de l'officine lors de l'enquête

Médicaments	Mécanismes d'actions	Indications principales
Abémaciclib	Inhibiteur puissant CDK 4 et CDK 6 (+++ D1/CDK4)	Cancer du sein RH+ / HER2 -
Idélalisib	Inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase PI3K	LLC Lymphome folliculaire (LF)
Niraparib	Inhibiteur des PARP	Cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal
Olaparib	Puissant inhibiteur des PARP-1 PARP-2 et PARP-3	Cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire ou des trompes de Fallope
Palbociclib	Inhibiteur sélectif et réversible CDK4 et CDK6	Cancer du sein RH+ / HER2 -
Ribociclib		
Sonidégib	Inhibiteur de la voie Hedgehog	Carcinome basocellulaire
Vismodégib		

**Tableau 8** : Mécanismes d'actions et principales indications d'inhibiteurs de protéine disponibles en officine (25,27,28)

### 3. Hormonothérapies

#### a) Cancer du sein

Trois grandes classes de molécules sont utilisées afin de traiter le cancer du sein, dit hormonodépendant. On distingue :

- Les anti-œstrogènes qui empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses en prenant leurs places au niveau des récepteurs hormonaux des cellules :
  - tamoxifène\* (**NOLVADEX**)
  - toremifène (**FARESTON**)
  - fulvestrant\* (**FASLODEX**)
- Les anti-aromatases qui inhibent la synthèse des œstrogènes chez la femme ménopausée :
  - létrozole\* (**FEMARA**)
  - anastrozole\* (**ARIMIDEX**)
  - exémestane\* (**AROMASINE**)
- Les analogues de la LH-RH qui suppriment la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée :
  - goséréline\* (**ZOLADEX**)

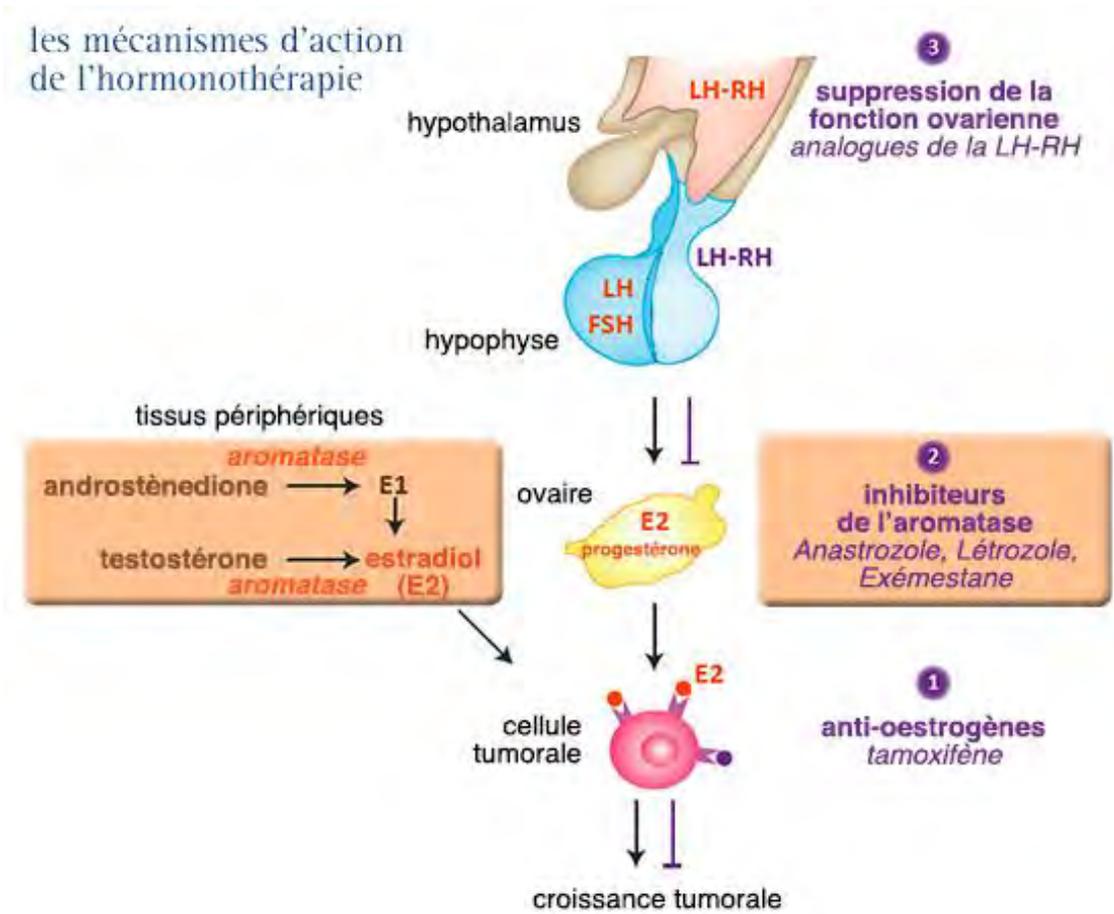
*Les progestatifs, autre classe de thérapie hormonale, peuvent être utilisés lors de traitements palliatifs des carcinomes du sein, comme l'acétate de mégestrol (**MEGACE**) (50)*

De manière générale, chez la femme non ménopausée, les anti-œstrogènes sont le plus souvent proposés comme premier traitement pour une durée de 5 ans minimum ; les agonistes de la LH-RH sont envisageables au cas par cas, sur une durée de 3 à 5 ans.

Alors que chez la femme ménopausée, les anti-aromatases sont le plus souvent proposés comme premier traitement pour une durée de 5 ans ou pendant 2 ans, suivi par un traitement anti-œstrogène (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale). Les anti-œstrogènes peuvent être proposés pendant 2 à 3 ans, suivis d'un inhibiteur de l'aromatase (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale) ou, seuls, pendant 5 ans. (45,51,52)

---

\* traitements délivrés au comptoir de l'officine lors de l'enquête



**Figure 11** : Mécanismes d'actions de l'hormonothérapie dans le cancer du sein (51)

b) Cancer de la prostate

Les médicaments d'hormonothérapie utilisés sont des analogues ou des antagonistes de la LH-RH, qui bloquent la production de la testostérone par les testicules : c'est une castration chimique.

L'antagoniste de la LH-RH disponible, en ville, est le dégarélix\* (**FIRMAGON**) et l'analogue de la LH-RH est la goséreliné\* (**ZOLADEX**).

Ces deux médicaments sont administrés par injection, à un rythme régulier (tous les mois, tous les trois mois, etc.). Le rythme défini par le médecin dépend du médicament et du dosage qui sont prescrits.

\* traitements délivrés au comptoir de l'officine lors de l'enquête

D'autres anti androgènes sont disponibles en pharmacie de ville, abiratérone (**ZYTIGA**), bicalutamide (**CASODEX**) et nilutamide (**ANANDRON**), tous trois indiqués dans le cancer de la prostate métastatique. Enfin un œstrogène, le diéthylstilbestrol (**DISTILBENE**), est parfois utilisé dans le traitement du cancer de la prostate. (53)

*Par ailleurs, le diéthylstilbestrol cyprotérone (**ANDROCUR**) est un progestatif indiqué dans la prise en charge palliative antiandrogénique du cancer de la prostate. (54)*

Anticancéreux disponibles à l'officine en fonction de leurs modes d'actions

**A action non spécifique : les cytotoxiques**

Alkylants		Intercalant	Antimétabolites	Inhibiteurs de la topoisomérase	Actions sur la tubuline	Autres
Moutardes à l'azote	Autres agents alkylants					
Chlorambucil (CHLORAMINOPHENE)	Busulfan (MYLERAN)	Idarubicine (ZAVEDOS)	<u>Antifolique</u> Méthotrexate (MTX BELLON)	Etoposide (CELLTOP)  Topotécan (HYCANTIN)	Vinorelbine (NAVELBINE)	Anagrélide (XAGRID)
Cyclophosphamide* (ENDOXAN)	Estramustine (ESTRACYT)		<u>Antipuriques</u> Fludarabine (FLUDARA) Mercaptopurine (PURINETHOL)			Bexarotène (TARGETIN)
Melphalan (ALKERAN)	Pipobroman (VERCYTE)		<u>Antypyrimidique</u> Capécitabine* (XELODA)			Hydroxycarbamide * (HYDREA)
	Procarbazine (NATULAN)					Vénétoclax (VENCLYXTO)

**Tableau 9** : Les cytotoxiques disponibles à l'officine  
(25,27,28)

\* traitements délivrés au comptoir de l'officine lors de l'enquête

Anticancéreux disponibles à l'officine en fonction de leurs modes d'actions

**A action spécifique : les thérapies ciblées**

ITK		ISTK	Autres
	Géfitinib (IRESSA)		
Afatinib (GIOTRIF)	Ibrutinib (IMBRUVICA)		Abémaciclib (VERZENIOS)
Alectinib (ALECENSA)	Imatinib (GLIVEC)	Régorafénib (STIVARGA)	Idélalisib (ZYDELIG)
Axitinib (INLYTA)	Osimertinib (TAGRISSO)	Ruxolitinib* (JAKAVI)	Ixazomib* (NINLARO)
Bosutinib (BOSULIF)	Lapatinib (TYVERB)	Sorafénib (NEXAVAR)	Niraparib (ZEJULA)
Brigatinib (ALUNBRIG)	Lenvatinib (LENVIMA)	Sunitinib (SUTENT)	Olaparib (LYNPARZA)
Cabozantinib* (CABOMETYX)	Nilotinib (TASIGNA)	Vandétanib (CAPRELSA)	Palbociclib* (IBRANCE)
Céritinib (ZYKADIA)	Pazopanib (VOTRIENT)		Ribociclib (KISQALI)
Crizotinib* (XALKORI)	Ponatinib (ICLUSIG)		Sonidégib (ODOMZO)
Dasatinib (SPRYCEL)			Vismodégib (ERIVEDGE)
Erlotinib (TARCEVA)			

**Tableau 10** : Les inhibiteurs de protéines kinases disponibles à l'officine  
(25,27,28)

\* traitements délivrés au comptoir de l'officine lors de l'enquête

Anticancéreux disponibles à l'officine en fonction de leurs modes d'actions

**Hormonothérapies**

Anti-estrogènes	Anti-aromatases	Progestatifs	Œstrogène	Anti-androgènes		
				Analogue de la LH-RH	Antagoniste de la LH-RH	Autres
Tamoxifène* (NOLVADEX)	Anastrozole* (ARIMIDEX)	Acétate de megestrol (MEGACE)	Diéthylstilbestrol (DISTILBENE)	Goséréline* (ZOLADEX)	Dégarélix* (FIRMAGON)	Abiratérone (ZYTIGA)
Torémifène (FARESTON)	Exémestane* (AROMASINE)					Bicalutamide (CASODEX)
Fulvestrant* (FASLODEX)	Létrozole* (FEMARA)	Diéthylstilbestrol cyprotérone (ANDROCUR)				Nilutamide (ANANDRON)

**Tableau 11** : Hormonothérapies disponibles à l'officine  
(45,51–53)

\* traitements délivrés au comptoir de l'officine lors de l'enquête

## **D. Avantages et inconvénients des anticancéreux par voie orale**

Le développement des anticancéreux oraux représente un enjeu majeur pour notre système de santé qui doit adapter son organisation pour mieux coordonner et sécuriser la prise en charge ambulatoire, impliquer le patient notamment en développant l'éducation thérapeutique et enfin créer les conditions pour que tous les patients qui en ont besoin puissent avoir accès à ces thérapies.

La prise orale du traitement est le mode d'administration préféré des patients car il apporte un certain confort avec une administration plus simple et non invasive. Cependant, ces thérapies anticancéreuses orales présentent également des inconvénients devant amener le patient et les professionnels de santé à redoubler de vigilance. (55)

Les études montrent que les patients perdent en observance lorsque le nombre de prises augmente :

- 1 prise / jour : environ 75% d'adhésion au traitement
- 4 prises / jour : au mieux 50% d'adhésion

Les multiples avantages et inconvénients de l'administration des anticancéreux par voie orale sont présentés dans le tableau qui suit :

Avantages de la voie orale	Inconvénient de la voie orale
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Administration plus simple et non invasive = confort</li> <li>✓ Prise en charge de la chronicisation de certains cancers = traitement pris au long cours</li> <li>✓ Pas de déplacement à l'hôpital ou à la clinique = ménage la qualité de vie</li> <li>✓ Suppression des risques liés aux perfusions, cathéters</li> <li>✓ Autonomie du patient</li> <li>✓ S'adapte plus facilement aux activités journalières et sociales</li> <li>✓ Maintien d'une vie sociale et professionnelle normales</li> <li>✓ Arsenal thérapeutique innovant</li> <li>✓ Efficacité thérapeutique démontrée</li> <li>✓ Avancée majeure dans la prise en charge du patient</li> </ul> <p>→ <u>mode d'administration préféré des patients</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Parfois considérées à tort comme moins toxiques que les thérapies anticancéreuses en intraveineuse = effet indésirable pouvant être de grade 3 ou 4</li> <li>✗ Gestion des effets indésirables plus compliqués</li> <li>✗ Formation insuffisante des professionnels de santé = toxicité des molécules, prises en charge spécifiques, interactions médicamenteuses particulières</li> <li>✗ Complexité de certains schémas thérapeutiques</li> <li>✗ Moindre adhésion au traitement des patients = conditionnement mal adaptés, formes galéniques pas toujours adaptées si problème de déglutition</li> <li>✗ Perception de solitude</li> <li>✗ Risques liés à des défauts de coordination</li> <li>✗ Facilité d'oubli</li> <li>✗ Interactions médicamenteuses = population cible souvent âgée présentant des comorbidités</li> <li>✗ Défaut de surveillance</li> </ul>

**Tableau 12** : Avantages et inconvénients des anticancéreux pris par voie orale (56–58)

## **DEUXIEME PARTIE**

### **Travaux personnels**

## I. Introduction

Cette deuxième partie porte sur l'analyse de l'enquête de comptoir réalisée pour cette thèse. En effet, j'ai élaboré un questionnaire à destination des patients sous traitements anticancéreux disponibles à l'officine. Le but de ce questionnaire était d'évaluer la qualité de la prise en charge de ces patients à l'officine et d'identifier les points forts et les points faibles de cette prise en charge.

Plusieurs thèmes sont abordés dans le questionnaire : les interactions médicamenteuses vis-à-vis du traitement chronique ou d'un traitement ponctuel, la gestion et la prévention des effets indésirables, les conseils sur le bon usage du médicament... Le questionnaire est disponible en **annexe 1**.

## II. Méthodologie

### A. Elaboration du questionnaire

Ce questionnaire a été construit, dans un premier temps, en sélectionnant les molécules anticancéreuses disponibles à l'officine à l'aide du moniteur des pharmacies (cahier 2 n° 3293 du 2 novembre 2019) (25). Après avoir défini les axes principaux de conseils du pharmacien lors de la dispensation, j'ai sélectionné les effets indésirables les plus fréquemment décrits dans la littérature via l'institut national du cancer (INCa) (59), qui sont gradués en fonction l'intensité ressenti par le patient (faible, modéré, élevé). Ensuite, j'ai voulu observer vers quel professionnel de santé (oncologue, médecin généraliste, pharmacien) se tourne le patient lorsqu'il ressent des effets indésirables et analyser si ces effets indésirables sont bien pris en charge. La dernière partie porte sur les divers produits de conseils que prennent les patients pouvant entraîner des interactions médicamenteuses avec leurs traitements chroniques.

## **B. Mise en place du questionnaire à l'officine**

Après avoir informé l'équipe officinale de mon projet, à chaque délivrance d'anticancéreux, j'expliquais au patient ma démarche et lorsqu'il acceptait, le patient répondait au questionnaire.

La mise en place de ce questionnaire fût également l'occasion pour les patients de dialoguer et de partager avec un professionnel de santé au sujet de leurs prises en charge dans leur parcours de soins. Ma présence permettait d'éclaircir certains points parfois mal compris (médicaments délivrés à l'officine, compléments alimentaires, noms de spécialités et noms de molécules) et d'insister sur la possible présence d'effets indésirables liés aux traitements anticancéreux.

De plus, afin de maximiser le nombre de questionnaires récoltés, j'ai fait appel à deux confrères qui ont également distribué le questionnaire dans leurs officines. Mes confrères ont distribué les questionnaires aux patients qui par la suite, les ramenaient à l'officine.

L'enquête s'est déroulée au cours de mon stage de six mois de sixième année d'officine, de janvier à juin 2019.

## **C. Traitement des données**

Les données ont été analysées avec le tableur Microsoft Excel permettant d'exploiter les résultats sous forme de différents graphiques.

# **III. Résultats**

## **A. Données**

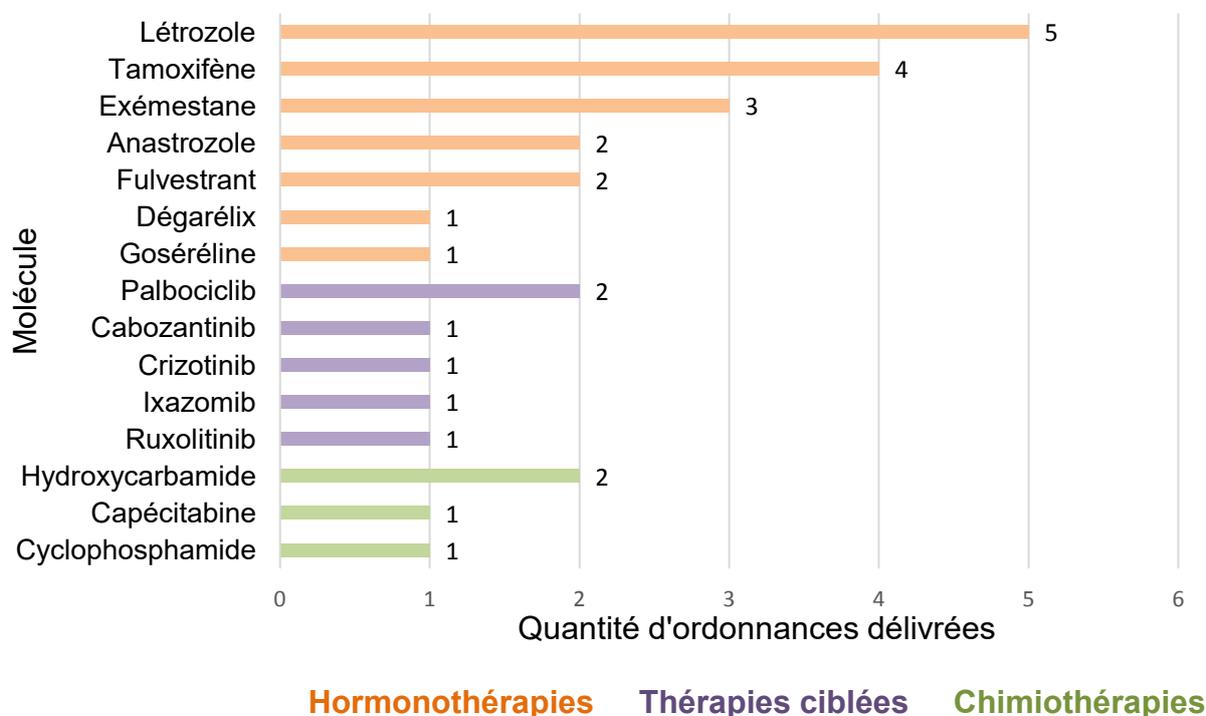
- Nombre de questionnaires distribués : 31
- Nombre de questionnaires récupérés : 24
  - Dans mon officine : 18
  - Dans les officines de mes confrères : 6

- Nombre de molécules anticancéreuses différentes rapportées dans les questionnaires : 15
- Nombre de patients prenant deux molécules anticancéreuses à l'officine : 4

L'ensemble des patients fût enchanté par cette démarche, me demandant par la suite des retours sur le questionnaire, sur les résultats et attendaient des conseils ultérieurs quant à leurs interrogations sur leurs traitements.

Mes confrères distribuaient le questionnaire aux patients qui devaient le ramener lors de leur retour à l'officine. Le problème de ce fonctionnement est que de nombreux questionnaires ne sont pas revenus (estimé à 70%) et parfois les patients ramenaient leurs réponses mais avec des molécules non distribuées en officine mais à la pharmacie à usage intérieure (PUI), comme par exemple le lenalidomide (**REVLIMID**).

## **B. Anticancéreux délivrés aux patients ramenant le questionnaire**

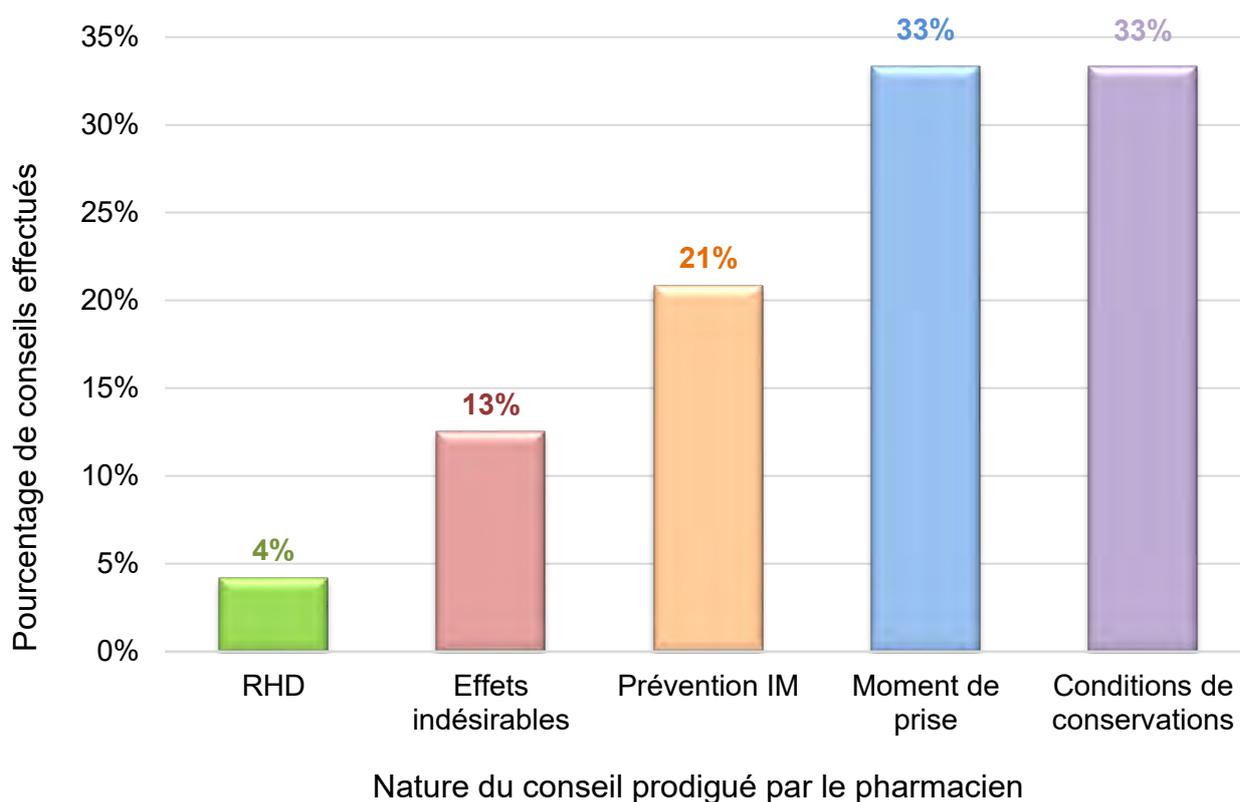


**Figure 12** : Nombre d'ordonnances par molécules anticancéreuses délivrées au comptoir

Les trois quarts des anticancéreux délivrés au comptoir, au cours de cette étude, concernent des molécules d'hormonothérapies (18/24), avec une prépondérance pour les anti-aromatases : anastrozole, exemestane, létrozole (12/18) qui représentent une dispensation sur deux (12/24).

L'analyse de ces questionnaires montrent que les thérapies nouvelles sont de plus en plus délivrées au comptoir. Un patient sur 4 a bénéficié d'un traitement par thérapie ciblée disponible en officine (6/24) : cabozantinib, crizotinib, ixazomib, palbociclib et ruxolitinib. Par ailleurs, un questionnaire sur six concerne la catégorie des cytotoxiques : capécitabine, cyclophosphamide et hydroxycarbamide (4/24).

### C. Conseils délivrés au comptoir par le pharmacien



**Figure 13** : Conseils associés du pharmacien lors de la délivrance de l'anticancéreux

Ce graphique illustre les domaines pour lesquels les patients ont déclaré avoir eu des conseils associés suffisants lors de la délivrance de leur traitement anticancéreux.

Cette analyse met en lumière un manque important d'information du patient dans tous les thèmes abordés.

Concernant la prévention et la prise en charge des effets indésirables, ce sujet semble ne pas être assez abordé au comptoir, seulement 3 patients sur 24, estiment avoir eu une information suffisante à ce sujet. Ce constat est le même pour les associations de médicaments à éviter, uniquement 20% des sondés sont satisfaits de l'information reçue. Ces deux thèmes sont d'autant plus importants car les anticancéreux sont une classe de médicaments présentant de nombreux effets indésirables pouvant être sévères et faisant l'objet d'interactions médicamenteuses, entraînant dans certains cas des échecs thérapeutiques.

Sur la totalité des médicaments délivrés, seulement 4% des patients ont bénéficié de règles hygiéno-diététiques (RHD) : adaptation de l'alimentation, modifications des produits d'hygiène utilisés (brosse à dents très souple, semelles orthopédiques, crèmes émollientes...), repérer des signaux d'alerte etc. Uniquement une délivrance sur trois a bénéficié d'un conseil sur le moment de prise et 33% des patients ont eu notification sur les modalités de conservations.

#### **D. Autres traitements chroniques du patient et recommandations**

Cette partie présente sous forme de tableaux, les interactions médicamenteuses entre l'anticancéreux et les traitements chroniques du patient et d'autre part, des conseils sur les associations médicamenteuses de l'ensemble du traitement du patient. Les tableaux sont classés en fonction du type de cancer recensé à travers les différentes molécules délivrées au comptoir. Ces différentes analyses ont été réalisées via le Dorosz (60) et le Vidal (61).

