



HAL
open science

Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie

Laure Deschepper

► **To cite this version:**

Laure Deschepper. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01062306

HAL Id: dumas-01062306

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062306>

Submitted on 9 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année : 2014

N°

THESE
Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 10 février 2014

par

DESCHEPPER Laure

Née le 16 juin 1988 à Evreux

Chimiothérapies orales en officine : évaluation des
conditions de dispensation en Haute-Normandie

Président du jury : Professeur Michel GUERBET, Pharmacien, PU

Directeur de thèse : Docteur Mikaël DAOUPHARS, Pharmacien

Membres du jury : Professeur Rémi VARIN, Pharmacien, PU-PH

Docteur Elise REMY, Pharmacien

Docteur Jean-Christophe LARANT, Pharmacien

Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel Guerbet, Président du jury
Pour m’ avoir fait l’honneur de présider ce jury,
Recevez ici mes vifs remerciements

A Monsieur le Docteur Mikaël Daouphars, Directeur de Thèse,
Pour m’ avoir proposé ce sujet rempli d’intérêt et pour m’ avoir encadré tout au long de ce
travail
Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance

A Monsieur le Professeur Rémi Varin, Membre du jury,
Pour avoir accepté de prendre part au jury
Je vous en remercie

A Madame le Docteur Elise Rémy, Membre du jury,
Pour l’intérêt que vous portez à ce travail, pour votre présence dans mon jury de thèse,
Veuillez recevoir mes remerciements

A Monsieur le Docteur Jean-Christophe Larant, Membre du jury,
Pour vous être rendu disponible afin de juger ce travail
Je vous en remercie

A ma famille,
Pour avoir contribué grandement à la réussite de mes études et pour m’ avoir toujours soutenu

A mes amis,
Pour tous ces moments de bonheur passés avec vous

A Marc,
Pour ta patience et ton aide précieuse dans l’élaboration de ce travail

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSEESSEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C.
THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT -
M.BENOZIO-
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J.
DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE
- P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND
- G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph.
LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P
LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M.
MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme
A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET -
M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB
- R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE –
C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I- MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (<i>Surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie

M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>Surnombre</i>)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUNETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo- faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.

M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît WEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie

M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie

M. Rémi VARIN (PU-PH)
M Jean-Marie VAUGEOIS
M. Philippe VERITE

Pharmacie Hospitalière
Pharmacologie
Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT
Mme Dominique BOUCHER
M. Frédéric BOUNOURE
M. Abdeslam CHAGRAOUI
M. Jean CHASTANG
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB

Chimie Générale et Minérale
Pharmacologie
Pharmacie Galénique
Physiologie
Biomathématiques
Législation pharmaceutique et
économie de la santé

Mme Elizabeth CHOSSON
Mme Cécile CORBIERE
M. Eric DITTMAR
Mme Nathalie DOURMAP
Mme Isabelle DUBUC
M. Abdelhakim ELOMRI
M. François ESTOUR
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)
Mme Najla GHARBI
Mme Marie-Laure GROULT
M. Hervé HUE
Mme Laetitia LE GOFF
Mme Hong LU
Mme Sabine MENAGER
Mme Christelle MONTEIL
M. Mohamed SKIBA
Mme Malika SKIBA
Mme Christine THARASSE
M. Frédéric ZIEGLER

Botanique
Biochimie
Biophysique
Pharmacologie
Pharmacologie
Pharmacognosie
Chimie Organique
Parasitologie
Chimie analytique
Botanique
Biophysique et Mathématiques
Parasitologie Immunologie
Biologie
Chimie organique
Toxicologie
Pharmacie Galénique
Pharmacie Galénique
Chimie thérapeutique
Biochimie

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS

Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

M. Antoine OUVRARD-PASCAUD
Mme Isabelle TOURNIER

Physiologie (Unité Inserm 1076)
Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV
Mme Su RUAN

Physiologie (Groupe ADEN)
Génie Informatique

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Table des matières

Introduction	1
I/ Le Cancer	3
1. Epidémiologie du cancer en Haute-Normandie	3
1.1. Incidence	3
1.2. Mortalité	4
2. Prise en charge thérapeutique	5
2.1. La chirurgie	5
2.2. La radiothérapie	5
2.3. Les chimiothérapies anticancéreuses	6
2.3.1. Les agents cytotoxiques	6
2.3.1.1. Antimétabolites	6
2.3.1.2. Agents induisant des modifications covalentes dans l'ADN : les alkylants	7
2.3.1.3. Agents induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN	8
2.3.1.4. Agents interférant avec la tubuline et les microtubules : les «poisons du fuseau»	9
2.3.2. L'hormonothérapie	10
2.3.3. Les thérapies ciblées	11
3. Mécanismes de résistance aux traitements anticancéreux	13
4. Développement de la chimiothérapie par voie orale	15
5. Le Plan Cancer 2009-2013	16
II/ Les chimiothérapies orales	16
1. Avantages	16
1.1. Le patient devient acteur de sa maladie	17
1.2. Préférence des patients, amélioration de la qualité de vie	17
1.3. Efficacité comparable à la voie injectable	18
1.4. Voie d'administration moins onéreuse	19
2. Inconvénients	20
2.1. Variations de la biodisponibilité	20
2.2. Inconvénients liés au patient	21
2.2.1. Problème de l'observance	22
2.2.1.1. Définition	22
2.2.1.2. Facteurs influençant l'observance	22
2.2.2. Niveau de compréhension du patient	23
2.2.3. Banalisation de la maladie	23
2.3. Manipulation, administration, surveillance	24
3. Statut réglementaire des chimiothérapies orales	24
4. Inventaire des différentes molécules disponibles en ville	25
5. Les principaux effets indésirables	25
5.1. Les effets indésirables des agents cytotoxiques	25

5.2. Les effets indésirables des thérapies ciblées	32
5.3. Les effets indésirables de l'hormonothérapie	38
III/ Le rôle du pharmacien d'officine	40
1. De nouvelles responsabilités	40
2. Contrôle et optimisation de l'observance	41
3. Un intermédiaire privilégié entre le médecin et le patient	42
4. Accompagnement du patient à l'officine	43
4.1. Modalités de prise et posologies	43
4.2. Conditions de conservation	45
4.3. Règles de manipulation des chimiothérapies orales	45
4.4. Gestion des déchets et manipulation des excréta et vomissures	46
4.5. Prévention et gestion des effets indésirables des chimiothérapies orales	47
4.6. Interactions médicamenteuses et contre-indications	52
5. Outils d'accompagnement mis à disposition des pharmaciens d'officine et de leurs patients	53
5.1. Projet régional de l'OMÉDIT et du réseau Onco-normand	54
5.1.1. Carnet de suivi	54
5.1.2. Fiches de médicaments	54
5.2. Sites Internet	55
5.3. Existence de réseaux de cancérologie à l'échelle régionale	55
6. Démarches de formations régionales à destination des pharmaciens d'officine	56
IV/ Etude régionale : dispensation des chimiothérapies orales par le pharmacien d'officine	57
1. Présentation de l'étude	57
2. Matériels et méthodes	58
3. Résultats	60
3.1. Données démographiques et typologie de la pharmacie	60
3.2. Pratique quotidienne	62
3.3. Délivrance des chimiothérapies orales	63
3.4. Connaissances sur les chimiothérapies orales	69
3.5. Expérience professionnelle	74
4. Discussion	81
Conclusion	88
Bibliographie	90
Annexes	96
Liste des figures	122
Résumé – Mots clés	124

Introduction

Le nombre de patients atteints d'un cancer est en constante augmentation. Cette évolution s'explique tout d'abord par l'accroissement de la longévité de la population mais également par l'extension des dépistages.

Grâce aux succès thérapeutiques, le cancer tend à devenir une maladie chronique privilégiant une prise en charge en ambulatoire. C'est dans ce contexte que se sont développées les chimiothérapies par voie orale constituant une véritable avancée dans le domaine de la cancérologie. 48 molécules sont actuellement administrées *per os* et 40 d'entre elles sont disponibles en ville. Leur nombre va encore se multiplier avec les progrès de la biologie moléculaire et le développement des thérapies ciblées.

Cette voie d'administration contribue à améliorer la qualité de vie du patient et lui permet de vivre normalement en conservant une vie sociale et professionnelle. Par contre, le patient doit désormais gérer lui-même ses prises médicamenteuses, ce qui peut générer des problèmes d'observance et affecter l'efficacité du traitement.

La sortie de la réserve hospitalière d'une grande partie de ces médicaments a entraîné leur apparition en officine, conduisant le pharmacien à élargir ses compétences à la prise en charge des patients atteints de cancer, domaine dans lequel il n'avait pas jusqu'alors un rôle prépondérant. Il revient au pharmacien de relayer le praticien hospitalier ayant prescrit le traitement et ainsi de répondre aux attentes des patients. L'accompagnement de ces derniers constitue donc un nouveau domaine d'action pour le pharmacien d'officine. En effet, même si ces molécules se révèlent moins contraignantes que les traditionnelles chimiothérapies administrées par voie parentérale, elles ne sont pas pour autant dénuées d'effets indésirables et sont souvent d'utilisation complexe. Par conséquent, ces nouveaux traitements requièrent des compétences approfondies en cancérologie et une extrême vigilance.

Ce travail vise à mettre en évidence le rôle du pharmacien dans la prise en charge ambulatoire des pathologies cancéreuses.

Dans la première partie, nous rappellerons tout d'abord l'incidence du cancer en Haute-Normandie puis nous mentionnerons les spécialités pharmaceutiques disponibles en officine en évoquant leurs avantages, inconvénients et principaux effets indésirables. Enfin, nous évoquerons la place occupée par le pharmacien dans l'accompagnement du patient atteint de

cancer et les moyens mis à sa disposition pour mener à bien cette mission. Les recommandations de bon usage des anticancéreux oraux seront également abordées.

Une enquête locale conduite auprès des pharmaciens officinaux de Haute-Normandie constitue la seconde partie de cette thèse. Cette étude, par le biais d'un questionnaire, permet de faire l'état des lieux de la prise en charge actuelle des patients sous chimiothérapies orales et d'identifier les besoins des pharmaciens pour assumer ces nouvelles responsabilités. L'ensemble des obstacles rencontrés lors de la dispensation des chimiothérapies orales ont ainsi pu être analysés.

I/ Le Cancer

1. Epidémiologie du cancer en Haute-Normandie

1.1. Incidence

Environ 9000 nouveaux cas de cancers ont été dénombrés en Haute-Normandie en 2005. Entre 2000 et 2005, le nombre de nouveaux cas chez l'homme a augmenté passant de 4939 à 5827 cas de cancers et chez la femme ce nombre est passé de 3176 cas de cancers à 4261.

En Haute-Normandie, le cancer le plus rencontré chez l'homme est le cancer de la prostate avec 1363 cas estimés sur la période 2008-2010 devant le cancer du poumon (880 cas), le cancer du côlon-rectum (648 cas) et le cancer de la lèvre, cavité buccale, pharynx (360 cas). Chez la femme, le cancer du sein prédomine (1449 cas estimés sur la période 2008-2010) suivi par le cancer du côlon-rectum (550 cas), le cancer du poumon (253 cas) et en quatrième position le cancer du corps de l'utérus (190 cas).

Pour la plupart des cancers, leurs incidences augmentent depuis 2000. L'évolution la plus marquante concerne le cancer du poumon chez la femme dont l'incidence a presque doublée depuis 2000 alors que chez l'homme cette augmentation ne dépasse pas 15%. L'incidence du cancer colorectal en Haute-Normandie a augmenté de 28% chez l'homme et de 18% chez la femme. A l'inverse, certaines localisations de cancer ont vu leur incidence diminuer depuis 2000. C'est le cas du cancer de la lèvre, cavité buccale et pharynx chez l'homme (- 14%) du cancer de l'œsophage (-30%), et du larynx (-26%). Chez la femme, le nombre de cas de cancers du col de l'utérus a diminué de 23% et le nombre de cas de cancer de l'estomac de 10%.

Quelque soit le type de cancer, la Haute-Normandie affiche dans l'ensemble des taux d'incidence (standardisés sur la population mondiale) supérieurs aux taux retrouvés en France. En effet, à l'échelle nationale, 396,1 nouveaux cas pour 100 000 personnes ont été estimés pour l'homme en 2005 contre 431,7 en Haute-Normandie. Chez la femme, le taux d'incidence était de 277,4 cas pour 100 000 personnes contre 248,8 pour la France.

Le taux d'incidence de l'ensemble des cancers retrouvés chez l'homme en Haute-Normandie est le troisième taux le plus élevé des régions françaises. Chez les femmes, le taux d'incidence la place en deuxième position des régions les plus touchées par le cancer.

Le cancer de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx est fortement représenté chez les Hauts-Normands ce qui place la région au 2^{ème} rang national. Elle occupe la 3^{ème} place pour ce type de cancer chez la femme. La Haute-Normandie fait également partie des régions les plus touchées par le cancer du poumon ou encore du larynx chez l'homme pour lesquels elle occupe la 3^{ème} place. La région Haute-Normandie présente également une forte incidence pour le cancer du col de l'utérus (4^{ème} rang) ainsi que le cancer de l'estomac (2^{ème} rang). L'incidence du cancer colorectal est particulièrement significative chez les hauts-normands (5^{ème} rang). En revanche, le cancer du sein, bien que largement dominant chez la femme, n'est pas représentatif de la région puisque la Haute-Normandie occupe la 8^{ème} place des régions les plus touchées. (1)

1.2. Mortalité

Les cancers sont en Haute-Normandie comme en France métropolitaine la première cause de mortalité. En effet ils sont responsables de trois décès sur dix. En 2010, 4983 décès causés par un cancer ont été enregistrés dont 2911 chez les hommes et 2072 chez les femmes (2). Par rapport à la moyenne nationale, la Haute-Normandie affiche une surmortalité par cancers de plus de 6 %, ce qui la situe en deuxième position des régions françaises, après le Nord Pas-de-Calais. Cette situation est due notamment aux modes de vie de la population (alcool, tabac, habitudes alimentaires...), aux risques environnementaux, notamment industriels (amiante) et au vieillissement de sa population.

Chez les hommes, les tumeurs représentent la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires (2 000 décès). Le cancer le plus meurtrier est celui du larynx, de la trachée, des bronches et du poumon (700 décès recensés en 2010), suivi par les cancers de la prostate (273 décès), du côlon (188 décès), et du foie et des voies biliaires intra-hépatiques (187 décès). Chez les femmes, les cancers sont la deuxième cause de mortalité après les maladies de l'appareil circulatoire (2 390). Le cancer du sein est responsable du plus grand nombre de décès (386 décès) devant le cancer du larynx, de la trachée, des bronches et du poumon (218) et le cancer du côlon (187).

Des différences apparaissent en fonction de l'âge. En effet, entre 45 ans et 64 ans, le cancer broncho-pulmonaire est à l'origine de 15 % des décès masculins et le cancer du sein, responsable de 14 % des décès féminins. A partir de 65 ans, les cardiopathies devancent les cancers pour les deux sexes.

La part des décès par cancer dans l'ensemble des décès de la population normande est plus importante que celle de la France métropolitaine. En effet, chez les femmes, elle est respectivement de 24% contre 23,2% et chez les hommes, cette part représente 34% contre 32,8% en France métropolitaine (3).

2. Prise en charge thérapeutique

Les principales modalités de traitement, à savoir la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, peuvent être utilisées seules ou en association.

2.1. La chirurgie

Pour que le traitement soit curatif, il est indispensable d'obtenir le contrôle local de la tumeur. Cela implique d'éradiquer complètement la tumeur primitive ainsi que les lésions présentes dans les ganglions lymphatiques régionaux. Pour atteindre ce but, la chirurgie est la stratégie la plus appropriée et elle constitue toujours le traitement de première intention. Cependant, des thérapies adjuvantes telles que la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent être utilisées en complément soit pour rétrécir la tumeur avant de l'enlever chirurgicalement, soit pour diminuer le taux de récurrence régionale après la résection curative de carcinomes agressifs.

La chirurgie de cytoréduction vise à retirer la plus grande partie possible de la masse tumorale. Elle est associée à une chimiothérapie et à une radiothérapie post-opératoires.

2.2. La radiothérapie

La radiothérapie est l'utilisation thérapeutique des radiations ionisantes utilisée seule ou le plus souvent en association avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie (4). L'utilisation de la radiothérapie concerne les deux tiers des patients cancéreux durant leur maladie.

On distingue trois techniques d'utilisation. La première est la radiothérapie externe qui utilise des faisceaux d'irradiation et pénètre la tumeur à travers la peau. La curiethérapie consiste à placer des éléments radioactifs directement à l'intérieur de l'organisme, soit au contact de la tumeur, soit dans la tumeur elle-même. L'intérêt de cette technique est d'irradier directement et à forte dose la tumeur tout en préservant les organes voisins. La troisième technique qui est

la radiothérapie métabolique consiste à administrer au malade des radioéléments per os ou par voie intraveineuse.

Les rayonnements induisent des cassures double-brin de l'ADN entraînant une mort cellulaire soit immédiate, soit retardée. La radiothérapie est utilisée à titre curatif ou préventif.

2.3. Les chimiothérapies anticancéreuses

Les médicaments classiques sont dits cytotoxiques. Ils vont entraîner une mort cellulaire plus ou moins différée, soit par création d'une anomalie au niveau de l'ADN, soit par blocage de la synthèse normale des protéines. L'hormonothérapie est utilisée dans le cadre de cancers hormono-dépendants. Les cytostatiques constituent une nouvelle classe de médicaments anticancéreux en plein essor. Ils concernent les thérapies dites « ciblées » qui désignent des traitements dirigés contre des cibles moléculaires spécifiques impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires. Leur action permet de freiner la croissance tumorale. Seules les molécules disponibles par voie orale seront citées.

2.3.1. Les agents cytotoxiques

Les différents agents de cette classe se distinguent par leur mécanisme d'action. Certains vont agir directement sur l'ADN en perturbant sa réplication et/ou la synthèse protéique ; d'autres vont agir indirectement sur les acides nucléiques en perturbant leur métabolisme ; d'autres encore vont agir au cours de la division cellulaire sur le fuseau formé.

2.3.1.1. Antimétabolites

Ces composés vont interférer avec la biosynthèse des acides nucléiques. Ils vont présenter une structure analogue aux bases puriques et pyrimidiques et vont donc être incorporés en lieu et place des vrais substrats. Les antimétabolites peuvent également être des inhibiteurs compétitifs des substances indispensables dans la synthèse des bases nucléiques.

- Les antiprimidines

La capécitabine (Xeloda®) et le tegafur (UFT®) appartiennent à cette classe. Ces deux agents sont des prodrogues du fluorouracile ou 5-FU et présentent donc le même mécanisme d'action. Le 5-FU, analogue de l'uracile, exerce une inhibition directe de la thymidylate

synthétase, enzyme qui assure la transformation de l'uracile en thymine, entraînant une carence en thymine, un arrêt de la croissance de l'ADN et donc une mort cellulaire. Le 5-FU va également être incorporé en lieu et place de l'uracile dans l'ARN ribosomal et l'ARN messenger provoquant des erreurs de lecture lors de la synthèse des enzymes et des protéines. L'UFT® n'est plus commercialisé depuis 2013.

- Les antipurines

Cette classe regroupe des analogues de l'adénine et de la guanine. La mercaptopurine ou 6-MP (Purinéthol®), la thioguanine (Lanvis®; analogue de la guanine) et la fludarabine (Fludara®) pénètrent à la place des bases puriques dans les cellules. Ces analogues, transformés en métabolites actifs, vont entraver la synthèse des nucléotides puriques conduisant à la mort de la cellule.

- Les antifoliques

Cette classe comprend le méthotrexate (Novatrex®). Ce dernier, par sa structure proche de l'acide folique, va exercer une inhibition de la dihydrofolate reductase cellulaire, enzyme qui assure la conversion de l'acide folique en folate réduit intervenant dans la synthèse des bases puriques, pyrimidiques et dans la synthèse d'ADN. Le méthotrexate inhibe également la protéine assurant le transport actif des folates ainsi que la thymidylate synthétase.

- Les inhibiteurs de la ribonucléotide réductase

La ribonucléotide réductase catalyse la synthèse des desoxyribonucléotides à partir des ribonucléotides. L'hydroxycarbamide (Hydrea®) inhibe cette enzyme par l'intermédiaire d'un radical tyrosyl et bloque ainsi la synthèse de l'ADN, la multiplication cellulaire en phase S.