1. Cancer du sein		
Molécule anticancéreuse Autre(s) traitement(s) chronique du patient	IM avec l'anticancéreux identifiée(s)	Conseils associés sur l'association médicamenteuse
Patiente 1 : <b>Fulvestrant</b>  Patientes 4-5-6 : <b>Tamoxifène</b>  Patientes 6-7-8-21 : <b>Létrozole</b>  Patiente 13 : <b>Anastrozole</b>  Patiente 12 : <b>Exémestane</b>  Aucun autre traitement chronique	NA	NA
Patiente 9 : <b>Létrozole</b>  <u>Autres traitements chroniques :</u> Acide Acétylsalicylique Alginate de sodium + Bicarbonate de sodium Atorvastatine Carbamazépine Fesoterodine Lercanidipine Nébivolol Oméprazole	Le GAVISCON (alginate de sodium + bicarbonate de sodium) doit être pris après le repas pour qu'il soit efficace et surtout à distance des autres médicaments, au moins deux heures entre les deux prises, et notamment à distance du létrozole.  La patiente n'était pas au courant de cette précaution à prendre, aucun professionnel de santé ne lui a fait la remarque. Je cite la patiente « C'est la première fois qu'on me dit ça ».	
Patiente 14 : <b>Anastrozole</b>	Aucune IM	Au long cours l'oméprazole peut accentuer l'ostéoporose par diminution de l'absorption des

## 1. Cancer du sein

Molécule anticancéreuse Autre(s) traitement(s) chronique du patient	IM avec l'anticancéreux identifiée(s)	Conseils associés sur l'association médicamenteuse
<u>Autres traitements chroniques :</u> Acide Acétylsalicylique Lamotrigine Lercanidipine Oméprazole Propranolol Spironolactone/Altizide		nutriments via la modification du pH gastrique, cet effet indésirable est également connu avec l'anastrozole. Il est aussi important de rappeler à la patiente de bien suivre sa tension artérielle (TA) car la prescription contient un bêtabloquant, deux diurétiques et un inhibiteur calcique.
Patiente 11 : <b>Exémestane</b>  <u>Autre traitement chronique :</u> Acide Alendronique + Colécalciférol	Par mesure de sécurité et afin que les deux médicaments soient correctement absorbés dans le tractus digestif, il convient d'attendre au moins trente minutes après la prise d'ADROVANCE (acide alendronique + colécalciférol), pour prendre l'anti aromatase. Il est aussi intéressant de demander à la patiente si elle connaît les modalités de prises d'ADROVANCE.	
Patiente 3 : <b>Tamoxifène</b>  <u>Autres traitements chroniques :</u> Apixaban Cétirizine Flécaïnone Rosuvastatine Solifénacine Tardyferon Valsartan	Aucune IM	Il faut éviter l'administration d'inhibiteurs du CYP2D6 tels que la paroxétine et la fluoxétine qui sont couramment prescrits.
Patiente 2 : <b>Fulvestrant + Palbociclib</b> <u>Autres traitements chroniques :</u> Bimatoprost (collyre) Lévothyrox		Rappeler que le lévothyrox se prend le matin, à jeun, c'est-dire environ une demi-heure avant le petit déjeuner.

1. Cancer du sein		
Molécule anticancéreuse Autre(s) traitement(s) chronique du patient	IM avec l'anticancéreux identifiée(s)	Conseils associés sur l'association médicamenteuse
Patiente 10 : <b>Palbociclib + Exémestane</b>  <u>Autres traitements chroniques :</u> Bensérazide Calcium Dénosumab (tous les 3 mois) Lévodopa Lisinopril Trihexyphénidyle Vitamine D3		Les médicaments antiparkinsoniens abaissent la tension artérielle, et cet effet est accentué par la prise d'un antihypertenseur. Il y a donc une potentialisation de l'effet hypotenseur, notamment orthostatique qui plus est chez une personne âgée. Il faut donc expliquer à la personne et à son entourage qu'il faut être attentif lorsque la personne passe d'une position assise ou couchée à debout. Il est aussi intéressant de se munir d'un auto-tensiomètre afin de contrôler sa TA.

**Tableau 13** : Autres traitements chroniques des patientes traitées pour un cancer du sein

2. Cancer de la prostate		
Molécule anticancéreuse Autre(s) traitement(s) chronique pris par le patient	IM avec l'anticancéreux identifiée(s)	Conseils associés sur l'association médicamenteuse
<p>Patient 19 :</p> <p><b>Dégarélix</b></p> <p><u>Autres traitements chroniques :</u></p> <p>Acide Acétylsalicylique Lercanidipine Métopimazine Oxycodone Prednisolone</p>	Aucune IM	La métopimazine peut accentuer l'akinésie colique provoquée par le morphinique oxycodone et interagit également avec l'antihypertenseur, lercanidipine, en accentuant l'abaissement de la pression artérielle. Toutefois, pour traiter des épisodes aigus de nausée, il est préférable d'administrer de la métopimazine (VOGALENE) plutôt que de la dompéridone (MOTILIUM) qui possède aussi des effets d'allongement du QT, ce qui augmenterait le risque de torsades de pointes avec le FIRMAGON (dégarélix).
<p>Patient 17 :</p> <p><b>Goséréline</b></p> <p><u>Autres traitements chroniques :</u></p> <p>Acitrétine Clopidogrel Diltiazem Prégabaline Ramipril Silodosine Vildagliptine/Metformine</p>	Aucune IM	Le patient a trois lignes de médicaments antidiabétiques prescrites, et son traitement par ZOLADEX est susceptible de perturber son équilibre glycémique. Il est utile de voir avec le patient comment il gère son diabète, s'il est bien suivi au niveau biologique, son diabète est-il bien contrôlé ? Fait-il des hypoglycémies ou des hyperglycémies régulièrement ? De plus, la silodosine de par son mode d'action d'alpha-bloquant majore l'effet hypotenseur, effet recherché par le ramipril. Il faut donc vérifier avec le patient s'il ressent des hypotensions orthostatiques et s'il peut contrôler sa TA à domicile.

**Tableau 14** : Autres traitements chroniques des patients traités pour un cancer de la prostate

3. Cancer du poumon		
Molécule anticancéreuse Autre(s) traitement(s) chronique pris par le patient	IM avec l'anticancéreux identifiée(s)	Conseils associés sur l'association médicamenteuse
Patient 18 : <b>Crizotinib</b>  <u>Autres traitements chroniques :</u> Lévétiracetam Rosuvastatine	Aucune IM	Être attentif sur les futur traitements surtout ceux pouvant être inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome 3A4 car ils sont susceptibles de modifier les contractions de XALKORI (crizotinib) et être à l'origine d'un échec de traitement ou d'une toxicité.

**Tableau 15** : Autres traitements chroniques du patient traité pour un cancer du poumon

4. Syndrome myéloprolifératif		
Molécule anticancéreuse Autre(s) traitement(s) chronique pris par le patient	IM avec l'anticancéreux identifié(es)	Conseils associés sur l'association médicamenteuse
Patient 16 : <b>Hydroxycarbamide</b>  <u>Autres traitements chroniques :</u> Acide Acétylsalicylique Tamsulosine	Aucune IM	Être attentif sur l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs et de vaccins vivants atténués.
Patient 24 : <b>Ruxolitinib + Hydroxycarbamide</b>  <u>Autres traitements chroniques :</u> Allopurinol		Le ruxolitinib étant éliminé par les CYP3A4 et CYP2C9, il convient d'être prudent sur l'utilisation de médicaments inhibiteurs/inducteurs de ces cytochromes entraînant des variations de concentrations du JAKAVI (ruxolitinib).

4. Syndrome myéloprolifératif		
Molécule anticancéreuse Autre(s) traitement(s) chronique pris par le patient	IM avec l'anticancéreux identifié(es)	Conseils associés sur l'association médicamenteuse
Aspirine Atorvastatine		

**Tableau 16** : Autres traitements chroniques des patients traités pour un syndrome myéloprolifératif

5. Autres traitements		
Molécule anticancéreuse Autre(s) traitement(s) chronique pris par le patient	IM avec l'anticancéreux identifié(es)	Conseils associés sur l'association médicamenteuse
Patient 24 : <b>Cabozantinib</b>  <u>Autres traitements chroniques :</u> Esoméprazole Lopéramide	Aucune IM	Eviter la coadministration régulière de puissant inducteurs du CYP3A4 ainsi que de substrats de la P-gp car le Cabozantinib est un inhibiteur de la P-gp.
Patient 20 : <b>Capécitabine</b>  <u>Autres traitements chroniques :</u> Amiodarone Amlodipine Apixaban Dutastéride/Tamsulosine Metformine Ramipril Simvastatine		Vérifier : si le patient a un bon contrôle de sa TA car la tamsulosine majore l'hypotension, notamment orthostatique. De plus, il est nécessaire de s'assurer que le patient ne présente pas de signe de rhabdomyolyse : l'amlodipine par inhibition hépatique entraîne une augmentation de la concentration en simvastatine, le risque de rhabdomyolyse est donc majoré.

5. Autres traitements		
Molécule anticancéreuse Autre(s) traitement(s) chronique pris par le patient	IM avec l'anticancéreux identifié(es)	Conseils associés sur l'association médicamenteuse
Patient 22 : <b>Cyclophosphamide</b> <u>Autres traitements chroniques :</u> Atorvastatine Bisoprolol Dénosumab Méthotrexate Oxycodone LP Périndopril		Risque de majoration d'hypotension orthostatique avec l'association bisoprolol et perindopril : vérifier régulièrement la tension artérielle et la présence de signes évocateurs de signes d'hypotension.
Patient 15 : <b>Ixazomib</b> <u>Autres traitements chroniques :</u> Lénalidomide (REVLIMID) (PUI)	NA	NA

**Tableau 17** : Autres traitements chroniques des patients traités pour d'autres cancers

Sur l'ensemble des traitements anticancéreux délivrés au cours de l'enquête, peu d'interactions médicamenteuses ont été identifiées. Cependant deux interactions pharmacocinétiques importantes sont observées pouvant entraîner une moins bonne absorption de l'anticancéreux aboutissant à un possible échec thérapeutique.

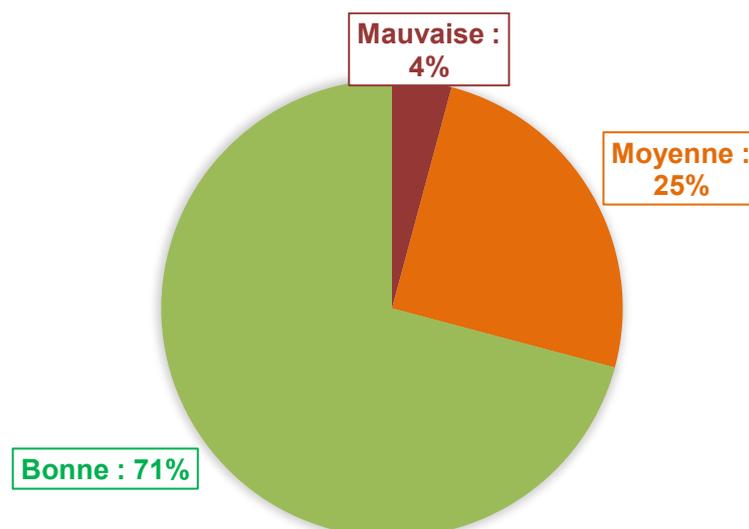
Ainsi, la patiente 9 (traitée par létrozole), prend notamment du GAVISCON (alginate de sodium et bicarbonate de sodium) qui forme un film protecteur sur l'ensemble des muqueuses de l'appareil digestif. Par conséquent, la prise concomitante d'autres molécules dans les deux heures avant ou après l'administration de GAVISCON, provoque une moins bonne absorption des autres traitements. Cette patiente doit alors, être attentive lorsqu'elle prend son traitement contre le reflux gastrique afin de ne pas modifier l'absorption des autres médicaments, en particulier le létrozole. Par ailleurs, cette patiente a déclaré lors de l'entretien que c'était la première fois qu'on lui faisait la remarque.

L'autre cas, concerne la patiente 11 (traitée par exémestane), qui est sous ADROVANCE (acide alendronique + colécalciférol). Par mesure de sécurité et afin d'éviter une perturbation de l'absorption de ces médicaments, la patiente doit attendre au moins une demi-heure après la prise d'ADROVANCE, pour prendre son traitement anticancéreux. La patiente savait comment prendre correctement ADROVANCE mais elle ne faisait cependant pas attention à la prise à distance d'exémestane. Elle aurait ainsi dû attendre au moins 30 min entre les deux prises pour éviter toute interaction pharmacocinétique et ainsi favoriser la bonne absorption des deux médicaments.

En outre, le pharmacien se doit d'être attentif sur les futurs traitements prescrits ou produits en vente libres qui peuvent engendrer de nouvelles interactions médicamenteuses, il doit ainsi, à chaque délivrance vérifier l'ensemble du traitement chronique du patient (grâce notamment au dossier pharmaceutique) et questionner le patient afin de connaître l'ensemble de ses traitements.

## E. Tolérance et effets indésirables

### 1. Tolérance du patient vis-à-vis du traitement



**Figure 14** : Évaluation de la tolérance du traitement anticancéreux par le patient

Une grande majorité de patients, plus de 70%, indique avoir une bonne tolérance de leurs traitements anti-cancéreux. Toutefois, un patient sur quatre déclare avoir une tolérance moyenne aux traitements (25%) voir mauvaise (4%).

Par ailleurs, sur les 70% de patients déclarant avoir une bonne tolérance vis-à-vis du traitement, plus de 76% déclarent tout de même des effets indésirables (13/17) alors que 24% ne déclarent aucun effet indésirable (4/17). De plus l'ensemble des patients notifiant une tolérance moyenne au traitement voire une mauvaise tolérance déclarent des effets indésirables (7/7).

Ces résultats doivent alerter les pharmaciens sur l'importance de la qualité des conseils prodigués au comptoir pour les personnes sous anticancéreux afin d'aider au mieux les patients dans le vécu de leurs maladies et de leurs traitements.

Nous allons maintenant nous intéresser à la nature et à l'intensité des effets indésirables rapportés. Pour cela, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les thérapies anti-cancéreuses étaient listés dans le questionnaire et chaque effet indésirable était gradué en fonction de l'intensité ressentie (absence, faible, moyenne, élevée) :

1. Nausées/vomissements
2. Diarrhées
3. Constipations
4. Essoufflements
5. HTA
6. Œdèmes
7. Fatigue
8. Troubles du bilan cholestérol/triglycéride
9. Troubles cutanés : rougeur, plaque, éruption, dessèchement, atteinte des mains/pieds
10. Lésions des ongles
11. Perte de cheveux
12. Lésions buccales : aphtes, rougeurs, douleurs
13. Diminution des plaquettes, diminution des globules rouges, diminution des globules blancs
14. Douleurs articulaires/musculaires
15. Infections : bronchiques, pneumonie, gastro-entérite...

D'autres effets indésirables ont été rapportés mais non proposés dans l'enquête initialement. Ainsi, la patiente 4 (tamoxifène) commente avoir eu des troubles gynécologiques avec des pertes de sang importantes, une sécheresse des muqueuses ainsi que des crampes. La patiente 6 (tamoxifène puis létrozole) décrit des bouffées de chaleur et une prise de poids. La patiente 9 explique avoir un appétit important responsable d'une prise de poids. Elle écrit également des bouffées de chaleur et une somnolence présente à l'instauration du traitement. Enfin, le patient 18 (crizotinib) décrit avoir eu une diminution importante de l'appétit voir une absence totale d'envie de manger.

## 2. Nature et intensité des effets indésirables ressentis

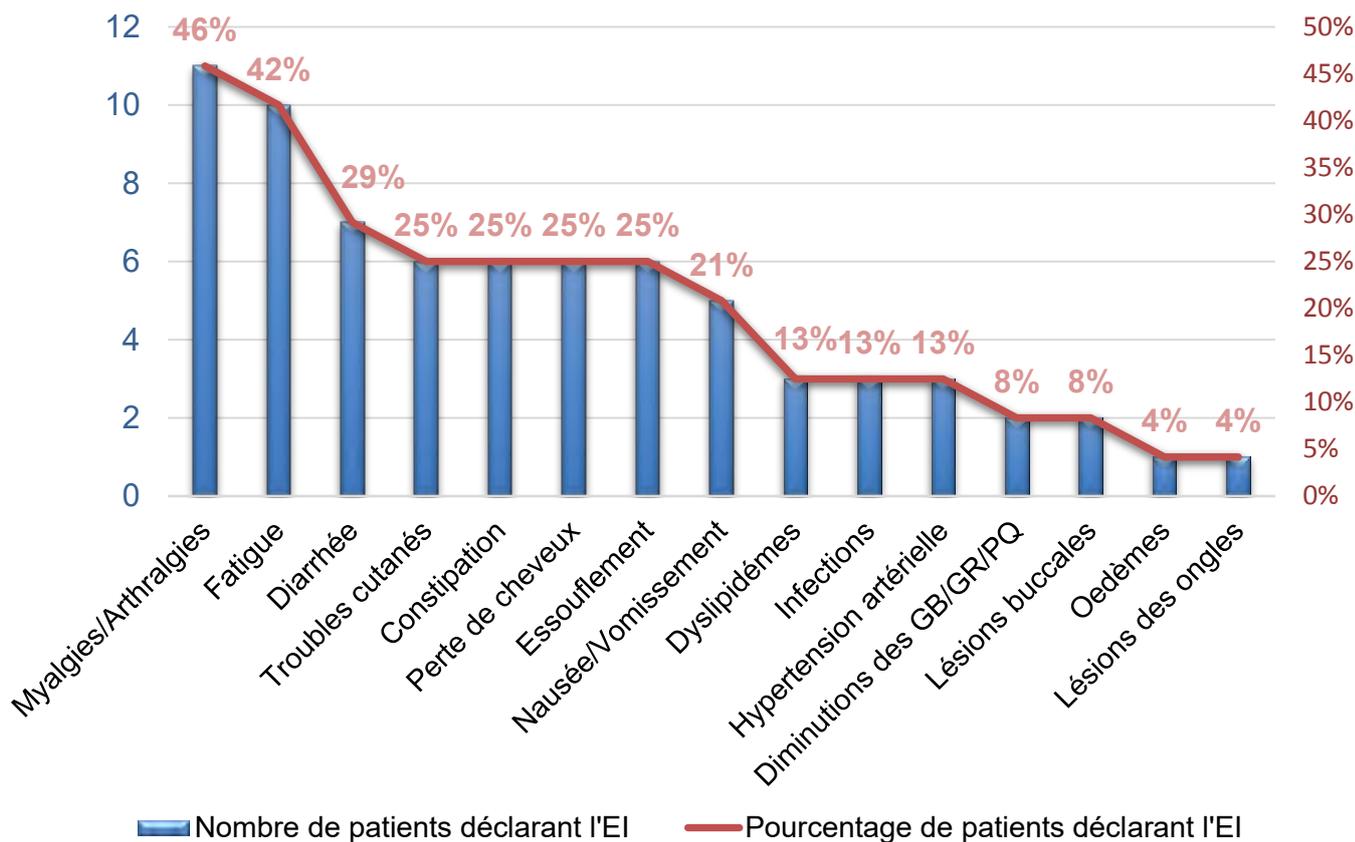
Patient	EI	Intensité	Médicament
Patient 1	Nausées/Vomissements Diarrhées/Constipation Essoufflement HTA, Fatigue Œdèmes Troubles du CHL/TG  Myalgie/Arthralgie	Faible    Moyenne	Fulvestrant
Patient 2	Fatigue Troubles du CHL/TG Lésions buccales Lésions des ongles Perte de cheveux Diarrhées	Faible	Fulvestrant + Palbociclib
Patient 3	Essoufflement  HTA/Infections  Constipation	Faible  Moyenne  Elevée	Tamoxifène
Patient 4	Fatigue/Anémie Troubles gynécologiques : perte de sang nombreuses, sécheresses Crampes	Elevée	Tamoxifène
Patient 5	Fatigue Troubles cutanés Myalgie/Arthralgie	Faible	Tamoxifène
Patient 6	Myalgie/Arthralgie Bouffées de chaleur Prise de poids	Moyenne	Tamoxifène puis Létrozole
Patient 7	Aucun	NA	Létrozole
Patient 8	Troubles cutanés  Nausées/Vomissements Diarrhées, Essoufflement, Fatigue  Perte de cheveux	Faible  Moyenne  Elevée	Létrozole
Patient 9	Somnolence (à l'instauration du traitement)	Faible	Létrozole

<b>Patient</b>	<b>EI</b>	<b>Intensité</b>	<b>Médicament</b>
	Constipation Fatigue, Myalgie/Arthralgie Appétit ++ avec prise de poids Bouffées de chaleur	Moyenne Elevée	
Patient 10	Constipation, Lésions buccales Essoufflement Infections Fatigue, Myalgie/Arthralgie	Faible Moyenne Elevée	Exémestane + Palbociclib
Patient 11	Aucun	NA	Exémestane
Patient 12	HTA, Troubles cutanés Myalgie/Arthralgie	Faible	Exémestane
Patient 13	Diarrhées/Constipation Nausées/vomissements Fatigues, Perte de cheveux Myalgie/Arthralgie	Faible Moyenne Elevée	Anastrozole
Patient 14	Aucun	NA	Anastrozole
Patient 15	Diarrhées, Essoufflement Fatigue, Infections Myalgie/Arthralgie Perte de cheveux Diminution des paramètres hématologiques	Faible Moyenne Elevée	Ixazomib
Patient 16	Essoufflement, Myalgie/Arthralgie Troubles cutanés Diminutions des paramètres hématologiques	Faible Moyenne Elevée	Hydroxycarbamide
Patient 17	Aucun	NA	Goséréline
Patient 18	Nausées/vomissement Diarrhées/Constipation Fatigue Diminution de l'appétit voir absence totale d'envie de manger	Moyenne Elevée	Crizotinib

Patient	EI	Intensité	Médicament
Patient 19	Troubles cutanés Myalgie/Arthralgie	Faible Moyenne	Dégarélix
Patient 20	Troubles cutanés Nausées/Vomissements	Elevée	Capécitabine
Patient 21	Perte de cheveux Myalgie/Arthralgie	Faible	Létrozole
Patient 22	Perte de cheveux	Elevée	Cyclophosphamide
Patient 23	Troubles du CHL/TG	Moyenne	Ruxolitinib + Hydroxycarbamide
Patient 24	Diarrhées	Elevée	Cabozantinib

**Tableau 18** : Données de chaque patient : effet indésirable avec leur intensité respective et traitement de anticancéreux

Le graphique ci-dessous, permet d'observer la quantité de chaque effet indésirable déclaré sur l'ensemble de l'échantillon ainsi que le pourcentage de patient déclarant l'effet indésirable en question. Ceci, permet d'identifier quels sont les effets indésirables les plus couramment décrits afin d'adapter le conseil au comptoir sans occulter les autres effets indésirables, qui en fonction de leurs intensités peuvent devenir contraignants au quotidien.



**Figure 15** : Quantités d'EI déclarés par les patients et pourcentage d'EI présents sur l'ensemble de l'échantillon

De nombreux effets indésirables sont décrits par les patients, en effet, 20 des 24 patients, soit plus de 83% des patients déclarent la présence d'effets indésirables.

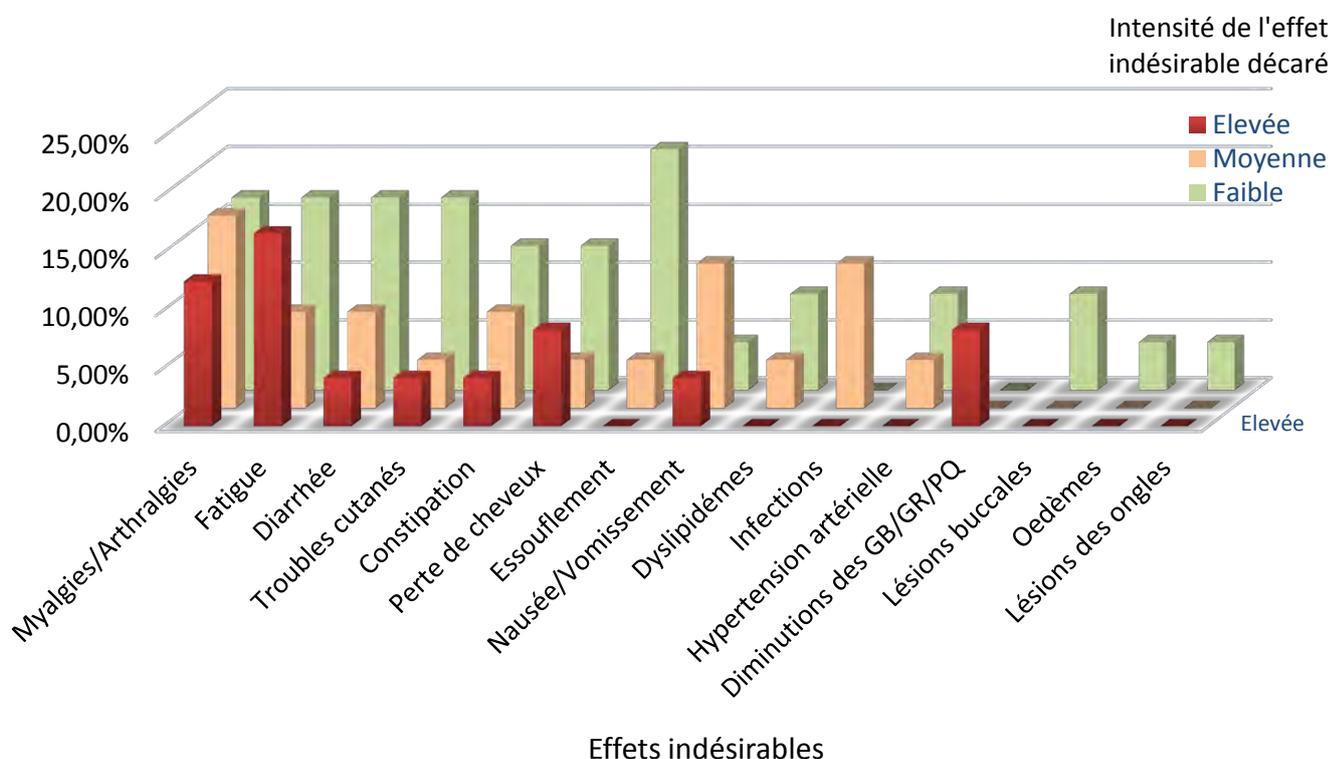
Deux types d'effets indésirables sont rapportés par plus de 40% des patients : les myalgies (46%, 11 patients) et la fatigue (42%, 10 patients). Près d'un patient sur trois (29%, 7 patients) rapporte des diarrhées et un patient sur quatre (25%, 6 patients) rapporte des troubles cutanés, une constipation, des pertes de cheveux, des essoufflements. Plus d'un patient sur cinq (21%, 5 patients) rapporte des nausées/vomissements et plus d'un sur dix (13%, 3 patients) des dyslipidémies, des infections, de l'hypertension artérielle. Une altération de la NFS et des lésions buccales sont rapportées par 8% des patients, soit 2 patients de l'enquête. Enfin, des œdèmes et des lésions des ongles ont été respectivement décrits par un patient.

De nombreux effets indésirables sont déclarés par les patients dans des proportions plus au moins importantes mais toujours inconfortables au quotidien. Par ailleurs,

même si certains effets indésirables sont moins décrits que d'autres, ils ne restent pas moins gênants de par leurs natures ou de par leurs intensités comme présenté dans le graphique suivant.

a) Intensité des effets indésirables ressentis

Le graphique ci-dessous présente l'intensité des effets indésirables déclarés par les patients. En effet, parmi les 15 types d'effets indésirables rapportés, les patients ont pu exprimer s'ils avaient ressentis les effets indésirables de manière faible, moyenne ou élevée.