2.3.1.2. Agents induisant des modifications covalentes dans l'ADN : les alkylants

Les alkylants sont des molécules qui, après activation, se fixent de manière covalente sur des atomes spécifiques des bases de l'ADN (préférentiellement des atomes d'oxygène et d'azote). L'alkylation empêche la réplication et la transcription entraînant la mort cellulaire. Ces molécules sont capables de réaliser des pontages intra-brins, inter-brins, des pontages inter-hélices c'est-à-dire entre deux brins d'ADN différents ou des pontages entre ADN et protéine.

- Les moutardes à l'azote

Cette famille regroupe le chlorambucil (Chloraminophène®), le melphalan (Alkeran®) et l'estrามustine (Estracyt®). Leur mécanisme d'action est basé sur la formation d'un ion aziridinium qui va alkylater les bases de l'ADN, inhibant ainsi la réplication de l'ADN. Ces agents sont bifonctionnels et réalisent des pontages inter-brins.

- Les oxazophorines

Le cyclophosphamide (Endoxan®) représente cette famille. Cette molécule est plus stable et moins toxique par la présence dans sa structure d'une liaison phosphore-azote qui bloque l'ionisation directe du chloroéthyle et la formation de l'ion aziridinium. Cet alkylant forme une prodrogue des moutardes à l'azote, actif après bio-oxydation par les cytochromes P450.

- Les nitroso-urées

La lomustine (Bélustine®) représente cette classe. Cette molécule peut franchir la barrière hémato-encéphalique par son caractère liposoluble. Elle présente un double mécanisme d'action : alcylation de l'ADN et de l'ARN et carbamoylation des protéines notamment des enzymes de réparation de l'ADN.

- Les triazènes

Cette famille est constituée du temozolomide (Témodal®) et du procarbazine (Natulan®). Ils affectent la synthèse de l'ADN par alkylation après conversion en radicaux méthylés par l'intermédiaire de l'ion méthyldiazonium. Les lésions cytotoxiques développées vont entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

- Autres agents alkylants : l'altrétamine ou (Hexastat®), le busulfan (Myleran®, Busilvex®) et le pipobroman (Vercyte®).

2.3.1.3. Agents induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN

- Les inhibiteurs de topo-isomérase I et II

Les enzymes topo-isomérase interviennent pour résoudre les contraintes topologiques de l'ADN au cours de son métabolisme (réplication, transcription, réparation, recombinaison) et lors de la séparation des chromatides sœurs. Elles induisent des coupures transitoires de l'ADN à l'état physiologique soit sur un brin (topo-isomérase de type I), soit sur deux brins

(topo-isomérase de type II). Les inhibiteurs des topo-isomérases interviennent en stabilisant le complexe covalent formé entre l'ADN et l'enzyme formé, entraînant des lésions irréversibles de l'ADN.

Les molécules utilisées en thérapeutique sont le topotécan (Hycamtin®, inhibiteur de la topo-isomérase I) et l'étoposide (Celltop®, Vépéside®, inhibiteurs de la topo-isomérase II) dérivé de la camptothécine.

- Les intercalants

Du fait de leur structure plane, les anthracyclines vont s'intercaler entre les brins de l'ADN et participer au blocage de la synthèse d'ADN et d'ARN. Ces molécules peuvent aussi se lier à la topo-isomérase II et entraîner l'apoptose de la cellule. Les anthracyclines génèrent des radicaux libres capables d'endommager les membranes cellulaires. L'anthracycline utilisée par voie orale est l'idarubicine (Zavedos®).

2.3.1.4. Agents interférant avec la tubuline et les microtubules : les «poisons du fuseau»

Les poisons du fuseau exercent leur action sur le fuseau mitotique qui permet aux chromosomes de migrer lors de la mitose. Cette classe d'anticancéreux va altérer la formation et la fonctionnalité du fuseau mitotique en interférant avec la polymérisation de tubuline en microtubules.

- Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline : les alcaloïdes de la pervenche tropicale et composés apparentés

Le principal représentant oral est la vinorelbine (Navelbine®). Ce vinca-alcaloïde inhibe le processus de polymérisation de tubuline en microtubules perturbant ainsi la mitose puisque les chromosomes ne peuvent plus migrer vers les pôles cellulaires.

- Les inhibiteurs de la dépolymérisation : les taxanes

Les taxanes, alcaloïdes de l'if, ne disposent pas de molécule administrable par voie orale.

2.3.2. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée dans les cancers dits hormono-dépendants. Il s'agit des cancers du sein et de la prostate.

Cancer du sein (5) (6) (7)

Seuls les patients dont la tumeur exprime les récepteurs hormonaux (RH+) peuvent bénéficier d'un traitement hormonal adjuvant. Le tissu mammaire se développe de la puberté à la ménopause sous l'influence des œstrogènes. Une corrélation positive a été établie entre cancer du sein et exposition oestrogénique. L'hormonothérapie adjuvante vise à supprimer cette exposition en agissant à trois niveaux : soit sur l'axe hypothalamo-hypophysaire par les analogues de la LH-RH, soit en bloquant l'action des œstrogènes au niveau des récepteurs par le biais d'anti-œstrogènes et de progestatifs ou en bloquant l'aromatase, enzyme responsable de la transformation des androgènes en œstrogènes au niveau des surrénales et du tissu adipeux.

Le tamoxifène (Nolvadex®) est le principal traitement hormonal utilisé en traitement adjuvant dans le cancer du sein. C'est un anti-œstrogène agissant par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs au niveau du tissu mammaire mais également au niveau de l'os, de l'endomètre et des lipides. Le tamoxifène est indiqué chez les femmes non ménopausées ou dans le cas d'une contre-indication aux inhibiteurs de l'aromatase pendant une durée optimale de 5 ans. Le torémifène (Fareston®), médicament de la même famille, est moins utilisé par manque de recul sur la molécule.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont au nombre de 3 : l'anastrozole (Arimidex®), le letrozole (Femara®) et l'exemestane (Aromasine®). Ils sont indiqués chez la femme ménopausée pour une durée de 5 ans ou de 2 à 3 ans pour les patients ayant déjà reçu 2 à 3 ans de tamoxifène. Pour les patientes avec envahissement ganglionnaire, il est possible de prescrire 5 ans de traitement anti-aromatase après les 5 années de tamoxifène. Les inhibiteurs de l'aromatase sont mieux tolérés que le tamoxifène mais n'ont pas démontré d'efficacité supérieure.

Le mégésterol (Megace®) et la médroxyprogestérone (Farlutal®) sont des progestatifs freinant la prolifération des cancers génitaux hormono-dépendants, essentiellement par un effet anti-œstrogénique.

Cancer de la prostate (8)

Le traitement par hormonothérapie se base sur la notion d'hormono-dépendance prostatique à la testostérone. Il consiste soit à priver la prostate d'une exposition androgénique par le biais d'analogues de la LH-RH ou d'œstrogènes, soit à bloquer les récepteurs aux androgènes, soit une combinaison des deux.

Les œstrogènes entraînent une inhibition centrale et périphérique de la sécrétion de testostérone. Le médicament utilisé est le diéthylstilbestrol (Distilbène®).

Les anti-androgènes agissent par blocage au niveau périphérique des récepteurs prostatiques à la testostérone. L'acétate de cyprotérone (Androcur®), anti-androgène stéroïdien exerce également son action de type progestatif au niveau hypothalamo-hypophysaire avec diminution de la sécrétion de gonadotrophines. Les anti-androgènes non stéroïdiens sont flutamide (Eulexine®), nilutamide (Anandron®) et bicalutamide (Casodex®).

2.3.3. Les thérapies ciblées

Les agents cytotoxiques ont longtemps été les seuls utilisés en oncologie. Cependant leur manque de spécificité ainsi que leur efficacité parfois limitée ont amené les scientifiques à identifier de nouvelles cibles potentielles et à développer de nouvelles molécules dirigées contre elles : c'est le début des thérapies ciblées. La notion de thérapie ciblée a pris son essor au début des années 1990. Ces nouveaux traitements sont dirigés contre des cibles moléculaires toutes impliquées dans des voies de signalisation intracellulaires. En effet, des anomalies au niveau des voies de signalisation cellulaire sont largement impliquées dans la cancérogenèse. Les agents de thérapie ciblée exercent une action cytostatique qui cible le mécanisme de l'oncogenèse spécifique des cellules cancéreuses et inhibe le développement tumoral. Les cellules saines sont épargnées. Ces nouveaux traitements vont bloquer la signalisation soit au niveau extracellulaire à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre le facteur de croissance ou contre la partie extracellulaire du récepteur membranaire en inhibant la fixation du ligand sur son récepteur, soit au niveau intracellulaire à l'aide d'inhibiteurs de phosphorylation, agissant sur l'activité tyrosine kinase du récepteur transmembranaire ou au niveau de protéines intracellulaires intermédiaires impliquées dans la cascade de signalisation (9).

- Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux illustrent parfaitement le concept de thérapie ciblée du fait de leur spécificité absolue pour leur cible. Ils sont administrés par perfusion intraveineuse.

- Les inhibiteurs de kinases intracellulaires

Les facteurs de croissance se fixent aux récepteurs membranaires exprimés par les cellules tumorales, notamment des récepteurs à tyrosines-kinases. Cette liaison conduit à la phosphorylation du récepteur et à l'activation de seconds messagers. Il y a ainsi transduction du signal au niveau du cytoplasme par l'intermédiaire de kinases intracellulaires phosphorylant leurs substrats sur des résidus sérine ou thréonine, ce qui aboutit à une réponse au niveau du noyau. L'objectif est donc de bloquer la transduction du signal pour empêcher la croissance tumorale.

Certaines molécules vont inhiber la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermoïde humain, l'EGFR, bloquant ainsi sa phosphorylation intracellulaire à l'origine de l'apoptose des cellules tumorales exprimant ce récepteur. Il s'agit de l'erlotinib (Tarceva®), du géfitinib (Iressa®) et du lapatinib (Tyverb®) qui inhibe également les récepteurs HER2. D'autres comme le sunitinib (Sutent®) et le sorafenib (Nexavar®) exercent leur action inhibitrice sur de multiples récepteurs à tyrosine kinase (VEGFR, PDGFR, KIT..). Leur activité est à la fois anti-angiogénique et anti-proliférative. L'imatinib (Glivec®), le dasatinib (Sprycel®) et le nilotinib (Tasigna®) inhibent sélectivement la protéine tyrosine kinase codée par le gène pathologique Bcr-Abl. Ce dernier est le résultat d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22 (chromosome Philadelphie), responsable de la prolifération anarchique des leucocytes dans la leucémie myéloïde chronique.

La voie PI3K / AKT / mTOR est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire, la prolifération cellulaire, et l'angiogenèse. La protéine mTOR (mammalian target of rapamycin) est donc la cible de nouveaux médicaments tels que l'évérolimus (Afinitor®) indiqué dans le traitement du cancer du rein métastatique.

- Les inhibiteurs de l'angiogenèse (10)

L'angiogenèse est l'ensemble des processus cellulaires et moléculaires conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire existant. Elle soutient la croissance tumorale en assurant à la tumeur son approvisionnement en nutriments nécessaires à sa survie. De plus, elle facilite le processus métastatique ce qui en fait une cible intéressante. Le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF - Vascular Endothelial

Growth Factor) est un facteur pro-angiogène impliqué dans la formation de néo-vaisseaux et l'augmentation de la perméabilité capillaire.

Les agents anti-angiogénique développés agissent à deux niveaux. Certaines molécules se lient directement au VEGF empêchant ainsi la liaison du facteur à ses récepteurs, situés à la surface des cellules endothéliales. D'autres molécules vont exercer leur action en inhibant l'activité tyrosine-kinase des récepteurs transmembranaires du VEGF : VEGFR-1 (FLT-1), VEGFR-2 (KDR ou FLK-1) et VEGFR-3 (FLT-4). Ce dernier est plus spécifique des vaisseaux lymphatiques. C'est le cas du sorafenib (Nexavar®) et du sunitinib (Sutent®). Leur faible poids moléculaire favorise leur pénétration intracellulaire et leur administration par voie orale.

3. Mécanismes de résistance aux traitements anticancéreux

Les mécanismes de résistance aux traitements anticancéreux sont multiples et vont dépendre des caractéristiques de la tumeur et des cellules cancéreuses (localisation, vascularisation) mais également du terrain génétique du malade (11). En effet, on observe des variations pharmacocinétiques inter-individuelles. Avant de pouvoir exercer leur cytotoxicité, de nombreux anticancéreux, tels que les antimétabolites et agents alkylants, doivent être métabolisés afin d'être transformés en produits actifs. Cependant cette activation métabolique peut être réduite chez certains individus entraînant une moindre efficacité des agents anticancéreux. De même une augmentation du catabolisme des anticancéreux et une élimination plus rapide se traduisent par une réduction de leur quantité active et une moindre exposition. C'est le cas du cyclophosphamide dont l'élimination est assurée par le système aldéhyde déshydrogénase.

Les cellules cancéreuses peuvent acquérir leur résistance en cours de traitement ou lors d'une rechute alors qu'elles étaient initialement sensibles. L'apparition de résistances peut être liée à l'instabilité génétique de la tumeur entraînant des modifications qualitatives et quantitatives de la cible par mutations, translocations de gènes, spontanées ou induites par la chimiothérapie. La tubuline, par exemple, peut subir une mutation au niveau de son site de liaison rendant ainsi les vinca-alcaloïdes incapables de se fixer sur leur cible. On peut également observer une surexpression de la cible par amplification du gène codant pour cette cible. La quantité de cytotoxique sera alors insuffisante et le traitement inefficace.

Une résistance aux antimétabolites peut également avoir lieu par le développement de voies enzymatiques accessoires permettant de court-circuiter l'enzyme inhibée par l'antimétabolite.

Les cellules cancéreuses échappent aux traitements anticancéreux en surexprimant à leur surface des protéines membranaires, comme la P-glycoprotéine, qui sont des pompes entraînant un flux du cytotoxique du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire diminuant ainsi son entrée dans la cellule. Une diminution de l'activité des transporteurs membranaires des médicaments est également à l'origine d'une concentration moins importante des agents anticancéreux au sein de la cellule.

D'autres mécanismes de résistance ont été mis en place pour protéger la cellule cancéreuse : l'amplification des gènes codant pour les systèmes de réparation des lésions de l'ADN et l'altération des mécanismes de mort cellulaire avec la surexpression de gènes anti-apoptotiques ou la répression de gènes pro-apoptotiques (par exemple le gène codant pour la protéine P53).

La cible des agents anti-angiogènes, la cellule endothéliale, est génétiquement stable contrairement à la cellule tumorale. On pensait donc échapper à ces phénomènes de résistance. Pourtant, dans certains cas, les tumeurs traitées par ces agents se montrent résistantes et reprennent leur croissance et leurs capacités invasives (10) (12). Plusieurs mécanismes adaptatifs sont à l'origine de ces résistances.

Ces dernières peuvent être liées à la redondance des voies pro-angiogènes c'est-à-dire l'utilisation par la cellule endothéliale de différents facteurs pro-angiogènes qui activent des récepteurs distincts et des voies de signalisation indépendantes pouvant la rendre insensible d'emblée à une thérapeutique anti-angiogénique donnée. Des essais précliniques ont été réalisés sur des souris génétiquement modifiées atteintes d'un cancer du pancréas. Après les avoir traitées par un anticorps monoclonal spécifique de la voie du VEGFR, une stase de la tumeur et une réduction de sa vascularisation ont été observées. Cependant cette phase de réponse de 10-14 jours et suivie d'une reprise de la croissance de la tumeur et la restauration de la vascularisation tumorale. Il a été observé que ces cellules tumorales résistantes surexprimaient le gène codant pour le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), un facteur pro-angiogénique. Afin de déterminer l'importance fonctionnelle de ce gène surexprimé, les souris ont d'abord été traitées par l'inhibiteur du VEGFR seul puis par un inhibiteur du récepteur du FGF. La combinaison de ces deux thérapeutiques a montré un ralentissement de

la croissance de la tumeur indiquant que la voie du FGF a été impliquée dans la restauration de l'angiogénèse.

Suite à un traitement anti-angiogénique, la tumeur se trouve en état d'hypoxie. Cet état va favoriser le déclenchement de mécanismes d'adaptation pour surmonter cette hypoxie. La tumeur va alors émettre des signaux entraînant le recrutement, au niveau de la moelle osseuse, de progéniteurs vasculaires et de cellules pro-angiogènes capables de sécréter les cytokines nécessaires à la néo-vascularisation tumorale.

Ces résistances peuvent également être liées à la maturation vasculaire progressive de la tumeur. A l'état initial, les péricytes ne forment pas un revêtement continu de la paroi endothéliale des vaisseaux laissant passer les agents angiogènes. Lors de cette maturation, les péricytes vont protéger de façon étanche les cellules endothéliales des agents et leur fournissent les facteurs de croissance nécessaires par juxtacrine.

Enfin, on peut assister à un remaniement des capacités invasives de la tumeur. Les cellules, au lieu de métastaser et de former une nouvelle tumeur qui nécessiterait une vascularisation, vont proliférer en cordons cellulaires en restant au contact des vaisseaux préexistants pour bénéficier de l'apport en oxygène et en nutriments divers.

La compréhension des mécanismes de résistance est primordiale afin d'identifier, de façon précoce, les patients qui ne répondront pas, mais également pour générer de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur des associations ciblant les différents circuits de signalisation.

4. Développement de la chimiothérapie orale

Le nombre de chimiothérapies administrées par voie orale ne cesse de s'accroître. Les avancées scientifiques et notamment de la biologie moléculaire expliquent la découverte de nouvelles thérapies. La cancérologie, discipline longtemps associée à des traitements lourds administrés lors d'hospitalisations prolongées ou répétées, est maintenant davantage tournée vers l'amélioration de la qualité de vie des patients et privilégie autant que possible les traitements en ambulatoire.

Depuis les années 1990, la voie orale s'est rapidement développée et constitue une véritable avancée en cancérologie. En 1995, 12 molécules de chimiothérapies étaient disponibles par voie orale. En 2013, ce nombre s'élève à 48 spécialités (depuis 2001 : mise sur le marché de 14 molécules de thérapie ciblée, inhibiteurs de tyrosine-kinase ou apparentés).

Le décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 (13) a modifié le régime de la prescription restreinte et organisé la vente au public de médicaments par les établissements de santé, c'est la « rétrocession ». Ce décret a permis la sortie de réserve hospitalière de nombreux médicaments jusque là réservés à l'hôpital dont de nombreux anticancéreux oraux maintenant délivrés en officine de ville. 40 spécialités sont actuellement disponibles en officine.

5. Plan Cancer 2009-2013

Le plan Cancer 2009-2013 (14) s'inscrit dans la continuité du Plan Cancer 2003-2007. Il se décompose en 5 axes et une trentaine de mesures.

La recherche constitue une des priorités du Plan Cancer, afin d'assurer le transfert rapide des avancées de la recherche au bénéfice de tous les malades. Il s'agit notamment d'augmenter de 50 % la participation des malades aux essais cliniques et de définir les risques environnementaux et comportementaux. Le deuxième axe consiste à observer pour mieux connaître la réalité des cancers en France en produisant chaque année une analyse de la répartition des cancers sur tout le territoire. La prévention et le dépistage doivent être renforcés pour éviter des cancers ou réduire leur gravité. Ce plan vise à lutter contre les inégalités d'accès et de recours aux dépistages et donc d'augmenter la participation aux dépistages organisés. Les soins constituent le quatrième point évoqué par le plan Cancer qui tient à garantir à chaque patient un parcours de soins personnalisé et efficace ainsi qu'un renforcement du rôle du médecin traitant. Le plan Cancer met également l'accent sur de nouvelles initiatives sanitaires et médico-sociales pour mieux accompagner les personnes dans la « vie pendant et après le cancer » et améliorer leur qualité de vie.

II/ Les chimiothérapies orales

1. Avantages

Les chimiothérapies orales apportent de nombreux avantages en termes de qualité de vie, d'efficacité ou de coût.

1.1. Le patient devient acteur de sa maladie

Un patient traité par chimiothérapie orale doit gérer sa prise de médicaments en toute autonomie. De plus, l'efficacité du traitement dépendra en grande partie de sa capacité à suivre correctement sa thérapie. Ainsi, ces nouvelles responsabilités permettent au patient de devenir acteur de sa maladie. Ce contrôle qu'il a sur son cancer peut lui apporter une force supplémentaire pour le combattre.

1.2. Préférence des patients, amélioration de la qualité de vie

L'une des forces motrices du développement de la chimiothérapie par voie orale a été de prendre en compte les préférences du patient. En effet, ces derniers énoncent clairement leur préférence pour une administration par voie orale comme le confirment de nombreuses études. Lors d'une étude réalisée aux Etats-Unis, en 2008 (15), des patients sous chimiothérapie orale ont affirmé être largement satisfaits de leur traitement par le confort de vie au quotidien qu'elle leur apporte. En effet, cette voie d'administration apporte beaucoup de commodités puisque le traitement est réalisé à domicile, dans un cadre familial et perturbe moins la vie sociale et professionnelle du patient. On évite ainsi les déplacements répétés à l'hôpital et les longs moments d'attente que nécessitent les chimiothérapies administrées par voie intraveineuse. Pour certains patients, les injections sont douloureuses et les aiguilles source d'angoisse. La voie intraveineuse peut être source de complications : risque de saignement, d'extravasation, d'infection et de thrombose. Les chimiothérapies orales évitent la pose d'une chambre implantable et donc un passage au bloc opératoire. L'utilisation de pompes ambulatoires et les cathéters à demeure permettent de réaliser les chimiothérapies à domicile mais ces techniques d'administration demeurent peu pratiques pour les patients.

En 1997, une étude a été réalisée sur 103 patients sous chimiothérapie palliative (16). Les résultats ont montré une nette préférence pour la voie orale avec 89% des suffrages. Les raisons évoquées sont pour 57% un mode d'administration plus commode, pour 55% une appréhension de la voie intraveineuse et un meilleur environnement pour 33%. En revanche, les patients ne sont pas prêts à sacrifier l'efficacité du traitement pour leur préférence. En effet, les patients n'acceptent pas des taux (70%) ou des durées de réponse (74%) inférieurs à ceux envisageables par voie intraveineuse. Bien que 99% des patients exprimaient une préférence, 39% souhaitaient que le choix du traitement revienne au médecin.

Une autre étude (17) a été menée en 2000 chez 37 patients atteints d'un cancer colorectal à un stade avancé dont l'objectif était de comparer les deux voies d'administration. Chaque patient a reçu au hasard un cycle de fluoropyrimidine par voie orale (tegafur-uracile (UFT®) plus Leucovorine (LV)) suivi d'un cycle de bolus de 5-FU/LV (Mayo Clinic regimen) ou vice versa. Il leur a été demandé de choisir quel traitement ils voulaient continuer. 84% préféraient continuer avec un traitement per os car le traitement pouvait se faire à domicile sans présenter les inconvénients de la voie veineuse.

La chimiothérapie orale est mieux acceptée par les patients car elle préserve leur qualité de vie par sa facilité d'administration et s'adapte plus facilement à leurs activités journalières. Ainsi, le patient peut continuer à exercer son activité professionnelle ou bien partir en vacances. Contrairement aux chimiothérapies administrées par voie intraveineuse qui nécessitent une organisation particulière et contraignante, les traitements de chimiothérapie par voie orale permettent aux personnes traitées une plus grande autonomie. De plus, la dispensation de ces médicaments en pharmacie de ville constitue un environnement moins stressant que l'hôpital. L'approvisionnement en médicaments est facilité.

1.3. Efficacité comparable à la voie injectable.

La voie orale est sans conteste la voie d'administration préférée des patients sous chimiothérapies. Cependant ils sont nombreux à avoir des préjugés sur ce mode de traitement et à penser qu'elle est moins efficace que la voie injectable.

Une étude américaine a comparé les profils d'efficacité et de toxicité de la capécitabine par voie orale avec ceux d'un bolus intraveineux de fluorouracile associé à la leucovorine (5-FU/LV) utilisés dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique (18). Cette étude randomisée de phase III concernait 605 patients. Ces derniers furent assignés au hasard à un traitement par la capécitabine par voie orale à raison de 2 prises par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines ou par le 5-FU/LV selon le protocole Mayo Clinic consistant en une injection par jour pendant 5 jours toutes les 4 semaines. Il a été constaté que la capécitabine était plus active que le 5-FU/LV dans l'induction de réponses tumorales. En effet, on obtenait un taux de réponse globale de 24,8% avec la capécitabine contre 15,5% dans le groupe 5-FU/LV. Elle était particulièrement efficace chez les patients présentant des métastases hépatiques (25% contre 17% avec le 5-FU/LV) et des métastases pulmonaires (taux de réponse de 30% contre 8%). Les deux groupes de traitement présentaient la même

durée de réponse. Malgré des taux de réponse significativement supérieurs, la capécitabine n'a pas montré d'amélioration en termes de survie globale (12,5 mois pour la capécitabine contre 13,3 mois pour le 5-FU/LV) de même que pour le temps de progression de la maladie (4,3 mois pour le groupe capécitabine et 4,7 mois pour le groupe 5-FU/LV). Cependant, cette forme orale est au moins équivalente à la forme intraveineuse. De plus, la capécitabine offre des avantages cliniques significatifs sur le bolus 5-FU/LV en termes de tolérance. En conclusion, la capécitabine présente une efficacité comparable à la forme injectable.

Selon une autre étude (19), 41% des interrogés ont déclaré ne pas être prêts à sacrifier l'efficacité pour la commodité. Cependant 22% sont prêts à sacrifier 10% de l'efficacité pour plus de commodité.

1.4. Voie d'administration moins onéreuse

En plus d'améliorer la qualité de vie des patients, les chimiothérapies orales comptent des avantages économiques non négligeables qui ont contribué de manière importante au développement de cette voie d'administration.

En effet, toute administration par voie injectable entraîne des dépenses importantes. Les coûts sont tout d'abord liés aux déplacements qui souvent nécessitent une ambulance. Il s'en suit des coûts liés à l'administration de la chimiothérapie : frais d'hospitalisations, de matériel, de personnel médical ainsi que des coûts liés aux consultations de suivi post-chimiothérapique. A cela s'ajoutent des coûts indirects liés aux séances de perfusion réalisées à distance du domicile (les gardes d'enfants, les repas, perte de revenus par diminution de l'activité professionnelle...). Le traitement administré peut entraîner des complications faisant l'objet de dépenses supplémentaires. Ainsi, des études ont démontré que dans plusieurs pays des économies substantielles peuvent être faites lorsque le traitement par voie intraveineuse est remplacé par un traitement oral. L'administration par voie orale serait moins onéreuse. Un traitement oral entraîne une réduction des séjours à l'hôpital et des déplacements.

Une étude réalisée au Royaume-Uni a comparé les coûts de la capécitabine administrée par voie orale à ceux de l'association 5-fluorouracile/acide folinique administrée par voie intraveineuse dans le cadre d'une thérapie adjuvante du cancer du côlon (20). Elle a démontré que même si les coûts d'acquisition des médicaments étaient plus élevés pour la capécitabine (£2081 contre £602 pour l'association 5FU/LV), les frais d'administration de l'association 5-FU/LV étaient largement supérieurs (£5151 contre £419 pour la capécitabine). Ainsi en considérant les deux médicaments et leur administration, les coûts de chimiothérapie sont

moins élevés de £3253 (soit 57% de moins) pour la capécitabine que pour le 5-FU/LV. La capécitabine présente un profil de sécurité supérieur au 5-FU/LV. Les effets indésirables et complications liés au traitement par capécitabine requièrent donc moins de médicaments et d'hospitalisations qu'avec le protocole 5-FU/LV. De plus, les frais de déplacements ont été réduits d'au moins 75%. Au total, le traitement par capécitabine permet de réaliser une économie de près de £3700 par patient et si l'on rajoute les coûts indirects tels que les frais de déplacements et le temps passé en consultations et administrations, les économies s'élèvent à £5000 par patient.

2. Inconvénients

Les chimiothérapies orales présentent aussi des inconvénients qui vont dépendre soit des propriétés pharmacologiques du médicament soit du patient lui-même et de sa capacité à prendre correctement son traitement. De plus ces médicaments ne sont pas sans contraintes et nécessitent une manipulation et un suivi particulier.

2.1. Variations de la biodisponibilité

Contrairement à la voie intraveineuse, l'administration par voie orale est davantage sensible aux variations de biodisponibilité. En effet, de nombreux facteurs vont agir sur l'absorption, le métabolisme, l'élimination du médicament entraînant parfois des conséquences cliniquement décelables. Ces interactions sont d'autant plus significatives qu'elles concernent des médicaments présentant une toxicité certaine et une faible marge thérapeutique.

L'alimentation peut modifier la biodisponibilité (21). En effet, la prise de nourriture entraîne une diminution du temps de vidange gastrique, une augmentation du pH, du flux sanguin hépatique, et prolonge le temps de transit gastro-intestinal. Par conséquent, elle peut ralentir l'absorption du médicament ce qui peut se révéler être un avantage pour certaines molécules comme l'imatinib dont la prise en cours de repas réduit sa toxicité et améliore sa tolérance digestive. Certains médicaments, du fait de leurs propriétés physico-chimiques vont établir des liaisons physiques ou chimiques avec des composants alimentaires réduisant alors leur absorption. L'exemple typique est l'estrémustine phosphate de sodium (Estracyt®) qui

forme un complexe difficilement absorbable avec des aliments contenant du calcium. La prise répétée de repas hyper-protéiniques, de crucifères amplifie l'effet de premier passage hépatique et la clairance de certaines molécules. D'autres phénomènes associés à la nature même du repas peuvent augmenter l'absorption du médicament et seront alors responsables de variations intra-individuelles de la biodisponibilité. Pour éviter ces variations, la prise du médicament sera préconisée en dehors des repas. Cette situation s'observe avec l'erlotinib.

La glycoprotéine-P (P-gp) lorsqu'elle est surexprimée peut être responsable de l'efflux d'un certain nombre de chimiothérapies et donc à l'origine d'une diminution de leur concentration intracellulaire.

Chez les personnes âgées, les changements physiologiques liés au vieillissement modifient la pharmacocinétique des médicaments. L'hypoalbuminémie observée lors d'un état de dénutrition induit une augmentation de la fraction libre du médicament et donc du risque de toxicité. La polymédication souvent présente chez les patients âgés peut être source d'interactions médicamenteuses et jouer sur la disponibilité du traitement anticancéreux au niveau de l'absorption (modification du pH gastrique...), de la distribution (compétition de liaison sur les protéines), du métabolisme (interaction au niveau des cytochromes P450...) et de l'élimination (diminution du débit de filtration glomérulaire).

La biodisponibilité des agents anticancéreux reste un des problèmes majeurs de la voie orale. Néanmoins les facteurs de variabilité ont été étudiés et ont permis l'émergence de nouvelles molécules orales avec une biodisponibilité plus stable que les premières générations.

2.2. Inconvénients liés au patient

Avec l'administration des chimiothérapies par voie orale, le patient est davantage impliqué dans le traitement de sa maladie. Il doit assumer la prise de ses médicaments. Ces nouvelles responsabilités qui lui sont accordées peuvent cependant représenter un risque. Il faut s'assurer de l'observance du patient et qu'il ne perde pas de vue qu'il est malade même si son traitement est simplifié.

2.2.1. Problème de l'observance

2.2.1.1. Définition (21)

L'observance se définit par la capacité d'une personne à prendre un traitement conformément à une prescription donnée. Les patients atteints de cancer ont bien conscience de l'importance de suivre scrupuleusement leur traitement devant la gravité de leur maladie. Cependant, des taux d'observance très variables sont rapportés. Un patient mal observant peut altérer l'efficacité de son traitement et si ça n'est pas détecté par le médecin, les conséquences peuvent être une sur-prescription d'examen inutiles, des changements de doses ou même de stratégie thérapeutique, voire des hospitalisations injustifiées et donc une perte de temps et de chance pour le patient. Cela peut également compromettre la relation instaurée entre le patient et le médecin. L'observance est un problème à ne surtout pas négliger. Une étude a montré que des patients sous tamoxifène qui avaient une observance estimée à plus de 80% et 90% diminuaient le risque de survenue d'un nouveau cancer de 26% et 27% respectivement.

La non-observance peut prendre différentes formes : oubli de prises ou prise supplémentaires, non suivi des recommandations de prises, des horaires de prises, absence aux consultations de suivi prévues... Au contraire une sur-observance est tout aussi dangereuse puisqu'elle peut aboutir à une augmentation des toxicités.

2.2.1.2. Facteurs influençant l'observance

Certains facteurs liés au traitement vont influencer l'observance du patient (22) : un traitement complexe, de nombreux effets indésirables ressentis durant le traitement, difficultés d'approvisionnement en médicaments mais aussi coût du traitement. Des facteurs personnels peuvent également remettre en cause l'adhérence au traitement : doutes sur l'efficacité et l'utilité du traitement, manque de prise de conscience de la maladie, manque d'informations sur les modalités de prise du médicament, mauvais rapport médecin-patient, manque d'aides sociales, état dépressif.

Pour être observant, le patient doit se sentir aidé aussi bien par son médecin, son pharmacien, que par son entourage. Il doit avoir la volonté de se traiter et connaître les modalités d'administration de son traitement.

2.2.2. Niveau de compréhension du patient

En 2003, l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), remplacée désormais par la HAS (Haute Autorité de Santé), avait établi des critères d'éligibilité auxquels doit répondre le patient pour pouvoir bénéficier d'une chimiothérapie anticancéreuse à domicile (23). Entre autres, le patient ne doit pas présenter de troubles psychologiques sévères pouvant affecter son traitement. Il doit bénéficier d'un soutien social ou bien d'un entourage familial pouvant contribuer à la prise en charge. Avant l'instauration d'un traitement par chimiothérapie orale, le cancérologue doit s'assurer de l'assimilation par le patient ou son entourage des compétences minimales permettant d'assurer la sécurité de la prise en charge. En effet, les risques liés à une mauvaise prise médicamenteuse sont fortement redoutés. L'oncologue redoublera de vigilance avec les personnes âgées car 25 à 50% d'entre eux présentent des fonctions cognitives diminuées. L'oubli de prise ou une dose doublée exposerait le patient à une inefficacité du traitement ou bien à des effets toxiques néfastes pour sa santé. De plus, les personnes âgées sont souvent polymédiquées, augmentant le risque d'erreur lors des prises. Certains protocoles thérapeutiques sont parfois compliqués avec des médicaments à prendre de manière cyclique. Le patient doit donc être en mesure de comprendre le schéma thérapeutique et de le suivre correctement.

Une étude réalisée dans trois états des Etats-Unis (Louisiane, Michigan et Illinois) (24) avait pour objectif d'évaluer les capacités des patients à comprendre et à démontrer les instructions figurant sur les étiquettes de flacons de médicaments. 46,3% des patients interrogés n'ont pas compris une ou plusieurs des instructions. Les erreurs étaient plus fréquentes lorsque les instructions comportaient plusieurs informations numériques (par exemple, «Prendre un comprimé par voie orale deux fois par jour pendant sept jours» contre «Prendre un comprimé par voie orale une fois par jour»). 51,8% des réponses incorrectes étaient des erreurs de dosage et une mauvaise fréquence (1 comprimé par jour au lieu de 2 fois par jour) dans 28,2% des cas. Chez les patients présentant un faible niveau d'alphabétisation, seuls 34,7% des patients étaient en mesure de compter le nombre exact de comprimés alors qu'ils étaient 70,7% à avoir correctement énoncé l'instruction.

2.2.3. Banalisation de la maladie

La prise de médicaments par voie orale est susceptible d'entraîner une banalisation de la maladie. En effet, cette facilité d'administration peut donner l'impression au patient qu'il est

moins malade et l'amener à sous-estimer la toxicité du médicament. Le patient diminue alors sa vigilance vis-à-vis des éventuels effets indésirables et sera moins observant. Cette voie d'administration peut également être perçue par certains patients comme étant le traitement de dernier recours signifiant qu'ils sont condamnés. En effet, un certain nombre doute de l'efficacité de la voie orale. Le rôle du pharmacien est donc de rappeler au patient les risques encourus avec les chimiothérapies orales en l'absence de surveillance et d'une prise correcte des médicaments.

2.3. Manipulation, administration, surveillance

Les chimiothérapies orales nécessitent une manipulation particulière car elles sont, tout comme la voie injectable, toxiques. Le port de gants ou l'utilisation d'un contenant sont recommandés. Il revient au médecin ainsi qu'au pharmacien d'indiquer au patient les règles de manipulation ainsi que les conditions d'administration. En effet, pour assurer l'efficacité du traitement, le patient doit respecter méticuleusement les horaires de prises ainsi que la quantité de comprimés prescrite pouvant parfois être conséquente. Le malade restera vigilant sur l'apparition éventuelle d'effets indésirables.

La prise orale ne dispense pas d'une surveillance régulière assurée par le cancérologue lors des consultations avec la prescription de bilans complets. En effet, le traitement par chimiothérapie orale nécessite un suivi rigoureux avec des numérations formule sanguine régulières, un contrôle de la fonction rénale, hépatique, cardiaque... Le cancérologue évaluera l'efficacité du traitement grâce à différentes techniques d'imagerie. Le patient doit profiter de ces visites pour signaler au cancérologue les éventuels effets indésirables ressentis qu'il aura pris soin de noter dans son carnet de suivi.

3. Statut réglementaire des chimiothérapies orales

La sortie d'un grand nombre d'agents anticancéreux de la réserve hospitalière a modifié leur statut réglementaire (13). Ces médicaments jusque là réservés à l'hôpital sont néanmoins soumis à une prescription restreinte c'est-à-dire réservée aux médecins appartenant à la collectivité hospitalière ou ayant une spécialisation leur donnant les compétences nécessaires pour prescrire ces médicaments (spécialisation, selon le traitement prescrit, en oncologie, en hématologie, en gastro-entérologie...). Certains médicaments peuvent nécessiter une

prescription hospitalière et d'autres seulement une prescription initiale hospitalière dont la durée de validité est généralement de 3 ou 6 mois. Cette dernière devra être présentée en même temps que l'ordonnance de renouvellement. Il est recommandé de reporter à chaque fois sur les deux ordonnances le nom du médicament, la date de délivrance, les quantités délivrées ainsi que le tampon de la pharmacie. Pour valider l'ordonnance, le pharmacien doit vérifier la qualification du prescripteur et son habilitation à prescrire ce médicament. La plupart de ces traitements maintenant disponibles en officine nécessitent une surveillance particulière pendant toute la durée du traitement. Le pharmacien doit s'assurer de la pratique des examens biologiques exigés. Le but de ce changement de réglementation est de faciliter l'accès aux médicaments en ambulatoire. Cela représente un défi de taille pour les pharmacies d'officine et une implication plus forte du pharmacien dans le suivi des patients cancéreux.

4. Inventaire des différentes molécules disponibles en ville

Quatre molécules de thérapie ciblée ont obtenu leur AMM en 2012 : vandetanib (Caprelsa®), vemurafenib (Zelboraf®), crizotinib (Xalkori®) et axitinib (Inlyta®). Les trois premières ont fait leur apparition en pharmacie de ville.

Un tableau disponible en Annexe I regroupe l'ensemble des molécules de chimiothérapie orale disponibles en officine. Il reprend pour chaque spécialité sa DCI (Dénomination Commune Internationale), sa classe pharmacologique ainsi que ses indications. Ce tableau s'inspire du répertoire régional élaboré par l'OMÉDIT (l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique) et destiné aux professionnels de santé.

5. Les principaux effets indésirables

Les effets indésirables de la chimiothérapie orale sont de même nature que par voie parentérale : toxicités digestive, cutanéomuqueuse et hématologique fréquentes et toxicités organiques spécifiques.

5.1. Les effets indésirables des agents cytotoxiques

Le manque de spécificité de ces molécules vis-à-vis des cellules cancéreuses est à l'origine de la survenue d'effets indésirables. (25)

Toxicité hématologique

Toutes les chimiothérapies orales sont susceptibles de provoquer une toxicité hématologique qui se manifeste par la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Cette destruction concerne les hématies, les leucocytes ainsi que les plaquettes.

- La neutropénie est la première toxicité hématologique à se manifester du fait de la courte durée de vie des polynucléaires neutrophiles. Elle apparaît lorsque le nombre de polynucléaires est inférieur à $1500/\text{mm}^3$. Elle s'avère préoccupante lorsque ce nombre devient inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou inférieur à $1000/\text{mm}^3$ avec une baisse attendue dans les 48 heures, exposant ainsi le patient à un risque infectieux important. Elle survient généralement à partir du 8^{ème} jour après le début du traitement. Le nadir est atteint entre J10 et J15. Une température supérieure ou égale à $38,3^\circ\text{C}$ sur une prise ou une température supérieure ou égale à 38°C sur deux prises à 1 heure d'intervalle, ou encore une hypothermie brutale ($< 36^\circ\text{C}$) et des signes de mauvaise tolérance orientent vers une « neutropénie fébrile » (26). Une neutropénie fébrile est une urgence thérapeutique et justifie l'administration d'un traitement antibiotique probabiliste à large spectre avec une hospitalisation dans 10% des cas. Une évolution de l'infection en septicémie mortelle est redoutée.