**Figure 16** : Intensité des effets indésirables déclarés par l'ensemble des patients

En analysant la figure 16, il apparaît que 8 types d'effets indésirables sont rapportés avec une intensité élevée :

En effet, sur l'ensemble des patients :

- ✓ 17% rapportent une fatigue importante
- ✓ plus de 12% rapportent des myalgies et/ou des arthralgies importantes

- ✓ plus de 8% déclarent avoir une perte de cheveux d'intensité élevée
- ✓ 8% rapportent une diminution des paramètres biologiques importante
- ✓ 4% rapportent des diarrhées d'intensité élevée
- ✓ 4% décrivent une constipation d'intensité élevée
- ✓ 4% décrivent des troubles cutanés d'intensité élevée
- ✓ 4% ressentent des nausées et/ou des vomissements d'intensité élevée

De plus, 11 des 15 types d'effets indésirables déclarés par les patients sont décrits avec une **intensité moyenne**, sur l'ensemble des patients :

- ✓ plus de 16% rapportent des myalgies/arthralgies avec une intensité moyenne
- ✓ 13% des nausées/vomissements d'intensité moyenne
- ✓ plus de 12% des infections d'intensité moyenne
- ✓ plus de 8% ressentent une fatigue modérée d'intensité moyenne
- ✓ 8% déclarent des diarrhées d'intensité moyenne
- ✓ 8% déclarent une constipation d'intensité moyenne
- ✓ les troubles cutanés, les pertes de cheveux, les essoufflements, les dyslipidémies, et l'hypertension artérielle sont perçus avec une intensité moyenne et sont respectivement rapportés par 4% des patients

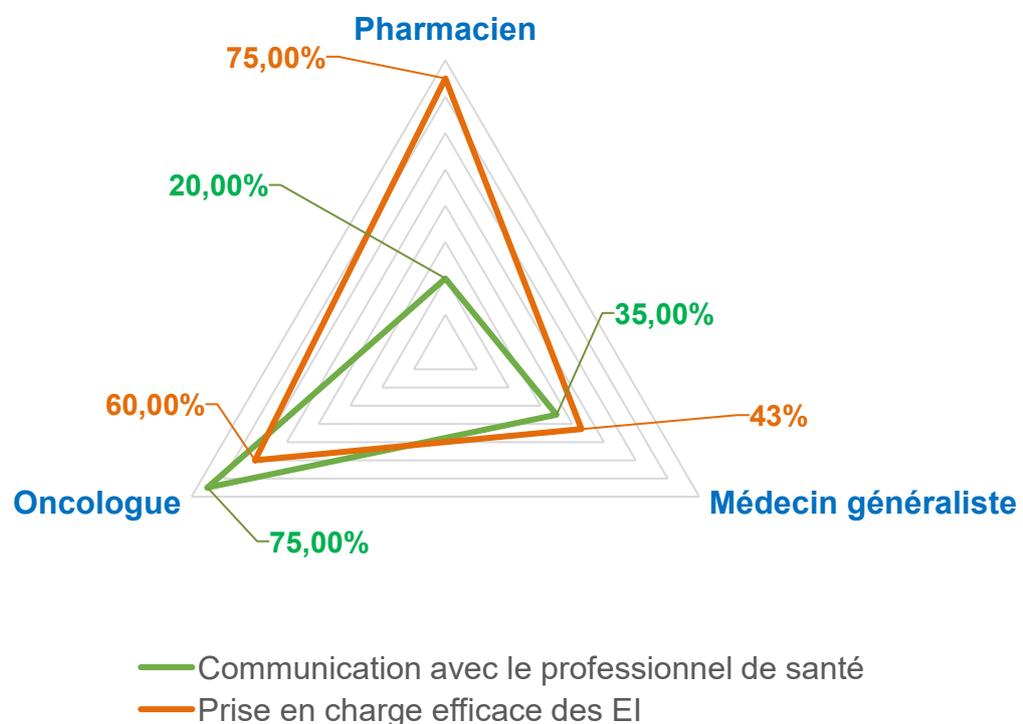
Concernant les effets indésirables rapportés avec une **intensité faible**, 13 types d'effets indésirables sont concernés. Sur l'ensemble des patients :

- ✓ plus de 20% rapportent des essoufflements d'intensité faible
- ✓ plus de 16% des myalgies/arthralgies d'intensité faible
- ✓ environ 16% une fatigue de faible intensité
- ✓ 16% des diarrhées de faible intensité
- ✓ 16% des troubles cutanés de faible intensité
- ✓ plus de 12% des patients rapportent une constipation de faible intensité et également 12% décrivent une faible perte de cheveux
- ✓ plus de 8% des patients sont touchés par une dyslipidémies de faible intensité, 8% également ressentent une faible HTA et 8% sont touchés par des lésions buccales de faible intensité
- ✓ plus de 4% des patients développent des œdèmes de faible intensité et également 4% des patients ont décrit des lésions des ongles de faible intensité

L'ensemble des 15 effets indésirables proposés dans le questionnaire patient ont au moins été rapportés une fois. La majorité des effets indésirables sont rapportés avec une intensité faible. Certains type d'effets indésirables sont présents dans les 3 catégories d'intensité comme les douleurs articulaires/musculaires, la fatigue, la perte de cheveux, les troubles intestinaux et digestifs ainsi que les troubles cutanés. Finalement, les myalgies/arthralgies, la fatigue, les troubles digestifs à type de diarrhées sont le plus fréquemment décrits, notamment à une intensité élevée. Par ailleurs, même si certains effets indésirables sont moins fréquemment évoqués comme les troubles cutanés, la perte de cheveux et les dyslipidémies, ils sont retrouvés dans les effets indésirables ressentis à une haute intensité.

### 3. Communication avec les professionnels de santé

Cette partie permet de montrer vers quel professionnel de santé le patient s'oriente préférentiellement, pour évoquer les effets indésirables de ses traitements et leurs prises en charge : oncologue, médecin généraliste et/ou pharmacien.



**Figure 17** : Déclaration des effets indésirables du patient auprès du professionnel de santé et prise en charge réussie

Les patients déclarent, en général, plus leurs effets indésirables à leur oncologue (75%) plutôt qu'à leur généraliste (35%) ou qu'à leur pharmacien (20%). Par ailleurs, même si l'échantillon est faible, les pharmaciens parviennent à accompagner et prendre en charge les effets indésirables de leurs patients dans trois cas sur quatre. De plus, les oncologues réussissent à prendre en charge les effets indésirables dans trois cas sur cinq (60%), les médecins généralistes ont, eux, un taux plus faible de réussite dans la gestion des effets indésirables (43%).

*Sur l'ensemble du questionnaire, aucun patient n'a été hospitalisé pour prendre en charge des effets indésirables imputés à leurs traitements anticancéreux..*

## **F. Compléments alimentaires et remarques des patients**

### **1. Compléments alimentaires**

Quelques patients ont indiqué prendre des compléments alimentaires pour apporter un certain confort dans la gestion de certains désordres causés ou non par leurs traitements anticancéreux. Voici les six cas :

#### **1) Patiente 5 sous tamoxifène**

La patiente prend du Serelys en comprimés (médicament homéopathique pour la prise en charge des signes climatiques de la ménopause). Ce complément de confort est indiqué chez les patientes en périménopause ou en ménopause dans le but de diminuer les symptômes liés à ce changement hormonal et par le fait diminuer les bouffées de chaleur et la fatigue. Ce complément est pris par une patiente traitée par tamoxifène, déclarant comme effet indésirable de la fatigue, des troubles cutanés avec dessèchements ainsi que des douleurs musculaires/articulaires. C'est pour cela que la patiente s'est tournée vers ce produit. L'homéopathie peut être une alternative afin de traiter certains maux et troubles liés aux anticancéreux.

2) Patiente 3 sous tamoxifène

Une autre patiente prend de la vitamine D naturelle afin de prévenir les carences et réduire une éventuelle ostéoporose en fixant davantage le calcium et les phosphates sur ses os. La vitamine D ne présente aucun danger avec le traitement hormonal, et peut également être prescrite par les médecins.

3) Patient 15 sous ixazomib

Le patient traité par ixazomib utilise régulièrement de la gelée royale afin d'augmenter ses défenses immunitaires dont les taux sont diminués en raison de son traitement anticancéreux.

4) Patiente 13 sous anastrozole

Une patiente traitée par anastrozole, utilise des huiles essentielles de citron, gingembre et menthe poivrée afin de lutter contre les nausées/vomissements. Il est intéressant de noter qu'elle déclare avoir des nausées/vomissements d'intensité moyenne. Elle prend également des gélules d'huiles essentielles prêtes à l'emploi pour traiter des troubles de la sphère ORL lors de pathologies hivernales.

5) Patiente 6 sous tamoxifène puis létrozole

Cette patiente traitée par tamoxifène puis létrozole (deux ans et demi à chaque fois), déclare souffrir d'importants problèmes musculaires et articulaires. Pour endiguer ses problèmes, elle utilise du curcuma, du cassis, de l'ortie et de l'harpagophytum contenu dans des gélules prêtes à l'emploi.

6) Patiente 12 sous exémestane

Une patiente traitée par exémestane, explique prendre du maté pour lui donner de l'énergie, et des huiles essentielles à base de thym à thymol. Ces huiles essentielles sont reconnues pour leurs propriétés antiseptiques à visée respiratoire, utilisées notamment dans les pathologies hivernales en application locales. Aucune interaction médicamenteuse évidente n'apparaît mais il convient de lui rappeler que l'utilisation d'huiles essentielles, et notamment par voie systémique, n'est pas recommandée avec un traitement anticancéreux.

Les trois dernières patientes utilisent l'aromathérapie et la phytothérapie comme solutions afin de gérer leurs effets indésirables. Il est utile de rappeler à ces patientes, que les recours à ces médecines alternatives doivent faire l'aval d'un professionnel de santé avant de l'utiliser car les interactions sont possibles, et le recul n'est pas encore assez important afin de valider toutes les utilisations possibles. Professionnels comme patients doivent rester attentifs sur l'utilisation de médecine alternatives lors de traitements chroniques et notamment lors de protocoles anticancéreux.

## 2. Remarques des patients

Plusieurs remarques ont été évoquées à travers cette enquête, soit en le notifiant directement au comptoir soit par le biais du questionnaire. Voici, les commentaires :

### 1) Patiente 4 sous tamoxifène

« Personne ne m'écoutait, je me sentais délaissée lorsque je comparais la prise en charge de mon enfant lui aussi atteint d'un cancer dans la même période que moi et ma prise en charge. Il a fallu qu'une gynécologue alerte les autres médecins pour qu'on s'occupe de mes effets indésirables. Les médecins de ville comme mon oncologue me disait que c'était attendu mais ne savait pas quoi faire. »

### 2) Patiente 6 sous tamoxifène puis létrozole

« Expliquer les effets indésirables attendus. »

### 3) Patiente 5 sous tamoxifène

« Questionner le patient sur les effets indésirables et les solutions disponibles. »

### 4) Patiente 6 sous létrozole

« Aucune remarque à effectuer, bonne prise en charge du pharmacien. »

### 5) Patiente 18 sous crizotinib

« Aucune communication des pharmaciens concernant le traitement. »

### 6) Patiente 3 sous tamoxifène

« Non, rien à signaler. Très bons conseils du pharmacien. »

7) Patient 16 sous hydroxycarbamide

« Je suis conscient que mon traitement entraîne une diminution de mes paramètres hématologiques, c'est le but de mon traitement. »

Sur les six commentaires destinés au pharmacien, seulement deux sont positifs alors que quatre sont péjoratifs car les patients attendent beaucoup plus de ce professionnel de santé dans la communication et dans les conseils à prodiguer lors de la dispensation des traitements.

## IV. Discussion

### A. Effets indésirables recensés versus ceux décrits dans la littérature

Médicaments	EI déclarés par les patients du questionnaire			Principaux EI de la littérature
<b>Cancer du sein</b>				
<b>Anti-aromatases</b>	Prise de poids	Sécheresse muqueuse + cutanée	Myalgies/ Arthralgies	<b>Sécheresses vaginales, douleurs articulaires, fatigue, diminution/augmentation de l'appétit, prise de poids/perte de poids, constipation, infections urinaires, troubles cutanés, HTA, bouffées de chaleur, somnolence, diminution de la DMO (62)</b>
	Augmentation de l'appétit			
<b>Anti-estrogène</b>	Bouffées de chaleurs	Constipation Infections	Fatigue/Anémie/ Essoufflement	<b>Anomalies de l'endomètre, pertes vaginales, arthralgies, perte de cheveux, bouffées de chaleurs, prise de poids, (62)</b>
	Somnolence			
	Crampe		HTA	
	Perte de sang vaginale		Perte de cheveux/ changement de texture capillaire	

Médicaments	EI déclarés par les patients du questionnaire			Principaux EI de la littérature
<b>Fulvestrant</b>	Œdème	Troubles lipidiques		<b>Asthénie, anémie, myalgies/arthralgies,</b> nausées/vomissements, rash, infections urinaire, anorexie, leucopénie/thrombopénie (63)
<b>Palbociclib</b>	Lésion buccale Diarrhée			<b>Nausées, diarrhées, lésions cutanées/buccales (aphtes)/ /des phanères (rash, perte et/ou changement de texture du cheveu), fatigue générale,</b> troubles de la NFS, infections (64)
<b>Autres Molécules</b>				
<b>Cabozantinib</b>	Diarrhée Remontée acide			<b>Troubles digestifs, RGO,</b> fatigue, troubles cutané, HTA, hypothyroïdie, dyspnée, céphalée (65)
<b>Capécitabine</b>	Troubles cutanés Troubles digestifs			<b>Syndrome mains-pieds, diarrhée,</b> <b>nausées/vomissements</b> infections, céphalée, asthénie (66)
<b>Cyclophosphamide</b>	Perte de cheveux Douleurs générales			<b>Alopécie, myalgies/arthralgies, anémie,</b> affection de la peau, infections, troubles cardiaques (67)
<b>Crizotinib</b>	Baisse de l'appétit (+++) Nausée/Vomissement/Constipation alternée avec des diarrhées			Grande fatigue générale <b>Fatigue, troubles digestifs,</b> <b>diminution de l'appétit important,</b> pneumopathie interstitielle,

Médicaments	EI déclarés par les patients du questionnaire			Principaux EI de la littérature	
					troubles : de la NFS, de la vision, cutanés, hépatiques (68)
Dégarélix		Fortes douleurs musculaires et articulaires		Grande fatigue générale	<b>Myalgies/ arthralgies</b> , bouffées de chaleur, troubles de l'érection, baisse de la libido
Hydroxycarbamide	Troubles cutanés		Diminution des paramètres de la NFS		<b>Diminution de la NFS, éruptions cutanées, myalgie/arthralgie, anémie, surdité, diarrhées</b> nausées/vomissements, plaies buccales (47)
Ixazomib	Diarrhées		Myalgies/ arthralgies Essoufflement		<b>Essoufflement, fatigue, perturbation de la NFS, myalgies/ arthralgies, diarrhées, constipation, vomissements</b> (48)
Ruxolitinib	Dyslipidémies				<b>Troubles du métabolisme</b> , infections, affections hématologiques

**Tableau 19** : Comparaison entre les effets indésirables décrits par les patients lors de l'enquête et ceux décrits dans la littérature (60 , 61)

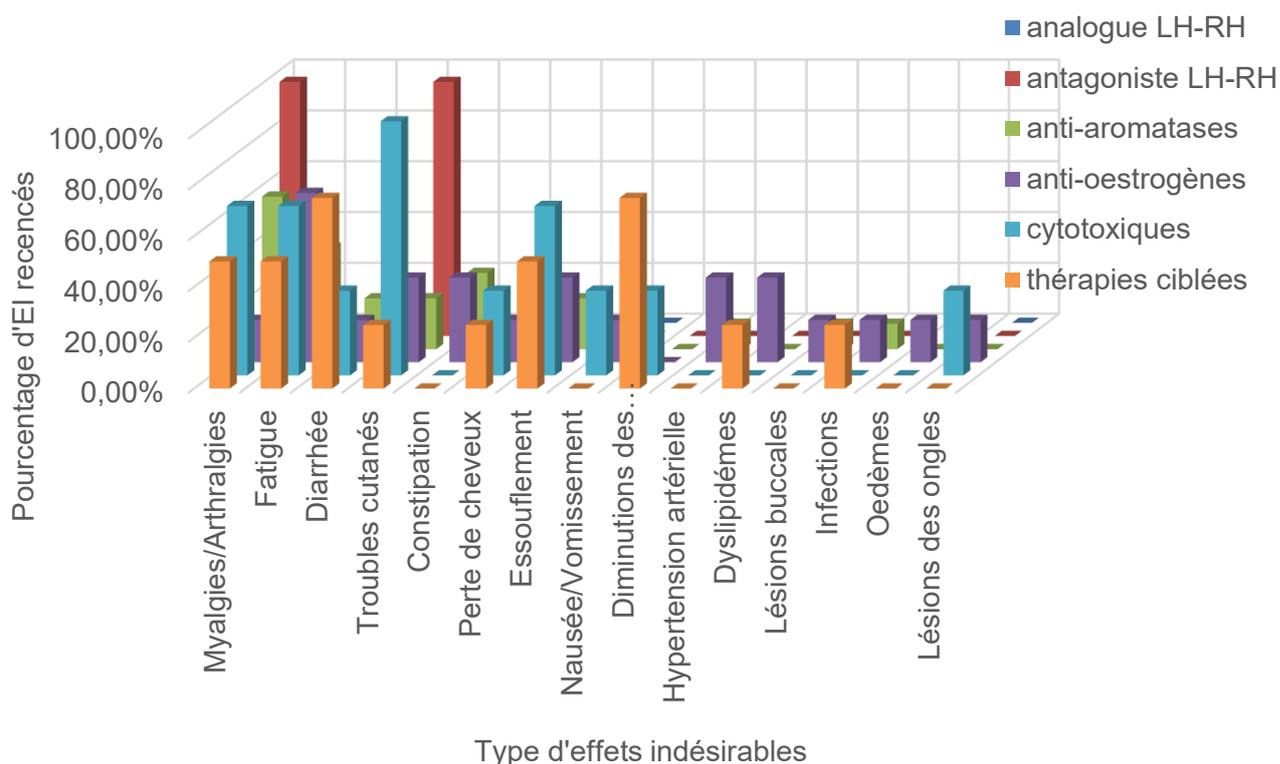
**En gras** : effets indésirables communs entre ceux décrits par les patients au cours de l'enquête et ceux décrits dans la littérature.

*En italique* : effet indésirable non décrit dans la littérature mais déclaré par le patient. Seule une patiente (traitée par fulvestrant) se trouve dans cette catégorie.

A travers ces tableaux, les effets indésirables analysés au cours de l'enquête concordent avec ceux décrits dans la littérature. Par conséquent, ces effets indésirables prévisibles sont à notifier au patient lors de la délivrance de l'anticancéreux afin qu'il soit alerté lors de la présence de symptômes pour les prendre en charge de manière efficace.

## 1. Classes thérapeutiques anticancéreuses et EI

Dans le graphique suivant, les effets indésirables sont attribués en fonction des différentes classes thérapeutiques anticancéreuses représentées dans le questionnaire : analogue LH-RH, antagoniste LH-RH, anti-aromatases, anti-oestrogènes, cytotoxiques et thérapies ciblées. L'analyse de cette sous partie a été réalisée via la base de donnée du Vidal afin de comparer les fréquences des effets indésirables des patients de l'enquête et ceux de la littérature. (61)



**Figure 18** : Effets indésirables et classes thérapeutiques anticancéreuses

A l'aide du graphique, plusieurs remarques sont à effectuer :

- sur les 10 patientes présentant des effets indésirables sous **anti-aromatases**

- plus de une patiente sur 2 déclarent des myalgies/arthralgies
- 40% de la fatigue
- presque un tiers (30%) une perte de cheveux et une constipation

*Ces quatre effets indésirables sont décrits comme « fréquent »\* selon les RCP<sup>1</sup> (résumé des caractéristiques du produit) pour l'alopecie et la constipation, voir « très fréquent »\* pour les myalgies/arthralgies et l'asthénie dans la littérature.*

- sur les 6 patientes déclarant des effets indésirables traitées par un **anti-œstrogène**
  - plus de 65% ressentent une asthénie
  - un tiers présentent des troubles cutanés, un essoufflement, des dyslipidémies

*La constipation et l'hypertriglycéridémie sont décrites comme fréquentes\* alors que la fatigue et les éruptions cutanées recensées comme très fréquentes\*.*

- sur les trois patients décrivant des effets indésirables sous **cytotoxiques** :
  - 100% observent de troubles cutanés
  - 2/3 ressentent des douleurs musculaires/articulaires, de la fatigue et un essoufflement
  - 1/3 des diarrhées, des nausées/vomissements, une diminution des paramètres biologiques, des lésions des ongles

*Les diarrhées, les nausées/vomissements et l'asthénie sont présentes très fréquemment\* dans les études d'effets indésirables. De plus, les troubles cutanés, les myalgies/arthralgies, la neutropénie, l'anémie, la dyspnée et la toxicité unguéale sont présentées comme fréquents\*.*

- sur les quatre patients dérivant des effets indésirables sous **thérapie ciblées** :
  - 3/4 présentent une diarrhée et une perturbations de leurs NFS
  - 50% décrivent des myalgies/arthralgies, de la fatigue, un essoufflement
  - 1/4 des troubles cutanés , une perte de cheveux, des dyslipidémies et des infections

---

\* les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante : « très fréquent » si  $\geq 1/10$  et fréquent si  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

*La toxicité cutanée, la diarrhée, la fatigue ou encore une diminution des paramètres biologiques sont très décrits comme effet indésirables très fréquents\* . Les douleurs musculaires et articulaires, les infections et une perte de cheveux sont souvent présentes avec une intensité plus au moins élevée.*

Finalement, la grande majorité des effets indésirables (troubles digestifs, fatigue, arthralgies/myalgies) sont présents sur l'ensemble des thérapies anticancéreuses mais en fonction des classes thérapeutiques certains effets indésirables sont plus représentés tant au niveau de la littérature que lors du retour des patients de l'enquête :

- myalgie/arthralgies pour les anti-aromatases
- l'asthénie pour les anti-estrogènes
- les troubles cutanés pour les cytotoxiques
- une perturbation de la NFS pour les thérapies ciblées

## **B. Conseils sur le bon usage du traitement anticancéreux**

Les anticancéreux font partie d'une classe thérapeutique à part entière. Ils bénéficient encore plus de précautions d'utilisations, de par leurs toxicités, leurs moments de prises spécifiques et leurs cycles d'administrations propres à chacun d'entre eux.  
(27,61)

---

\* les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante : « très fréquent » si  $\geq 1/10$  et fréquent si  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

## 1. Médicaments anticancéreux administrés par voie orale

Molécules	Ouvrir les gélules/ écraser les comprimés	Moment de prise	Posologie	Cycle d'administration	En cas d'oubli de prise	En cas de vomissement
Anastrozole	OUI	Pendant ou en dehors d'un repas  A heure fixe	Une prise par jour	En continu	Prendre le comprimé dès que possible	Attendre la prise suivante
Cabozantinib	NON	En dehors des repas = 1h avant ou 2h après	Une fois par jour	Continu	Prise si oubli < 12h	
Capécitabine **	NON	30 min après le repas	Deux fois par jour	Cycle variable	Attendre la prise suivante	
Crizotinib **	NON	Pendant ou en dehors du repas  Heure fixe	Deux fois par jour	En continu (28j)	Prise si oubli < 6h	Attendre la prise suivante
Cyclophosphamide	NON	Le matin à jeun  A heure fixe	Une fois par jour	Cycle de 14 ou 28 jours	Attendre la prise suivante	
Exémestane	NON	Après un repas  A heure fixe	Une prise par jour	En continu	Prendre la dose si retard < 12h	Attendre la prise suivante
Hydroxycarbamide	Possibilité d'ouvrir la gélule. Le contenu peut être dispersé dans un verre d'eau et ingéré immédiatement	En dehors ou au cours de repas	Une, deux voire trois prises par jour	Variable	Attendre la prise suivante	

\*\* médicaments ne pouvant pas être déconditionnés de leurs emballages pour les mettre dans un pilulier

1. Médicaments anticancéreux administrés par voie orale						
Molécules	Ouvrir les gélules/ écraser les comprimés	Moment de prise	Posologie	Cycle d'administration	En cas d'oubli de prise	En cas de vomissement
	ent (il est normal que certains excipients non solubles persistent en surface)					
Ixazomib **	NON	En dehors du repas = 1h avant ou 2h après A heure fixe	Une fois par jour	J1, J8 et J15, tous les 28 jours	Prise si oubli ≤ 4 jours	Attendre la prise suivante
Létrozole	NON	Pendant ou en dehors d'un repas A heure fixe	Une prise par jour	En continu	Prendre le comprimé dès que possible	Ne pas reprendre de comprimé
Palbociclib **	NON	Pendant le repas A heure fixe	Une prise par jour	Prise de J1 à J21 puis reprise à J29 Pause J22 - J28	Attendre la prise suivante	
Ruxolitinib **	NON	Pendant ou en dehors des repas A heure fixe	Deux fois par jour	En continu	Attendre la prise suivante	
Tamoxifène	OUI	Pendant ou en dehors des repas A heure fixe	Une ou deux fois par jour	En continu	Attendre la prise suivante	

**Tableau 20** : Référentiel d'utilisation des médicaments anticancéreux administrés par voie orale

\*\* médicaments ne pouvant pas être déconditionnés de leurs emballages pour les mettre dans un pilulier

Concernant ces traitements par voie orale, il est intéressant dans un premier temps, de noter si le patient peut mettre ces médicaments dans un pilulier car tous les traitements ne peuvent être déconditionnés de leurs emballages du fait de leur toxicité. Par ailleurs, certaines personnes présentant des troubles de déglutition préfèrent broyer les comprimés ou ouvrir les gélules pour les mettre par exemple dans une compote, mais il n'est pas possible de faire cela avec tous les traitements et le pharmacien doit rester attentif au mode d'administration du patient.

Deux autres points importants, doivent également être abordés avec le patient : le moment de prise du comprimé notamment lorsque la concentration dans l'organisme de ce dernier est différente en fonction du repas comme avec cabozantinib, capécitabine, cyclophosphamide, exémostane, ixazomib et palbociclib. Il faut également être très attentif au niveau des médicaments qui ne se prennent pas tous les jours mais seulement en cycle bien précis. Exemple, lors de l'entretien avec le patient 20 sous capécitabine (ordonnance en annexe 2), il a fallu accorder plus de temps à ce dernier afin de bien noter les moments de prise d'une part ainsi que les jours où il devait prendre ses comprimés d'autant qu'au vu de la dose il devait prendre deux comprimés dosés différemment afin d'avoir le bon dosage à chaque administration. Les patients traités par ixazomib et palbociclib doivent également être rigoureux sur le schéma de prise du fait de cycle bien précis à respecter comme décrit dans le tableau 20.

Enfin, il est important que le patient connaisse la démarche à suivre si jamais il oublie son traitement ou s'il vomit le comprimé ou la gélule.

<b>2. Médicaments anticancéreux administrés par voie injectable</b>				
Molécules	Posologie d'entretien	Modalités de conservations	Mode d'injections	
			Localisations	Précautions
Dégarélix	80 mg une fois par mois	Pas de condition de conservation particulière	Injection uniquement en sous-cutanée	Modification périodique du site d'injection

2. Médicaments anticancéreux administrés par voie injectable				
Molécules	Posologie d'entretien	Modalités de conservations	Mode d'injections	
			Localisations	Précautions
			dans la région abdominale	Injections dans une partie du corps non exposée à la pression, à distance de la taille, de la ceinture et des côtes
Fulvestrant	500 mg une fois par mois	A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C) Conservations > 25°C maximum de 28 jours sur l'ensemble de la durée de conservation du produit soit 2 ans Conserver la seringue préremplie dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière	Deux injections consécutives de 5 ml en intramusculaire	Injection intramusculaire lente (1-2 minutes/injection) dans le muscle fessier, une dans chaque fesse  Attention à la zone de passage du nerf sciatique
Goséréline	3,6 mg ou 10,8 mg tous les mois	Pas de condition de conservation particulière	Implant en sous-cutané dans la paroi abdominale antérieure	Proximité de l'artère épigastrique inférieure sous-jacente et de ses branches

**Tableau 21** : Référentiel d'utilisation des médicaments anticancéreux administrés par voie injectable  
(63,69,70)

Il est primordial de rappeler aux patientes 1 et 2 sous fulvestrant que ce médicament se conserve au réfrigérateur, c'est pourquoi l'officine délivre le traitement aux patientes dans une poche isotherme pour le transport jusqu'au domicile.