La prescription de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), en prophylaxie ou bien en curatif, permet de réduire la durée de la neutropénie et de prévenir d'éventuelles complications infectieuses. Il s'agit d'injections sous-cutanées réalisables à domicile le ou les jours suivants la chimiothérapie. Trois facteurs sont actuellement commercialisés : Neulasta® (pegfilgrastim), Neupogen® (filgrastim), et Granocyte® (lénograstim). Ils nécessitent une prescription initiale hospitalière valable 3 mois et le renouvellement peut être effectué par tout médecin. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des céphalées, nausées, vomissements, thrombopénies, réactions au point d'injection ou douleurs osseuses (27).

Les patients doivent rester vigilants et signaler à leur médecin tous symptômes évocateurs d'une infection : fièvre, maux de gorge, toux, éruption ou un rash cutané, prurit, dyspnée, douleur thoracique, brûlure urinaire, diarrhée.

- La thrombopénie augmente le risque d'hémorragies qui peuvent être mineures (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses) ou plus graves (hémorragie viscérale, méningée). Lorsque le

nombre de plaquettes est inférieur à 25000/mm³, le risque est important et justifie la transfusion de culots plaquettaires.

- L'anémie (27) s'observe plus tardivement généralement entre 8 et 21 jours après le début de la chimiothérapie et parfois même après plusieurs mois. Ceci s'explique par la longue durée de vie des globules rouges. L'anémie est dite sévère lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl. Les signes cliniques en faveur d'une anémie sont une fatigue, un essoufflement à l'effort, une pâleur des muqueuses jusqu'à une humeur dépressive, des troubles du sommeil, un essoufflement au repos, des vertiges, voire une décompensation cardiaque. L'anémie est fréquente au cours des cancers bronchiques et des lymphomes. La prise en charge d'une anémie chimio-induite repose sur l'administration d'agents stimulants l'érythropoïèse par voie sous-cutanée dans la cuisse ou la paroi abdominale. Trois érythropoïétines sont actuellement commercialisées : Eprex® (époétine alpha), Neorecormon® (époétine bêta) et Aranesp® (darbépoétine). Leur prescription requiert une ordonnance d'exception à quatre volets. Ces médicaments sont à conserver au réfrigérateur et le patient devra les sortir 30 minutes avant leur administration. Ce traitement sera initié à partir de 9-11 g/dl, selon les symptômes. Si la diminution en hémoglobine est rapide et importante, le traitement de choix sera la transfusion de culots globulaires.

Toxicité digestive

- Nausées, vomissements

Les nausées et les vomissements sont un des effets secondaires les plus craints par les patients recevant une chimiothérapie et qui peuvent affecter considérablement leur qualité de vie. Leur fréquence et leur intensité varient en fonction des cytotoxiques et de la dose administrée.

Les nausées et vomissements peuvent être de trois types (28) : anticipés liés au stress et à l'appréhension, aigus (dans les heures suivant l'administration, à l'hôpital) ou retardés (dans les jours suivant l'administration, à domicile). Les benzodiazépines seront utilisées sur les nausées et vomissements psychogènes et seront à prendre la veille de la chimiothérapie. Les traitements préventifs sont choisis en fonction du potentiel émétisant de la chimiothérapie. Les antagonistes dopaminergiques que sont le métoclopramide (Primpéran®) et la métopimazine (Vogalene®) sont utilisés lors d'une chimiothérapie faiblement émétisante en association ou non à des corticoïdes. Lors d'une chimiothérapie moyennement émétisante les antiserotoninergiques de la classe des sétrons seront utilisés en association ou non aux

corticoïdes. La classe des sétrons comprend le dolasétron (Anzemet®), le granisétron (Kytril®), l'ondansétron (Zophren®), le tropisétron (Navoban®). Si la chimiothérapie est fortement émétisante le traitement préventif pourra associer un sétron, un corticoïde et l'aprépitant (Emend®), antagoniste des récepteurs NK1 de la substance P à J1 et un corticoïde plus l'aprépitant de J2 à J3. Les jeunes, les femmes, les personnes ayant eu des antécédents d'épisodes de vomissements (grossesse, transports) sont plus sensibles aux vomissements. L'état général et psychologique va aussi influencer la sensibilité.

Le Natulan® présente un fort pouvoir émétisant (>90%). L'Endoxan®, la Navelbine®, le Glivec® et l'Hycamtin® sont également très émétisants (30 à 90% des patients) (29).

- Diarrhées

Les agents cytotoxiques peuvent être à l'origine de l'apparition de diarrhées par stimulation du péristaltisme ou par atteinte de la muqueuse intestinale. L'immunodépression instaurée par la chimiothérapie peut favoriser la survenue de diarrhées infectieuses. Outre l'inconfort qu'elles procurent au malade, ces diarrhées peuvent être potentiellement graves lorsqu'elles conduisent à une déshydratation. La diarrhée est une toxicité dose-limitante pouvant donc nécessiter une réduction de posologie de l'agent anticancéreux voire son arrêt définitif. La classification NCI-CTC est souvent utilisée pour évaluer la gravité des diarrhées :

- Grade 0 : pas de diarrhée

- Grade 1 : de 2 à 3 selles par jour en plus du nombre de selles avant traitement

- Grade 2 : de 4 à 5 selles par jour en plus du nombre de selles avant traitement ou selles nocturnes ou crampes abdominales modérées

- Grade 3 : de 7 à 8 selles par jour, incontinence fécale ou crampes abdominales sévères

- Grade 4 : plus de 10 selles par jour ou diarrhée hémorragique ou nécessité d'une réhydratation parentérale

Les médicaments fréquemment responsables de diarrhées sont Xeloda®, UFT®, Fludara®, Hycamtin®, Zavedos®.

- Mucites orales

Les mucites orales sont une complication fréquente et douloureuse de la chimiothérapie (30). Elles correspondent à une inflammation des muqueuses de la cavité buccale. Elles apparaissent généralement 2 semaines après le début du traitement et cicatrisent en 2 à 4 semaines. 5 grades ont été définis par l'OMS :

- Grade 0 : absence
- Grade 1 : douleurs dans la bouche, érythème
- Grade 2 : érythème buccal, ulcérations, le patient peut ingérer des aliments solides
- Grade 3 : ulcérations buccales, le patient peut ingérer uniquement des aliments liquides
- Grade 4 : l'alimentation par voie orale est impossible

Le terrain du patient avec notamment un mauvais état bucco-dentaire, une xérostomie (par radiothérapie antérieure, par traitement antidépresseur, antihypertenseur, diurétique), une immunodépression peuvent favoriser l'apparition de mucites. Les mucites peuvent être à l'origine d'une dénutrition, d'une déshydratation, d'hémorragies et de surinfections candidosiques ou herpétiques qui peuvent être localisées ou plus profondes en cas de neutropénie.

Les traitements les plus à risque de développer des mucites sont : UFT®, Endoxan®, Zavedos®, Xeloda®, Hycamtin®.

Toxicité cutanée

- Le syndrome main-pieds

Le syndrome main-pieds ou érythrodysesthésie palmo-plantaire se caractérise par la survenue d'œdèmes, d'érythèmes, de petites bulles ou cloques ou même de desquamations de la peau au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Ces signes peuvent s'accompagner de picotements, de tiraillements, d'engourdissements et de sensations douloureuses rendant la marche et l'usage des mains difficiles, et dans les cas extrêmes, impossible. Ce syndrome, dose-dépendant, apparaît très précocement et il est réversible en 7 à 14 jours après l'arrêt du médicament. On distingue 3 grades de toxicités selon la classification NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events):

- Grade 1 : Modifications cutanées ou dermatite mineures sans douleurs. Les symptômes sont des engourdissements, picotements, fourmillements, gonflements, rougeurs. Ils n'affectent pas les activités quotidiennes.
- Grade 2 : Modifications cutanées (rougeurs, gonflement, cloques, œdèmes) avec douleurs sans gêne fonctionnelle associée. Les symptômes n'affectent pas les activités quotidiennes.
- Grade 3 : Modifications cutanées ou dermatites ulcératives, épaissement et desquamation de la peau, cloques, associées à des douleurs intenses entraînant une gêne fonctionnelle. Le patient est incapable de faire ses activités quotidiennes.

Les chimiothérapies orales les plus souvent incriminées dans l'apparition de cet effet indésirable sont le Xeloda® (31) dans 30 à 70% des cas, UFT® dans 10 à 30% des cas et le Zavedos®.

L'apparition d'un syndrome main-pied de grade 2 ou 3 nécessite une adaptation posologique du médicament voire une interruption temporaire ou, dans les cas les plus graves, définitive.

Toxicité sur les phanères

- Alopécie

L'alopécie est très fréquente sous chimiothérapie car les cellules des bulbes pileux, étant à division rapide, sont très sensibles aux médicaments cytotoxiques. Cet effet indésirable apparaît comme le plus traumatisant et sans doute le plus mal vécu par les patients. La perte de cheveux peut avoir un impact négatif sur l'image de soi. Aux yeux de la société, l'alopécie, principalement chez la femme, est associée aux termes de « maladie » ou de « cancer ». Elle est le signe extérieur, visible de la maladie. C'est pourquoi il est important d'accompagner le patient dans cette épreuve et de le rassurer en lui expliquant que la chute des cheveux, qui peut être totale ou partielle, est réversible à l'arrêt du traitement. Elle survient environ 10 jours après le début de la chimiothérapie avec un effet maximal qui apparaît au bout de 1 à 2 mois. Les cheveux repousseront dans les 6 à 8 semaines suivant l'arrêt du traitement avec parfois des variations de couleur et/ou de texture. Le degré d'alopécie varie selon l'agent de chimiothérapie utilisé et la dose employée. A des doses élevées pendant une durée suffisamment longue, les poils de la barbe, les sourcils et les cils, ainsi que les régions axillaires et pubiennes peuvent également être affectés. Les chimiothérapies orales anticancéreuses les plus alopeciantes sont Endoxan®, Zavedos®, Hycamtin® et Navelbine®. Le Vépéside® et le Méthotrexate® sont moyennement alopeciantes. Le Xeloda®, l'Alkéran® et l'UFT® sont peu à moyennement alopeciantes (32). L'association de plusieurs agents augmente le risque d'alopécie.

- Atteinte unguéale

Cette atteinte unguéale se traduit par une hyperpigmentation et/ou une fragilisation des ongles qui deviennent cassants striés, dédoublés. Pour les protéger, il est recommandé de couper les ongles courts, de porter des gants pour les travaux ménagers et le jardinage. Les mains et les pieds sont à hydrater quotidiennement. En cas de rougeurs autour des ongles, il est

recommandé de tremper ses doigts dans un bain d'Hexomédine® transcutanée ou de chlorexidine pour désinfecter.

Toxicité cardiovasculaire

Les anthracyclines sont redoutées pour leur cardiotoxicité et impose la réalisation régulière d'un examen clinique cardiaque complet. C'est le cas de l'idarubicine (Zavedos®) qui présente une toxicité cardiaque aigüe se manifestant par des modifications asymptomatiques de l'ECG, plus rarement des troubles du rythme et une toxicité cardiaque tardive dose-dépendante et cumulative (troubles du rythme, décompensation cardiaque). Chez un patient traité par anthracycline, il faut se méfier des diarrhées et vomissements sources de perturbations kaliémiques qui pourraient majorer la cardiotoxicité du traitement.

Le tégafur-uracile (UFT®) à fortes doses peut être responsable d'angor, d'ischémies silencieuses et exceptionnellement d'infarctus du myocarde imposant l'arrêt du traitement. Ce risque d'angor et d'infarctus du myocarde est retrouvé avec la capécitabine (Xeloda®) surtout si le patient présente des antécédents de coronaropathie. Le cyclophosphamide (Endoxan®) est cardiotoxique à très fortes doses.

Les chimiothérapies orales peuvent présenter des troubles thrombo-emboliques pouvant nécessiter un traitement antiagrégant ou anticoagulant en prévention. C'est le cas de l'estramustine (Estracyt®).

Toxicité pulmonaire

La toxicité pulmonaire est une toxicité cumulative qui peut prendre la forme d'une pneumopathie interstitielle, d'une fibrose pulmonaire. Les signes cliniques sont variables : toux sèche, dyspnée. Les médicaments incriminés sont les suivants : Alkéran®, Chloraminophène®, Endoxan®, Fludara®, Myléran®, Natulan. Une radiographie du thorax et une épreuve fonctionnelle respiratoire permettent de surveiller une éventuelle toxicité.

Toxicité neurologique

La toxicité neurologique à type de polynévrites, paresthésies ou dysesthésies, crampes ou convulsions peut concerner les patients sous vinorelbine (Navelbine®), chlorambucil (Chloraminophène®), fludarabine (Fludara®).

La Navelbine® peut provoquer une abolition des réflexes ostéo-tendineux, une parésie intestinale avec de rares cas d'iléus paralytique (justifiant une surveillance stricte du transit), une fatigabilité des membres inférieurs, une algie de la mâchoire. Le Natulan® peut induire des vertiges, une confusion mentale, une agitation. Les neuropathies périphériques sont un effet indésirable d'apparition lente et progressive et lentement réversible. Elles se manifestent par une perte de sensibilité. Il faut pouvoir identifier cet effet indésirable pour réadapter la posologie du traitement en cours.

Toxicité gonadique et fœtale

Cette toxicité se manifeste par une oligospermie ou une azoospermie chez l'homme et une aménorrhée chez la femme. De nombreux agents alkylants présentent une toxicité gonadique : le melphalan, le chlorambucil, le cyclophosphamide, le busulfan. Le méthotrexate est également incriminé ainsi que l'Hydrea® (hydroxycarbamide). La chimiothérapie peut être responsable chez la femme d'une ménopause précoce.

Cette toxicité gonadique doit être prise en considération chez les patients en âge de procréer n'ayant pas encore eu d'enfants et elle peut justifier chez l'homme une congélation de sperme en amont du traitement.

Certains traitements présentent un risque tératogène et nécessitent une contraception efficace durant toute la durée du traitement. Un patient sous Fludara® devra même poursuivre une contraception efficace pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement, chez la femme comme chez l'homme.

5.2. Les effets indésirables des thérapies ciblées

L'introduction de nouveaux agents anticancéreux a permis d'augmenter considérablement les chances de survie et d'améliorer la tolérance aux traitements en réduisant certaines toxicités telles que la myélosuppression. Cependant ces thérapies ciblées présentent des toxicités spécifiques non retrouvées avec les agents cytotoxiques et qu'il faut apprendre à maîtriser (33). Des recommandations sont encore à l'étude.

Toxicités cutanées

Les patients doivent être renseignés lors de l'initiation du traitement du risque de survenue de ces effets indésirables car une identification et une intervention précoces permettent de préserver la qualité de vie du patient.

- Eruptions cutanées

Ces éruptions cutanées concernent la majorité des agents de thérapie ciblée mais surtout l'erlotinib (Tarceva®) dans 75% des cas. Ces éruptions cutanées, qui concernent 50 à 80% des patients, apparaissent très rapidement après le début du traitement (environ une semaine) avec un effet maximal en 2-3 semaines. Le rash cutané est dose-dépendant. Cette toxicité se traduit par l'apparition d'éruptions papulo-pustuleuses touchant principalement le visage, le haut du tronc et parfois le cuir chevelu et pouvant s'accompagner de prurit, d'inconfort cutané. Il convient d'expliquer au patient que ces éruptions sont dues au mécanisme d'action du médicament et traduisent l'efficacité du traitement. C'est pourquoi, elles ne doivent en aucun cas être un frein à l'observance et ne doivent généralement pas faire l'objet d'une diminution des doses. L'évolution est globalement favorable malgré la poursuite du traitement, mais très imprévisible. On distingue 3 grades de toxicités selon la classification NCI-CTCAE :

- Grade 1 : Réaction légère, pas de traitement nécessaire
- Grade 2 : Réaction modérée / symptomatique, traitement nécessaire
- Grade 3 : Réaction sévère, associée à douleur, préjudice esthétique, ulcération ou desquamation

Un traitement est proposé lorsque la qualité de vie du patient est affectée et que ces éruptions cutanées d'aspect inesthétique sont mal vécues par les patients (34).

Les éruptions prurigineuses peuvent être gérées à l'aide d'une crème émolliente (type Dexeryl®) ou par antihistaminiques administrés par voie orale. Le traitement des éruptions papulo-pustuleuses légères à modérées et risquant de s'infecter peut reposer sur l'utilisation d'antibiotiques locaux à base d'érythromycine (Eryfluid®). La prise en charge des éruptions sévères repose sur l'administration d'un traitement systémique par cyclines (Doxycycline) associé ou non à des dermocorticoïdes. Certains patients peuvent nécessiter d'analgésiques lorsque ces réactions cutanées sont douloureuses.

L'avis d'un dermatologue peut être envisagé pour les patients avec des présentations dermatologiques uniques ou ceux qui ne répondent pas aux traitements proposés.

- Syndrome mains-pieds

Le syndrome mains-pieds observé sous agents de thérapie ciblée se distingue de celui retrouvé avec les agents cytotoxiques par la présence d'une hyperkératose. Des paresthésies peuvent être ressenties en premier lieu. Ce syndrome prédomine aux points d'appui et apparaît dans les 2 à 3 premières semaines de traitement. Les médicaments principalement concernés sont le sorafénib (Nexavar®) dans 30 à 60 % des cas et le sunitinib (Sutent®) dans 15 à 20 % des cas. Le lapatinib (Tyverb®) est également impliqué. L'évolution est souvent favorable, surtout sous sorafenib (35).

Le traitement des formes hyperkératosiques repose sur l'emploi d'émollients kératolytiques à base d'urée (Xerial®, Akérat S®) ou d'acide salicylique dans les cas plus sévères. Le traitement des formes inflammatoires peut faire appel à des dermocorticoïdes de classe I.

- Xérose

La xérose se caractérise par une importante sécheresse cutanée accompagnée d'un prurit quasi constant. Dans les cas les plus sévères, cette xérose peut conduire à l'apparition de fissures et de crevasses à traiter avec une crème cicatrisante (Cicoplast®, Cicalfate®). La plupart des agents de thérapie ciblée sont susceptibles de causer une xérose. Des éruptions cutanées peuvent survenir simultanément et dans ce cas la sécheresse cutanée a tendance à être plus étendue. La prévention repose sur l'utilisation d'un pain ou gel douche surgras sans savon et de crèmes émoullientes pour favoriser l'hydratation de la peau et la protéger (ex : Atoderm®, Lipikar® en baume, Dexeryl®, Exomega® en baume...). Tous produits à base d'alcool (lotions, crèmes, parfums) sont à proscrire car ils peuvent augmenter la sécheresse et conduire à une irritation de la peau. Ils doivent également éviter l'exposition solaire.

- Toxicité unguéale

L'erlotinib (Tarceva®), le géfitinib (Iressa®) et le lapatinib (Tyverb®) sont responsables d'inflammations péri-unguérales. La prévention reste primordiale en encourageant le patient à consulter un pédicure. Il doit éviter les traumatismes et le port de chaussures trop serrées. Le traitement est identique à celui employé avec les cytotoxiques.

Des hémorragies sous-unguérales peuvent survenir sous sunitinib et sorafenib. Elles sont d'apparition et de disparition spontanées. Des antalgiques seront proposés en cas de douleurs associées.

- Alopécie, modifications de la pilosité, hypertrichose

L'alopécie, réversible et rarement totale, concerne les patients sous sorafénib (Nexavar®) ou erlotinib (Tarceva®). La couleur des cheveux peut être modifiée sous sunitinib (Sutent®) et imatinib (Glivec®). Le premier est à l'origine d'une dépigmentation des cheveux ainsi que de la peau tandis qu'une repigmentation est observée avec l'utilisation de l'imatinib.

La pilosité faciale et la croissance des cils peuvent augmenter sous erlotinib (Tarceva®) pouvant être mal vécu par les femmes. La trichomégalie ciliaire peut entraîner des kératites car les cils repoussent plus longs, parfois tournés vers la cornée.

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est l'effet indésirable le plus fréquent chez les médicaments anti-angiogéniques. Par leur mécanisme d'action, ils entraînent une diminution rapide du VEGF tissulaire conduisant à une neutralisation de ses effets physiologiques au niveau de la cellule endothéliale et donc de la paroi vasculaire. Cette inhibition du VEGF entraînerait une réduction de la production de monoxyde d'azote (NO) par les vaisseaux à l'origine d'une vasoconstriction systémique avec augmentation des résistances périphériques et HTA (10).

Avec le sunitinib (Sutent®) et le sorafénib (Nexavar®), le risque d'avoir un déséquilibre tensionnel de novo ou une aggravation d'une HTA préexistante est très important (incidences respectives de 20-26% et 16-33%). C'est pourquoi, il convient de réaliser un bilan complet avant l'instauration du traitement avec prise de tension artérielle, bilan biologique et détermination des antécédents cardiovasculaires. En cas d'HTA non équilibrée, il sera déconseillé de débiter un traitement anti-angiogénique. L'HTA peut survenir n'importe quand au cours du traitement mais apparaît souvent quelques semaines après la première prise médicamenteuse. Elle nécessite une surveillance rigoureuse et régulière durant le traitement par le médecin traitant (normale < 140/90) ou à l'aide d'un appareil d'auto-mesure tensionnelle (normale < 135/85). Lors du premier mois cette surveillance sera effectuée une fois par semaine puis une fois par mois si le traitement est le Nexavar® ou au cours de la première et quatrième semaine de chaque cure s'il s'agit du Sutent®. En cas d'hypertension, un traitement antihypertenseur conventionnel sera proposé en évitant les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (diltiazem et verapamil) et certains inhibiteurs calciques dihydropyridiniques (nifédipine, amlodipine et nicardipine) en raison du risque d'interaction avec le CYP 450 3A4. (36)

Toxicité digestive

Tout comme les médicaments cytotoxiques, les agents de thérapie ciblée entraînent des troubles digestifs tels que nausées, vomissements, stomatites, diarrhées. Les conseils à apporter au patient pour limiter cette toxicité restent les mêmes qu'avec les agents cytotoxiques.

La diarrhée est fréquemment retrouvée avec les agents anti-EGFR inhibiteurs des tyrosine-kinases tels que l'erlotinib (Tarceva®), géfitinib (Iressa®) ou lapatinib (Tyverb®) lesquels sont responsables de diarrhée dans 60% des cas quelque soit le grade. Cependant le taux de diarrhée sévère (grade 3/4) reste inférieur à 10%. Le sorafénib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) et l'imatinib (Glivec®) occasionnent des diarrhées chez 30 à 50% des patients traités mais les diarrhées sévères nécessitant une réduction des doses restent rares tout comme l'évérolimus (Afinitor®) dont l'incidence atteint près de 40% des patients.

Fatigue

Les patients sous sunitinib (Sutent®), sorafénib (Nexavar®), évérolimus (Afinitor®), lapatinib (Tyverb®), imatinib (Glivec®) ou encore géfitinib (Iressa®) peuvent ressentir une fatigue. Cette dernière est très fréquente (>50% pour le sunitinib ou le sorafenib) et altère durablement et profondément la qualité de vie du patient. Le traitement en est la cause mais cela peut également être la maladie cancéreuse en elle-même. Une fatigue amène à rechercher d'autres étiologies : anémie, hypothyroïdie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, déshydratation mais aussi anorexie, douleurs, troubles du sommeil, syndrome dépressif ou stress émotionnel. Le patient sera donc prévenu de l'apparition éventuelle de cet effet indésirable et il lui sera conseillé de rester prudent en cas de conduite, d'utilisation de machines ou d'activités requérant sa vigilance. En dernier lieu, si la fatigue est difficilement supportée, une réduction des doses de thérapie ciblée sera envisagée en concertation avec l'oncologue médical.

Toxicité pulmonaire

Cette toxicité pulmonaire se manifeste par l'apparition de pneumopathies interstitielles imposant l'arrêt définitif du traitement ou une réduction de la posologie, de pleurésies et d'hémoptysies (plus fréquentes chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites

cellules). Les médicaments concernés sont les suivants : erlotinib (Tarceva®), géfitinib (Iressa®), évérolimus (Afinitor®), imatinib (Glivec®), sorafénib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) et le lapatinib (Tyverb®). Cette toxicité est mise en évidence, lors des visites de contrôle, par la recherche de signes pulmonaires tels que toux, dyspnée, douleur thoracique, fièvre... La toxicité pulmonaire peut être sévère et conduire à une insuffisance respiratoire.

Toxicité cardiaque

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 3 à 18 % a été observée chez les patients sous lapatinib ainsi qu'une insuffisance cardiaque de 0,6 à 3,8 %, le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. Le sunitinib et sorafénib présentent également une toxicité cardiaque avec un risque d'insuffisance cardiaque et d'allongement du QT surtout pour le sunitinib, favorisée par la présence d'antécédents coronariens et d'une HTA. La FEVG est anormalement faible chez 15% des patients recevant du Sutent® pour un carcinome rénal et 11% atteints de cancer gastro-intestinal. 2,9% des patients atteints de carcinome rénal sous Nexavar® ont subi une ischémie cardiaque ou un infarctus (10). Ces traitements nécessitent donc une surveillance avec un ECG et une évaluation de la FEVG avant et au cours du traitement. La survenue d'une insuffisance cardiaque impose une prise en charge par un cardiologue avec la mise en place d'un traitement conventionnel adapté.

Toxicité thyroïdienne

Une hypothyroïdie se manifeste chez plus de 50% des patients traités par sunitinib et 20% par sorafénib. Elle survient précocement dès le 2^{ème} cycle, est réversible à l'arrêt du traitement. Le mécanisme reste cependant inconnu. La surveillance d'une dysthyroïdie se base sur la mesure de la TSH.

Toxicité rénale

Parmi les complications rénales observées chez les patients sous anti-angiogéniques, la plus fréquente est la protéinurie (36). Elle est habituellement réversible à l'arrêt du traitement. Elle est due à une altération de la barrière endothéliale séparant le sang glomérulaire rénal de l'urine primitive au niveau de la capsule de Bowman. En effet, la perméabilité de la barrière endothéliale fait intervenir le VEGF. Cette atteinte rénale observée sous sunitinib et sorafénib

requiert la réalisation d'une bandelette urinaire (BU) ainsi que l'estimation de la fonction rénale avant la mise en place du traitement puis mensuellement.

Des complications rénales plus graves peuvent survenir et nécessiter l'arrêt des thérapies ciblées : une aggravation rapide de la fonction rénale, un syndrome néphrotique sévère, une micro-angiopathie thrombotique.

Œdèmes, rétention hydrique

Certains agents anticancéreux et notamment l'imatinib peuvent provoquer une rétention hydrique à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs ou d'œdèmes superficiels péri-orbitaux. 2,5% des patients atteints de leucémies myéloïdes chroniques et traités par imatinib présentent des cas sévères de rétention hydrique responsables d'épanchement pleural, d'œdème pulmonaire, d'ascite ou d'œdème superficiel. Ces œdèmes peuvent nécessiter la mise en place d'un traitement symptomatique par diurétique ou même une réduction des doses. Des cas d'œdèmes sont également rapportés avec le dasatinib (Sprycel®) et l'évérolimus (Afinitor®). Une surveillance régulière du poids permettra de les détecter. En cas de prise de poids rapide et inattendue, le patient sera orienté vers son médecin. Les œdèmes seront prévenus par une alimentation pauvre en sel.

5.3. Les effets indésirables de l'hormonothérapie

Tamoxifène (Nolvadex®)

Le tamoxifène est un anti-œstrogène ayant des effets agonistes partiels des œstrogènes. Ce mécanisme d'action est responsable de la survenue d'effets indésirables avec notamment une augmentation des accidents thrombo-emboliques (1-2%), une élévation accrue du risque de cancer de l'endomètre. Ce dernier est dépendant de la dose et de la durée de prescription. Il nécessite la réalisation d'un examen gynécologique soigneux avec frottis, échographie pelvienne voire une hystérocopie une fois par an ou en cas de métrorragies. Des bouffées de chaleurs sont fréquemment rapportées par les patientes avec un retentissement sur la qualité de vie. Dans l'essai de faisabilité du Royal Marsden Hospital, Powles *et al.* ont étudié chez 1241 femmes non ménopausées cette symptomatologie à l'aide d'un questionnaire. 609 patientes étaient sous tamoxifène et 632 sous placebo. Le groupe sous tamoxifène avait plus de bouffées de chaleur (36% versus 17% sous placebo ; $p < 0.005$). Le tamoxifène peut être

responsable d'irrégularités menstruelles, de pertes vaginales ou de prurit vulvaire. Après plusieurs années de prescription, des complications oculaires peuvent être observées : rétinopathies, cataractes, modifications cornéennes. Elles sont doses-dépendantes et pas toujours réversibles. Cette molécule entraîne une rétention hydrosodée caractérisée par des œdèmes au niveau des membres. (5)

Inhibiteurs de l'aromatase (IA)

Ils présentent l'avantage d'une meilleure tolérance par rapport au tamoxifène. Les IA entraînent moins de risque thrombo-embolique et pas de risque de dégénérescence au niveau de l'endomètre. Les bouffées de chaleur sont aussi moins importantes. Une sécheresse vaginale et des dyspareunies sont fréquemment retrouvées. Les IA s'accompagnent d'arthralgies périphériques ainsi que des céphalées. En instaurant une déplétion oestrogénique, les IA exposent le patient, à long terme, à un risque d'ostéoporose et donc de fractures. Ce risque nécessite une surveillance par ostéodensitométrie tous les 2 ans (une fois par an en cas d'ostéopénie marquée) (5). En cas d'ostéoporose avérée, un traitement par complément de vitamine D et de calcium ou par bisphosphonates sera instauré. A l'inverse, une amélioration significative de la densité osseuse est observée sous tamoxifène.

De grands essais de phase III comparant les inhibiteurs de l'aromatase avec le tamoxifène ont été publiés. L'étude qui a le plus de recul est l'étude ATAC (37) qui a inclus 9366 patientes ménopausées atteintes de cancers du sein invasifs traités par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie. Elles ont reçu du tamoxifène ou de l'anastrozole ou anastrozole plus tamoxifène. Cette étude montre qu'il existe moins de complications thrombo-emboliques dans le bras anastrozole, moins de cancer de l'endomètre (9% d'anomalies histopathologiques versus 17%), moins de bouffées de chaleur et moins de pertes vaginales, mais le risque d'ostéoporose est augmenté. De plus, il est montré plus de dysfonction sexuelle par atrophie vaginale et plus de symptômes myo-articulaires douloureux. Le tamoxifène entraîne significativement moins de douleurs ostéomusculaires, de fractures. L'exemestane (Aromasine®) par son analogie de structure avec l'androstène-dione, le substrat naturel de l'aromatase, induirait moins de troubles musculo-squelettiques et moins d'ostéoporose.

Anti-androgéniques

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés avec ces agents sont une impuissance, une gynécomastie, des bouffées de chaleur, une baisse de la libido, des nausées, vomissements. Le nilutamide peut entraîner des troubles de la vision des couleurs, des troubles de l'accommodation à l'obscurité. Des diarrhées sont fréquemment retrouvées sous bicalutamide.

III/ Le rôle du pharmacien d'officine

1. De nouvelles responsabilités

La convention nationale pharmaceutique approuvée le 4 mai 2012 fait suite à la loi HPST (Hôpital, patients, santé et territoires) du 21 juillet 2009 (38). Elle a pour objectif de valoriser la qualité de l'exercice pharmaceutique et de renforcer le rôle du pharmacien dans l'accompagnement et le suivi des patients notamment atteints de pathologies chroniques. En adhérant à la convention nationale pharmaceutique, ce dernier s'engage à réaliser, avec le consentement du malade, des entretiens pharmaceutiques destinés à renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients ; à valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament ; à évaluer la connaissance par le patient de son traitement ; à rechercher l'adhésion thérapeutique du patient. Ces programmes visent à réduire le risque d'accidents (potentiellement graves) lié à un mauvais usage de son traitement ou à un suivi insuffisant.

Dans un premier temps, ces entretiens vont concerner les patients sous anticoagulants oraux puis les asthmatiques. Il n'est pas impossible que par la suite, des programmes d'accompagnement du même type soient réalisés pour toute maladie chronique. Les patients sous chimiothérapies orales sont amenés à suivre ce traitement au long cours et il serait justifié d'optimiser le suivi de ces patients et de les intégrer dans cette démarche.

Cette prise en charge personnalisée du patient place le pharmacien au cœur du système de soins et lui attribue de nouvelles responsabilités.

Compte tenu du passage en ville de nombreux agents anticancéreux, le pharmacien d'officine se doit d'actualiser et d'améliorer ses connaissances. Pour cela, des démarches de formations

doivent être organisées pour que le pharmacien puisse assumer ses nouvelles responsabilités et maîtriser parfaitement la dispensation de ces nouvelles molécules.

2. Contrôle et optimisation de l'observance

L'administration orale apporte de nombreux avantages et améliore considérablement la qualité de vie. Cette voie d'administration est aussi efficace que la voie injectable à condition que le patient soit observant.

Lors de l'explication du traitement, le pharmacien recherche l'adhésion totale du patient à sa thérapeutique. Il doit s'assurer que le patient a bien tout compris et l'encourage à suivre scrupuleusement le protocole établi par le cancérologue. En effet, les patients sont tous potentiellement non-observants. Cette non-observance est d'autant plus difficile à combattre qu'elle dépend de multiples facteurs propres au patient lui-même, à son traitement ou à sa maladie. L'observance est pourtant un facteur essentiel à la réussite du traitement. Or, cela reste une des principales difficultés rencontrées par les professionnels de santé. Le pharmacien exerce un rôle majeur dans le suivi de cette observance. Pour cela différents outils sont à sa disposition (22). Il dispose d'un accès à l'historique médicamenteux du patient lui permettant de surveiller la prise régulière des médicaments. Cependant, il ne peut être sûr de la prise effective des médicaments. Ce suivi peut être réalisé uniquement si le patient reste fidèle à sa pharmacie ou bien dispose d'un dossier pharmaceutique. Un renouvellement de l'ordonnance manqué ou retardé peut aussi révéler que l'observance n'est pas optimale.

Pour optimiser l'observance, le pharmacien doit avant tout gagner la confiance du patient. Ce dernier sera plus observant s'il se sent soutenu et accompagné lors de son traitement. Une étude a été réalisée sur deux groupes de patients sous Xeloda® (39). Le premier groupe recevait son traitement sans explications au préalable. Les patients du deuxième groupe bénéficiaient d'une éducation thérapeutique avec des informations sur le traitement, l'importance de l'observance, la gestion des effets indésirables. Ils étaient contactés à chaque cycle de chimiothérapie pour s'assurer qu'ils n'avaient aucun problème. Cette étude montra une différence significative entre les deux groupes puisque la probabilité que les patients ayant reçu une éducation thérapeutique suivent encore leur traitement était de 83% contre 48% pour l'autre groupe.

L'optimisation de l'observance permet d'augmenter l'efficacité des traitements par voie orale et donc les chances de survie du patient. Un patient sera mieux observant si le pharmacien revoit avec lui régulièrement les modalités de prises des médicaments et simplifie les schémas de prise en faisant coïncider les prises médicamenteuses avec des événements de la vie quotidienne. Un patient prévenu au préalable du risque de survenue d'effets indésirables et de la conduite à tenir sera plus observant qu'un patient mal informé et qui risquerait d'arrêter son traitement dès leur apparition. En questionnant le patient sur son traitement, le pharmacien prendra connaissance des difficultés rencontrées à suivre sa prescription et aidera le patient à les surmonter. L'utilisation par exemple de piluliers journaliers peut remédier aux problèmes d'observance. L'implication de l'entourage, de la famille, dans le traitement est un facteur prédictif de bonne observance par le soutien et la motivation qu'ils apportent au patient.

3. Un intermédiaire privilégié entre le médecin et le patient

Le nombre de patients porteurs d'un cancer est en augmentation du fait tout d'abord de l'accroissement de longévité de la population mais aussi du fait des progrès thérapeutiques médicamenteux qui augmentent le taux de survie. Le pharmacien peut donc s'avérer plus que jamais indispensable dans la prise en charge ambulatoire des pathologies cancéreuses, dès les premiers jours suivant le diagnostic et durant toute la durée du traitement. Il s'engage à entretenir un véritable suivi personnalisé du patient.

Le pharmacien dispose pour cela de nombreux atouts (21). Tout d'abord, sa proximité géographique le rend facilement accessible. Il a une connaissance globale de ses patients : leurs antécédents, leur historique médicamenteux, leurs relations avec leur entourage, et parfois même toute l'histoire de la maladie. Le pharmacien est même parfois un véritable confident auquel le patient exprime ses inquiétudes, ses doutes et ses difficultés liés à la maladie et à son traitement. Ses qualités d'écoute et sa disponibilité sont recherchées par le patient. Le pharmacien peut apporter un soutien psychologique et son rôle est si besoin d'orienter le patient vers une structure de prise en charge psychologique. Lors de la consultation médicale hospitalière, l'attention du médecin est davantage portée vers la maladie et les enjeux des traitements anticancéreux plutôt que vers les prescriptions de fin de consultation et les conseils associés. Ainsi, lorsque le patient arrive à l'officine avec son ordonnance, il peut se sentir perdu et compte sur son pharmacien pour lui apporter des explications supplémentaires et revoir avec lui certains aspects de son traitement non évoqués

par l'oncologue. Le pharmacien est le premier relais de l'hôpital vers la ville et assure la continuité des soins. En assurant la surveillance de l'apparition d'effets indésirables, en détectant les éventuelles interactions médicamenteuses et en informant le cas échéant le prescripteur, le pharmacien se place véritablement au cœur du système de vigilance. Il occupe une place privilégiée tout au long du traitement. En effet, le pharmacien est parfois la première personne contactée, en cas de problèmes rencontrés au cours du traitement, avant même le cancérologue. Son rôle est alors d'évaluer la situation afin d'orienter le patient vers l'hôpital ou le médecin traitant en fonction de ses besoins ou bien de les contacter lui-même.

4. Accompagnement du patient à l'officine

4.1. Modalités de prise et posologies

Un traitement par chimiothérapie orale n'est pas un traitement anodin et impose au patient de respecter certaines modalités d'administration. En effet, les comprimés doivent être pris en quantité exacte les jours recommandés par le médecin et à des horaires fixes. Lors de la dispensation, le pharmacien rappellera ces modalités de prise (40) (41) en les notant sur les conditionnements. Il pourra être amené à établir des schémas de prises pour aider le patient à suivre correctement son traitement. Le non-respect de ces recommandations pourrait diminuer l'efficacité du traitement ou augmenter ses effets indésirables. Un livret d'information et de suivi accompagnant le traitement peut être remis par le cancérologue ou distribué par le laboratoire.

Les posologies inscrites sur les ordonnances sont parfois exprimées en fonction de la surface corporelle et doivent être converties en dosage et unités de prise. Pour cela, le pharmacien peut s'aider de tableaux de conversion figurant dans le Vidal® ou fournis par les laboratoires.

La plupart des agents de chimiothérapies orales ont une marge thérapeutique étroite. Le moment de prise des médicaments va donc influencer leur pharmacocinétique. Ainsi, certains anticancéreux oraux sont à prendre au cours des repas afin de limiter leur toxicité digestive : Eulexine® (flutamide), Glivec® (imatinib), Vépéside® (étoposide). Le Xeloda® (capécitabine) est à prendre dans les 30 min suivant le petit déjeuner et le dîner.

La composition du repas et la quantité ingérée influencent également la biodisponibilité : le Zavedos® (idarubicine), la Navelbine® (vinorelbine) et le Nexavar® (sorafénib) se prennent au cours ou à la fin d'un repas léger. En effet, certains acides gras présents dans la nourriture peuvent modifier de manière transitoire la perméabilité de la membrane épithéliale des cellules, augmentant ainsi l'absorption des molécules.

D'autres traitements sont au contraire à prendre à jeun ou au moins 1h avant ou 2h après un repas : Chloraminophène® (chlorambucil), Endoxan®, Estracyt® (estramustine), Tarceva® (erlotinib), Tyverb® (lapatinib), UFT® (tegafur uracile), Tassigna® (nilotinib) et Zytiga® (acétate d'abiratéron).

Pour les patients sous Chloraminophène® (chlorambucil), Endoxan® (cyclophosphamide), Hydrea® (hydroxycarbamide), Myleran® (busulfan) ou encore Purinéthol® (mercaptopurine), il est important de boire davantage pendant le traitement, pour assurer un bon fonctionnement du rein. En effet, un des métabolites du cyclophosphamide, l'acroléine, est urotoxique et peut provoquer des cystites hémorragiques dose-dépendantes. Si le cyclophosphamide est administré à fortes doses, l'utilisation d'un chélateur d'acroléine nommé Uromitexan (mesna) peut prévenir cette toxicité vésicale. Les autres molécules peuvent entraîner une hyperuricémie et une hyperuricosurie suite à une lyse cellulaire massive justifiant la prescription d'un hypo-uricémiant.