### **C. Prévenir et gérer les effets indésirables**

Les anticancéreux ne sont pas dénués d'effets indésirables pour le patient. Certains sont spécifiques d'une molécule mais il y a aussi un certains nombres d'effets indésirables communs à l'ensemble des traitements. Il est important de pouvoir accompagner le patient afin de prévenir et gérer ses effets indésirables permettant de le rassurer et d'assurer son observance. Chaque patient a un profil de tolérance qui lui est propre, il convient de distinguer les situations à risques, qui nécessitent une consultation médicale, des situations pouvant être prises en charge par le pharmacien et le patient lui-même au domicile.

Ce paragraphe présente les mesures de préventions ainsi que les conseils associés en rapport avec l'ensemble des effets indésirables décrits par les patients au cours de l'enquête.

#### **1. Troubles gastro-intestinaux**

De nombreux anticancéreux engendrent une toxicité au niveau digestif : perte d'appétit, nausées/vomissements, diarrhées, constipation, mucites/stomatites.

##### **a) Nausées / Vomissements**

Plus de 45% des patients déclarent ce type d'effet indésirable avec cinq molécules anticancéreuses impliquées : anastrozole, capécitabine, crizotinib, fulvestrant et létrozole.

<b>Eviter</b>	<b>Favoriser</b>
✓ Les aliments gras, très sucrés ou épicés dégageant de fortes odeurs (fritures, grillades...)	✓ Les petits repas légers froids ou à température ambiante pendant toute la journée

Eviter	Favoriser
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La fumée de tabac, les parfums, l'eau de toilette</li> <li>✓ De s'allonger dans l'heure suivant le repas</li> <li>✓ Les repas copieux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Boire par petites gorgées toute la journée, surtout en dehors des repas</li> <li>✓ Manger dans une autre pièce que la cuisine</li> </ul>

**Tableau 22** : Mesures hygiéno-diététiques pour éviter les nausées / vomissements

En cas de vomissements, il faut stopper toute alimentation et boisson jusqu'à la fin des vomissements puis il faut essayer d'ingérer de petites quantités d'eau, de bouillon ou autre liquide puis passer sur des aliments mous tels que des yaourts, des compotes, des céréales cuites/égouttées pour enfin reprendre progressivement une alimentation solide. Un antinauséux peut être prescrit par un médecin si les vomissements sont trop nombreux mais il faut vérifier qu'il n'y ait pas d'interactions médicamenteuses avec les traitements déjà en place chez le patient. L'entourage du patient doit s'alerter s'il remarque une faiblesse généralisée, une perte de poids supérieure à 10% du poids totale, une déshydratation importante, des douleurs rénales, une hypotension. Ces signes doivent alerter et amener à une consultation médicale très rapidement. (71)

#### b) Diarrhées

Les diarrhées sont décrites par près de 30% de l'ensemble des patients de l'échantillon. Anastrozole, cabozantinib, crizotinib, fulvestrant, ixazomib, létrozole et palbociclib sont les molécules responsables de cet effet indésirable au cours du questionnaire.

Eviter	Favoriser
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Les produits riches en fibres : légumes, fruits...</li> <li>✓ Les matières grasses, fritures et oléagineux : noix, noisettes, amandes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Les féculents : riz blanc et eau de riz très efficace, banane, compote de pomme, pain, pomme de terre cuites à l'eau, carottes cuites</li> </ul>

Eviter	Favoriser
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Produits laitiers, jus de fruits</li> <li>✓ Epices, alcool, boissons glacées</li> <li>✓ Café, thé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ L'hydratation : eau, tisanes, bouillons de légumes</li> </ul>

**Tableau 23** : Règles hygiéno-diététiques pour diminuer la diarrhée

Une fois l'épisode aigu passé, le patient peut réintroduire progressivement des féculents, des légumes bouillis, de la viande maigre (poulet, dinde, faux-filet) puis le poisson peu gras et enfin des fruits épluchés en compote ou en salade. Dans tous les cas, il faut privilégier le mode de cuisson sans matière grasse tel qu'à la vapeur ou en papillote. Si le patient a plus de quatre selles liquides par jour et plus d'une selle liquide nocturne, il est indispensable de consulter rapidement car le risque majeur est une déshydratation. (71)

c) Constipation

Un patient sur quatre déclare avoir une constipation engendrée par son traitement. Anastrozole, crizotinib, exémostane, fulvestrant, létrozole et palbociclib sont les six molécules à l'origine de la constipation décrite.

Eviter	Favoriser
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Les féculents : riz, pâtes, pommes de terre</li> <li>✓ Déshydratation</li> <li>✓ Sédentarité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Boire au moins 1,5 litre d'eau/jour, si possible enrichies en magnésium</li> <li>✓ Les fibres : fruits et légumes (pruneaux, céréales, pain complet, graines)</li> <li>✓ Une activité physique régulière</li> </ul>

**Tableau 24** : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la constipation (71)

#### d) Mucite / Stomatite

Deux patientes, une traitée par fulvestrant et palbociclib (patiente 2) et l'autre patiente par du palbociclib et de l'exémestane (patiente 10), se sont plaintes de lésions au niveau buccal mais une seule a eu des conseils afin de gérer ses effets indésirables. Ce syndrome se manifeste par des lésions d'aspect semblable à des aphtes dans la bouche et dans le tractus digestif. C'est une destruction plus ou moins importante des épithéliums de recouvrement des cavités et des viscères de l'organisme notamment au niveau buccale (stomatite) mais qui peuvent s'étendre dans les muqueuses gastriques, intestinales et colorectales, voir génitales. Ces lésions sont responsables de douleurs plus ou moins sévères pouvant engendrer un refus de s'alimenter. Il est possible de conseiller des bains de bouche comme les bains de bouche bicarbonatés ou des antiseptiques sans alcool. En cas de nécessité, le médecin peut prescrire des antifongiques en bains de bouche, voir des anesthésiques locaux. (72)

Eviter	Favoriser
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Aliments trop chaud, sucrés, salés, épicés, acides (agrumes, crudités, vinaigre), irritants pour les muqueuses (biscottes, pain)</li><li>✓ Aliments favorisant les aphtes (noix, gruyère, ananas)</li><li>✓ Alcool et tabac</li><li>✓ Brosse à dents électriques, cure-dents</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Alimentation liquide et froide</li><li>✓ Humidification régulière de la bouche</li><li>✓ Lubrifiant gras pour les lèvres</li><li>✓ Utilisation d'une brosse à dent ultra souple post-chirurgicale, dentifrice doux (sans menthol), bain de bouche sans alcool</li></ul>

**Tableau 25** : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la mucite / stomatite

## 2. Troubles hématologiques

Un patient traité par ixazomib (patient 15) et un autre par hydroxycarbamide (patient 16) déclarent avoir des diminutions de leurs paramètres hématologiques (globules, blanc, plaquettes, globules rouges).

### a) Neutropénie

Il est indispensable de prodiguer ces divers conseils aux patients prenant un traitement ayant des propriétés myélosuppressives. Devant tout signe d'infections telles que des frissons, de la fièvre, des sueurs, des maux de gorge, une toux, un rash cutané, des diarrhées, une brûlure urinaire, il faut contacter le médecin afin de mettre en place une antibiothérapie. Le patient doit posséder un thermomètre fiable afin de se prendre régulièrement la température pour détecter le plus rapidement un épisode fébrile. De plus, il faut bien expliquer au patient qu'il lui est interdit de prendre un antipyrétique comme du paracétamol, qui masquerait ces signes d'infections en abaissant la fièvre alors que le risque infectieux est présent. Le patient à risque doit se faire suivre régulièrement d'un point de vue hématologique afin de surveiller, notamment ses taux de neutrophiles permettant de continuer l'administration du médicament. (73)

Eviter	Favoriser
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Le contact avec des personnes malades → porter un masque</li><li>✓ Aliments non pasteurisés</li><li>✓ Les crustacés, les fromages à base de lait cru, fruits crus non épluchés</li><li>✓ Viande non cuite, poissons crus/fumés</li><li>✓ Fruit qui ne s'épluche pas</li><li>✓ Légume cru</li><li>✓ Pâtisserie fraîche</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Consommation de viande bien cuite</li><li>✓ Se laver les mains régulièrement</li><li>✓ Bonne hygiène buccale</li><li>✓ Désinfection de plaies et sites d'injections</li></ul>

**Tableau 26** : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la neutropénie

### b) Thrombopénie

Il est utile pour le patient d'avoir des mèches hémostatiques afin de stopper le saignement au plus vite. En cas de signes d'hémorragies plus graves (hémorragies

viscérales, méningées) ou un taux de plaquettes inférieur à 25000/m<sup>3</sup>, le patient doit contacter le médecin. (73)

Prévention	Contrôle
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Utilisation d'une brosse à dents souple</li> <li>✓ Utilisation d'un thermomètre axillaire ou auriculaire</li> <li>✓ Porter des gants pour jardiner ou bricoler</li> <li>✓ Pas de sport violent</li> <li>✓ Utiliser un rasoir électrique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Surveiller les signes d'hémorragie spontanée mineure : épistaxis, gingivorragies, hématomes, purpura pétéchial, hématurie, selles noires/sanglantes</li> <li>✓ Pratiquer des bilans d'hémostase et NFS</li> </ul>

**Tableau 27** : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la thrombopénie

c) Anémie

Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 80 g/L, le patient doit contacter son médecin.

Traitement	Conseils
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ En cas d'anémie modérée : supplémentation en fer et folates (Vitamine B9)</li> <li>✓ En cas d'anémie plus importante (Hémoglobine = 90-110 g/L) : injection en sous-cutanée d'Agent Stimulant de l'Erythropoïèse = Epoétine-alpha, Epoétine beta, Darbopoétine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Surveiller les signes cliniques : fatigue, essoufflement à l'effort, pâleur cutanéomuqueuse, humeur dépressive, troubles du sommeil, essoufflement de repos, décompensation cardiaque</li> <li>✓ Adapter son activité</li> <li>✓ Demande d'aide pour la vie quotidienne</li> </ul>

**Tableau 28** : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre l'anémie (73)

### 3. Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères

#### a) Troubles cutanés

Un patient sur quatre déclare des désordres cutanés suite à son traitement. Ces effets indésirables peuvent être plus ou moins sévères en fonction de la zone atteinte, de l'étendue des complications et des moyens thérapeutiques disponibles pour y remédier. Capécitabine, dégarélix, exémestane, hydroxycarbamide, létrozole et tamoxifène font partis des traitements impliqués dans cet effet indésirable au cours de l'enquête.

#### (1) Eruptions cutanées

Dans un premier temps, il faut rassurer le patient car ce sont des signes reflétant l'efficacité du traitement donc le patient ne doit surtout pas diminuer les doses ou arrêter le traitement, d'autant plus que cet effet indésirable diminue avec le temps. Il est important d'apporter des solutions au patient car cela concerne 70% des patients traités par anticancéreux. Si malgré ces divers conseils, cela ne s'améliore pas, le patient doit consulter un dermatologue qui pourra alors prescrire un antihistaminique en per os pour diminuer les démangeaisons, des antibiotiques locaux (érythromycine) ou généraux (doxycycline) utilisés pour leurs propriétés antiinflammatoire, voir des dermocorticoïdes de palier I comme le désoside. (71,74)

Prévention	Traitement
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Utiliser un nettoyant sans savon</li><li>✓ Utiliser du maquillage médical</li><li>✓ Limiter l'exposition au soleil, utiliser une protection solaire de très haute protection minérale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Crème émolliente haute tolérance</li></ul>

**Tableau 29** : Règles hygiéno-diététiques pour éviter l'éruption cutanée

## (2) Xérose cutanée

Cette xérose cutanée se caractérise par une sécheresse cutanée associée à un prurit constant, avec apparition de fissures et de crevasses. En cas d'hyperkératose induite par certaines molécules, le patient doit utiliser des crèmes à base d'urée 10%.

Prévention	Traitement
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Utilisation d'agents lavant à pH 5,5 type Syndet ou d'huiles lavantes et de crèmes émoullientes pour favoriser l'hydratation et la protection de la peau</li><li>✓ Proscrire l'utilisation de produits à base d'alcool</li><li>✓ Eviter l'exposition solaire</li><li>✓ Eviter les pièces surchauffées en hiver et les douches trop chaudes</li><li>✓ Eviter les pièces climatisées</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Crème cicatrisante en phase aigüe</li><li>✓ Crème hydratante</li></ul>

**Tableau 30** : Règles hygiéno-diététiques pour éviter contre la xérose cutanée

Cette xérose cutanée se caractérise par une sécheresse cutanée associée à un prurit constant, avec apparition de fissures et de crevasses cutanées. En cas d'hyperkératose induite par certaines molécules, le patient doit utiliser des crèmes à base d'urée 10%. (74)

### b) Le syndrome main-pied

Le patient traité par capécitabine (patient 20) présente ce type de syndrome. Une prescription afin de traiter cette hyperkératose a été faite par son oncologue avec une préparation magistrale à réaliser contenant comme principe actif de l'urée.

Le syndrome mains-pied correspond à une érythrodysesthésie palmoplantaire avec rougeur, œdème, douleurs, desquamations au niveau de la plante des mains et des pieds. Il survient en bilatéral et est dose-dépendant. Il est gradué en fonction de la

douleur et du périmètre de marche du patient. Pour les formes inflammatoires, le médecin peut prescrire des dermocorticoïdes de classe I. (71,75)

Prévention	Traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Eviter les bains/douches chaudes et l'exposition au soleil</li> <li>✓ Limiter les activités physiques comportant un risque de frottement et de traumatismes pour les mains et les pieds</li> <li>✓ Tremper les mains et les pieds dans l'eau froide ou appliquer de la glace plusieurs fois par jour</li> <li>✓ Toujours bien sécher les pieds et les mains sans frotter, et laisser découvert le plus possible</li> <li>✓ Porter des vêtements et des chaussures amples avec des semelles coussinées</li> <li>✓ Utiliser du maquillage médical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Appliquer souvent et généreusement des crèmes émoullientes sur les zones atteintes</li> <li>✓ Pour les formes hyperkératosiques, soins de pédicure et emploi d'émoullients kératolytiques à base d'urée ou d'acide salicylique</li> <li>✓ Gel nettoyant à 5% d'urée</li> <li>✓ Soins émoullient corps 10% d'urée</li> <li>✓ Crème réparatrices pied 10% d'urée</li> </ul> <p>(la marque Eucerin fait notamment tous ces types de produits)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Semelles</li> </ul>

**Tableau 31** : Mesures pour lutter contre le syndrome main-pied

c) Toxicité unguéale

Une patiente, traitée par du fulvestrant et du palbociclib (patiente 2) présente des lésions au niveau de l'ongle.

Prévention	Traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hydrater quotidiennement les mains et les pieds avec possible ajout de vernis avec ou sans silicium</li> <li>✓ Se couper les ongles courts</li> <li>✓ Eviter le port de chaussures trop serrées</li> <li>✓ Eviter les durcisseurs et faux ongles</li> <li>✓ Attention aux travaux ménagers et au jardinage</li> <li>✓ Des bracelets et des gants réfrigérés soulagent la douleur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Si une rougeur de l'ongle apparaît, désinfecter en trempant les doigts dans un bain d'antiseptique transcutanée</li> <li>✓ Possible prise de paracétamol en cas de douleurs associées</li> </ul>

**Tableau 32** : Mesures pour lutter contre la toxicité unguéale  
(76)

d) Toxicité des phanères

Six patients de l'enquête indiquent avoir eu des répercussions liées au traitement sur leurs cheveux. Les molécules impliquées sont anastrozole, cyclophosphamide fulvestrant, ixazomib, palbociclib et létrozole.

Le patient ne doit pas utiliser des éléments agressifs pour les cheveux tel qu'un sèche-cheveux, une coloration, des permanentes, des brossages répétés. De plus, il est important de rassurer le patient en expliquant que cette chute de cheveux est réversible à l'arrêt du traitement avec une repousse dans les mois après l'arrêt du traitement mais qu'il est tout de même possible qu'il y ait un changement de couleur et/ou de texture. Cette alopecie est souvent brutale avec les chimiothérapies et progressif avec les thérapies ciblées. (71,77)

Prévention	Traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Anticiper en choisissant une perruque et un foulard pour protéger le cuir chevelu du soleil/froid</li> <li>✓ Utiliser un shampoing doux après la chute des cheveux pour limiter les démangeaisons et les irritations</li> <li>✓ Porter des lunettes de soleil pour protéger les cils du soleil, de la poussière et utiliser des larmes artificielles pour soulager la sécheresse oculaire</li> <li>✓ Couper les cheveux courts avant le traitement anticancéreux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Utiliser des casques réfrigérants qui sont efficaces dans plus de 50% des cas</li> <li>✓ Utiliser du MINOXIDIL 2% en shampoing qui facilite et accélère la repousse</li> </ul>

**Tableau 33** : Mesures pour limiter la toxicité des phanères

✓ MÊME

Dans le but de soulager ces problèmes cutanés, une marque dermato-cosmétique spécialisée dans les toxicités cutanées induites par les traitements anticancéreux est récemment arrivée en pharmacie : « MÊME ». Elle présente un large panel de produits répondant aux troubles cutanés, aux toxicité unguéales et aux atteintes des phanères causés par les anticancéreux. Cette marque propose des produits de soin, d'hygiène et toute une gamme de maquillage, sains et naturels, adaptés aux peaux les plus fragiles. Cette gamme référence des soins du visage et du cuir chevelu, des soin du corps, des soin des mains et des pieds. Par ailleurs, MÊME présente également des vernis au silicium et un dissolvant naturel pour répondre aux besoins des patients. Outre son site internet, MÊME se trouve aussi dans certaines pharmacies dont les points de ventes sont consultables sur le site de la marque. (78)

#### 4. Toxicité cardiovasculaire

##### a) Hypertension artérielle

Trois patientes (1, 3 et 12) prenant une hormonothérapie (tamoxifène, fulvestrant, exémestane) ont décrit une augmentation de leur tension artérielle.

Si le patient présente une tension artérielle élevée avec des signes d'hyperviscosité sanguine tels que bourdonnement d'oreille, maux de tête, palpitations, vertiges, troubles visuels, il doit contacter son médecin qui pourra lui prescrire des antihypertenseurs. (79)

Prévention	Contrôle
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Alimentation réduite en sel et privilégier des aliments moins salés comme les fruits et légumes</li><li>✓ Pratiquer une activité physique régulière</li><li>✓ Réduction du poids</li><li>✓ Proscrire le tabac</li><li>✓ Eviter les aliments et boissons à base de réglisse</li><li>✓ Limiter l'alcool et le café</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Surveillance régulière avec des auto-tensiomètres utilisables au domicile avec un carnet de suivi</li></ul>

**Tableau 34** : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre l'hypertension artérielle

#### 5. Autres

##### a) Œdème

Le patient doit surveiller son poids fréquemment, car si ce dernier augmente rapidement et de façon inattendue il doit contacter son médecin. Une patiente traitée par fulvestrant (patiente 1) décrit des œdèmes mais n'a pas eu de conseils sur cet effet indésirable. (71)

Prévention	Traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Eviter au maximum les positions assises ou debout trop prolongées, le piétinement, les bains chauds, le port de vêtements trop serrés</li> <li>✓ Eviter les boissons gazeuses, les aliments riches en sel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Conseiller le port quotidien d'une contention de classe 2</li> <li>✓ Surélévation des pieds si position assise ou allongée</li> <li>✓ Privilégier les fruits et légumes</li> </ul>

**Tableau 35** : Règles hygiéno-diététiques pour éviter l'apparition d'œdème

b) Troubles métaboliques lipidiques

Une patiente traitée par du fulvestrant seul (patiente 1), une patiente prenant l'association médicamenteuse fulvestrant et palbociclib (patiente 2) ainsi qu'un patient sous ruxolitinib et hydroxycarbamide (patient 23) constatent des troubles de leurs bilans lipidiques mais n'ont pas eu de conseils pour corriger ce déséquilibre.

Prévention	Traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Alimentation réduite en calories en privilégiant les aliments peu gras : fruits, légumes frais et secs, féculents, viande maigre</li> <li>✓ Consommer des aliments pauvres en sucres ajoutés en limitant la consommation des desserts, des sodas et des boissons sucrées</li> <li>✓ Consommation d'aliments riches en acides gras essentiels ou mono/polyinsaturés de la série oméga 3 : huiles végétales et poissons gras (saumon, hareng, sardines)</li> <li>✓ Limiter la consommation d'alcool</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, le patient doit consulter son médecin qui discutera de l'introduction d'un hypolipémiant</li> </ul>

Prévention	Traitement
✓ Pratiquer une activité physique régulière et adaptée	

**Tableau 36** : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre les troubles métaboliques  
(80)

c) Fatigue

Au travers du questionnaire, plus de 40% des patients ressentent une fatigue. Crizotinib, exemestane, fulvestrant, ixazomib, létrozole, palbociclib et tamoxifène sont les traitements responsables de cette fatigue générale rapportée au cours du questionnaire. Il serait donc intéressant de prodiguer ces quelques conseils aux patients ainsi que chercher avec eux quelles pourraient être les causes de cette fatigue via un bilan sanguin, étudier l'environnement du patient, son sommeil etc.

Prévention	Recherches étiologiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Se limiter aux activités indispensables et celles qui procurent un bien-être, si possible déléguer des tâches</li> <li>✓ Pratiquer des activités sportives ne nécessitant pas d'effort intense (marche, yoga, natation, gymnastique douce)</li> <li>✓ Prudence lors de la conduite, d'utilisation de machines ou d'activités requérant la vigilance</li> </ul> <p>(81)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Anémie</li> <li>✓ Hypothyroïdie</li> <li>✓ Hypomagnésémie</li> <li>✓ Hypophosphatémie</li> <li>✓ Déshydratation</li> <li>✓ Anorexie</li> <li>✓ Douleurs</li> <li>✓ Troubles du sommeil</li> <li>✓ Syndrome dépressif</li> <li>✓ Stress émotionnel</li> </ul> <p>(82)</p>

**Tableau 37** : Conseils officinales pour lutter contre la fatigue

d) Bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur sont souvent décrites chez les femmes prenant des traitements hormonaux contre le cancer du sein. Cet effet indésirable est notamment décrit chez la patiente 6 (tamoxifène puis létrozole) et la patiente 9 (létrozole).

Eviter	Traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Les déclencheurs tels que la caféine, le chocolat, les aliments chauds et épicés, l'alcool/le tabac, le stress, l'exposition solaire et les sources de chaleur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Endroits frais, ombragés</li> <li>✓ Bien s'hydrater, rester au frais et porter des vêtements légers, en cotons</li> <li>✓ Les douches froides/serviettes froides</li> <li>✓ Techniques de relaxation et activité physique régulière</li> </ul>

**Tableau 38** : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre les bouffées de chaleur (83)

e) Arthralgies / Myalgies

De nombreux patients ressentent ce type de douleurs, près d'un patient sur deux souffre de myalgies et d'arthralgies dans l'enquête réalisée au comptoir. Plusieurs molécules sont à l'origine de ces douleurs : anastrozole, dégarélix, exémestane, fulvestrant, hydroxycarbamide, ixazomib, létrozole, palbociclib et tamoxifène.

Approches	
Médicamenteuse	Non-médicamenteuse
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Antalgique de palier I ou II</li> <li>✓ Antiinflammatoire per os, ou en patch/gel voir corticothérapie de courte durée</li> <li>✓ Infiltration corticoïdes si douleur localisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Kinésithérapie/Ostéopathie</li> <li>✓ Orthèses</li> <li>✓ Balnéothérapie</li> <li>✓ Activités physiques adaptées</li> </ul>

Approches	
Médicamenteuse	Non-médicamenteuse
✓ Correction d'une carence en vitamine D	

**Tableau 39** : Approches thérapeutiques et non thérapeutiques pour diminuer les arthralgies et myalgies  
(84)

Le pharmacien doit également avoir une vision du patient dans sa globalité, avec une prise en charge psychologique, sociale et évaluer l'impact sur la vie professionnelle.

## **TROISIEME PARTIE**

### **Axes d'amélioration**

## **I. Prise en charge en ville du patient atteint d'un cancer**

La prise en charge en ville de patient sortant de service hospitalier est un sujet complexe. Cette difficulté est néanmoins particulièrement importante à bien appréhender pour les patients atteints de pathologies cancéreuses devant être prises en charge en ville.

### **A. Actions préalables à entreprendre**

#### **1. Coordination professionnelle**

Dans un premier temps, lister les professionnels de santé de proximité sur une annexe permet de coordonner les différents acteurs autour du patient. Puis, informer ces professionnels de santé que la pharmacie est susceptible de leur adresser des patients atteints de cancer et qu'elle dispose du dossier patient (DP) qui peut leur être utile.  
(85)

#### **2. Médecines alternatives**

Les patients ont recours de plus en plus aux médecines alternatives soit pour lutter contre certains effets indésirables de leurs traitements, soit pour soigner des pathologies bénignes : cependant l'utilisation de ce type de produit n'est pas sans danger et peut parfois être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Ainsi, l'association francophone des soins oncologiques de support (AFSOS) a rédigé un guide des « thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support ». Ce guide, en deux volumes, concerne l'utilisation traditionnelle de plantes pour lutter contre différents troubles : fatigue, asthénie, action antioxydante... Pour chaque plante, il est indiqué la composition exacte, la présentation et les formes disponibles, ses principales propriétés, les informations essentielles à connaître avant de les utiliser ainsi que les motifs de recours. L'utilisation de ces thérapies alternatives n'est pas

sans risque, les molécules actives des plantes jouent un rôle au niveau des cytochromes entraînant ainsi une inhibition ou une induction de l'enzyme, qui métabolise de nombreuses molécules anticancéreuses. Ci-dessous, le tableau présente les plantes et les molécules anticancéreuses en fonction de leurs actions d'inhibiteurs, d'inducteurs et de substrats de divers cytochromes (86) :

Inhibiteurs	Inducteurs	Substrats
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aloe vera (CYP3A4, 2D6)</li> <li>• Baie de Goli (CYP2C9)</li> <li>• Chardon Marie (CYP2C9, 2C19, 2D6)</li> <li>• Curcuma (CYP3A4)</li> <li>• Desmodium (CYP2E)</li> <li>• Echinacée (CYP3A, 1A2 et PgP)</li> <li>• Graviola (inhibiteur PgP)</li> <li>• Gui (CYP3A4)</li> <li>• Pamplemousse (CYP3A4 et PgP)</li> <li>• Réglisse (CYP3A, CYP 2D6)</li> <li>• Sauge (CYP2D6)</li> <li>• Spiruline (CYP1A2)</li> <li>• Thé vert (CYP3A4)</li> <li>• Valériane (CYP3A4, 2C9, 2C19, 2D6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chardon Marie (CYP3A4)</li> <li>• Ginseng (CYP3A4)</li> <li>• Millepertuis (CYP3A4, 2C9 et PgP)</li> <li>• Soja (CYP3A4 et PgP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ail (CYP2C9, 2C19, 3A4, 3A5)</li> <li>• Guarana (CYP1A2)</li> </ul>

**Cytotoxiques/thérapies ciblées substrat du CYP3A4 (liste non exhaustive)**  
 Abiratérone, antiVEGF (lenvatinib, sunitinib, sorafénib), antioestrogènes, antiandrogènes, bortezomib, brentuximab, cyclophosphamide, étoposide, everolimus, inhibiteurs de tyrosine kinase (axatinib, alectinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, crizotinib, cobimétinib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, idélalisib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, régorafénib, ruxolitinib), irinotécan, ixabépilone, ixazomib, olaparib, osimertinib, palbociclib, panobinostat, pomalidomide, taxanes, temsirolimus, trabectedine, venetoclax, vincalcaloïdes, vismodegib

**Cytotoxiques/thérapies ciblées substrat du CYP2D6**  
 Bortézomib, Gefitinib, imatinib, tamoxifène

**Cytotoxiques/thérapies ciblées substrat de la PgP**  
 Afatinib, bosutinib, céritinib, cobimétinib, crizotinib, daunorubicine, doxorubicine, eribuline, erlotinib, étoposide, idélalisib, lapatinib, lénalidomide, lenvatinib, nilotinib, olaparib, paclitaxel, panobinostat, pazopanib, pomalidomide, trabectedine, tramétinib, venetoclax, vémurafénib, vinblastine, vincristine, vismodégib

**Tableau 40** : Plantes et molécules anticancéreuses classées en tant qu'inhibiteur, inducteur ou substrat de cytochromes

### **3. Les compléments nutritionnels oraux (CNO)**

L'évaluation nutritionnelle fait partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de cancer. Chez ces patients, une perte de poids (PDP) par rapport au poids antérieur (poids habituel ou poids de forme ou poids le plus élevé dans les 6 mois) altère le pronostic. Ainsi, il est recommandé de peser le patient à chaque visite et de tracer dans le dossier médical l'évolution de la perte de poids. Un programme personnalisé de soins (PPS) doit être proposé au patient en fonction de son traitement (chirurgie, radiothérapie, médicaments anticancéreux...), de sa situation (patient âgé, type de cancer...), de son état nutritionnel ainsi que du risque de dénutrition. Il repose sur divers supports nutritionnels : conseils diététiques personnalisés (conseils d'alimentation enrichie, fractionnement...), CNO et nutrition artificielle (entérale et parentérale).