De nombreux traitements s'administrent de manière cyclique et il revient au pharmacien, lors de la dispensation, de réexpliquer au patient le protocole qui peut sembler complexe. Le pharmacien peut l'aider à suivre correctement son traitement aux moyens de schémas, de tableaux ou de calendriers récapitulants les jours de prises, les horaires en intégrant au mieux ses contraintes et ses habitudes de vie. Il rappellera l'importance de respecter rigoureusement les horaires et rythmes d'administration. Le Xeloda® (capécitabine), par exemple, se prend en continu pendant 14 jours, suivi d'une période de 7 jours sans traitement, soit un cycle de 3 semaines. La prise unique de Navelbine® (vinorelbine) a lieu une fois par semaine et à jour fixe. Le Sutent® (sunitinib), à la dose de 50 mg, se prend une fois par jour en continu pendant 28 jours, suivi d'une période de 14 jours sans traitement soit un cycle de 6 semaines.

En cas d'oubli de dose, le pharmacien est parfois la première personne sollicitée par le patient pour énoncer la conduite à tenir. De manière générale, si le patient oublie de prendre son médicament, il ne doit pas prendre la dose manquée. Il reprendra son traitement à l'heure

normale le lendemain sans doubler les doses. Cet oubli est à noter dans son carnet de suivi et le patient doit en informer son médecin. Si la prise médicamenteuse est à prendre de manière hebdomadaire comme c'est le cas pour la Navelbine® (vinorelbine) ou le Méthotrexate®, la dose oubliée sera reportée le jour suivant et la prise des semaines suivantes décalée d'une journée. Certains traitements acceptent un délai de prise. C'est le cas de l'Iressa® (géfítinib) pour lequel un délai de 12 heures est toléré mais s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine prise, la dose ne doit pas être administrée. La prise de Xeloda® (capécitabine) peut être décalée de 1 à 2h. Le Zelboraf® (Vémurafenib) peut être pris jusqu'à 4 heures avant la prochaine prise. Au-delà, la dose doit être sautée.

En cas de vomissements survenus après la prise des comprimés ou des capsules, il est recommandé au patient de joindre son médecin cancérologue pour établir la conduite à tenir.

4.2. Conditions de conservation

Pour assurer la sécurité des patients et de leur entourage et préserver l'efficacité du médicament, les chimiothérapies orales nécessitent des conditions particulières de conservation. Elles se conservent dans leur emballage d'origine fermé, dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et surtout hors de portée des enfants. L'Alkeran® (melphalan), l'Hycamtin® (topotécan) et la Navelbine® (vinorelbine) se conservent au réfrigérateur à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés. Une pochette isotherme sera distribuée par le pharmacien pour garder le médicament au frais le temps du transport. Il est possible de conserver les capsules de Navelbine® en dehors du réfrigérateur, à une température inférieure à 30°C, durant une durée maximale de 72 heures.

4.3. Règles de manipulation des chimiothérapies orales

Les chimiothérapies orales sont très toxiques et irritantes. Leur manipulation nécessite donc le port de gants jetables. Un lavage des mains est également recommandé avant et après chaque manipulation. La manipulation de ces médicaments ne doit pas être confiée aux femmes enceintes ou allaitantes.

La plupart des chimiothérapies orales sont à avaler avec un verre d'eau. Pour limiter les risques de toxicité, les gélules ne doivent jamais être ouvertes, mâchées ou broyées. En effet, il existe un risque de dispersion dans l'atmosphère et de toxicité par contact direct. Les capsules de Navelbine® notamment contiennent un liquide irritant. Si le patient mâche ou

suce la capsule par erreur, il est indispensable de rincer la bouche avec de l'eau. Seules les capsules d'Hydrea® peuvent être ouvertes, dispersées dans un verre d'eau et ingérées immédiatement. Les comprimés ne doivent pas être broyés à l'exception de l'Anandron® (nilutamide), l'Arimidex® (anastrozole) et le Nolvadex® (tamoxifène) qui peuvent être écrasés si le patient présente des difficultés à avaler ou en cas de nutrition par sonde. Les comprimés d'Iressa® (géfitinib) peuvent être dispersés dans un demi-verre d'eau plate. Le patient remue alors le verre jusqu'à dissolution complète (cela peut prendre 20 minutes) et boit la dispersion. Le verre est ensuite rincé avec un demi-verre d'eau qui doit aussi être bu. Les patients sous Glivec® (imatinib) ont la possibilité de disperser les comprimés dans de l'eau minérale ou du jus de pomme en remuant jusqu'à dispersion complète.

En cas d'écrasement accidentel d'un comprimé et après avoir mis des gants, le patient doit ramasser les particules solides avec un absorbant humidifié puis nettoyer à l'aide de détergents ou de lingettes désinfectantes jetables.

Certains médicaments, comme la Navelbine® (vinorelbine), présentent un conditionnement particulier destiné à sécuriser le patient lors de la prise médicamenteuse (42). Des enveloppes en plastique scellables accompagnent la livraison de Navelbine® et sont destinées à regrouper le nombre de boîtes correspondant à une prise hebdomadaire. Le pharmacien reporte sur chaque enveloppe le nom et prénom du patient, la date de prise, le nom du médicament, la dose totale, le nombre de capsules à 20 mg et/ou à 30 mg et la date de la prise de sang à réaliser avant chaque prise hebdomadaire.

4.4. Gestion des déchets et manipulation des excréta et des vomissures

Afin d'assurer sa sécurité, le patient recevant un anticancéreux à domicile doit avoir connaissance d'un certain nombre de précautions à respecter.

Tout d'abord, les emballages ou comprimés non utilisés ne doivent pas être jetés dans la poubelle mais rapportés au pharmacien dans un sac fermé.

Les excréta (urines, selles, vomissures) des patients sous chimiothérapies sont toxiques par contact et nécessitent une manipulation particulière par le patient lui-même mais également par son entourage ou le personnel soignant (43). En cas de diarrhée abondante, d'incontinence ou de vomissements responsables de souillures de vêtements, draps ou linges, le risque d'exposition accidentelle au toxique est tel qu'il impose le port de gants à usage unique ainsi qu'un vêtement à manches longues pour la manipulation des excréta. Le matériel de recueil

des excréta doit être à usage unique ou en inox. Il sera nettoyé avec un détergent puis rincé abondamment. L'utilisation d'eau de javel est à proscrire car elle risque de former des composés toxiques avec certains médicaments. Une fois recueillis, les excréta seront évacués dans les toilettes. Les draps ou vêtements souillés doivent être lavés immédiatement et séparément en machine à au moins 60°C. Un lavage rigoureux des mains est indispensable après ces manipulations.

En cas de contact accidentel avec les excréta, la zone touchée sera lavée à l'eau froide et au savon doux puis rincée abondamment. Si une sensation de brûlure est ressentie, appliquer une crème adoucissante. En cas d'apparition de rougeurs, phlyctènes ou décoloration, le médecin devra être consulté. En cas de projection dans les yeux, ces derniers seront lavés immédiatement à l'eau du robinet ou au sérum physiologique durant 5 minutes. Le médecin sera consulté en cas d'irritation de l'œil.

Pour éviter une contamination accidentelle, on encouragera les hommes à uriner en position assise. Il sera recommandé, une fois le couvercle des toilettes abaissé, de tirer la chasse d'eau deux fois après chaque passage et de nettoyer la cuvette avec des lingettes désinfectantes jetables.

Ces mesures de protection vis-à-vis des urines sont à poursuivre au minimum 48 heures après la dernière prise médicamenteuse et 5 à 7 jours vis-à-vis des selles. Cette durée va varier en fonction du traitement administré.

4.5. Prévention et gestion des effets indésirables des chimiothérapies orales

Le rôle du pharmacien est d'apprendre au patient à gérer les effets indésirables. Il doit éduquer le patient à la reconnaissance des effets indésirables, l'informer sur les moyens de diminuer le risque de leur survenue et enfin lui expliquer la conduite à tenir s'ils surviennent.

En raison du risque de neutropénie, le pharmacien conseillera au patient de rester attentif à toutes les situations à risque d'infections. Le patient devra limiter les contacts avec les personnes malades ou au minimum porter un masque, éviter les lieux fortement fréquentés, les transports en commun, se laver régulièrement les mains, avoir une bonne hygiène buccale. Il surveillera son alimentation en évitant les crustacés, les fromages au lait cru, les fruits crus non épluchés. La viande doit être bien cuite. La prise d'antalgiques antipyrétiques en continu est à proscrire pour ne pas masquer une éventuelle fièvre. Il s'avère indispensable de rappeler au patient les signes d'alerte car l'anémie et la neutropénie sont des complications

fréquemment retrouvées sous chimiothérapies et dont les conséquences peuvent être sévères et compromettre la poursuite du protocole de soins.

Le pharmacien recommandera au patient de surveiller l'apparition de signes évocateurs d'une thrombopénie : épistaxis, gingivorragies, hématurie, selles noires ou sanglantes, purpura pétéchial, hématomes. Le cas échéant, le médecin sera prévenu et réalisera un contrôle hématologique. Le pharmacien conseillera, pour limiter les saignements sous chimiothérapie, l'utilisation d'une brosse à dents souple, d'un rasoir électrique, d'un thermomètre axillaire ou auriculaire et non rectal et de porter des gants pour jardiner ou bricoler. Le patient doit toujours avoir à disposition des mèches hémostatiques (Coalgan®, Bloxang®).

Le pharmacien intervient lors de la délivrance des EPO et G-CSF (27) et doit rappeler au patient les règles d'asepsie (lavage des mains, désinfection de la zone d'injection) si les injections ne sont pas réalisées par l'infirmière. Le site d'injection doit être changé à chaque administration. La solution ne doit pas comporter de particules en suspension. La peau sera pincée entre le pouce et l'index pour former un pli et le patient piquera perpendiculairement à la peau. L'aiguille utilisée sera jetée dans un conteneur.

Des conseils peuvent être apportés aux patients pour prévenir les nausées et vomissements (30). Le malade doit avant tout se faire plaisir dans l'alimentation et manger ce qu'il aime quand il en a envie. Il doit privilégier les aliments tièdes ou froids et éviter ceux qui ont une forte odeur (chou, oignons, ail) ou sont trop épicés. La nourriture grasse est à proscrire. Il est recommandé de fractionner les repas, de boire suffisamment et de déléguer le plus possible la préparation des repas. Il ne faut pas négliger le risque de déshydratation pouvant survenir après des vomissements répétés.

Le patient doit signaler systématiquement au médecin ou au pharmacien toute diarrhée de plus de 4 selles par jour afin que soit prescrit un traitement anti-diarrhéique adapté et éventuellement une réhydratation. En cas de diarrhée sans signes de gravité (rectorragie, douleurs abdominales sévères, fièvre, neutropénie, déshydratation, nausées-vomissements), il sera proposé un traitement symptomatique. Le pharmacien rappellera quelques règles hygiéno-diététiques : alimentation pauvre en fibres, à base de riz, pâtes, compotes de coings, carottes bien cuites, bananes mûres et fruits secs riches en potassium, apport hydrique important (2L par jour en eau, thés, bouillons) pour éviter la déshydratation. Les légumes, fruits crus, boissons glacées, cafés et laitages sont à proscrire. Une fois l'étiologie infectieuse écartée, le traitement anti-diarrhéique repose sur un ralentisseur du transit : le loperamide

(Imodium®) ou bien un antisécrétoire intestinal : le racécadotril (Tiorfan®). Un pansement intestinal peut également être proposé (Smecta®, diosmectite) à prendre à 2 heures d'intervalle au minimum du cytotoxique pour ne pas en diminuer l'efficacité.

En cas de diarrhée sévère (grade 3-4 et/ou signes de gravité), le pharmacien n'hésitera pas à orienter le patient vers les urgences pour une éventuelle hospitalisation avec réhydratation, antibiothérapie si infection suspectée, traitement anti-diarrhéique par ocréotide si le lopéramide ne suffit pas. Ce stade nécessitera l'arrêt de la chimiothérapie cytotoxique jusqu'à ce que tous les symptômes disparaissent puis une reprise à dose réduite (44).

En cas de constipation, il est recommandé de boire au moins 1,5L d'eau par jour de préférence enrichie en magnésium, de privilégier les fibres, de consommer des fruits et des légumes, d'exercer une activité physique régulière. Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, le patient pourra recourir aux laxatifs doux non irritants ou en dernier recours aux micro-lavements.

Le pharmacien doit sensibiliser le patient aux moyens de prévenir l'apparition des mucites (30). Une bonne hygiène bucco-dentaire est indispensable. Ainsi, un bilan dentaire sera effectué avant l'instauration du traitement. Le patient doit se brosser les dents régulièrement avec une brosse à dents souple pour éviter les traumatismes et réaliser des bains de bouche à base de solution bicarbonatée. Les aliments acides (agrumes, crudités, vinaigre, jus de fruits), épicés, le gruyère, l'ananas et les noix sont à éviter car ils favorisent l'apparition d'aphtes. Les aliments trop chauds et durs peuvent léser la muqueuse buccale. L'alcool et le tabac sont à supprimer.

Pour stimuler la fonction salivaire et maintenir l'humidité de la bouche, le patient pourra sucer des bonbons sans sucre et avoir recours à des substituts salivaires (Artisial®, Aequasyl®). Le traitement des mucites repose généralement sur la prescription de bains de bouche au bicarbonate de sodium (1,4%) auquel peut être rajouté un antifongique (Mycostatine®, Fungizone®) et un antiseptique (Eludril®). Il est parfois ajouté un anesthésique local en cas de fortes douleurs (Xylocaine®). Le bain de bouche est à conserver au réfrigérateur et à utiliser dans un délai de 3 à 5 jours maximum. Le patient renouvellera les bains de bouche jusqu'à 6 fois par jour. Si nécessaire, un antifongique par voie orale est prescrit à base de miconazole (Daktarin®, Loramyc®) ou de fluconazole (Triflucan®). L'utilisation de dérivés morphiniques peut s'avérer nécessaire en cas de mucites sévères. Il s'avère important de

traiter rapidement cet effet indésirable qui peut empêcher le patient de s'alimenter normalement.

On conseillera au patient d'anticiper la chute des cheveux (30) en choisissant une perruque, avant même le début du traitement pour se rapprocher le plus possible de sa couleur et de son style. Il sera recommandé aux femmes d'adopter une coupe de cheveux courte pour faciliter la transition vers une chute totale des cheveux. Le port d'une perruque ou d'un foulard permet également de protéger le cuir chevelu du soleil et de l'exposition au froid. Le sèche-cheveux, les colorations, les permanentes, le brossage répété, trop agressifs pour le cheveu sont fortement déconseillés. L'emploi d'un shampoing doux après la chute des cheveux limitera les éventuelles démangeaisons. La chute éventuelle des cils nécessite le port de lunettes pour protéger les yeux des poussières et des larmes artificielles pourront être proposées pour soulager la sécheresse oculaire.

La connaissance du syndrome main-pied et des signes cliniques par les professionnels de santé mais également le patient sont indispensables. En effet, la prévention ainsi qu'une prise en charge précoce de ce syndrome permettront de maintenir le traitement à dose efficace tout en préservant la qualité de vie des patients. A l'évocation de signes caractéristiques d'un syndrome main-pied, le pharmacien doit impérativement inciter le patient à consulter son médecin pour qu'il détermine la conduite à tenir. Le pharmacien lui prodiguera quelques conseils pour l'aider à soulager ses symptômes (41). Le patient doit éviter les bains et douches chauds ainsi que l'exposition solaire. A l'inverse, tremper ses mains et ses pieds dans de l'eau froide ou appliquer de la glace plusieurs fois par jour prévient et améliore les symptômes. Il doit toujours bien se sécher les mains et les pieds sans frotter et les laisser découverts le plus possible. Pour atténuer cet effet indésirable, il est conseillé d'appliquer souvent et généreusement des crèmes émollientes sur les zones atteintes. Des vêtements et des chaussures amples plutôt qu'ajustés seront privilégiés. On conseillera au patient de limiter les activités sportives comportant un risque de frottement et de traumatismes pour les mains et les pieds. Des soins de pédicure sont parfois recommandés pour traiter l'hyperkératose caractéristique du syndrome main-pied sous traitement anti-angiogénique.

La survenue d'éruptions cutanées sous thérapie ciblée peut être mal vécue par le patient notamment si les lésions sont présentes sur le visage. Les patients ont donc besoin d'un soutien et de conseils appropriés (34). L'apparition de ce rash acnéiforme est de bon pronostic

et ne doit pas entraver la poursuite du traitement. Aussi, pour minimiser ces effets, il sera conseillé au patient d'appliquer deux fois par jour une crème émolliente épaisse sans alcool en prévention comme en curatif, d'utiliser un savon doux sans alcool pour la toilette (savon de Marseille), de limiter l'exposition au soleil ou d'utiliser une crème solaire haute protection (contenant de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane). Les patients apprécieront l'utilisation d'un maquillage pour camoufler les lésions cutanées en privilégiant un maquillage sans parfum, hypoallergénique, non comédogène.

Un patient sous traitement anti-angiogénique doit être informé des signes d'hypertension artérielle : céphalées, troubles de la vision. Le suivi du patient par le pharmacien consiste à l'inciter à consulter un médecin si ses chiffres tensionnels sont élevés. De part leur teneur en sel, les comprimés sous forme effervescente sont à déconseiller. De plus, le patient devra éviter de manger trop salé.

Pour limiter la sensation de fatigue liée à certains traitements, le patient doit se limiter aux activités indispensables et celles qui lui procurent un bien-être et si possible déléguer certaines tâches. L'activité sportive n'est pas interdite. Elle est même recommandée mais ne doit pas nécessiter d'efforts violents (marche, yoga, natation, gymnastique douce...).

Afin de limiter les bouffées de chaleur qui peuvent considérablement gêner les patientes sous hormonothérapie, il leur sera recommandé d'éviter la consommation d'alcool, de caféine, de chocolat, d'aliments chauds et épicés ainsi que d'autres éléments déclencheurs tels que le stress et la chaleur. En cas d'apparition de bouffées de chaleur, conseiller à la patiente de rester au frais, de boire beaucoup d'eau et de porter des vêtements légers. Un exercice physique régulier peut diminuer ce symptôme.

Les inhibiteurs de l'aromatase entraînent une atrophie et une sécheresse vaginale qui altèrent la qualité de vie des patientes. Pour améliorer ces symptômes, le pharmacien peut proposer des soins lavant neutres spécial sécheresse (type Hydralin®) ou des lubrifiants. Des produits locaux à base d'estriol seront éventuellement prescrits par le médecin.

4.6. Interactions médicamenteuses et contre-indications

L'automédication chez les patients sous chimiothérapies orales est à bannir. En effet, tout traitement supplémentaire est susceptible d'interférer avec le traitement anticancéreux et de diminuer son efficacité ou au contraire augmenter sa toxicité.

Une part non négligeable des patients sous chimiothérapies orales optent pour des médecines complémentaires. Lors d'une étude interrogeant 244 malades (45), 28% affirment avoir recours à au moins une forme de médecine complémentaire : l'homéopathie largement utilisée dans 60% des cas, des régimes diététiques particuliers et des suppléments alimentaires dans 44% des cas (huile de poisson, sélénium, vitamine C), la phytothérapie dans 37,5% des cas, et enfin l'acupuncture dans 26,5% des cas. Selon les malades, ses soins de support sont pris essentiellement dans le but de mieux supporter le traitement anticancéreux (85%), de renforcer les défenses de l'organisme (78,5%) ou encore de traiter la maladie cancéreuse elle-même(27,5%). Cependant, il s'avère indispensable d'en discuter avec le cancérologue. Or près d'un tiers des patients n'en informent pas leur cancérologue. Les professionnels de santé, et particulièrement le pharmacien d'officine qui délivre ces produits, sont tenus de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses, de prévenir le patient des bénéfices et risques potentiels encourus lors de leur utilisation et de rappeler qu'ils ne doivent en aucun cas se substituer au traitement de chimiothérapie.

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un exemple de plante présentant un risque important d'interactions médicamenteuses. Cette plante médicinale, traditionnellement utilisée dans les manifestations dépressives légères à modérées, est un inducteur du cytochrome P450 3A4 et de la glycoprotéine P. L'imatinib, par exemple, dont la principale isoenzyme responsable de son métabolisme est le cytochrome 3A4 est particulièrement sensible au millepertuis. Les résultats d'une étude (46) ont montré une diminution de la concentration maximale en imatinib de 29% et une diminution de la demi-vie de 21% après administration durant 2 semaines d'*Hypericum perforatum* (300mg) trois fois par jour. Le millepertuis peut réduire l'exposition à l'imatinib de 30 à 40%. Par conséquent une interaction de cette ampleur pourrait contribuer au développement de résistances et d'échec du traitement par imatinib.

La prise de médicaments anti-acides (inhibiteurs de la pompe à protons PP, anti-H2) en automédication peut abaisser l'efficacité des inhibiteurs de tyrosines-kinases.

La prescription d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 est redoutée lors d'un traitement anticancéreux. En effet, de nombreuses molécules sont métabolisées par ce

cytochrome. Il convient donc de vérifier lors de chaque délivrance l'absence d'interactions médicamenteuses et le cas échéant d'en informer le prescripteur afin de modifier la prescription ou d'adapter les posologies.

Les inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 comptent parmi eux les molécules suivantes : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, efavirenz, névirapine, dexaméthasone ; exposant le patient à un risque d'inefficacité thérapeutique. Les inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 sont les antifongiques azolés tels que fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole ; les macrolides tels que erythromycine, clarithromycine ; les inhibiteurs de la protéase. Ils exposent le patient à un risque de surdosage. Le pharmacien dispose d'une vue globale sur l'ensemble des traitements pris par le patient pour pouvoir prévenir ces interactions.

Le pharmacien doit aussi avertir le patient que la consommation de jus de pamplemousse peut également interférer avec son traitement. Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4 intestinal. La plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase sont des substrats du CYP 3A4 et le jus de pamplemousse augmente leur exposition (47).

La prise d'AINS et d'aspirine majorent la toxicité hématologique du méthotrexate. Cette association est même contre-indiquée pour des posologies de méthotrexate supérieures à 15mg par semaine.

L'immunosuppression instaurée par les agents cytotoxiques contre-indique de manière absolue l'utilisation du vaccin contre la fièvre jaune, par risque de maladie vaccinale généralisée mortelle, et de manière relative les autres vaccins vivants atténués : rougeole, oreillons, rubéole, polio buvable, tuberculose, varicelle.

Pour les molécules suivantes, l'association à un médicament anti-vitamine K nécessite un suivi plus fréquent du TP et de l'INR ainsi qu'un ajustement de posologie : Celltop®, Iressa®, Nexavar®, Sutent®, Tarceva®, UFT® et Vépéside®.

5. Outils d'accompagnement mis à disposition des pharmaciens d'officine et de leurs patients

Afin d'optimiser la qualité de prise en charge des patients sous chimiothérapie orale, l'OMÉDIT de Haute-Normandie (l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique) (40) et le Réseau Onco-normand (48) se sont associés pour élaborer un projet régional d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale.

5.1. Projet régional de l'OMÉDIT de Haute-Normandie et du Réseau Onco-normand

Avec l'arrivée de ces nouvelles molécules de maniement parfois complexe, les professionnels de santé peuvent rencontrer des difficultés lors de leur prescription et de leur délivrance. Les effets indésirables et précautions d'emploi particulières sont souvent mal connus des patients et des professionnels de santé de proximité. Ce projet régional a donc pour objectif d'apporter aussi bien aux professionnels de santé qu'aux patients une information claire et pratique sur le bon usage des chimiothérapies orales, leur iatrogénie et la prévention des effets indésirables. Le but est également d'améliorer la communication entre la ville et l'hôpital qui se révèle parfois insuffisante. Dans le cadre de ce projet, plusieurs outils d'accompagnement ont été élaborés : des fiches d'information sur les chimiothérapies orales et un carnet de suivi de patients.

5.1.1. Carnet de suivi

Ce carnet de suivi unique, quelque soit la molécule prescrite, est remis aux patients par les prescripteurs de chimiothérapie orale. Il comprend un tableau par semaine sur lequel le patient doit reporter le nombre de prises et de comprimés de chimiothérapies orales, les effets indésirables ressentis. Une page pour chaque semaine est également consacrée aux éventuels commentaires du patient, mais également ceux du médecin traitant, du pharmacien et/ou de l'infirmière lors de chaque visite. Le pharmacien doit indiquer dans le carnet la date de délivrance pour avoir une estimation de l'observance. Ce carnet permet de faire le lien entre le patient et les différents acteurs de santé qui gravitent autour de lui. Le carnet permet de garder une trace écrite des problèmes rencontrés tout au long du traitement et d'y remédier de manière adaptée.

5.1.2. Fiches de médicaments

Ces fiches d'information (cf. Annexe II) pour chaque molécule de chimiothérapie orale sont de deux types. Elles s'adressent soit aux professionnels de santé soit aux patients. Ces fiches reprennent les indications AMM (seulement sur les fiches pour professionnels), les conditions de prescription et de délivrance, les différentes présentations, les posologies, les interactions médicamenteuses, les principaux effets indésirables ainsi que leur prévention et la conduite à tenir, et enfin des recommandations de bonnes pratiques. Elles sont disponibles

sur les sites internet de l'OMÉDIT de Haute-Normandie et du Réseau Onco-normand et doivent être remises au patient sous chimiothérapie orale lors de la prescription ou de la délivrance du traitement par les professionnels de santé.

5.2. Sites Internet

Dans le cadre de la mesure 19.5 du Plan Cancer 2009-2013, qui prévoit de "*rendre accessible aux patients une information de référence sur les cancers afin d'en faire des acteurs du système de soins*", plusieurs sites internet notamment le site Cancer Info instauré par l'INCA (Institut National du Cancer), www.e-cancer.fr et le site internet du Réseau Onco-normand www.onco-normand.org ont mis à disposition des patients des informations relatives à leur maladie et aux traitements. Ces sites ont pour vocation d'apporter des réponses et d'accompagner les patients et leurs proches aux étapes clés de la maladie, en complément bien sûr de leurs échanges avec les équipes soignantes.

Les sites du Réseau Onco-normand et de l'OMÉDIT, www.omedit-hautenormandie.fr, sont également destinés aux pharmaciens en leur apportant des outils d'aide à la délivrance. Afin de sécuriser la dispensation et de faciliter l'exercice officinal, l'Ordre des pharmaciens a développé le site www.meddispar.fr (médicaments à dispensation particulière) destiné à rappeler aux pharmaciens les règles de dispensation de ces médicaments à statut particulier.

5.3. Existence de réseaux de cancérologie à l'échelle régionale

Devant l'enjeu que représentent les chimiothérapies orales, il paraît indispensable de développer des réseaux de cancérologie dans lesquels le pharmacien peut jouer un rôle pertinent (21). Pour assurer une prise en charge globale du patient, les pharmaciens ne peuvent plus exercer isolément. L'appartenance à un réseau de santé permet au pharmacien de créer des liens avec l'ensemble des praticiens de santé du monde hospitalier et de la ville impliqués dans la prise en charge du cancer. Ces réseaux ont pour objectif d'améliorer la qualité de prise en charge des malades. Pour mener à bien ce projet, ils s'attachent à optimiser la communication entre les différents acteurs de santé pour permettre une meilleure continuité des soins, à harmoniser les pratiques de la ville et de l'hôpital, à former et évaluer les praticiens. Dans cette structure, médecins et pharmaciens partagent leurs compétences et leurs expériences. La mise en œuvre d'outils informatiques tels que le Dossier Pharmaceutique ou

le Dossier Communicant en Cancérologie (DCC) favorisent ces échanges et la diffusion de données médicales concernant un patient donné.

Le réseau Onco-Normand est un réseau de cancérologie à l'échelle régionale fondé en 2001. Le réseau est constitué par les acteurs de santé impliqués dans la prise en charge des affections cancéreuses. Il repose sur leur adhésion volontaire. Il s'articule autour du patient et son environnement, rassemble des usagers, des associations, des professionnels de santé, des établissements de santé publics, privés et des établissements médico-sociaux en charge de la santé, de la prévention et de la lutte contre le cancer. Le Réseau Onco-Normand s'inscrit dans une logique de coordination de tous les acteurs de santé à l'échelle régionale et vise à l'amélioration continue des pratiques en cancérologie. Les participants s'engagent à respecter des référentiels de qualité ou des guides de pratiques et à harmoniser ces pratiques au niveau régional pour garantir la qualité et la sécurité des soins pour tous les patients quel que soit leur lieu de prise en charge au sein de la région Haute Normandie. La participation du pharmacien aux réseaux de santé en cancérologie lui assure une reconnaissance auprès de prescripteurs presque exclusivement hospitaliers. En acquérant de nouvelles compétences, le pharmacien répond davantage aux attentes des patients, renforçant ainsi son rôle de professionnel de santé de proximité.

6. Démarches de formations régionales à destination des pharmaciens d'officine

Avec l'arrivée de ces nouvelles molécules à l'officine, le pharmacien doit sans cesse actualiser ses connaissances. S'il veut continuer à exercer une dispensation de qualité, il va devoir suivre régulièrement des formations spécifiques.

L'OMÉDIT de Haute-Normandie propose aux pharmaciens des réunions d'informations sur les chimiothérapies orales. Le Réseau Onco-Normand aide également à la mise en place d'un enseignement utile en cancérologie en organisant des formations sur 2 jours.

L'association RFPC (Réseau de Formation sur les Pathologies Chroniques) constituée de pharmaciens hospitaliers, officinaux et oncologues, propose aux pharmaciens d'officine des sessions de formation sur 2 jours pour approfondir davantage le cancer et ses traitements. La formation aborde dans un premier temps des généralités sur le cancer et les modalités de traitement puis dans un deuxième temps, elle traite de la relation entre le pharmacien et le malade.

Un diplôme universitaire de sémiologie (DU) enseigné sur deux ans est proposé aux pharmaciens, à la faculté de Pharmacie de Rouen. Ce DU comporte un module de cancérologie sur deux jours.

Pour mettre en œuvre l'éducation thérapeutique du patient (ETP), il est important de se former en vue d'acquérir des compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques nécessaires. Pour cela des organismes de formation continue spécialisés dans l'ETP tels que l'IPCEM proposent des formations pédagogiques traitant notamment des patients atteints de pathologie cancéreuse.

IV/ Etude régionale : dispensation des chimiothérapies orales par le pharmacien d'officine.

1. Présentation de l'étude

Le nombre de chimiothérapies orales dispensées en officine a considérablement augmenté ces dernières années grâce notamment au développement des agents de thérapie ciblée qui se sont ajoutés aux chimiothérapies traditionnelles.

Lors de leur dispensation, le pharmacien assume donc de nouvelles responsabilités parfois susceptibles d'entraîner des difficultés. En effet, le patient à la sortie de l'hôpital trouve en son pharmacien un interlocuteur privilégié. Il attend de ce dernier qu'il le rassure sur son traitement et lui apporte des conseils avisés. Le pharmacien doit être en mesure de répondre au mieux aux attentes des patients tout en assurant leur sécurité de manière optimale. Mais dispose-t-il de tous les moyens nécessaires pour mener à bien cette mission?

Afin de répondre à cette problématique, une étude a été réalisée sur les chimiothérapies orales et le pharmacien d'officine.

Pour évaluer de manière qualitative et quantitative les besoins des pharmaciens dans ce domaine, il leur a été proposé de répondre à un questionnaire.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les besoins des pharmaciens en Haute-Normandie en termes de formations et d'outils d'accompagnement des patients atteints de cancer.

Nous tentons à travers ce questionnaire de déterminer le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces malades et de mettre en évidence la place qu'il occupe entre le patient et le

médecin. Cette étude vise également à estimer l'implication du pharmacien au sein des réseaux de cancérologie existants dans la région et sa participation active à la diffusion des outils d'accompagnement mis à sa disposition.

Ce questionnaire invite les pharmaciens à évoquer leurs besoins en formation et les éventuelles difficultés rencontrées lors de la dispensation des anticancéreux oraux.

2. Matériels et méthodes

L'enquête a été élaborée à partir de deux études réalisées au Canada et aux Etats-Unis publiées respectivement en 2011 et 2008 (49) (50). Ces études comprenaient un questionnaire adressé aux pharmaciens constitué de 47 questions pour la première et 28 questions pour la deuxième. L'enchaînement des questions a été défini selon un ordre logique. Elles ont été regroupées par thème pour faciliter l'analyse : lieu d'exercice, mesures de sécurité, éléments d'une prescription de chimiothérapie orale, connaissances actuelles des pharmaciens sur les traitements, perceptions des pharmaciens, accès aux sources d'information, besoins en formations, données démographiques. L'élaboration de notre enquête repose sur le même modèle.

Après traduction en français, les questions considérées comme inappropriées ont été supprimées. Il a été jugé nécessaire de rajouter deux questions concernant la manipulation des anticancéreux et la gestion des excréta et des vomissements. Cette enquête s'adressant aux pharmaciens hauts-normands, les outils d'accompagnement mis à disposition par l'OMÉDIT de Haute-Normandie ont également fait l'objet d'interrogations. Les questions relatives aux équipements de sécurité ont été supprimées car aucun matériel de protection n'est utilisé dans les officines. D'autres questions ont dû être réadaptées aux pharmacies et à la population française. C'est le cas de la question « quelle est la population de la ville où vous travaillez? » dont les propositions de réponses s'adaptaient à la taille des villes américaines et non aux villes françaises. De même, le nombre de délivrances de chimiothérapies orales aux Etats-Unis n'étant pas comparable à la France, il a été demandé aux pharmaciens de quantifier ces délivrances au mois et non à la semaine. Pour valider le questionnaire, ce dernier a été soumis aux critiques de sept pharmaciens diplômés à des périodes différentes (6 pharmaciens d'officine et un pharmacien hospitalier). Ils ont pu ainsi juger de la pertinence des questions et s'assurer qu'elles étaient compréhensibles.

En définitive, le questionnaire comprend 54 questions réparties en 5 parties. La première partie aborde le type de pharmacie dans laquelle travaille le pharmacien ainsi que quelques données le concernant (années d'expérience, statut). La seconde partie concerne la dispensation des médicaments en général. La dispensation spécifique des chimiothérapies orales est évoquée dans la troisième partie avec entre autres des questions relatives à leur manipulation et à la rédaction des ordonnances. La quatrième partie quant à elle rassemble quelques questions de connaissances sur les chimiothérapies orales. Enfin, la dernière partie intitulée « expérience professionnelle » concerne les difficultés rencontrées et les besoins des pharmaciens pour assurer la prise en charge des patients cancéreux (cf. Annexe III).

Le logiciel Google Docs a été utilisé pour la conception du formulaire. Une feuille de calcul associée au formulaire intègre les réponses automatiquement.

Cette étude s'adresse aux pharmaciens titulaires, assistants ou remplaçants et également aux étudiants de 6^{ème} année, exerçant en Haute-Normandie. Pour sensibiliser les pharmaciens, les questionnaires ont été diffusés par message électronique *via* le Conseil régional de l'Ordre des Pharmaciens et le Réseau Onco-normand, à toutes les pharmacies de la Seine-Maritime et de l'Eure. Une lettre présentant l'objet de l'étude et son intérêt accompagnait l'enquête (cf. Annexe IV). Une relance a été effectuée dans le mois suivant la mise en ligne du questionnaire pour inciter les éventuels retardataires à répondre. Afin d'obtenir un maximum de réponses, l'OMÉDIT a accepté de faire apparaître sur son site internet le lien vers le questionnaire. Sa diffusion a commencé le 22 Mars 2013 et l'étude est restée en ligne environ cinq mois. Le nombre exact de pharmacies contactées n'est pas connu. Cependant, on estime à 531 le nombre de pharmacies localisées en Haute-Normandie, toutes susceptibles d'avoir reçu le questionnaire. Une fois les questionnaires recueillis, les données ont été enregistrées à l'aide du logiciel Excel 2007 (Microsoft®). Les pharmaciens ayant indiqué leur courriel recevront les résultats de l'analyse.

3. Résultats

Suite à la diffusion de cette enquête, 51 questionnaires ont été retournés sur les 531 pharmacies contactées, soit un taux de réponse de 10%. Tous ces questionnaires ont été pris en compte dans l'analyse, même ceux pour lesquels il manquait des données (réponses incomplètes ou inexistantes). Le nombre de réponses obtenues par question est indiqué au niveau des graphiques.

3.1. Données démographiques et typologie de la pharmacie.

Les premières questions portant sur le statut du pharmacien et le type de pharmacie dans laquelle il/elle travaille ont permis d'identifier la population interrogée.

69% des pharmaciens ayant répondu à ce questionnaire sont des femmes (fig. 1).

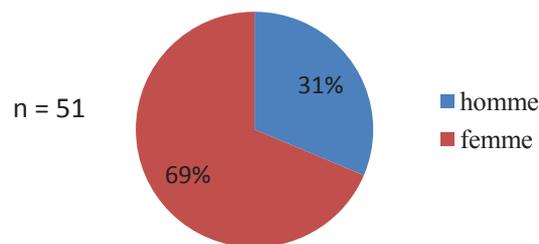


Figure 1 : Répartition des pharmaciens selon le sexe

Toutes les générations de pharmaciens sont représentées dans cette étude (fig. 2 et 3). En effet on constate que l'expérience professionnelle varie de quelques mois à 35 ans. De plus, quarante ans séparent les plus anciens diplômés des plus récents. Les pharmaciens les plus représentés sont ceux ayant obtenu leur diplôme entre 1980 et 1990 (31%) et ceux comptant entre 1 et 9 années d'expérience (37%). Les pharmaciens participant à cette étude ont en moyenne 14 ans d'expérience.

On observe un pic de réponses de l'ordre de 12% pour les personnes diplômées en 2012 avec 1 an d'expérience.

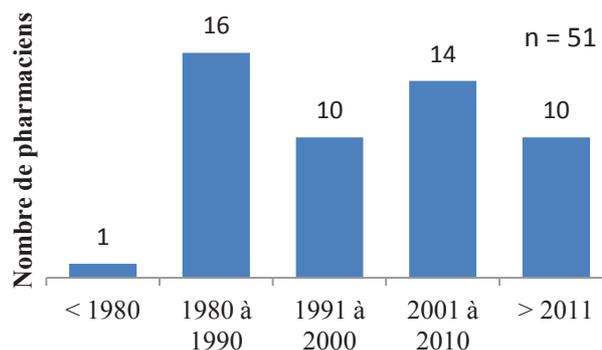


Figure 2 : Répartition selon l'année d'obtention du diplôme

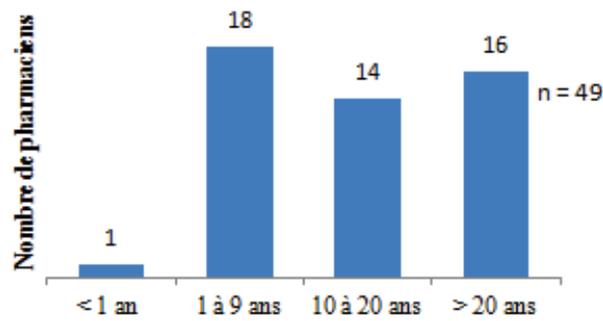


Figure 3 : Nombre d'années de pratique en tant que pharmacien

Les pharmaciens concernés par cette étude sont majoritairement des titulaires, devant les pharmaciens assistants puis les pharmaciens remplaçants. Aucun étudiant en 6^{ème} année n'a été identifié (fig. 4).

Les résultats indiquent que 82% des officinaux exercent leur métier à temps complet contre 18% à temps partiel (fig. 5).

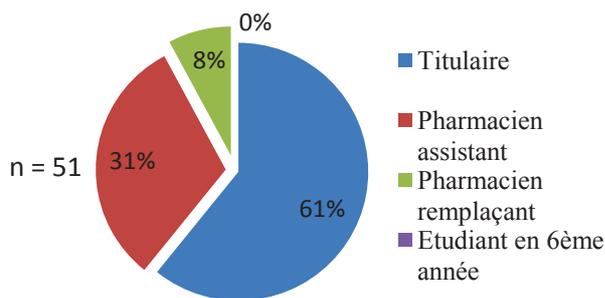


Figure 4 : Statut du pharmacien

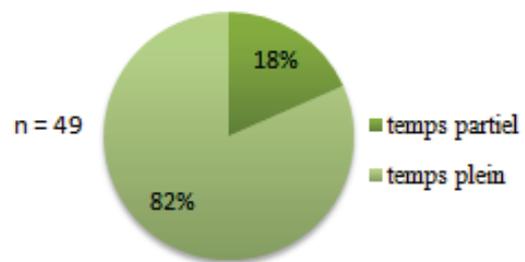


Figure 5 : Contrat de Travail

On constate que la majeure partie des pharmacies incluses dans cette étude (33%) sont situées dans des villes comprenant 10 000 à 50 000 habitants (fig. 6). 27 % sont localisées en zone rurale (population inférieure à 5000 habitants). Les pharmacies situées dans des villes comprenant 50 000 à 100 000 habitants sont peu représentées (8%).

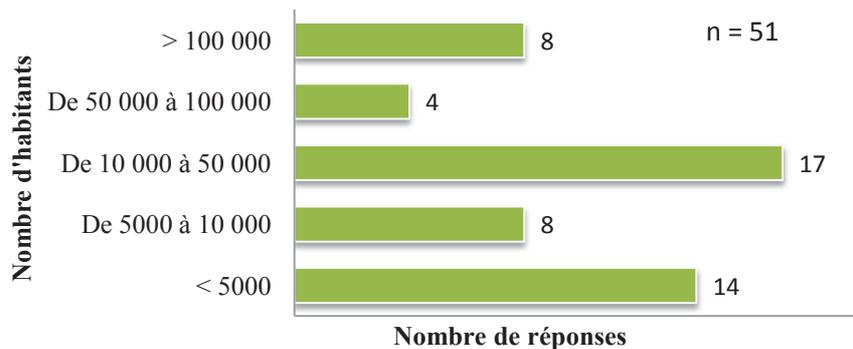


Figure 6 : Population de la ville

3.2. Pratique quotidienne

La seconde partie de ce questionnaire traite de l'exercice officinal au quotidien.