Les CNO sont des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS). Ils permettent aux patients de stabiliser leurs poids ou de récupérer une éventuelle perte de poids. Dans un petit volume de nourriture ils permettent d'apporter une grande quantité de protéines et de calories, essentielles aux besoins physiologiques de l'organisme. Les CNO sont d'autant plus efficaces s'ils sont utilisés précocement pour éviter l'apparition d'une dénutrition ou l'aggravation d'une dénutrition légère ou modérée à condition que les apports spontanés ne soient pas trop diminués.

Il existe différentes textures (crèmes desserts, gâteaux, boissons, soupes, jus...) et saveurs (neutre, sucrées, salées, avec ou sans sucre, avec ou sans lactose) permettant de répondre aux besoins spécifiques de chaque patient en fonction de ses préférences et de ses difficultés de déglutition. Des poudres épaississantes, à rajouter aux CNO liquides ou à l'alimentation standard, peuvent être utiles (elles ne bénéficient pas de remboursement par les caisses d'assurance maladie). Par ailleurs, la prise en compte du goût de chacun est un facteur essentiel pour une bonne observance des CNO, de multiples goûts sont disponibles : moka, café, fraise, chocolat, caramel, banane, vanille... Ainsi, il est important de posséder les derniers catalogues de nutrition orale et d'avoir des échantillons afin d'aider au mieux le patient pour qu'il puisse tester les différents choix qui s'offrent à lui. En fonction du CNO choisi, il est possible de le mettre au réfrigérateur ou de le faire chauffer avant de le consommer afin d'améliorer

le goût. Varier les saveurs et les textures permet d'éviter une lassitude et favorise l'observance. (87)

#### **4. Formations**

Diverses formations permettent de se perfectionner dans l'accompagnement du patient atteint d'un cancer. Il est important qu'il y ait au moins un spécialiste dans chaque équipe officinale. La prise en charge de cette catégorie de patients est pluridisciplinaire : nutrition, dispositifs médicaux, éducation thérapeutique, prothèse, phytothérapie, perruque...Le pharmacien doit être compétent sur l'ensemble de ces thèmes dans le but de répondre aux besoins spécifiques de ces patients. (85)

### **B. Identification, abord du patient**

#### **1. Premier contact**

Il est préférable de s'installer dans un espace de confidentialité pour établir les premiers contacts ainsi que pour planifier de futurs entretiens, par exemple lorsque le patient vient récupérer des produits commandés. Expliquer au patient qu'il s'agit d'un temps dédié, pour faire le point avec lui sur ses traitements prescrits et l'aider par des conseils à mieux prévenir voir gérer d'éventuels effets indésirables des traitements. En outre, afin de conseiller au mieux le patient, il convient de demander au patient s'il connaît son protocole ou si on lui a remis un PPS. (85)

#### **2. Communication dans l'équipe**

Il est recommandé d'enregistrer la pathologie et le traitement du patient au niveau informatique pour sensibiliser le reste de l'équipe à redoubler de vigilance lors des futures venues de ce patient. Point important, vérifier que le DP du patient est bien actif, rappeler son utilité au patient et conseiller à ce dernier de présenter sa carte

vitale même pour l'achat de médicaments conseils afin de prévenir d'éventuelles interactions médicamenteuses. (85)

### **3. Anticiper**

Un entretien planifié et organisé peut également être mise en place en récupérant la fiche produit pour mieux appréhender les modalités d'administration, les interactions médicamenteuses, les effets indésirables potentiels et leurs gestions. Par ailleurs, il est intéressant de préparer les produits à conseiller en complément de ceux prescrits et prévoir de faire une synthèse écrite de l'entretien. (85)

## **II. Délivrance du traitement anticancéreux**

### **A. Protocole de dispensation**

A l'issu de la lecture de l'ordonnance, le pharmacien doit être capable d'identifier une indication et de repérer d'éventuelles interactions. Certaines thérapeutiques chères, doivent être commandées, permettant au professionnel de santé d'utiliser ce laps de temps afin de préparer l'ordonnance et d'analyser le dossier du patient.

Lors de l'entretien avec le patient, le pharmacien doit :

- ✓ présenter le médicament : nom, forme galénique, mode de conservation, posologie
- ✓ expliquer les modalités d'administration : prise par rapport aux repas, intervalle entre deux prises, éventuels arrêts, cycles thérapeutiques, conduite à tenir en cas d'oubli, manipulation (ne pas ouvrir les gélules, ne pas écraser les comprimés...)
- ✓ s'aider d'une fiche de bon usage
- ✓ organiser avec le patient des modalités de prises adaptées à son mode de vie (activités, habitudes alimentaires...)
- ✓ proposer le carnet de suivi pour l'aider dans les prises avec possibilité de noter les effets indésirables, les questions à poser
- ✓ expliquer l'intérêt d'une bonne observance

- ✓ vérifier s'il y a d'autres médicaments associés, des traitements au long cours ?  
Sont-ils compatibles entre eux ?
- ✓ vérifier si le médecin a prescrit d'autres médicaments en cas de mauvaise tolérance à l'anticancéreux ?

Après cette lecture, il est indispensable de repérer des interactions médicamenteuses pouvant modifier la concentration du médicament anticancéreux ou des autres médicaments afin de gérer au mieux ces interactions détectées. Tout problème ou interrogation doit faire l'objet d'un appel au prescripteur.

Lors de la dispensation du médicament anticancéreux, le pharmacien se doit de bien expliquer les effets indésirables prévisibles essentiels. Le mieux, est de dialoguer dans un espace de confidentialité telle que la cabine de consultation pour être dans un endroit calme. Il est important d'indiquer les moments de prise ainsi que les modalités (pendant ou hors du repas, le matin/le midi et/ou le soir, à distance de tel médicament), la durée du cycle des administrations des anticancéreux, la durée de la pause médicamenteuse lorsqu'elle doit être effectuée et certains détails peuvent être marqués sur l'emballage, voir sur une feuille annexe afin d'être le plus clair possible. Aborder les effets indésirables avec le patient est un point primordial pour qu'il puisse s'alerter s'il ressent tel ou tel symptôme (fièvre, infection, douleurs, asthénie) et juger de la gravité de ces derniers. En outre, il devra en parler à son médecin ou pharmacien pour prendre les dispositions nécessaires. De plus, le pharmacien doit expliquer les consignes élémentaires de sécurité de manipulation des comprimés, des gélules, des injections et des excréta. Lors de la délivrance des traitements et des conseils associés, il est important de commencer la dispensation par le médicament anticancéreux puis ensuite de commenter les autres médicaments prescrits : anti diarrhéiques, anti nauséux, anti hypertenseurs, crème hydratante etc. De même, il est judicieux de noter sur une fiche annexe, l'indication de chaque traitement et leurs posologies respectives. Il faut insister sur l'observance du traitement, cela reste primordial à la réussite du traitement. En général, les grossistes envoient des livrets d'informations sur les anticancéreux, qui doivent être donnés aux patients leur permettant d'avoir une synthèse claire et concise sur leurs traitements.

Un message sur le dossier du patient peut être inscrit afin de rappeler à l'ensemble de l'équipe officinale que ce patient est sous traitement anti-cancéreux et par

conséquence qu'il faut être vigilant sur de nouvelles lignes de traitements ainsi que sur la dispensation de médicaments conseils.

Un rendez-vous peut être pris avec le patient afin de s'assurer de la bonne compréhension et de la bonne utilisation du médicament anticancéreux, soit au moment du renouvellement de l'ordonnance ou lorsque le patient a des analyses biologiques à montrer au pharmacien. Un calendrier de prise, peut être intéressant afin de résumer les moments de prises de chaque ligne de traitement, les éventuels oublis, ainsi que la survenue d'effets indésirables. (88)

### **1. Renouvellement de l'anticancéreux**

En plus des étapes précédemment décrites, le pharmacien doit s'assurer que :

- le traitement mise en place est bien supporté et que les possibles effets indésirables sont bien contrôlés
- l'observance est bonne
- les médicaments sont pris au bon moment et de la bonne façon
- le patient effectue régulièrement son suivi biologique
- la compréhension du patient est bonne

Si des effets indésirables sont décrits par le patient, une notification devra être effectuée au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et au centre régional de cancérologie. (88)

### **B. Conseils associés à la dispensation d'un anticancéreux à l'officine**

Dans la majorité des traitements anticancéreux, il faut assurer une contraception efficace pendant toute la durée de traitement ainsi que quelques mois après l'arrêt, selon les molécules.

Le patient doit éviter au maximum le contact avec les comprimés, les gélules, les solutions ; les formes orales doivent être manipulées avec précaution, notamment les

cytotoxiques et les inhibiteurs de tyrosine kinase et bien se laver les mains après administration. Concernant ces deux dernières classes de médicaments, il est conseillé aux hommes d'uriner assis afin d'éviter de contaminer via des projections le contour des toilettes.

De plus, les patients traités par un antivitamine K doivent bénéficier d'un suivi encore plus étroit lors de l'introduction d'un médicament anticancéreux qui peut perturber l'international normalised ratio (INR). Enfin, tout médicament non utilisé doit être rapporté à la pharmacie, notamment les blisters contenant les médicaments. (89)

### **C. Conciliation des traitements anticancéreux**

La dispensation des médicaments anticancéreux au patient constitue un moment opportun de conciliation des traitements médicamenteux, par le pharmacien d'officine. Cette conciliation permet aux praticiens d'optimiser les traitements médicamenteux par la connaissance du bilan médicamenteux. La conciliation des traitements médicamenteux permet de prendre en compte l'ensemble des médicaments (prescrits ou en automédication), des thérapeutiques complémentaires, des compléments alimentaires, des aliments contre-indiqués et/ou pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses. Dans le cadre des différentes cures d'anticancéreux, elle permet une optimisation thérapeutique en s'assurant de la prescription de l'ensemble des traitements associés à la thérapie anticancéreuse (hydratation, prémédication, médicaments symptomatiques). Cette conciliation accroît la confiance du patient dans sa prise en charge thérapeutique (suivi du patient et adhésion thérapeutique) en lui délivrant une meilleure information, garantie la continuité du traitement médicamenteux tout au long de son parcours de soins et fluidifie le parcours de soins du patient atteint de cancer. (90)

### III. Nouveautés

#### A. Délivrance de capécitabine à l'officine

Depuis le 29 avril 2019, l'agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a modifié les conditions de prescription et de délivrance du 5 fluorouracile et de la capécitabine disponible en ville. Ces chimiothérapies peuvent être associées à des effets indésirables parfois graves, notamment chez certains patients dont l'organisme n'est pas capable d'éliminer correctement ces médicaments anticancéreux. Ce phénomène peut être la conséquence d'un défaut de fonctionnement de l'enzyme DPD. La recherche de ce déficit enzymatique réduit considérablement le risque d'événements indésirables graves. C'est pourquoi, un dosage du taux d'uracile dans le sang doit être réalisé, chez tous les patients, avant l'administration d'une chimiothérapie contenant l'un de ces médicaments. En effet le taux d'uracilémie permet de s'assurer que l'enzyme responsable de la dégradation du 5-FU et de la capécitabine, la DPD, fonctionne correctement et que ces médicaments seront bien éliminés et ne s'accumuleront pas dans l'organisme, ce qui est à l'origine d'effets indésirables possiblement mortels. Ces médicaments sont utilisés dans différents protocoles de chimiothérapies contenant d'autres chimiothérapies, tels que FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, utilisés pour traiter des cancers gastriques, colorectaux, du sein, de l'ovaire et des voies aéro-digestives supérieures.

Ainsi, le pharmacien d'officine ne peut délivrer un médicament contenant du 5-FU ou de la capécitabine que si la recherche d'un déficit en DPD, l'uracilémie, a été effectuée et la mention « résultats uracilémie pris en compte » figure sur la prescription. La recherche d'un déficit en DPD doit être réalisée une seule fois, à partir d'un prélèvement de sang, avant le début de la chimiothérapie. Une fois l'activité de l'enzyme DPD connue, cette recherche n'est plus à mener, même si une nouvelle chimiothérapie à base à base de 5-FU ou de capécitabine est envisagée. (91)

En Mars 2020, l'EMA (European medicines agency) a évalué la possibilité de modifier les RCP<sup>1</sup> européens pour inclure un dépistage du déficit en DPD (**annexe 3**). (92) Après validation des différentes entités (pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC), committee for medicinal products for human use (CHMP), commission européenne) il a été décidé en Juillet 2020 que les RCP doivent être mis

à jour pour refléter les informations suivantes (93) : il est recommandé que les patients soient testés pour l'absence de DPD avant de commencer un traitement contre le cancer avec des médicaments contenant du fluorouracile et les médicaments apparentés tels que capécitabine et tegafur. Cela peut être fait en mesurant le niveau d'uracile (substance métabolisée par la DPD) dans le sang, ou en vérifiant la présence de certaines mutations dans le gène de DPD qui sont associées à un risque accru d'effets indésirables graves.

Les patients présentant une **carence en DPD complète** connue ne doivent pas recevoir d'injection ou de perfusion de fluorouracile, de capécitabine ou de tegafur, car un manque total de DPD actif les expose à un risque plus élevé d'effets indésirables graves et potentiellement mortels.

Pour les patients présentant **une carence partielle en DPD**, une dose initiale faible de ces médicaments doit être envisagée, étant donné que l'efficacité d'une dose faible n'a pas été établie. Les doses suivantes peuvent être augmentées en l'absence d'effets indésirables graves.

#### ✓ Exemple de cas concret

Lors de la délivrance d'une ordonnance prescrite le 27 août 2019 (**annexe 2**), pour du XELODA (capécitabine), il n'y avait pas la mention, désormais obligatoire, « résultats uracilémie pris en compte », mais la délivrance a tout de même été effectuée. Après en avoir discuté avec l'équipe officinale, personne n'était au courant de cette nouvelle mention obligatoire, et la pharmacie n'a pas reçu de fax, courrier, courriel afin d'avertir sur les nouvelles règles de prescription et de délivrance concernant cette molécule. J'ai ainsi, appelé le laboratoire exploitant, Roche, afin qu'il nous fasse parvenir une documentation officielle quant aux nouvelles règles de dispensations. Le laboratoire nous a fourni, la note d'information de l'agence régional de santé (ARS) à destinations des professionnels de santé (**annexe 4**) ainsi qu'une fiche résumée destinée aux patients (**annexe 5**). Pour compléter les informations, et afin de favoriser le bon usage du produit, Roche a fourni le RCP qui mentionne les mises en gardes et précautions d'emploi relatives au dosage de l'enzyme DPD.

Sur la note d'information de l'ARS, est indiqué :

« La prescription et la délivrance et l'administration d'une fluoropyrimidine sont subordonnées à l'obtention du résultat de la recherche d'un déficit en DPD par mesure de l'uracilémie. Le prescripteur mentionne sur la prescription qu'il a tenu compte du résultat de ce dosage »

« Vérifier, lors de la dispensation des médicaments contenant du 5-FU ou de la capécitabine que la mesure de l'uracilémie a été réalisée et que les résultats ont été pris en compte par le prescripteur »

Sur la fiche résumée destinée aux patients est indiquée :

« Le pharmacien ne peut délivrer un médicament contenant du 5-FU ou de la capécitabine que si :

- la recherche d'un déficit en DPD (= uracilémie) a été effectuée,
- la mention « résultats uracilémie pris en compte » figure sur la prescription.

La recherche d'un déficit en DPD doit être réalisée une seule fois, à partir d'un prélèvement de sang, avant le début de la chimiothérapie. Une fois l'activité de l'enzyme DPD connue, cette recherche n'est plus à mener, même si une nouvelle chimiothérapie à base à base de 5-FU ou de capécitabine est envisagée. »

A travers ces deux documents, les nouvelles dispositions sont claires mais nous pouvons nous interroger sur la communication des autorités de santé et du laboratoire quant aux nouvelles dispositions mises en place depuis le 29 avril 2019 à l'attention des pharmacies de ville afin qu'elles suivent les dernières recommandations.

## **B. Le dossier communiquant en cancérologie**

La prise en charge en cancérologie évolue avec une augmentation des prises en charge à domicile, en sollicitant plus fortement les professionnels de santé de premier recours. En première ligne, le médecin traitant, mais également les IDE dans le cadre de la délivrance des traitements à domicile, et les pharmaciens dans le cadre du conseil et de l'information en matière d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables des traitements. Les échanges d'informations ville-hôpital, formalisés lors des moments clés du parcours, doivent plus largement inclure les professionnels de santé de premier recours dans toutes leurs composantes, afin de favoriser leur

coordination et accroître leur réactivité. Il s'agit d'une condition déterminante à leur implication dans le suivi et la prise en charge des patients. Le système mis en place doit permettre également aux professionnels de ville de transmettre à l'hôpital des informations sur l'environnement psychosocial du patient et sur les éléments issus de la surveillance au domicile. D'où la nécessité de généraliser l'informatisation des processus de soins en cancérologie en ville comme à l'hôpital, d'améliorer le partage et l'échange sécurisé des informations entre professionnels par le dossier communicant de cancérologie (DCC), qui répond aux besoins des professionnels en termes de contenu et de vecteur d'échanges, en particulier avec les professionnels de ville. Le DCC permet de mobiliser et de généraliser les outils de communication numérique au service de la coordination ville-hôpital en déployant le DMP et les messageries sécurisées en santé sur l'ensemble du territoire. Ces différents outils permettent aux médecins traitants d'accéder aux dossiers médicaux hospitaliers et aux pharmaciens d'officine d'accéder aux données des pharmacies hospitalières.

Le partage et l'échange de données médicales entre professionnels de santé, hospitaliers et libéraux, sont des facteurs importants d'amélioration de la qualité des soins et de la continuité de la prise en charge du patient sur le terrain. Dans ce cadre, le DCC a été développé par les réseaux régionaux de cancérologie (RRC).

Le dossier communicant de cancérologie doit permettre aux professionnels de santé d'échanger des données médicales telles que les fiches de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)<sup>2</sup>, les comptes rendus opératoires, les comptes rendus anatomopathologiques via la télé-imagerie, les téléconférences, les visioconférences, de gérer les outils et les services nécessaires à l'activité de cancérologie : annuaires des RCP<sup>2</sup>, gestion informatisée des RCP<sup>2</sup>, élaboration du PPS, accès aux recommandations de pratique clinique et aux registres des essais cliniques. L'INCA et l'ASIP Santé (agence des systèmes d'information partagés de santé) ont signé en décembre 2009 un accord de partenariat pour le développement du DCC dans le cadre du DMP. (94)

## **IV. Outils actuellement disponibles**

Dialoguer avec les patients, les préparatrices/préparateurs et les pharmaciens, notamment grâce au questionnaire a permis de faire ressortir les lacunes présentes dans les connaissances en cancérologie, dans les traitements et par conséquent dans les conseils au comptoir face au patient qui se présente avec une ordonnance d'un médicament anticancéreux. Pourtant le rôle du pharmacien est primordial afin d'accompagner au mieux le patient dans son parcours de soin, dans l'observance de son traitement via, notamment, le contrôle des effets indésirables et des associations de médicaments à éviter.

### **A. Fiche de bon usage des thérapies anticancéreuses**

L'amélioration de la prise en charge des patients au comptoir passe inévitablement par des conseils clairs, écrits, simples et complets. Sur le site de l'observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT), se trouve des fiches de bon usage des médicaments, à destination des patients pour qu'ils comprennent mieux leurs traitements. Sur chaque fiche est détaillé :

- conditions de prescription et de délivrance
- présentation, caractéristique, conservation du produit
- posologie, moment de prise, possibilité d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules
- interactions médicamenteuses
- principaux effets indésirables avec les moyens de prévention et la conduite à tenir
- conseils généraux aux patients : prise du médicament, quel procédé en cas d'oubli, manipulation et gestion des déchets...

Chaque officine pourrait ainsi posséder les fiches de médicaments cancéreux les plus délivrés et lors de la délivrance de molécules non connues, consulter le site de l'OMEDIT afin de donner une fiche au patient facilitant la compréhension du traitement en vue d'améliorer l'observance et la compréhension du patient. Exemple de fiche de

l'OMEDIT, avec celle du crizotinib (**XALKORI**) qui est une des molécules délivrée au cours de l'enquête (**annexe 6**). (95)

## **B. Le diplôme universitaire (DU)**

Le DU « accompagnement du patient sous anticancéreux oral à l'officine » a été créé en 2019 à la Faculté de Pharmacie de Toulouse. Il permet au pharmacien d'officine de se perfectionner dans cette spécialité, d'améliorer ses connaissances afin de guider au mieux le patient dans la prise en charge de sa pathologie et d'acquérir les connaissances nécessaires pour accompagner un patient sous anticancéreux oral. Ainsi au cours de cette formation des rappels sont faits sur les principales pathologies malignes et leurs principes de prise en charge ainsi que sur la pharmacologie des anticancéreux oraux et leurs places dans la stratégie thérapeutique. De plus, la gestion et la prévention des effets indésirables des anticancéreux oraux abordés durant ce DU permettant ensuite au pharmacien d'accompagner le patient via une meilleure observance et une meilleure gestion des interactions médicamenteuses. (96)

## **C. Nouvelle plateforme Vidal spécifique oncologie**

Une nouvelle plateforme en ligne, Vidal campus, permet d'accompagner au mieux l'équipe officinale dans son rôle clé dans la dispensation des traitements du cancer, accessible pour tout pharmacien via son numéro RPPS ou tout étudiant en pharmacie grâce à son compte Vidal. (97)

Cette plateforme contient six grandes parties :

- « Repères en oncologie » décrivant les différents cancers en France avec les traitements disponibles ainsi que le rôle de l'équipe officinale via des situations pratiques au comptoir. (98)
- « Génériques en oncologie » concernant le répertoire des génériques en oncologie avec les règles pour la substitution et la prise en compte des excipients à effets notoires. (99)

- « Bon usage des traitements » qui permet de s'appuyer sur des fiches conseils sur chaque molécule listée avec des conseils de dispensations et des avertissements rédigés par les pharmaciens de la société française de pharmacie oncologique (SFPO). (100)
- « Agir sur la qualité de vie » afin de rechercher des effets indésirables, au moment de l'entretien avec le patient, et d'évaluer l'intensité de l'effet indésirable identifié qui devront être déclarés au près du CRPV (101) ou via le site [www.signalement-santé.gouv.fr](http://www.signalement-santé.gouv.fr). (102)
- « Dépistage et prévention » qui recense les divers moyens de prévention et de dépistage des principaux cancers. Ce sont deux leviers d'actions majeurs pour prévenir et faire reculer le développement de cancers. (103)
- « En un clin d'œil » qui permet à l'aide de fiches pratiques de trouver l'essentiel des informations concernant le suivi du patient, les thérapies, les divers cancers et le dépistage. (104)

#### **D. SFPO**

La SFPO permet aux professionnels de santé de consulter des fiches d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux ainsi que des modules vidéos présentant les notions essentielles sur certains traitements. Pour chaque molécule, les pharmaciens experts de la SFPO ont rédigés des fiches explicatives, consultables et téléchargeables sur leur site, avec les conseils de délivrance associés et les alertes principales où le pharmacien doit être vigilant. (27) Chaque molécule est résumée avec une fiche destinée aux professionnels de santé : exemple avec la fiche du cabozantinib disponible en **annexe 7** (105) :

- présentation du produit avec classification médicamenteuse, dosage et photographies des boîtes et comprimés
- indication AMM
- posologie et mode d'administration : conservation, avec ou sans nourriture, cas d'oubli, adaptation de posologie
- conditions de prescription et de délivrance
- effets indésirables : toxicité, fréquence, grade, surveillance et prévention

- populations particulières et recommandations : insuffisance hépatique/rénal, patient âgé...
- métabolisme et transporteurs : voie métabolique majeure/mineure, inhibiteur/inducteur de cytochromes
- interactions médicamenteuses majeures
- interactions avec la phytothérapie

Par ailleurs, pratiquement toutes les molécules ont également une fiche résumée destinée au patient, plus simple à lire et comprendre (fiche du cabozantinib en **annexe 8**).

La fiche regroupe différents points : (106) :

- ✓ description du médicament : nom de la molécule, forme galénique et couleur
- ✓ comment prendre son traitement : texte à trou permettant de compléter le dosage et la posologie de chaque médicament, avec ou sans nourriture, cas d'oubli, possibilité d'écraser
- ✓ posologie et mode d'administration
- ✓ comment gérer le stock de son médicament : doit-il être commandé par la pharmacie ? Anticiper le délai de livraison
- ✓ autres informations à connaître :
  - précautions et surveillance
  - contraception
  - interactions avec d'autres médicaments ou avec l'alimentation
- ✓ effets indésirables éventuels
  - les plus fréquents
  - quand alerter l'équipe médicale
  - comment prévenir les effets indésirables
  - comment adapter son alimentation

Certaines molécules ont aussi un tutoriel vidéo expliquant les divers points abordés précédemment ; cependant le site ne contient pas toutes les molécules anticancéreuses disponibles à l'officine mais les plus couramment délivrées.

## **E. Association francophone des soins oncologiques de supports (AFSOS)**

Les progrès en cancérologie (espérance de vie allongée, meilleur contrôle des symptômes, nouvelles thérapies) impliquent de nouvelles attentes en termes d'organisation, de soins et de recherches. L'AFSOS a pour but de mutualiser savoir, recherche, formation, protocoles, entre le milieu cancérologique francophone et les différents acteurs des soins oncologiques de support (SOS). Cette association est destinée d'une part aux professionnels de santé mais aussi aux patients et à leurs proches qui peuvent consulter, librement les soins de support qui comprennent les conséquences de la maladie et leurs traitements, au cours de la maladie et dans ses suites. La recherche peut être effectuée via des thèmes choisis (fatigue, douleur, nutrition...) ou via des symptômes (bouffées de chaleur, dépression, douleurs articulaires, hypertension, perte de cheveux...). (107)

## **Conclusion**

La proportion de patients atteints de cancer ne cesse d'augmenter dans le monde. Les connaissances sur son développement et son évolution sont de plus en plus précises permettant une amélioration considérable de la prise en charge de ces patients dont l'espérance de vie augmente avec pour certains des rémissions.

Le métier de pharmacien d'officine évolue. Il se doit d'être plus présent dans l'accompagnement du patient, dans son parcours de soins et tient un rôle prépondérant dans les conseils associés à la délivrance du traitement. Les médicaments anticancéreux constituent une classe différente des autres traitements de par les précautions qu'il faut prendre au moment de la prise, des effets indésirables qu'ils engendrent et des interactions médicamenteuses nombreuses.

A travers l'étude du questionnaire à destination des patients, nous avons observé qu'une majorité de patient n'ont pas ou très peu eu de conseils sur la prévention des effets indésirables et/ou sur les interactions médicamenteuses. Le pharmacien doit se perfectionner, et, apporter ses connaissances au patient ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe officinale qui est en général très peu formée en oncologie.

De plus en plus d'outils se développent afin d'aider au mieux le professionnel de santé dans la prise en charge du patient sous anticancéreux à l'officine : diplôme universitaire, fiches explicatives synthétiques destinées au patient et au pharmacien, plateforme Vidal campus, kit de gestion des effets indésirables distribué par les laboratoires exploitants certaines thérapies anticancéreuses. L'objectif final étant une prise en charge plus efficiente pour le patient afin qu'il soit observant sur son traitement anticancéreux.

## **Bibliographie**

1. Définition cancer  
[Internet]. [cité 17 oct 2019].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
2. Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ?  
- Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 24 oct 2019].  
Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Marqueurs-tumoraux-quele-utilite-en-pratique-clinique>
3. Cours magistral du Pr. Favre.  
Histoire naturelle des cancers, présenté en 2016-2017.
4. Classification  
- Fondation québécoise du cancer [Internet]. [cité 10 avr 2020].  
Disponible sur: <https://fqc.qc.ca/fr/information/le-cancer/classification-cancer>
5. ARCAGY  
[Internet]. [cité 10 avr 2020].  
Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/avant-propos.html/>
6. CEPD  
\_toxicite.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2020].  
Disponible sur: [http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD\\_toxicite.pdf](http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf)
7. Détecter tôt pour mieux soigner - Se faire dépister  
[Internet]. [cité 12 janv 2020].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Detecter-tot-pour-mieux-soigner>
8. Facteurs de risque et de protection  
- Professionnels de santé [Internet]. [cité 12 janv 2020].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection>
9. L'importance relative des principaux facteurs de risque  
- Facteurs de risque et de protection [Internet]. [cité 12 janv 2020].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Hierarchie-des-risques>
10. Principaux facteurs de risque de cancer  
- Comment prévenir au mieux les cancers ? [Internet]. [cité 12 janv 2020].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
11. Dernières données mondiales sur le cancer  
Le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès

par cancer en 2018. 2018;3.

12. Données globales d'épidémiologie des cancers  
- Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 17 oct 2019].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
13. Le cancer du sein : points clés  
- Cancer du sein [Internet]. [cité 17 oct 2019].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-cles>
14. Les cancers de la prostate : points clés  
- Cancer de la prostate [Internet]. [cité 17 oct 2019].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Points-cles>
15. Cancer du poumon : points-clés  
- Cancer du poumon [Internet]. [cité 17 oct 2019].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>
16. Cancer du côlon et du rectum - colorectal  
| Ligue contre le Cancer [Internet]. [cité 21 oct 2019].  
Disponible sur: [https://www.ligue-cancer.net/article/26096\\_cancer-du-colon-et-du-rectum](https://www.ligue-cancer.net/article/26096_cancer-du-colon-et-du-rectum)
17. Lee Goldman AIS. Cecil Medicine  
Cancérologie. In: Leucémies chroniques.  
24 ème édition. 2013. p. Chapitre 9.
18. Orphanet: Leucémie myéloïde chronique  
[Internet]. [cité 17 oct 2019].  
Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=521](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=521)
19. Orphanet: Polyglobulie de Vaquez  
[Internet]. [cité 17 oct 2019].  
Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Lng=FR&data\\_id=8747&Disease\\_Disease\\_Search\\_disease\\_Group=Polyglobulie-de-Vaquez&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Polyglobulie-de-Vaquez&title=Polyglobulie%20de%20Vaquez&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=FR&data_id=8747&Disease_Disease_Search_disease_Group=Polyglobulie-de-Vaquez&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Polyglobulie-de-Vaquez&title=Polyglobulie%20de%20Vaquez&search=Disease_Search_Simple)
20. Orphanet: Thrombocytémie essentielle  
[Internet]. [cité 17 oct 2019].  
Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Lng=FR&data\\_id=3599&Disease\\_Disease\\_Search\\_disease\\_Group=Thrombocytemie-essentielle&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=FR&data_id=3599&Disease_Disease_Search_disease_Group=Thrombocytemie-essentielle&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de)

%20maladies=Thrombocytemie-essentielle&title=Thrombocyt%E9mie%20essentielle&search=Disease\_Search\_Simple

21. Lee Goldman AIS. Cecile Medicine Cancérologie. In: Myélome multiple. 24 ème édition. 2013. p. 130.
22. Le myélome multiple : points clés
  - Comprendre le myélome multiple [Internet]. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>
23. Lee Goldman AIS. Cecil Medicine Cancérologie. In: Prise en charge d'un patient atteint d'un cancer. 24 ème édition. p. 4.
24. Cours magistraux du Pr. Châtelut
  - Les stratégies thérapeutiques, présenté en 2016-2017.
25. Le Moniteur des Pharmacies. Patient atteint de cancer. Sécuriser la dispensation des anticancéreux. cahier 2 du n°3293. 2 nov 2019;
26. Les cytotoxiques par voie orale
  - ScienceDirect [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370018302519?via%3Dihub>
27. SFPO
  - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/>
28. Fiches médicaments par Voie Orale contre le Cancer (VOC)
  - omedit.esante-bretagne.site [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/anti-cancereux/protocoles-amm-et-rtu/>
29. Principes généraux de chimiothérapie
  - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3396762/>
30. Chapitre 8 - Rappels pharmacologiques.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.afphb.be/doc/afphb/grtr/bopp/site/Chapitre%208%20-%20Rappels%20pharmacologiques.pdf>
31. Bulletin du Cancer
  - Présentation - EM consulte [Internet]. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/965445/article/lesantimetabolites>
32. John Libbey Eurotext
  - Hépto-Gastro & Oncologie Digestive
  - Colorectal cancer : the place of oral chemotherapy [Internet]. [cité 11 sept 2020].

Disponible sur: [https://www.jle.com/en/revues/hpg/e-docs/cancer\\_colorectal\\_place\\_des\\_chimiotherapies\\_orales\\_284177/article.phtml](https://www.jle.com/en/revues/hpg/e-docs/cancer_colorectal_place_des_chimiotherapies_orales_284177/article.phtml)

33. Tamatani T, Ferdous T, Takamaru N, Hara K, Kinouchi M, Kuribayashi N, et al. Antitumor efficacy of sequential treatment with docetaxel and 5-fluorouracil against human oral cancer cells. *Int J Oncol.* 1 sept 2012;41(3):1148-56.

34. Haute Autorité de Santé

- Des recommandations pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines

[Internet]. [cité 13 avr 2020].

Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines)

35. Méthotrexate

- Prepaexocet: préparation à l'internat en pharmacie [Internet]. [cité 11 sept 2020].

Disponible sur: <https://prepaexocet.jimdofree.com/m%C3%A9thotrexate/>

36. Les médicaments anti-cancéreux (« chimiothérapie »)

- ppt télécharger [Internet]. [cité 12 sept 2020].

Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/9561811/>

37. Fiche-conseil-professionnel-topotecan.pdf

[Internet]. [cité 22 sept 2020].

Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/15504/fiche-conseil-professionnel-topotecan.pdf>

38. Libération de radicaux libres toxiques pour la cellule

- Le cancer constitue l'un des problèmes de santé publique... [Internet]. [cité 12 sept 2020].

Disponible sur: <https://b.21-bal.com/doc/848/index.html?page=3>

39. Bulletin du Cancer - Présentation

- EM consulte [Internet]. [cité 17 oct 2019].

Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/965447/article/mecanismes-moleculaires-et-determinants-de-la-repo>

40. Résumé des caractéristiques du produit

- NAVELBINE 30 mg, capsule molle -

Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 sept 2020].

Disponible sur: [http://base-donnees-](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63413635&typedoc=R#Rcp)

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63413635&typedoc=R#Rcp](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63413635&typedoc=R#Rcp)  
PropPharmacodynamiques

41. Bulletin du Cancer

- Présentation - EM consulte [Internet]. [cité 17 oct 2019].

Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/965446/article/les-agents-antitubulines>

42. 4.5.9 Thérapies ciblées

- BRO - 2014.12.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2019].

Disponible sur:

<https://www.cancer.be/sites/default/files/publication/4.5.9%20Th%C3%A9rapies%20cibl%C3%A9es%20-%20BRO%20-%202014.12.pdf>

43. Walter et Forestier

- Les différentes classes de thérapies ciblées.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2020].

Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24019.pdf>

44. Bulletin du Cancer

- Présentation - EM consulte [Internet]. [cité 17 oct 2019].

Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/965450/article/les-inhibiteurs-de-tyrosine-kinase>

45. Cours magistraux du Pr. Thomas

- Les thérapies ciblées, présentée en 2016-2017.

46. Bulletin du Cancer

- Présentation - EM consulte [Internet]. [cité 17 oct 2019].

Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/965451/article/les-serinethreonine-kinases-controlant-la-progress>

47. Mélanome avancé avec mutation BRAF V600

Nouvelle thérapie ciblée associant BRAFTOVI et MEKTOVI [Internet]. VIDAL. [cité 22 sept 2020].

Disponible sur:

[https://www.vidal.fr/actualites/23816/melanome\\_avance\\_avec\\_mutation\\_braf\\_v600\\_nouvelle\\_therapie\\_ciblee\\_associant\\_braftovi\\_et\\_mektovi/](https://www.vidal.fr/actualites/23816/melanome_avance_avec_mutation_braf_v600_nouvelle_therapie_ciblee_associant_braftovi_et_mektovi/)

48. VIDAL

- Carcinome basocellulaire localement avancé : ODOMZO (sonidéigib), nouvel antinéoplasique inhibiteur de Hedgehog - Actualités [Internet]. [cité 4 juill 2020].

Disponible sur:

[https://www.vidal.fr/actualites/22595/carcinome\\_basocellulaire\\_localement\\_avance\\_odomzo\\_sonidegib\\_nouvel\\_antineoplasique\\_inhibiteur\\_de\\_hedgehog/](https://www.vidal.fr/actualites/22595/carcinome_basocellulaire_localement_avance_odomzo_sonidegib_nouvel_antineoplasique_inhibiteur_de_hedgehog/)

49. VIDAL

- LYNPARZA 50 mg gélule (olaparib) : nouveau principe actif dans la prise en charge du cancer de l'ovaire

- Actualités [Internet]. [cité 4 juill 2020].

Disponible sur:

[https://www.vidal.fr/actualites/15201/lynparza\\_50\\_mg\\_gelule\\_olaparib\\_nouveau\\_principe\\_actif\\_dans\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_du\\_cancer\\_de\\_l\\_ovaire/](https://www.vidal.fr/actualites/15201/lynparza_50_mg_gelule_olaparib_nouveau_principe_actif_dans_la_prise_en_charge_du_cancer_de_l_ovaire/)

50. Résumé des caractéristiques du produit

- MEGACE 160 mg, comprimé

- Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 sept 2020].

Disponible sur: [http://base-donnees-](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67448384&typedoc=R)

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67448384&typedoc=R](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67448384&typedoc=R)

51. InfoCancer - ARCAGY-GINECO

- Cancers féminins - Cancer du sein - Traitements - L'hormonothérapie [Internet].

[cité 11 sept 2020].

Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/lhormonotherapie.html/>

52. Différents types d'hormonothérapie

- Hormonothérapie [Internet]. [cité 30 déc 2019].

Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Differents-types-d-hormonotherapie#toc-choix-du-type-d-hormonotherapie>

53. Hormonothérapie

- Cancer de la prostate [Internet]. [cité 30 déc 2019].

Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Hormonotherapie#>

54. Résumé des caractéristiques du produit

- ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable

- Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 avr 2020].

Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61255738&typedoc=R>

55. Note d'analyse sur la chimiothérapie orale du cancer

- Chimiothérapie [Internet]. [cité 30 déc 2019].

Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chimiotherapie-orale-du-cancer>

56. Bonnes Pratiques de Dispensation des anticancéreux oraux

- Avantages & Inconvénients de la chimiothérapie anticancéreuse orale [Internet]. [cité 30 déc 2019].

Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES\\_web\\_gen\\_web/co/4-Avantages\\_et\\_Inconvenients\\_de\\_la\\_chimiotherapie\\_orale.html](http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES_web_gen_web/co/4-Avantages_et_Inconvenients_de_la_chimiotherapie_orale.html)

57. Livret chimio orale.pdf

[Internet]. [cité 30 déc 2019].

Disponible sur: [https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/Portals/0/Info\\_patient/chimios/livret%20chimio%20prale.pdf?ver=2010-09-24-162100-000](https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/Portals/0/Info_patient/chimios/livret%20chimio%20prale.pdf?ver=2010-09-24-162100-000)

58. Avantages\_et\_Dangers\_de\_la\_Chimiotherapie\_Orale.pdf

[Internet]. [cité 30 déc 2019].

Disponible sur: [http://cancers-gynecologiques.com/files/3/Avantages\\_et\\_Dangers\\_de\\_la\\_Chimiotherapie\\_Orale.pdf](http://cancers-gynecologiques.com/files/3/Avantages_et_Dangers_de_la_Chimiotherapie_Orale.pdf)

59. Effets secondaires

- Chimiothérapie [Internet]. [cité 5 avr 2020].

Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>

60. Claire LE JEUNNE, Denis VITAL DURAND.

Dorosz. Editions Maloine. 2019.

61. VIDAL

- Le site de référence des professionnels de santé  
[Internet]. [cité 1 août 2020].  
Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

62. Anti-aromatases

- Hormonothérapie [Internet]. [cité 27 janv 2020].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases>

63. Fulvestrant– FASLODEX®

[Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cité 27 janv 2020].  
Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/fulvestrant-faslodex/>

64. SFPO

- Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 20 févr 2020].  
Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/palbociclib-ibrance/>

65. SFPO

- Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 27 janv 2020].  
Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/cabozantinib-cabometyx/>

66. XELODA

-Capecitabine-fiche-patient.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2019].  
Disponible sur: <https://www.onco-occitanie.fr/system/files/2019-03/XELODA-Capecitabine-fiche-patient.pdf>

67. SFPO

- Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 20 févr 2020].  
Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/cyclophosphamide-endoxan/>

68. SFPO

- Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 14 nov 2019].  
Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/crizotinib-xalkori/>

69. VIDAL

- FIRMAGON 80 mg pdre/solv p sol inj -  
Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 18 nov 2019].  
Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/firmagon-91901-mises\\_en\\_garde\\_et\\_precautions\\_d\\_emploi.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/firmagon-91901-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm)

70. VIDAL

- ZOLADEX 10,8 mg implant inj en seringue préremplie SC  
- Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 18 nov 2019].  
Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/zoladex-18134-mises\\_en\\_garde\\_et\\_precautions\\_d\\_emploi.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/zoladex-18134-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm)

71. Charline Berthozat RB, Jean-François Charbonnel JD, Evelyne Vallet.  
Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. In: Gestion des effets indésirables.  
Le moniteur des pharmacies. 2014.

72. Effets secondaires possibles

- Chimiothérapie [Internet]. [cité 18 nov 2019].  
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-estomac/Chimiotherapie/Effets-secondaires-possibles>

73. Pris en charge de la toxicité médullaire de la chimiothérapie [Internet]. Oncolie - Le réseau de cancérologie de Franche Comté. 2013.  
Disponible sur: <https://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2013/01/8.Toxicit%C3%A9-m%C3%A9dullaire.pdf>

74. Problèmes de peau  
- Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 22 sept 2020].  
Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/skin-problems/?region=on>

75. Syndrome main-pied  
- Effets secondaires des traitements du cancer | Roche [Internet]. [cité 22 sept 2020].  
Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/syndrome-main-pied-cancer.html>

76. Comment faire face à la toxicité de la chimiothérapie sur les ongles ?  
— Le blog du Groupe Sein CHL [Internet]. [cité 22 sept 2020].  
Disponible sur: <http://www.cancersein.ch.lu/groupe-sein-chl/2020/2/10/comment-faire-face-la-toxicite-de-la-chimiotherapie-sur-les-ongles->

77. Toxicite cutanee.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2019].  
Disponible sur: [http://gestion.reseau-gte.org/\\_images/mediatheque/articles/pdf/GTE\\_Ren\\_Ten/Mediatheque/Patients%20Soignants%202017/3\\_toxicite%20cutanee.pdf](http://gestion.reseau-gte.org/_images/mediatheque/articles/pdf/GTE_Ren_Ten/Mediatheque/Patients%20Soignants%202017/3_toxicite%20cutanee.pdf)

78. Ma beauté pendant le cancer [Internet]. MÊME. [cité 21 sept 2020].  
Disponible sur: <https://www.memecosmetics.fr/fr/>

79. CHRU  
- Hypertension : comment l'éviter, comment vivre avec ? [Internet]. [cité 25 nov 2019].  
Disponible sur: <https://www.chu-besancon.fr/?id=417>

80. GSLA  
• Stratégies de traitement lors de dyslipidémie [Internet]. [cité 25 nov 2019].  
Disponible sur: <https://www.gsla.ch/atherosclerose/prevention-de-latherosclerose/strategies-de-traitement-lors-de-dyslipidemie>

81. Fatigue  
| Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 25 nov 2019].  
Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/effets-secondaires/fatigue>

82. Fatigue : revue et approche diagnostique  
- Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 25 nov 2019].  
Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-89/31823>

83. Charline Berthozat RB, Jean-François Charbonnel JD, Evelyne Vallet. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. In: Conseils généraux associés à la délivrance d'un anticancéreux - Les bouffées de chaleur. Le moniteur des pharmacies. 2013. p. 13.
84. REFERENTIEL\_Symptomes\_articulaires\_et\_traitements\_V\_Finale\_05-11-2014.pdf  
[Internet]. [cité 25 nov 2019].  
Disponible sur: [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/REFERENTIEL\\_Symptomes\\_articulaires\\_et\\_traitements\\_V\\_Finale\\_05-11-2014.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/REFERENTIEL_Symptomes_articulaires_et_traitements_V_Finale_05-11-2014.pdf)
85. PHARMA SYSTÈME QUALITÉ  
– Certification ISO 9001  
– QMS Pharma [Internet]. [cité 20 janv 2020].  
Disponible sur: <https://www.pharmasystemequalite.com/>
86. Livret-ok\_compressed.pdf  
[Internet]. [cité 20 janv 2020].  
Disponible sur: [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret-ok\\_compressed.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret-ok_compressed.pdf)
87. Nutrition & Oncologie  
| Recommandations SFNCM - Nutrition & Oncologie [Internet]. [cité 14 sept 2020].  
Disponible sur: <https://www.nutrition-et-oncologie.fr/recommandations/>
88. Charline Berthozat RB, Jean-François Charbonnel JD, Evelyne Vallet. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles à l'officine. In: Protocole de dispensation. Le moniteur des pharmacies. 2014. p. 3.
89. Charline Berthozat RB, Jean-François Charbonnel JD, Evelyne Vallet. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles à l'officine. In: Conseils généraux associés à la délivrance d'un anticancéreux. Le moniteur des pharmacies. 2014. p. 7.
90. Charline Berthozat RB, Jean-François Charbonnel JD, Evelyne Vallet. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. In: Le moniteur des pharmacies. 2014. (Protocole de dispensation).
91. 5-FU et déficit en DPD : l'EMA poursuit le travail initié en France  
- Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 oct 2019].  
Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/5-FU-et-deficit-en-DPD-l-EMA-poursuit-le-travail-initie-en-France-Point-d-Information>
92. Fluorouracil and fluorouracil related substances (capecitabine, tegafur and flucytosine) containing medicinal products  
| European Medicines Agency [Internet]. [cité 13 avr 2020].

Disponible sur:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal>

93. Fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-annex-iii\_fr.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2020].

Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-annex-iii\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-annex-iii_fr.pdf)

94. Le dossier communicant de cancérologie

- Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 17 oct 2019].

Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>

95. Recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale

- OMEDIT-MiP [Internet]. [cité 17 oct 2019].

Disponible sur: <https://omedit-mip.jimdo.com/suppl-bu-m%C3%A9dicaments/bu-medicaments-anticancereux/chimiotherapies-orales/>

96. DU accompagnement.pdf

[Internet]. [cité 17 oct 2019].

Disponible sur: <http://pharmacie.ups-tlse.fr/new/medias/etudes/DU/duaccompagnement.pdf>

97. Le pharmacien en 1ère ligne contre le cancer

- VIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2019].

Disponible sur: <https://campus.vidal.fr/pharmacien/>

98. Repère en oncologie

- VIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2019].

Disponible sur: <https://campus.vidal.fr/pharmacien/reperes.html>

99. Repère en oncologie

- VIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2019].

Disponible sur: <https://campus.vidal.fr/pharmacien/generiques.html>

100. Repère en oncologie

- VIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2019].

Disponible sur: [https://campus.vidal.fr/pharmacien/bon\\_usage.html](https://campus.vidal.fr/pharmacien/bon_usage.html)

101. Agir sur la qualité de vie

- VIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2019].

Disponible sur: <https://campus.vidal.fr/pharmacien/qualite.html>

102. Signalement-sante.gouv.fr

- Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 24 oct 2019].

Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>

103. Dépistage et prévention

- VIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2019].

Disponible sur: <https://campus.vidal.fr/pharmacien/prevention.html>

104. En un clin d'œil

- VIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2019].

Disponible sur: [https://campus.vidal.fr/pharmacien/clin\\_d\\_oeil.html](https://campus.vidal.fr/pharmacien/clin_d_oeil.html)

105. SFPO

- Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 20 févr 2020].

Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/cabozantinib-cabometyx/>

106. SFPO

- Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 27 janv 2020].

Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/cabozantinib-cabometyx/>

107. Découvrir tous les soins de support

- AFSOS [Internet]. [cité 20 janv 2020].

Disponible sur: <https://www.afsos.org/les-soins-de-support/decouvrir-tous-les-soins-de-support/?theme=63#liste-fiches>

## **Annexes**

## **Annexe 1 : Questionnaire distribué au patient pour l'enquête**

Prise en charge à l'officine des patients traités par anti-cancéreux

*Dans le cadre de ma thèse de docteur en pharmacie, je souhaite évaluer la qualité de la prise en charge des patients traités par des médicaments anti-cancéreux disponibles à l'officine.*

*Ce questionnaire est anonyme. Les réponses seront analysées et présentées dans mon manuscrit de thèse afin de décrire les attentes et difficultés rencontrées par les patients et qui serviront de base pour améliorer la prise en charge du parcours de soins des patients traités.*

### **Traitements :**

1) Traitements anti-cancéreux en cours, cocher le(s) traitement(s) :

Nom de Spécialité	Nom de molécule	OUI = <b>X</b>
AFINITOR®	évérolimus	
ALKERAN®	melphalan	
ANANDRON®	nilutamide	
ANDROCUR®	acetate de cyprotérone	
ARIMIDEX®	anastrozole	
AROMASINE®	exémestane	
CAPRELSA®	vandetanib	
CASODEX®	bicalutamide	
CELLTOP®	étoposide	
CHLORAMINOPHENE®	chlorambucil	
DISTILBENE®	diéthylstilbestrol	
ENDOXAN®	cyclophosphamide	
ESTRACYT®	estramustine	

EULEXINE ® PROSTADIREX ®	flutamide	
FARESTON ®	torémifène	
FARLUTAL ®	médroxyprogestérone	
FASLODEX ®	fulvestrant	
FEMARA ®	létrazole	
FLUDARA ®	fludarabine	
GIOTRIF ®	afatinib	
GLIVEC ®	imatinib	
HEXASTAT ®	altrétamine	
HYCAMTIN ®	topotécan	
HYDREA ®	hydroxyurée	
IBRANCE ®	palbociclib	
INLYTA ®	axitinib	
JAKAVI ®	ruxolitinib	
IRESSA ®	géfitinib	
MEGACE ®	mégestrol	
MYLERAN ®	busulfan	
NATULAN ®	procarbazine	
NAVELBINE ®	vinorelbine	
NEXAVAR ®	sorafénib	
NOLVADEX ®	tamoxifène	
NOVATREX ®	méthotrexate	
PURINETHOL ®	mercaptopurine	
SPRYCEL ®	dasatinib	
SUTENT ®	sunitinib	

TAFINLAR ®	dabrafénib	
TARCEVA ®	erlotinib	
TARGRETI ®	bexarotène	
TASIGNZ ®	nilotinib	
TYVERB ®	lapatinib	
VERCYTE ®	pipobroman	
VOTRIENT ®	pazopanib	
XAGRID ®	anagrélide	
XALKORI ®	crizotinib	
XELODA ®	capécitabine	
XTANDI ®	enzalutamide	
ZAVEDOS ®	idarubicine	
ZELBORAF ®	vémurafénib	
ZYTIGA ®	abiratérone	

→Prenez-vous d'autres traitements anti-cancéreux que ceux listés ci-dessus ?

Nom de Spécialité	Nom de la molécule
-----	-----
-----	-----
-----	-----

2) Dans le cadre du suivi de votre traitement anti-cancéreux, votre oncologue vous-a-t-il déjà prescrit un dosage sanguin de ce médicament ?

- OUI
- NON

→ Si oui, avez-vous eu connaissance de ce résultat ?

---

---

---

---

3) Le pharmacien vous a-t-il donné des conseils par rapport à ce(s) traitement(s) ?

- a. Règles hygiéno-diététiques  OUI  NON
- b. Moments de prise : dose du matin, du midi et du soir  OUI  NON
- c. Conditions de conservations  OUI  NON
- d. Comment prévenir et gérer les effets indésirables  OUI  NON
- e. Interactions médicamenteuses :  OUI  NON  
→ Associations de médicaments à éviter

4) Quels sont vos autres traitements (pour pathologie(s) cardiaque, digestive, allergique, neurologique, pneumologique...)?

Nom(s) de Spécialité(s)	Nom(s) de molécule(s)

## Tolérance et effets indésirables :

1) Quelle est votre tolérance vis-à-vis du traitement ?

- Mauvaise
- Moyenne
- Bonne

2) Quelle est la nature et l'intensité des effets indésirables que vous ressentez ?

- Nausée/Vomissement  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
  
- Diarrhée  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
  
- Constipation  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
  
- Essoufflement  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
  
- Hypertension Artérielle  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
  
- Œdème  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
  
- Fatigue  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
  
- Troubles du bilan du cholestérol/triglycéride  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
  
- Troubles cutanés :  
rougeur, plaque, éruption,  
dessèchement, atteinte  
des mains/pieds  Absence  Faible  Moyenne  Elevée

- Lésions des ongles  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
- Perte de cheveux  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
- Lésions dans la bouche :  
aphtes, rougeurs,  
douleurs  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
- Diminution des plaquettes  
globules blancs / globules  
rouges  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
- Douleurs musculaires /  
articulaires  Absence  Faible  Moyenne  Elevée
- Infections : grippe /  
bronchite / pneumonie /  
gastro-entérite ...  Absence  Faible  Moyenne  Elevée

3) Avez-vous parlé de ces effets indésirables :

- a. A votre pharmacien ?  OUI  NON  
 → Si OUI, A-t-il pu les prendre en charge ?  OUI  NON
- b. A votre médecin généraliste ?  OUI  NON  
 → Si OUI, A-t-il pu les prendre en charge ?  OUI  NON
- c. A votre oncologue ?  OUI  NON  
 → Si OUI, A-t-il pu les prendre en charge ?  OUI  NON
- d. Avez-vous déjà été hospitalisé pour  
traiter ces effets indésirables ?  OUI  NON  
 OUI  NON

## **Compléments alimentaires et autres :**

➤ Probiotique → prenez-vous des probiotiques ?

- OUI
- NON

Quels probiotiques prenez-vous ? Comment les prenez-vous et pourquoi les prenez-vous ?

.....

.....

➤ Phytothérapie → prenez-vous des compléments à base de plantes (y compris des tisanes) ?

- OUI
- NON

Quels produits prenez-vous ? Comment et dans quel but les prenez-vous ?

.....

.....

➤ Aromathérapie → utilisez-vous des huiles essentielles ?

- OUI
- NON

Quelles huiles utilisez-vous ? De quelle(s) manière(s) et dans quel but ?

.....

.....

➤ Vitamines → prenez-vous des complexes à base de vitamines (y compris les produits de la ruche) ?

- OUI
- NON

Quelles vitamines utilisez-vous et pourquoi les utilisez-vous ?

.....

.....

**Autres :** Avez-vous des remarques ou des questions à transmettre ?  
Des attentes envers le pharmacien ?

.....

**Merci beaucoup pour votre participation !**





## Annexe 3 : Recommandations du PRAC



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 March 2020 EMA/125891/2020

### New testing and treatment recommendations for fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine

EMA's safety committee (PRAC) has recommended that patients should be tested for the lack of an enzyme called dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) before starting cancer treatment with medicines containing fluorouracil given by injection or infusion (drip) and the related medicines capecitabine and tegafur, which are converted to fluorouracil in the body.

As treatment for severe fungal infections with flucytosine (another medicine related to fluorouracil) should not be delayed, testing patients for DPD deficiency before they start treatment is not required.

No pre-treatment testing is needed for patients treated with topical fluorouracil (applied to the skin to treat various skin conditions).

Lack of a working DPD enzyme,<sup>1</sup> which is needed to break down fluorouracil, causes fluorouracil to build up in the blood. This may lead to severe and life-threatening side effects such as neutropenia (low levels of neutrophils, a type of white blood cells needed to fight infection), neurotoxicity (damage to the body's nervous system), severe diarrhoea and stomatitis (inflammation of the lining of the mouth).

The PRAC assessed the available data and recommended the following measures to ensure the safe use of fluorouracil and fluorouracil-related medicines:



## Fluorouracil, capecitabine and tegafur

Testing of patients for DPD deficiency is recommended before starting treatment with fluorouracil injection or infusion, capecitabine and tegafur. This can be done by measuring the level of uracil (a substance broken down by DPD) in the blood, or by checking for the presence of certain mutations (changes) in the gene for DPD which are associated with an increased risk of severe side effects. Relevant clinical guidelines should be taken into consideration.

Patients with a known complete DPD deficiency must not be given fluorouracil injection or infusion, capecitabine or tegafur, as a complete lack of working DPD puts them at higher risk of severe and life-threatening side effects.

For patients with a partial DPD deficiency, a reduced starting dose of these medicines should be considered; since the effectiveness of a reduced dose has not been established, following doses may

---

<sup>1</sup> Up to 8% of the Caucasian population have low levels of a working DPD enzyme, and up to 0.5% completely lack the enzyme.

---

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

© European Medicines Agency, 2020. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

An agency of the European Union



be increased if there are no serious side effects. Regular monitoring of fluorouracil blood levels in patients receiving fluorouracil by continuous infusion could improve treatment outcome.

Pre-treatment testing or dose adjustments based on DPD activity are not needed for patients using topical fluorouracil. This is because the level of fluorouracil absorbed through the skin into the body is extremely low, and the safety of topical fluorouracil is not expected to change in patients with partial or complete DPD deficiency.

## Flucytosine

Flucytosine is used to treat severe yeast and fungal infections, including some forms of meningitis (inflammation of the membranes that surround the brain and spinal cord). To avoid any delay in starting therapy, pre-treatment testing for DPD deficiency is not required.

Patients with a known complete DPD deficiency must not be given flucytosine, due to the risk of life-threatening side effects.

Patients with a partial DPD deficiency are also at increased risk of severe side effects. In case of side effects, the treating doctor should consider stopping treatment with flucytosine. Testing of DPD activity may also be considered, since the risk of severe side effects is higher in patients with a low DPD activity.

The prescribing information for doctors and patients will be updated to include the above recommendations.

---

## More about the medicine

The review concerns fluorouracil medicines given by injection or applied to the skin as well as medicines containing capecitabine and tegafur taken by mouth (so-called fluorouracil prodrugs), which are converted to fluorouracil in the body. It also includes the antifungal medicine flucytosine which is given by injection or by mouth and some of which is converted into fluorouracil in the body.

Fluorouracil given by injection or infusion and its prodrug medicines are used to treat various cancers. They work by interfering with enzymes involved in making new DNA, thereby blocking the growth of cancer cells.

Fluorouracil applied to the skin is used for various skin conditions such as actinic keratosis and dermal warts.

Medicines containing capecitabine and tegafur have been authorised through EMA and are marketed as Xeloda, Teysuno as well as various generic medicines containing capecitabine.

Some tegafur and capecitabine containing medicines have also been authorised at national level, as have all flucytosine and fluorouracil medicines.

## More about the procedure

The review was initiated in March 2019 at the request of the French Medicines Agency (ANSM), under [Article 31 of Directive 2001/83/EC](#).

The review has been carried out by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), the Committee responsible for the evaluation of safety issues for human medicines, which has made a set of recommendations.

The PRAC recommendations will now be sent to the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), responsible for questions concerning medicines for human use, which will adopt the Agency's opinion.

New testing and treatment recommendations for fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine EMA/125891/2020

**Annexe 4 : 5-FU/Capécitabine, note d'information de l'ARS à destination des professionnels de santé**

**12 Avril 2019**



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère des solidarités et de la santé

Le directeur général de la santé

La directrice générale de l'offre de soins

à

**Direction générale de la santé**

Sous-direction politique des produits de santé et qualité des pratiques et des soins

**Direction générale de l'offre de soins** Sous-direction du pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins

Bureau qualité et sécurité des soins Eliane Maaliki/ Sylvie Renard Dubois Tel : 01 40 56 77 43

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des agences régionales de santé (pour diffusion)

Mesdames et Messieurs les directeurs des établissements de santé disposant d'activités autorisées à la cancérologie (pour mise en œuvre)

Monsieur le directeur général de la caisse nationale d'assurance maladie (pour information)

Monsieur le directeur général de la caisse centrale de la mutualité sociale agricole (pour information) Monsieur le directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (pour information)

**NOTE D'INFORMATION N° DGS /PP2/DGOS/PF2/PF4** du 19 mars 2019 relative à la nécessité de mesurer l'uracilémie, chez les patients dont l'activité en DPD n'est pas connue, avant tout traitement par des fluoropyrimidines (5 FU, capécitabine).

Inscrit pour information à l'ordre du jour du CNP du 19 mars 2019 - N ° 21 Publiée au BO : non

**Déposée sur le site circulaire.legifrance.gouv.fr** : oui

---

**Catégorie :** Directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.

---

**Résumé:**

En février 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a préconisé la recherche systématique d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) pour tout patient concerné par une chimiothérapie intégrant une fluoropyrimidine afin d'éviter certaines toxicités très graves chez des patients déficitaires en DPD, enzyme qui contribue à l'élimination par l'organisme de ces médicaments

L'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de santé (HAS) ont publié des recommandations sur les modalités de recherche de ce déficit en enzyme DPD, dans le cadre de chimiothérapies comportant une fluoropyrimidine. En pratique, depuis le 18 décembre 2018, l'INCA et la HAS recommandent la mesure de l'uracilémie. Cependant la prise en compte de ces recommandations semble variable et hétérogène selon les établissements de santé.

---

L'A RS informera également les pharmaciens d'officines, où la capécitabine peut être dispensée, des mesures qui leur sont applicables.

**Mots-clés :** uracilémie - déficit DPD - phénotypage - 5-Fluorouracile - capécitabine - fluoropyrimidines - oncologues - cancérologues - hématologues - pharmaciens - infirmiers - biologistes médicaux

**Textes de référence:**

- Décision n°2018.0214/DC/SEAP du 28 novembre 2018 du collège de la HAS adoptant le rapport intitulé « Recommandations dédiées à la réalisation d'une recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile ou capécitabine) »
- Avis n°2018.0053/AC/SEAP du 28 novembre 2018 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS de méthodes de recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase

**Annexes:**

**ANNEXE 1 - Fiche synthétique INCa/HAS**  
**ANNEXE 2 - Listes des médicaments concernés**

**Diffusion :** ARS aux établissements de santé et officines de pharmacie

---

## Contexte

Chaque année en France, près de 80 000 personnes atteintes d'un cancer - principalement digestif, du sein ou ORL - sont traitées par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines - 5-fluorouracile dit 5-FU ou capécitabine (Xeloda® et génériques) - médicaments utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres anticancéreux.

Les fluoropyrimidines peuvent entraîner des toxicités sévères chez 1 patient sur 5, voire des décès (entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1000). Une partie de ces toxicités est liée à un déficit d'activité de la principale enzyme permettant l'élimination de ces médicaments, appelée dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Celui-ci peut être partiel (3 à 5 % des patients) ou total (entre 0,01 % et 0,5 % des patients).

Pour éviter certaines de ces toxicités, l'ANSM s'est prononcée en février 2018 en faveur de la recherche systématique de ce déficit chez tous les patients devant recevoir une chimiothérapie utilisant les fluoropyrimidines.

Pour compléter cette première décision, l'INCa et la HAS ont réalisé un travail d'évaluation des examens sanguins disponibles et publié des recommandations sur l'examen à réaliser et sur la conduite thérapeutique à tenir en fonction des résultats du patient. A ce jour, l'examen le plus à même de répondre à ces objectifs est la mesure de l'uracilémie, concentration plasmatique de l'uracile.

Dans ce contexte et dans l'attente d'une évolution éventuelle du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notamment des conditions de prescription et de dispensation (CPD) des spécialités concernées, il convient que l'ensemble des dispositions contribuant à la mise en œuvre de ces recommandations soient prises dans les meilleurs délais et que les professionnels de santé soient informés en conséquence.

## Prise en charge financière de l'uracilémie

Le dosage de l'uracile plasmatique n'est à ce jour pas inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale (**NABM**). Son inscription devrait être effective à la fin du premier semestre 2019. Dans cette attente, la mesure de l'uracilémie<sup>1</sup> est inscrite sur la liste complémentaire des actes hors nomenclature de biologie médicale et d'anatomopathologie et peut à ce titre être financée de façon dérogatoire pour les patients hospitalisés et en actes et consultations externes (ACE). Si le patient est assuré social, aucune facture ne doit lui être adressée. Pour les dosages réalisés sur prescription d'un praticien de ville, il n'y a à ce jour pas de financement dérogatoire prévu.

## Amélioration des pratiques professionnelles

La recherche d'un déficit en DPD par mesure d'uracilémie doit être réalisée une fois chez tous les

patients dont l'activité en DPD n'est pas connue. Il s'agira donc d'effectuer cette mesure chez tous les nouveaux patients avant instauration d'une première chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine et chez tous les patients ayant déjà été traités par fluoropyrimidine mais chez lesquels une recherche de déficit en DPD n'a jamais été entreprise.

Une absence de déficit en DPD ne signifie pas que le patient soit préservé de toutes toxicités sévères lors d'une cure de chimiothérapie. En effet, les fluoropyrimidines, ainsi que les médicaments qui leur sont associés pendant les cures, peuvent provoquer des effets indésirables indépendamment de l'activité de l'enzyme DPD.

Par conséquent, la surveillance des cures de chimiothérapie et le suivi des patients doivent être effectués avec un niveau de vigilance maintenu, quels que soient les résultats de la mesure de l'uracilémie.

**La prescription et la délivrance et l'administration d'une fluoropyrimidine sont subordonnées à l'obtention du résultat de la recherche d'un déficit en DPD par mesure de l'uracilémie. Le prescripteur mentionne sur la prescription qu'il a tenu compte du résultat de ce dosage.**

Nous vous prions de bien vouloir informer les professionnels de santé concernés : les prescripteurs (oncologues, cancérologues et hématologues), les biologistes médicaux, les pharmaciens et les infirmiers (chargés de l'administration de ces médicaments) afin que chacun en ce qui le concerne mette en place les dispositions suivantes :

1. Prévoir dans les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), l'intégration du dosage de l'uracilémie afin de définir la conduite à tenir et la prise en charge thérapeutique (protocole, posologies etc..). Le résultat devra être enregistré dans le dossier du patient afin qu'il puisse être pris en compte tout au long de la prise en charge du patient, y compris lors des changements de protocoles thérapeutiques. Dans l'attente de l'inscription de cette analyse à la nomenclature il conviendra également de préciser les modalités de financement dérogatoire de cet acte dans chacune des structures de prise en charge des patients.

---

<sup>1</sup> « Dosage de l'activité de la dihydropyridine deshydrogenase par une méthode chromatographique pour ajustement d'un traitement par fluoropyrimidines (ex: 5-fluorouracile) »

2. Actualiser les protocoles de chimiothérapies des services utilisateurs de fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine) en y intégrant la nécessité de réaliser une uracilémie chez tous les patients dont le déficit en DPD n'est pas connu.
3. Respecter les conditions pré-analytiques et la technique de dosages recommandées telles qu'elles sont mentionnées dans la fiche de synthèse en annexe 1.
4. Inscrire systématiquement la mention « résultats uracilémie pris en compte », sur la prescription de 5 FU ou de capécitabine, lorsque c'est le cas. Cette mention facilitera le contrôle effectué par le pharmacien (hospitalier ou d'officine) en vue de la dispensation et par l'infirmier au moment de l'administration, lorsque l'intervention de celui-ci est requise.
5. Informé le patient que la mesure de l'uracilémie est faite à partir d'une prise de sang qui doit être

réalisée rapidement afin que les résultats parviennent au clinicien au plus tard dans les 7 à 10 jours .

6. Vérifier, lors de la dispensation des médicaments contenant du 5-FU ou de la capécitabine que la mesure de l'uracilémie a été réalisée et que les résultats ont été pris en compte par le prescripteur.
7. Vérifier, avant d'administrer un traitement par 5-FU ou par capécitabine, qu'une mesure de l'uracilémie a été réalisée et que les résultats ont été pris en compte par le prescripteur.

Nous vous remercions de bien vouloir nous informer de toutes difficultés que vous rencontreriez dans la diffusion de cette note d'information.

La directrice générale de l'offre de soins

Cécile COURREGES



Le directeur général de la santé

Pr. Jérôme SALOMON



---

---

## FICHE SYNTHÉTIQUE

### Recherche de déficit en DPD en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines

#### CONTEXTE GÉNÉRAL

- Chaque année, en France, près de **80 000 patients** reçoivent une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines (FP), représentées par le 5-Fluorouracile (5-FU) et la capécitabine.
- Ces médicaments peuvent induire des **toxicités sévères**, principalement hématologiques et digestives, dont l'incidence est estimée aux alentours de 20-25 %, **voire létales**, avec une incidence comprise entre 0,1 et 1 %.
- **Certaines de ces toxicités sont liées à un déficit d'activité, complet ou partiel, de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**, enzyme responsable de l'élimination de plus de 80 % de la dose de fluoropyrimidine administrée.
- Ces toxicités ne sont pas spécifiques par leur spectre. Toutefois, en cas de déficit en DPD, elles se distinguent généralement

#### OBJECTIF PRINCIPAL DES RECOMMANDATIONS

- L'objectif principal de la recherche d'un déficit en DPD est de permettre avant tout **d'identifier les patients déficitaires complets en DPD** afin de prévenir, *a minima* et autant que possible, les toxicités les plus graves survenant sous fluoropyrimidine, en particulier celles pouvant entraîner un décès (toxicités de grades 4 et 5).
- L'atteinte de cet objectif ne doit pas s'accompagner de **diagnostics faussement positifs** de déficit complet, le risque étant celui d'une contre-indication à tort des fluoropyrimidines induisant une perte de chance pour le patient lorsqu'il n'existe pas de

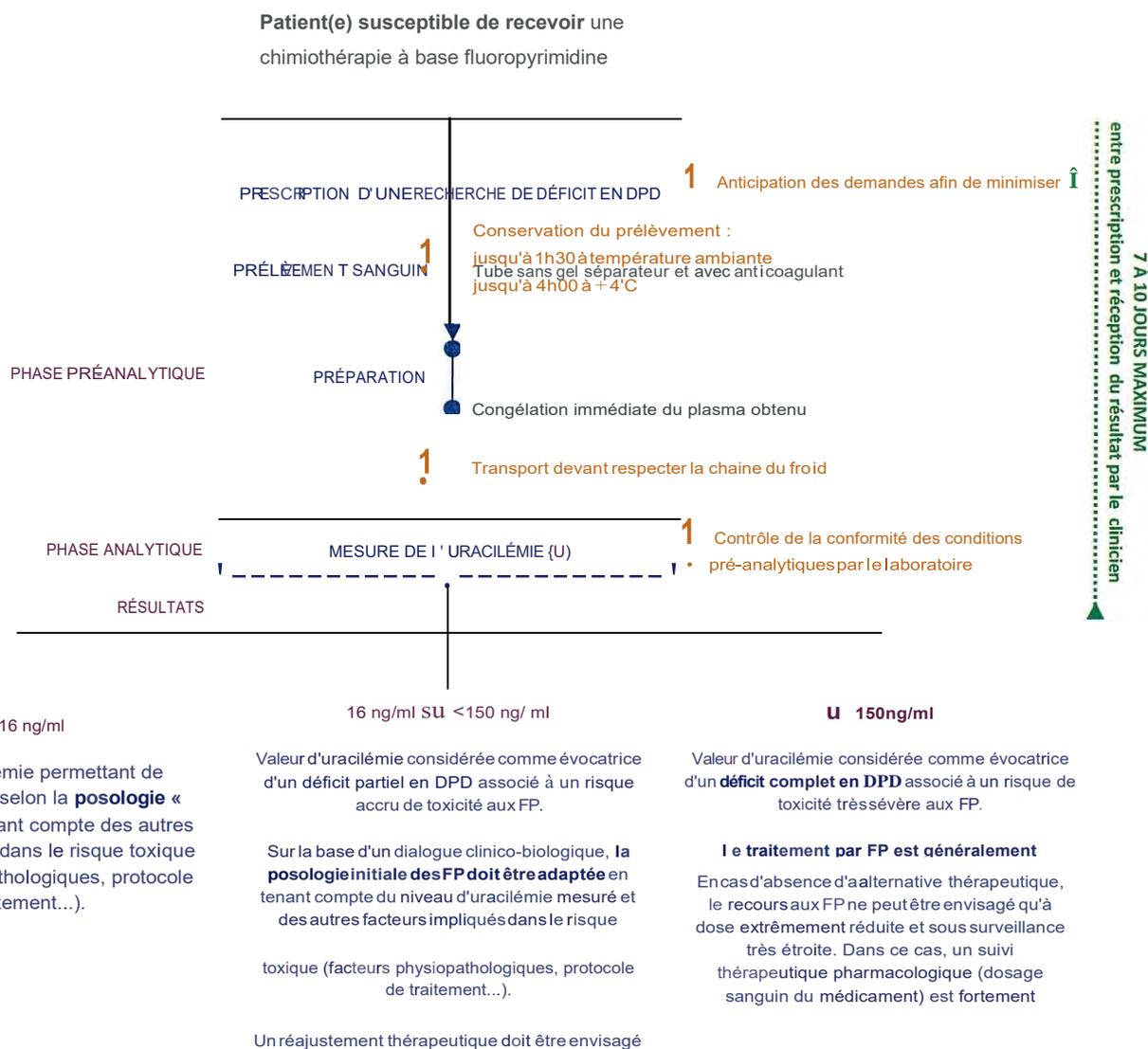
#### RECHERCHE D'UN DÉFICIT EN DPD PAR MESURE DE L'URACILÉMIE

- Deux types de méthodes de recherche de déficit en DPD existent.
  - † Le **génotypage DPYD** consiste à rechercher des variants du gène *DPYD* codant pour l'enzyme DPD. Il repose actuellement sur la recherche de seulement trois variants validés parmi ceux existants : *DPYD\*2A*, *DPYD\*13*, c.2846A>T.
  - † Le **phénotypage DPD** correspond à la mesure indirecte de l'activité de l'enzyme, quantifiable par plusieurs techniques, parmi lesquelles la mesure de l'uracilémie (concentration plasmatique en uracile, substrat de l'enzyme DPD).
- À l'heure actuelle, la **mesure de l'uracilémie** apparaît être la seule méthode adaptée à l'identification des déficits complets en DPD et est ainsi recommandée. Une uracilémie élevée témoigne en effet d'un défaut plus ou moins important d'activité enzymatique de la DPD, les déficits complets se caractérisant par des valeurs d'uracilémie extrêmement élevées:
  - † **uracilémie <!: 150 ng/ml** : valeur évocatrice d'un **déficit complet en DPD**;
  - † **uracilémie <!: 16 ng/ml et < 150 ng/ml** : valeur évocatrice d'un **déficit partiel en DPD**, avec augmentation du risque de toxicité sévère lorsque l'uracilémie augmente.
- La mesure d'**uracilémie** étant une **variable continue**, il est impératif d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des patients dont

## CONCLUSIONS

- Chez tous les patients dont l'activité DPD n'est pas connue, il est recommandé de rechercher systématiquement un déficit en DPD, par mesure de l'uracilémié, et de disposer du résultat avant l'instauration d'une chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine
- Il est néanmoins impératif de souligner **qu'aucune méthode de recherche de déficit en DPD**, quelle qu'elle soit, **ne peut permettre d'éviter toutes les toxicités sévères, parfois létales, survenant sous traitement comportant une fluoropyrimidine**, compte tenu notamment du fait que :
  - ce déficit n'explique qu'une partie des effets indésirables graves liés aux fluoropyrimidines ;
  - les médicaments fréquemment associés aux fluoropyrimidines peuvent eux aussi entraîner des toxicités non liées à un déficit en DPD.
- Ces recommandations ont été élaborées en tenant compte des connaissances scientifiques actuelles. Elles sont susceptibles d'évoluer en fonction de la mise à disposition de nouvelles données de niveau de preuve suffisant pour justifier une actualisation. En particulier, des travaux de recherche doivent être menés pour identifier et valider de nouveaux variants du

### PLACE DE LA RECHERCHE D'UN DÉFICIT EN DPD PAR MESURE DE L'URACILÉMIÉ DANS LE PARCOURS DE SOINS DU PATIENT



## Listes des médicaments concernés Liste des 20 médicaments contenant de la capécitabine

CAPECITABINE ACCORD 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ACCORD 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ARROW 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ARROW 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE BIOGARAN 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE CRISTERS 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE CRISTERS 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE EG 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE EG 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE MYLAN 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE SANDOZ 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE TEVA 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE TEVA 500 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ZENTIVA 150 mg, comprimé pelliculé
CAPECITABINE ZENTIVA 500 mg, comprimé pelliculé
XELODA 150 mg, comprimé pelliculé
XELODA 500 mg, comprimé pelliculé

### Liste des 5 médicaments contenant du fluorouracile

FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE EBEWE 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE TEVA 1000 mg/20 mL, solution à diluer pour perfusion
FLUOROURACILE TEVA 5000 mg/100 mL, solution à diluer pour perfusion

Informations complémentaires sur les médicaments disponibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

**Liste indicative des laboratoires hospitaliers réalisant en routine la recherche du déficit en DPD**

Ville	Structure	Génotypage	Phénotypage
Angers (49)	Laboratoire d'oncopharmacologie, ICO - CLCC Paul-Papin	Oui	Oui
Besançon (25)	Laboratoire de génétique (génotypage) et laboratoire de pharmacologie clinique (phénotypage), CHU Jean-Minjoz	Oui	Oui
Dijon (21)	Plateforme de génétique des cancers de Bourgogne, CLCC Georges-François-Leclerc	Oui	-
Grenoble (38)	Laboratoire de pharmacologie, pharmacogénétique et toxicologie, CHU Grenoble-Alpes	Oui	-
Le Kremlin-Bicêtre (94)	Service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et honnologue, CHU Le Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	Oui	-
Lille (59)	Service de toxicologie-génopathies (génotypage) et laboratoire de biochimie et biologie moléculaire (phénotypage), pôle de biologie pathologie génétique, CHRU de Lille	Oui	Oui
Limoges (87)	Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU de Limoges	Oui	-
Lyon (69)	Service de biochimie et biologie moléculaire, HCL, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite	Oui	-
Marseille (13)	Laboratoire de pharmacocinétique clinique, hôpital la Timone, AP-HM	Oui	Oui
Nice (06)	Laboratoire d'oncopharmacologie, CLCC centre Antoine-Lacassagne	Oui	Oui
Nîmes (30)	Laboratoire de biochimie, CHU Caréméau	Oui	-
Paris (75)	Service de biochimie, AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou	Oui	Oui
Poitiers (86)	Laboratoire de génétique, CHU La Milétrie	Oui	-
Rouen (76)	Laboratoire de pharmacologie-toxicologie et pharmacogénétique, IBC, CHU de Rouen	Oui	-
Saint-Mandé (94)	Fédération de biologie clinique, hôpital d'instruction des armées Begin	Oui	-
Toulouse (31)	Laboratoire de pharmacologie, CLCC Claudius-Regaud, IUCT-oncopole	Oui	Oui
Tours (37)	Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, CHU Bretonneau	Oui	Oui

## Annexe 5 : 5-FU/Capécitabine, note d'information de l'ARS à destinations des patients



INFORMATION DESTINÉE  
**PATIENTS**

### CHIMIOTHÉRAPIES À BASE DE 5-FLUOROURACILE (5-FU) OU CAPÉCITABINE ET DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE (DPD)

#### Pourquoi rechercher ce déficit avant le traitement ?

Les chimiothérapies à base de 5-fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine sont des traitements importants et efficaces, utilisés pour soigner de nombreux cancers depuis plusieurs décennies.

Ces chimiothérapies peuvent être associées à des effets indésirables parfois graves, notamment chez certains patients dont l'organisme n'est pas capable d'éliminer correctement ces médicaments anticancéreux. Ce phénomène peut être la conséquence d'un défaut de fonctionnement de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

La recherche d'un déficit en DPD, avant de commencer une chimiothérapie à base de 5-FU ou de capécitabine, permet de réduire considérablement le risque de survenue d'effets indésirables liés à ce déficit. C'est pourquoi, un dosage du taux d'uracile\* dans le sang doit être réalisé, chez tous les patients, avant l'administration d'une chimiothérapie contenant l'un de ces médicaments.

\* La mesure du taux d'uracile permet de s'assurer que l'enzyme responsable de la dégradation du 5-FU et de la capécitabine, la DPD, fonctionne correctement et que ces médicaments seront bien éliminés et ne s'accumuleront pas dans l'organisme.

Flacons de solution pour injection	Comprimés à avaler		
FLUOROURACILE ACCORD 50mg/ml, solution à diluer pour perfusion	XELODA 150 et 500 mg	CAPECITABINE ZENTIVA 150 et 500 mg	CAPECITABINE EG 150 et 500 mg
FLUOROURACILE PFIZER 50mg/ml, solution à diluer pour perfusion	CAPECITABINE ACCORD 150 et 500 mg	CAPECITABINE TEVA 500 mg	CAPECITABINE CRISTERS 150 et 500 mg
FLUOROURACILE TEVA 1000mg/20ml et 5000mg/100mL, solution à diluer pour perfusion	CAPECITABINE ARROW 150 et 500 mg	CAPECITABINE SANDOZ 150 et 500 mg	CAPECITABINE BIOGARAN 150 et 500 mg
	CAPECITABINE MYLAN 150 et 500 mg		

#### Médicaments concernés:

Ces médicaments sont utilisés dans différents protocoles de chimiothérapies contenant d'autres chimiothérapies, tels que FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI, ECF, ELF, DCF, EOX utilisés pour

traiter des cancers gastriques, colorectaux, du sein, de l'ovaire et des voies aéro-digestives supérieures.

### **Le pharmacien ne peut délivrer un médicament contenant du 5-FU ou de la capécitabine que si :**

- la recherche d'un déficit en DPD (= uracilémie) a été effectuée,
- la mention "Résultats uracilémie pris en compte" figure sur la prescription.

La recherche d'un déficit en DPD doit être réalisée une seule fois, à partir d'un prélèvement de sang, avant le début de la chimiothérapie.

Une fois l'activité de l'enzyme DPD connue, cette recherche n'est plus à mener, même si une nouvelle chimiothérapie à base de 5-FU ou de capécitabine est envisagée.

### **CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR SUR L'ENZYME DPD :**

#### QU'EST-CE QUE C'EST ?

La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est une enzyme capable de dégrader, et ainsi d'éliminer de l'organisme, les

médicaments de chimiothérapie contenant du 5-FU ou de la capécitabine.

#### QUE SE PASSE-T-IL EN CAS DE DÉFICIT EN DPD ?

Chez les personnes qui présentent un déficit en enzyme DPD, le 5-FU ou la capécitabine ne sont pas correctement éliminés de l'organisme. Il peut y avoir une accumulation de ces médicaments dans le corps, à un niveau toxique, susceptible d'induire des effets indésirables potentiellement graves et survenant rapidement. Lorsqu'il existe, le niveau du déficit est variable d'un individu à l'autre : il peut être partiel ou total. Plus le déficit est important, plus l'activité de l'enzyme DPD diminue, et plus le risque de toxicité augmente.

En cas de détection d'un déficit partiel, qui concerne entre 3 et 8% de la population, le traitement par le 5-FU ou la capécitabine

peut être mis en place mais la dose devra être adaptée en fonction du niveau de déficit et de l'état de santé du patient.

Restez vigilant sur l'apparition de symptômes inhabituels ou d'effets indésirables tels que mentionnés ci-dessous, surtout au début des traitements anticancéreux.

En cas de détection d'un déficit total, qui concerne entre 0,01 et 0,5% de la population, le 5-FU ou la capécitabine sont contre-indiqués et ne doivent pas vous être administrés. Dans cette situation, une alternative thérapeutique sera proposée et un autre traitement devra être utilisé.

## QU'APPORTE LA RECHERCHE D'UN DÉFICIT EN DPD ?

La recherche d'un déficit en DPD est un acte simple, à réaliser une seule fois, à partir d'un prélèvement de sang. Il permet de réduire considérablement la survenue d'effets indésirables graves chez les personnes ayant un déficit. Néanmoins, des effets indésirables peuvent toujours survenir chez des patients avec une activité de l'enzyme DPD normale ou après

une réduction de dose, comme avec n'importe quel médicament. Il convient donc de rester attentif et de signaler tout événement anormal à votre équipe soignante. Vous devez conserver précieusement le résultat de la recherche d'un déficit en DPD et en informer les professionnels de santé impliqués dans le traitement de votre cancer lors de la première consultation.

En cas d'apparition de symptômes inhabituels ou de tout autre effet indésirable (tels que diarrhées ou vomissements importants, douleur gastro-intestinale, fièvre, infection, bouche douloureuse, douleur thoracique soudaine), contactez votre médecin.

### CONTACTS UTILES

Nom du médecin : .....

Adresse : .....

Numéro de téléphone : .....

Numéro de téléphone (en dehors des heures d'ouverture) : .....

**Pour déclarer tout effet indésirable :**

[www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

**Pour vous informer sur les médicaments :**

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

*Ce document a été élaboré en lien avec des associations de patients concernées par l'utilisation de ces médicaments et les professionnels de santé.*

## Annexe 6 : Crizotinib (XALKORI), fiche résumée de l'OMEDIT pour le patient

# XALKORI<sup>®</sup>

## Crizotinib

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament doit être prescrit par un médecin hospitalier spécialiste en oncologie ou par un médecin compétent en cancérologie. Xalkori<sup>®</sup> est disponible dans **les pharmacies de ville**.

### PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUE

Deux présentations sont disponibles, par boîtes de 60 sous plaquettes thermoformées :

- 200mg, gélules blanches et roses (5777,10 €)

- 250mg, gélules roses (5777,10 €).

A conserver à température ambiante

### POSOLOGIE

La posologie est strictement personnelle et vous sera expliquée par votre médecin.

La posologie usuelle est de **250mg, 2 fois par jour (soit 500mg/j)**, en continu, **au cours ou en dehors d'un repas**.

Les gélules ne doivent **pas être écrasées, ni dissoutes ou ouvertes**.

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules. **N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance à votre médecin.**  
Ne prenez aucun nouveau médicament sans l'accord du médecin.

### PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets secondaires	Prévention	Conduite à tenir
Diminution des globules blancs	Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	Prenez votre température avant chaque prise. Contactez le médecin en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.
Allongement de l'intervalle QT	Contactez votre médecin en cas d'étourdissement, d'évanouissement ou de douleur à la poitrine	Une surveillance de votre cœur (électrocardiogramme) et un dosage des électrolytes pourront être envisagés.

Effets secondaires	Prévention	Conduite à tenir
Ralentissement du rythme cardiaque	Contactez votre médecin en cas d'étourdissement, d'hypotension, fatigue.	Une surveillance de votre fréquence cardiaque et de votre tension artérielle sera envisagée
Troubles visuels	Une vision double, floue, détériorée ou apparition de corps flottants.	Informez votre médecin si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent. Un examen ophtalmologique doit être envisagé
Complication respiratoire	Des symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'une toux ou une difficulté à respirer peuvent survenir	Informez votre médecin dès la survenue de ces symptômes. Une adaptation de la dose ou un arrêt du traitement sont à envisager
Diarrhées	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool	Buvez au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes et les bananes. En cas de persistance, prévenez le médecin pour la mise en place d'un traitement.
Nausées et vomissements	Buvez entre les repas. Evitez les aliments frais, gras ou épicés. Mangez lentement, faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants, prévenez le médecin pour la mise en place d'un traitement symptomatique.
Constipation	Buvez au moins 2L d'eau par jour, ayez une alimentation riche en fibres et une activité physique régulière.	Alimentation riche en fibres, pratiquez une activité physique. Si constipation prolongée, contactez votre médecin pour un traitement laxatif.
<p><i>Une perte d'appétit, une modification du sens du goût, une éruption cutanée, un gonflement des mains et/ou des pieds, des picotements dans un membre peuvent également être observées.</i></p> <p><u><i>La liste de ces effets indésirables n'est pas complète, d'autres peuvent survenir. Pour plus de renseignements, consulter la notice du médicament</i></u></p>		

## CONSEILS AUX PATIENTS



• Les gélules de XALKORI<sup>®</sup> doivent être avalées entières (ni écrasées, ni dissoutes, ni ouvertes), de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.



- En cas d'oubli d'une prise, ne doublez pas la prise suivante :
  - si la dose suivante est prévue dans plus de 6 heures : prenez immédiatement la dose oubliée
  - si la dose suivante est prévue dans moins de 6 heures : ne pas prendre la dose oubliée.
 Prenez la dose à l'heure habituelle et notez cet oubli dans le carnet de suivi



• Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



• Le XALKORI<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer et aux hommes d'avoir recours à une méthode de contraception efficace pendant le traitement et 90 jours au minimum après la fin de celui-ci.



• Evitez de consommer des pamplemousses ou de jus de pamplemousse ou des tisanes à base de millepertuis pendant le traitement



• Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.



• Ne laissez pas votre traitement à la portée des enfants.



- Ne jetez pas les emballages, ni les gélules à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



- Prudence chez les utilisateurs et conducteurs de machines. XALKORI<sup>®</sup> peut entraîner des **troubles de la vision, des étourdissements et de la fatigue.**

- Il est conseillé aux hommes d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle. En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).



**Contactez rapidement le médecin** prescripteur en cas de :

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence
- signes hémorragiques (saignement de nez, crachat comportant du sang...)
- d'essoufflement, d'hypoxie, épanchement pleurale, toux, dyspnée
- coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux, urines foncées, confusion et/ou désorientation

## Annexe 7 : Cabozantinib (CABOMETYX), fiche résumée de la SFPO à destination des professionnels de santé



SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE  
**ONCOLIEN®**

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

### Cabozantinib – CABOMETYX®

#### Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : inhibiteur des tyrosines kinases MET1/2, VEGFR, autres	20 mg 40 mg 60 mg	

#### Indications AMM

##### Carcinome rénal (à cellules claires) avancé

- chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé non traités antérieurement
- après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR)

**Carcinome hépatocellulaire**, en monothérapie, chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib Ne pas confondre avec le Cabozantinib en gélule commercialisé sous le nom de COMETRIQ®

#### Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, en dehors des repas									
	< 1h	—	2h >	< 1h	—	2h >			
En continu									
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	...	J28

- Posologie :
  - 60 mg /jour
- Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade > 3 ou de toxicité de grade 2 intolérable (selon la classification clinique internationale CTCAE). Des réductions de dose sont recommandées en cas d'effets indésirables qui, s'ils persistent, peuvent devenir graves ou intolérables (réduire la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour).
- Adaptation de dose possible à 40 mg/jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée ou en cas de toxicité nécessitant une diminution de dose.
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12 h
- Comprimés
  - à avaler entiers avec un verre d'eau, sans être ni écrasés, ni coupés, ni dispersés.
  - A prendre à distance des repas : 1h avant ou 2h après le repas.
- Conservation : pas de précautions particulières.

## Conditions de prescription et délivrance

Disponible en **pharmacie de ville**.

**Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

## Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance / Prévention
<b>INFECTION</b>			
Abcès	Fréquent	1 à 4	Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C Vaccination recommandée: grippe, pneumocoque. Contact avec des personnes malades à éviter
<b>HÉMATOLOGIQUE</b>			
Anémie Lymphopénie, neutropénie Thrombocytopénie	Très fréquent	1 à 4	Surveillance de la NFS régulière. Arrêt du traitement si PNN ? 1 G/L, ou plaquettes ? 50 G/L, ou hémoglobine ? 8 g/dL
<b>ENDOCRINIEN</b>			
Hypothyroïdie	Très fréquent	1 à 2	Surveillance par un bilan thyroïdien régulier
<b>HÉPATIQUE</b>			
Hyperbilirubinémie Elévation des ALAT, ASAT, gammaGT			Surveillance par un bilan hépatique régulier
<b>PANCRÉATIQUE</b>			
Elévation de l'amylase, de la lipase	Très fréquent	1 à 4	Surveillance par un bilan pancréatique régulier

METABOLISME ET NUTRITION			
Diminution de l'appétit, Hypophosphatémie, hypoalbuminémie, hypomagnésémie Hyponatrémie, hypokaliémie, hyperkaliémie Hypocalcémie Hyperbilirubinémie, élévation des ALAT ASAT, gammaGT	Très fréquent	1 à 4	
Hyper/hypoglycémie	Très fréquent	1 à 4	Surveillance de la glycémie régulière
Elévation du cholestérol sanguin, des triglycérides	Très fréquent	1 – 4	Surveillance par un bilan lipidique régulier
Déshydratation	Fréquent	1 à 2	
SYSTÈME NERVEUX			
Céphalées, vertiges	Très fréquent	1 à 2	Prescription d'antalgiques possible
Acouphènes	Fréquent		
CARDIOVASCULAIRE			
Hypertension	Très fréquent	1 à 4	Mesure quotidienne de la tension après 20 min de repos. Mesure hebdomadaire puis mensuelle au-delà du 1er mois. Consultation médicale si : – PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées – PAS > 160 ou PAD > 100 – hypertension symptomatique Prescription d'un antihypertenseur possible. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible.
Embolie pulmonaire	Fréquent	1 à 4	Suivi des patients à risque, recherche d'antécédents d'événements thromboemboliques. Médicament à arrêter en infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique artérielle cliniquement significative.
RESPIRATOIRE			
Dysphonie, dyspnée, toux	Très fréquent	1 à 4	Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes
GASTRO-INTESTINALE			

Diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, dysgueusie	Très fréquent	1 – 4	<p>Constipation : Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.</p> <p>Diarrhée : Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Arrêt du traitement si ? 4 selles / jour.</p> <p>Stomatite : Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonate et antifongique, et de topiques anesthésiants</p> <p>Nausées, vomissements : Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.</p> <p>Dysgueusie : Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter</p>
Douleurs abdominales hautes Reflux gastro-œsophagien Hémorroïdes	Fréquent	1 à 4	
<b>CUTANÉE</b>			
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied), éruption cutanée, sécheresse cutanée	Très fréquent	1 à 4	<p>Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds</p> <p>Prescription possible de crèmes kératolytiques à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques</p> <p>Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires</p> <p>Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées</p>
Prurit	Fréquent	1 à 2	<p>Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement.</p> <p>Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total</p>
Alopécie et changement de couleur de cheveux			
<b>MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTÉMIQUES</b>			
Douleurs des extrémités, spasmes musculaires, arthralgie	Très fréquent	1 à 4	Prescription possible d'antalgiques et d'AINS
<b>RÉNALE</b>			
Protéinurie, élévation de la créatinine	Très fréquent	1 à 4	Surveillance de la fonction rénale régulière, notamment à l'aide de bandelettes urinaires.

GÉNÉRAL			
Fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie, perte de poids	Très fréquent	1 à 4	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager Surveillance de la prise de poids, habits adaptés avec vêtements, chaussettes et chaussures non serrés. Prescription possible de diurétiques
œdème périphérique	Fréquent	1 à 2	

## Populations particulières et recommandations

### Insuffisance hépatique :

Métabolisation hépatique importante (possible cycle entéro hépatique).

Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée : 40 mg/j. En l'absence de donnée, non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

### Insuffisance rénale :

Elimination rénale mineure.

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, à utiliser avec précaution.

En l'absence de donnée, ce traitement n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère. Néanmoins, aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.

### Patients âgés :

Aucune adaptation n'est requise chez les patients âgés.

Puliation pédiatrique Aucune donnée disponible

### Surveillance clinique :

TA, ECG



#### Bilan biologique

NFS, plaquettes, ionogramme, protéinurie de façon rapprochée pendant les 8 premières semaines de traitement.



#### Grossesse et allaitement

Aucune donnée chez la femme enceinte. Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement. Sachant que les contraceptifs oraux ne peuvent pas être considérés comme des « méthodes efficaces de contraception », ils doivent être utilisés avec une autre méthode, telle qu'une méthode de contraception mécanique. Grossesse contre-indiquée : ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec ce composé. Allaitement contre-indiqué : les patientes doivent arrêter d'allaiter pendant

## Métabolisme et transporteurs

Substrats/Inducteurs modéré (voie métabolique mineure) : 2C9

Substrats/Inducteurs puissants (voie métabolique majeure) : CYP 3A4/5

Inhibiteur puissant (voie métabolique majeure) : P-gP

## Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables** (Ex: +38% avec ketoconazole)

Médicaments	Conseils
<b>Antihypertenseurs et antiarythmiques</b> : amiodarone, diltiazem, verapamil <b>Antifongiques azolés</b> : fluconazole, ketoconazole, voriconazole, etc. <b>Antibiotiques macrolides</b> : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) <b>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase</b> : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc. <b>Autre</b> : Cimétidine	<b>Conseil(s)</b> : Précaution d'emploi

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique** (Ex: -77% avec la rifampicine)

Médicaments	Conseils
<b>Antiépileptiques</b> : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone <b>Antibiotiques et autres</b> : Rifampicine, rifabutine, efavirenz, bosentan, dexaméthasone (usage systémique)	<b>Conseil(s)</b> : Association déconseillée

Avec les **inhibiteurs de la MRP2**: Augmentation des concentrations plasmatiques de cabozantinib

Médicaments	Conseils
<b>ciclosporine, efavirenz, emtricitabine</b>	<b>Conseil(s)</b> :

**Agents dont la concentration plasmatique peut être augmentée par le cabozantinib** : Médicaments substrats de la P-gp (*liste non exhaustive, anticancéreux non reportés*) :

Médicaments	Conseils
<b>Cardiovasculaires</b> : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, quinidine, clopidogrel, bisoprolol, celiprolol, diltiazem, verapamil, colchicine <b>Antirétroviraux</b> : Saquinavir, maraviroc, atorvastatine <b>Immunodépresseurs</b> : Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus <b>Autres</b> : Lopéramide, ondansétron, citalopram, méthadone, phénobarbital, venlafaxine, atorvastatine, fluvastatine, repaglinide	<b>Conseil(s)</b> :

## Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte. L'intensité de l'interaction peut être évaluée sur site thériaque (Hedrine): [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_phyto.php](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php)

**Inhibiteurs du CYP 3A4 :** Jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

**Inducteurs du CYP 3A4 :** Millepertuis (association contre indiquée), Ail, Aubépine, Echinacée, Kava, Menthe verte, Sauge

## Annexe 8 : Cabozantinib (CABOMETYX), fiche résumée de la SFPO à destination du patient



SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE  
**ONCOLIEN®**

# Cabozantinib – CABOMETYX®

## Qu'est-ce que CABOMETYX®

Description de la molécule Description	
Cabozantinib	Comprimé de 20 mg : rond, jaune Comprimé de 40 mg : triangulaire, jaune Comprimé de 60 mg : ovale, jaune 

## Comment prendre votre traitement ?

La posologie de votre traitement a été définie par votre médecin.

Dans votre cas, elle est de ..... mg/jour, soit ..... comprimé de.....mg à prendre en une seule prise, tous les jours.

A avaler en entier, avec un verre d'eau, sans écraser, couper, croquer, ou diluer les comprimés.

A heure fixe. A prendre à distance des repas : 1h avant ou 2h après le repas

En cas d'oubli ou de vomissements : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.

## Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, en dehors des repas	
En continu	

## Comment gérer le stock de votre traitement ?

Ce médicament est disponible en pharmacie de ville.

Son approvisionnement peut nécessiter un délai. Soyez vigilant et anticipez le renouvellement de votre

ordonnance.

Conservez ce traitement dans son emballage d'origine, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

## Quelles sont les autres informations à connaître ?

### Précautions et surveillance :

La prise de votre médicament nécessite une surveillance biologique (prise de sang permettant de surveiller votre numération de la formule sanguine (NFS), vos fonctions hépatique, rénale, pancréatique et thyroïdienne, votre glycémie, vos lipides. Bandelettes pour rechercher des protéines dans vos urines.) et clinique (tension artérielle, électrocardiogramme).

### Contraception

Ce traitement pourrait être nocif pour un enfant à naître. Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement.

### Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation

La survenue d'interactions entre CABOMETYX® et vos autres traitements peut avoir des effets néfastes (diminution de l'efficacité du médicament et de sa tolérance). Il est important d'informer votre pharmacien et votre médecin de l'ensemble des médicaments et/ou autres substances (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires, etc.) que vous consommez.

**Exemple :** Ne pas consommer de Millepertuis et éviter la consommation de pamplemousse avec le CABOMETYX®

### Quels sont les effets indésirables éventuels ?

**Seuls les effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessous. D'autres effets indésirables sont possibles. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.**

EFFETS INDÉSIRABLES	
Les plus fréquents	<p><b>Troubles digestifs :</b> diarrhée, nausées, perte d'appétit, modification du goût, bouche enflammée (aphtes), vomissements, perte de poids, constipation, remontées acides.</p> <p><b>Troubles cutanés :</b> inflammation de la paume des mains, de la plante des pieds et des zones de frottement (syndrome main/pied) <b>Anomalies du bilan sanguin :</b> baisse des plaquettes (thrombopénie), ou de l'hémoglobine (anémie), troubles de la fonction hépatique, ou de la thyroïde, baisse du potassium ou du magnésium</p> <p><b>Autres :</b> hypertension, fatigue, saignements, gonflement des membres, toux, modification de la voix</p>

Certains effets nécessitent une attention particulière	hyper ou hypoglycémie chez les <i>patients diabétiques</i>
<b>QUAND ALERTER L'ÉQUIPE MÉDICALE?</b>	
Alerter l'équipe médicale dans les conditions suivantes et en l'absence de recommandations médicales spécifiques	<p><b>Symptômes d'une hypertension</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête, bourdonnements d'oreille et/ou vertiges</li> <li>• Augmentation des chiffres lors d'une prise de tension</li> </ul> <p><b>Symptômes d'un trouble cardiaque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essoufflement, palpitations, ou douleurs ou oppression thoracique</li> </ul> <p><b>Symptômes d'une hémorragie ou d'une phlébite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sang dans les selles, ou en cas de vomissements</li> <li>• Hématomes (bleus), saignements de nez</li> <li>• Mollet rouge, chaud et douloureux</li> </ul> <p><b>Symptômes d'une infection</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Température &gt; 38,5 °C</li> </ul> <p><b>Troubles digestifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de perte de poids importante et/ou rapide</li> <li>• Diarrhées très fréquentes, plus de 4 selles par jour</li> <li>• Douleurs dans la bouche ou aphtes empêchant une alimentation normale</li> <li>• Douleur intense dans le ventre</li> <li>• Écoulement, abcès ou douleurs au niveau de l'anus</li> </ul> <p><b>Symptôme d'un trouble de la glycémie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hyperglycémie</i> : envie importante et fréquente de boire, de manger et d'uriner associée à une fatigue</li> <li>• <i>Hypoglycémie</i> : vertiges, nausées, vision trouble, faiblesse musculaire</li> </ul> <p><b>Symptômes évocateurs d'un œdème cérébral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête, confusion, convulsions ou troubles de la vision</li> </ul>
<b>COMMENT PRÉVENIR LES EFFETS INDÉSIRABLES?</b>	
Infection	Une <b>vaccination</b> contre la grippe et le pneumocoque peut vous être <b>recommandée</b> : elle vous protégera.
Suivi de la tension	Une tension élevée doit être corrigée. <b>Une mesure de la tension artérielle</b> est recommandée régulièrement. Les pharmaciens peuvent vous aider à la prise de votre tension. Vous pouvez aussi demander à le faire vous-même grâce à un auto-tensiomètre.
Hygiène dentaire	<b>Utilisez</b> une brosse à dent souple, réalisez des bains de bouche au bicarbonate de sodium. <b>Évitez</b> les bains de bouche contenant du menthol ou de l'alcool

Soins de la peau	<p><b>Sur vos mains et vos pieds : Appliquez</b> une crème ou un lait hydratant et/ou une crème cicatrisante sur les mains et les pieds (sans frotter vigoureusement).</p> <p><b>Évitez</b> d'exposer vos mains et vos pieds à la chaleur (eau chaude).</p> <p><b>Évitez</b> les activités qui génèrent des frottements ou des plaies. <b>Évitez</b> le port de vêtements, chaussettes et chaussures trop serrées <b>Corps :</b></p> <p><b>Privilégiez pour la toilette</b> un savon doux et un agent hydratant, un séchage par tamponnement.</p> <p><b>Évitez</b> toute utilisation de produits irritants.</p> <p><i>Pour se protéger du soleil, utilisez</i> un écran total et évitez les expositions.</p>
Fatigue	<p><b>Privilégiez</b> des activités qui procurent un bien-être, en particulier une activité physique adaptée et régulière : marche, jardinage, nage, vélo, sport...</p> <p><b>Alternez</b> période d'activité et de repos.</p>
Gonflement des membres (œdèmes)	<p><b>Évitez</b> les vêtements, chaussettes et chaussures trop serrés,</p> <p><b>Surélevez</b> vos pieds.</p>
Poids	<p><b>Surveillez</b> régulièrement votre poids en cas de gonflement des membres, ou de troubles digestifs.</p>
<b>COMMENT ADAPTER VOTRE ALIMENTATION?</b>	
Diarrhée	<p><b>Privilégiez</b> une alimentation pauvre en fibres. Consommez de préférence des féculents, des carottes, des bananes.</p> <p><b>Évitez</b> de consommer des fruits et légumes crus, des laitages, du café et de l'alcool.</p> <p><b>Buvez</b> de l'eau de façon abondante</p>
Nausées	<p><b>Privilégiez</b> une alimentation fragmentée en plusieurs repas légers, des aliments liquides et froids.</p> <p><b>Limitez</b> les aliments gras, frits et épicés</p>
Perte d'appétit	<p><b>Privilégiez</b> une alimentation plus calorique et une « alimentation plaisir »</p>
Bouche enflammée (aphtes)	<p><b>Évitez</b> la consommation d'aliments acides ou qui collent et les aliments très salés.</p>
Altération du goût	<p><b>Favorisez</b> une alimentation tiède ou froide en plusieurs petits repas par jour.</p> <p><b>Évitez</b> les ustensiles de cuisine métallique.</p>

## **SERMENT DE GALIEN**

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le  
7 février 2018

## **MANAGEMENT ASSESSMENT OF THE PATIENT TREATED WITH ANTICANCER DRUGS AVAILABLE IN THE PHARMACY**

---

### **KEYWORDS:**

Cancer – Anticancer drugs – Anticancer drugs available in Pharmacy – Survey - Pharmacist – Patient care – Dispensing assistance tools – Drug interactions – Adverse effects

---

### **ABSTRACT**

Medical care of patients diagnosed with cancer becomes more and more precise, personalised and effective. Simultaneously, the profession of dispensing chemist evolves: the pharmacist must play an increasingly active role in patient care through pharmaceutical advice. This dynamic must be effective during the care of patients treated with anticancer medicines available in the pharmacy, with an overall analysis on the patient. In this context, a counter survey was conducted to establish a situational analysis of the current management for this specific patient category; in order to highlight the weaknesses and axis for improvement. There are many options thanks to various implemented tools promoting a better understanding and compliance of the patient.

# ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT TRAITÉ PAR ANTICANCÉREUX DISPONIBLES A L'OFFICINE

---

## **RESUMÉ en Français**

La prise en charge des patients atteints de cancers devient de plus en plus précise, personnalisée et efficace. En parallèle, le métier de pharmacien d'officine évolue : le pharmacien doit être de plus en plus acteur dans la prise en charge du patient à travers ses conseils pharmaceutiques. Cette dynamique doit être effective lors de la prise en charge de patients traités par anticancéreux disponible à l'officine avec une analyse globale du patient. C'est dans cet optique, qu'une enquête de comptoir a été menée pour réaliser un état des lieux de la prise en charge actuelle de cette catégorie particulière de patients afin d'en faire ressortir les lacunes et les axes d'améliorations. Ces derniers sont nombreux grâce à de nombreux outils mis en place favorisant une meilleure compréhension et une meilleure observance du patient.

---

**Titre et résumé en Anglais** : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Pharmacie

---

## **MOTS-CLÉS :**

Cancer – Anticancéreux – Anticancéreux disponibles à l'officine - Enquête - Pharmacien d'officine – Prise en charge des patients - Outils d'aide à la dispensation – Interactions médicamenteuses – Effets indésirables

---

## **INTITULÉ OU ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier - Toulouse III  
Faculté des sciences Pharmaceutiques  
35, Chemin des maraîchers  
31062 Toulouse Cedex 9

---

**DIRECTEUR DE THÈSE** : Madame THOMAS Fabienne