Les pharmacies délivrent en majorité 100 à 200 prescriptions quotidiennement. Le nombre de dispensations ne dépasse pas 100 dans 20% des cas. 8 pharmaciens soit 16% ont affirmé délivrer 200 à 300 prescriptions dans leurs pharmacies et 2 n'ont pas pu quantifier leur exercice au quotidien (fig. 7).

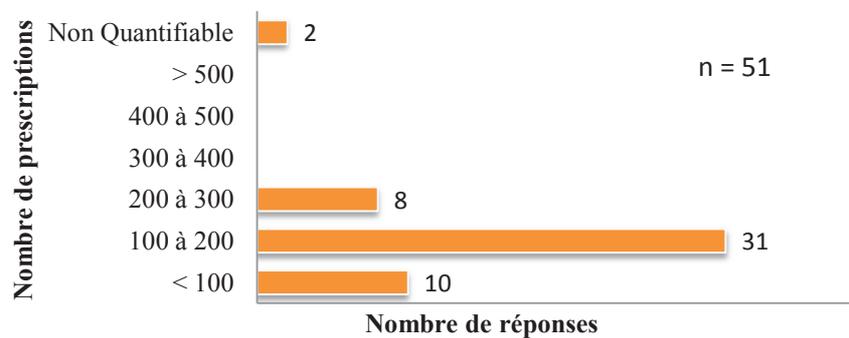


Figure 7 : Nombre de prescriptions dispensées quotidiennement

Les résultats montrent que 90% des conseils relatifs aux traitements sont donnés lors d'une première dispensation (fig. 8). Dans des proportions plus faibles, les pharmaciens renseignent également leurs patients lors des renouvellements (à chaque dispensation pour 37% d'entre eux et lors de certains renouvellements pour 55%) et lorsque le patient est demandeur (51%).

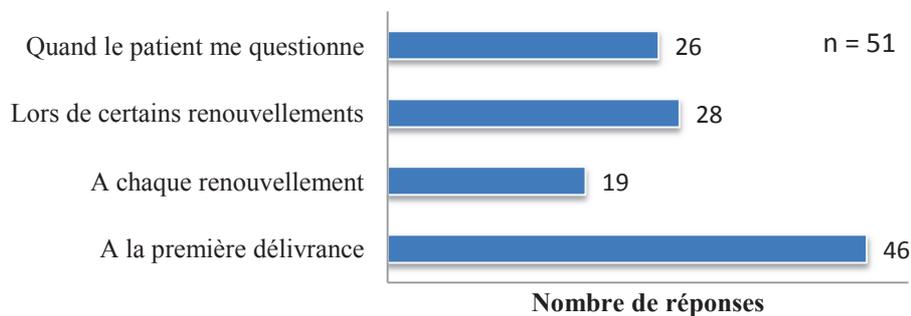


Figure 8 : Fréquence des conseils

Deux tiers des participants déclarent disposer d'un système pour contrôler l'observance de leurs patients et ainsi s'assurer du bon suivi de leur traitement oral (fig. 9). Ils se réfèrent à

l'historique médicamenteux du patient dans 91% des cas ou le questionnent lors des renouvellements dans 74% des cas. Ces deux moyens sont les plus simples et les plus utilisés. Le recours à une alerte informatique est évoqué par 17% d'entre eux. L'utilisation du dossier pharmaceutique est mentionnée par une personne. (fig. 10)

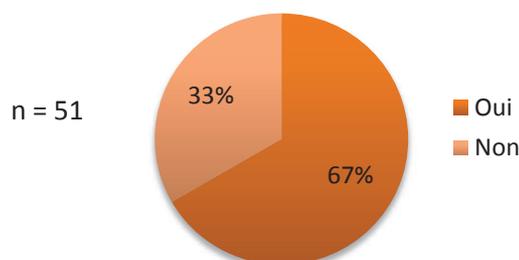


Figure 9 : Mise à disposition d'un système de contrôle de l'observance

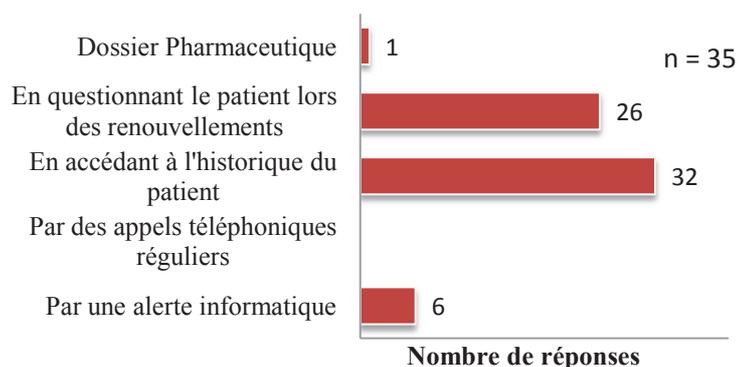


Figure 10 : Moyens utilisés

3.3. Délivrance des chimiothérapies orales

Cette partie rassemble les questions relatives à la délivrance spécifique des chimiothérapies orales.

Il a été demandé aux pharmaciens d'estimer le nombre de chimiothérapies orales délivrées par mois dans leur officine.

Il en ressort que peu de chimiothérapies orales sont dispensées mensuellement dans les pharmacies d'officine (fig. 11). En effet, le nombre de délivrance ne dépasse pas 5 pour 69% d'entre elles. Pour 18% des participants à cette enquête, le nombre de dispensations est compris entre 6 et 10. Quatre pharmaciens n'ont pas su répondre.

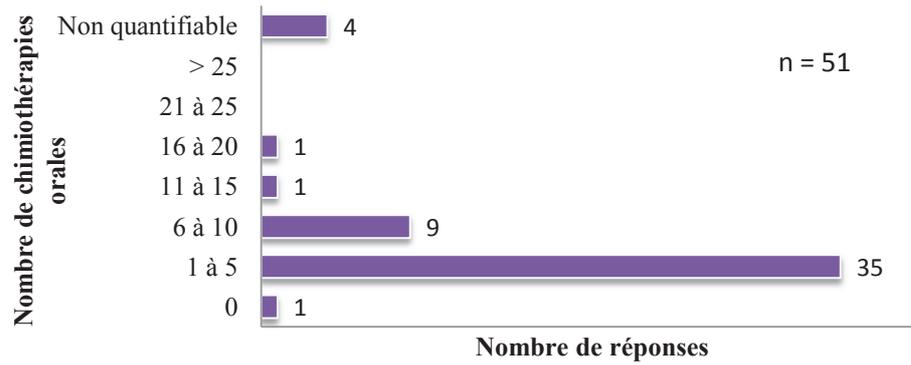


Figure 11 : Nombre de chimiothérapies orales délivrées mensuellement

Les préparateurs sont fortement sollicités lors de la dispensation des chimiothérapies orales (fig. 12), surtout lors des renouvellements. 38% des pharmaciens déclarent néanmoins que les préparateurs dispensent ces traitements également lors d'une première cure (fig. 13).

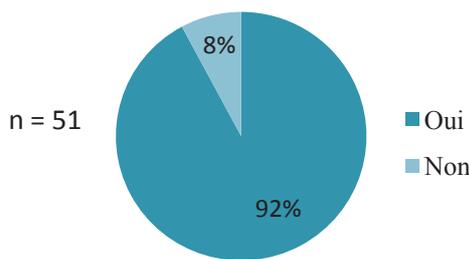


Figure 12 : Délivrance des chimiothérapies orales par les préparateurs

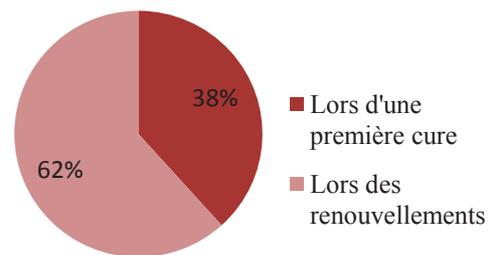


Figure 13 : Moments de délivrance des chimiothérapies orales par les préparateurs

Aucun espace n'est réservé au rangement des chimiothérapies orales (fig. 14) et la plupart des pharmaciens ne prennent aucune précaution particulière lors de la manipulation des anticancéreux (fig. 15). Parmi les 6% de pharmaciens ayant répondu positivement à cette question, une personne veille à ne pas endommager le conditionnement extérieur et n'ouvre pas l'emballage pour le montrer au patient. Une autre personne met des gants ou à défaut se lave les mains si elle ouvre les boîtes ou récupère des boîtes utilisées ou périmées avec notamment des blisters ouverts.

La majorité considère que ce type de médicament peut être dangereux pour le patient (fig. 16).

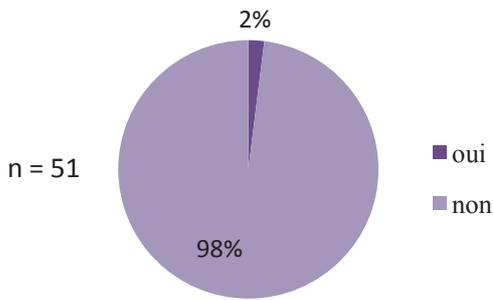


Figure 14 : Espace dédié au rangement des chimiothérapies orales

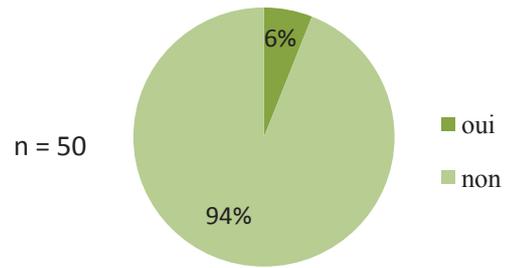


Figure 15 : Précautions particulières lors de la manipulation des anticancéreux

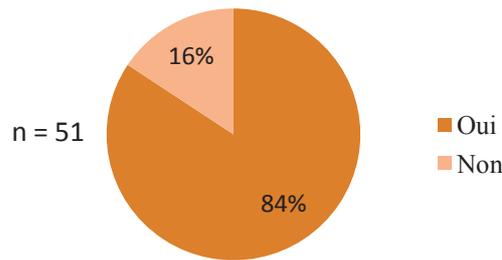


Figure 16 : Médicaments de chimiothérapie considérés comme dangereux pour le patient

Les pharmaciens sont très souvent informés de la pathologie de leur patient (42% des cas) ou régulièrement (26% des cas). Dans 20% des cas, ils affirment même avoir toujours connaissance de sa maladie (fig. 17).

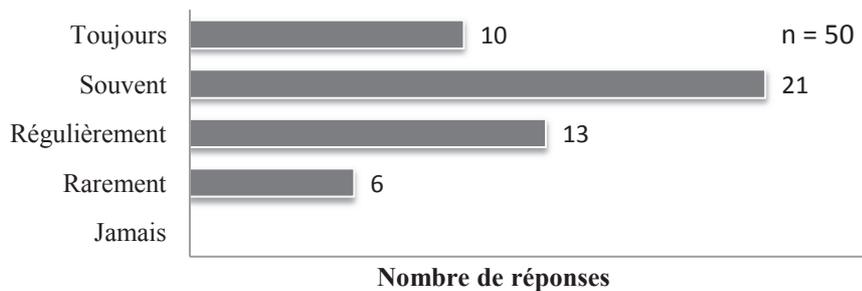


Figure 17 : Connaissance de la pathologie du patient

La taille et le poids, éléments indispensables pour le calcul de la surface corporelle, sont rarement indiqués sur la prescription (56%) voire jamais (23%) ce qui peut causer des difficultés au pharmacien lors de la vérification des posologies (fig. 18). De même dans plus d'un cas sur deux, la surface corporelle n'est jamais retrouvée sur les ordonnances et rarement dans 40% des cas (fig. 19).

Lorsque toutes les données sont disponibles sur la prescription, seuls 20% des officinaux recalculent la surface corporelle au moyen d'abaques ou d'une calculatrice (fig. 20).

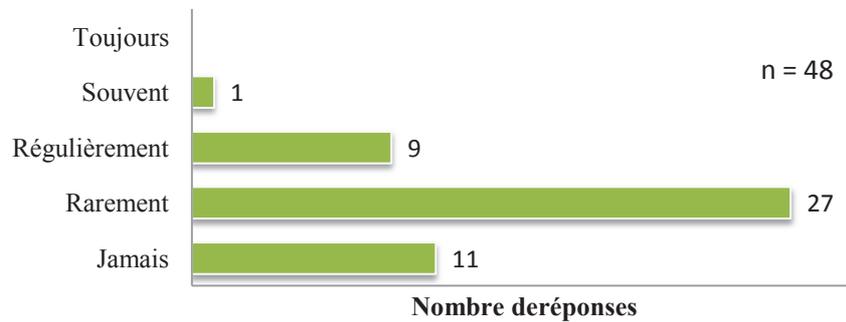


Figure 18 : Indication de la taille et du poids sur la prescription

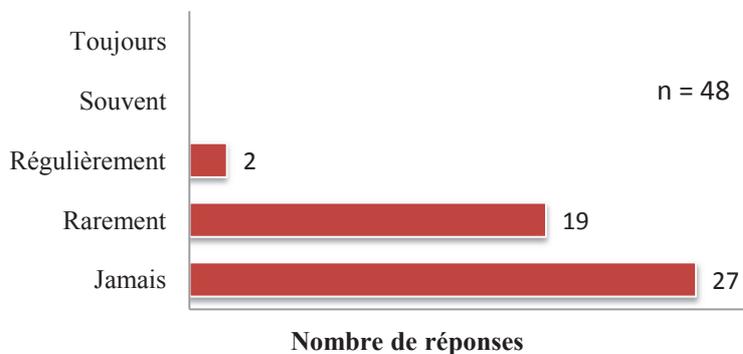


Figure 19 : Indication de la surface corporelle

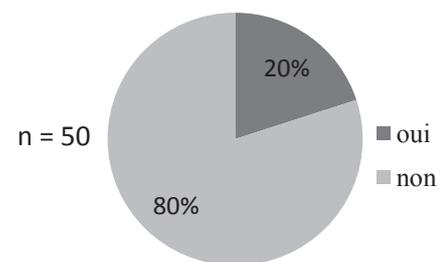


Figure 20 : Calcul de la surface corporelle

Selon 40% des pharmaciens interrogés, la durée du cycle de chimiothérapie est rarement indiquée sur l'ordonnance (fig. 21) et même jamais selon 9%. Une part non négligeable (26%) affirme au contraire qu'elle est souvent précisée sur la prescription ou du moins régulièrement (21%).

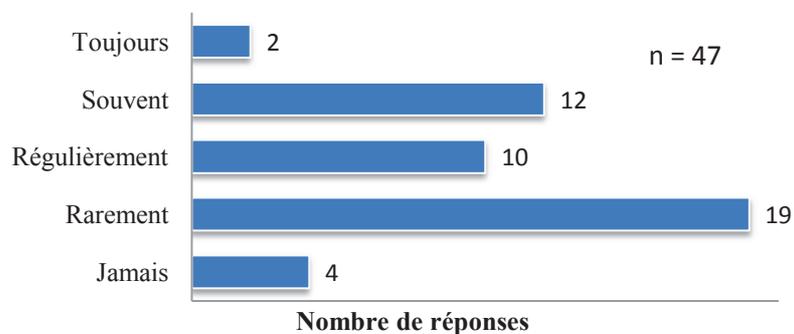


Figure 21 : Indication de la durée du cycle sur la prescription

L'information du patient sur son traitement de chimiothérapie orale s'effectue habituellement lors de la première dispensation. Or cette étude montre que seule la moitié des pharmaciens interrogés conseillent leurs patients lors d'une première dispensation dans plus de 80% des cas (fig. 22). Pour 41 à 60% des prescriptions, 8 pharmaciens, soit 13%, délivrent des conseils.

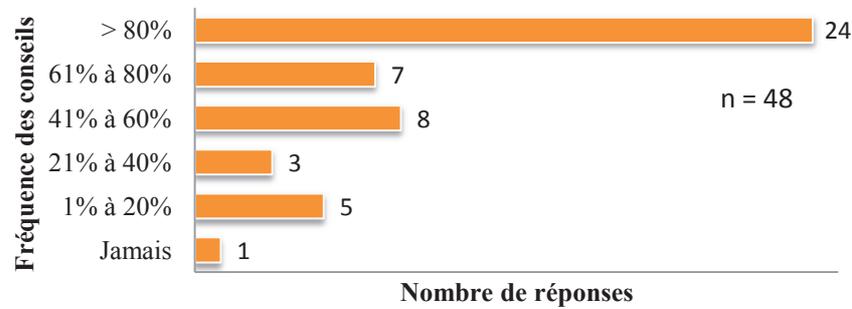


Figure 22 : Fréquence des conseils lors de la première dispensation

Les patients interrogent leurs pharmaciens sur leur traitement anticancéreux à des fréquences variables (fig. 23). Selon un tiers des professionnels, les patients sont demandeurs d'informations dans 41 à 60% des cas. 26% des patients s'interrogent dans seulement 1 à 20% des cas.

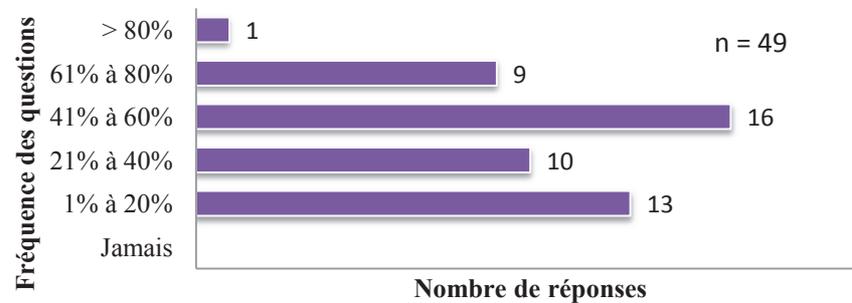


Figure 23 : Fréquence des questions posées par les patients

Les pharmaciens ont identifié les thèmes évoqués par les patients atteints de cancer. La somme des réponses pondérées pour chaque thème a été utilisée pour établir un classement de ces derniers. Ainsi il ressort que le sujet le plus abordé par les patients concerne les effets indésirables des chimiothérapies orales. Les modalités d'administration sont évoquées en second lieu. Les patients s'interrogent également dans une moindre mesure aux interactions entre les médicaments. Les thèmes arrivant en quatrième et cinquième positions sont respectivement la durée de la thérapie et le dosage des médicaments. Enfin, selon les pharmaciens, les patients évoquent peu le coût du traitement.

D'autres sujets ont été cités comme l'efficacité des traitements, l'action thérapeutique attendue ou le mode d'action.

La délivrance de conseils lors des renouvellements d'ordonnances est beaucoup moins fréquente (fig. 24). En effet, les résultats indiquent que dans plus de 80% des renouvellements, seulement 12% des professionnels de santé commentent les ordonnances des patients. Un peu plus du tiers des pharmaciens ne renouvellent leurs conseils que dans 21 à 40% des cas et un quart d'entre eux dans 41 à 60% des cas.

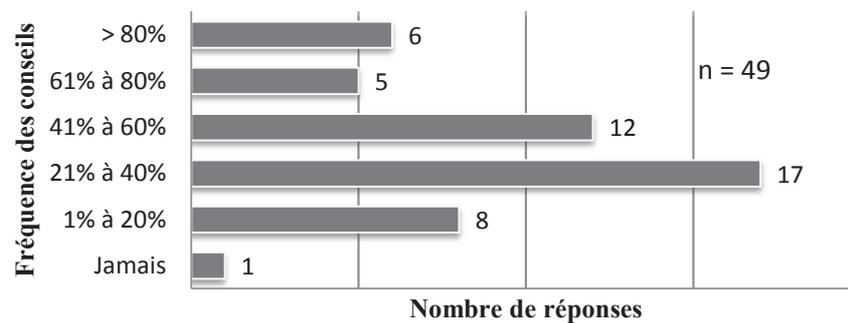


Figure 24 : Fréquence des conseils lors des renouvellements

Un peu moins de la moitié des officinaux passent plus de 4 minutes auprès de leurs patients pour leur expliquer leur traitement, 16% entre 3 et 4 minutes et 26% entre 2 et 3 minutes (fig. 25).

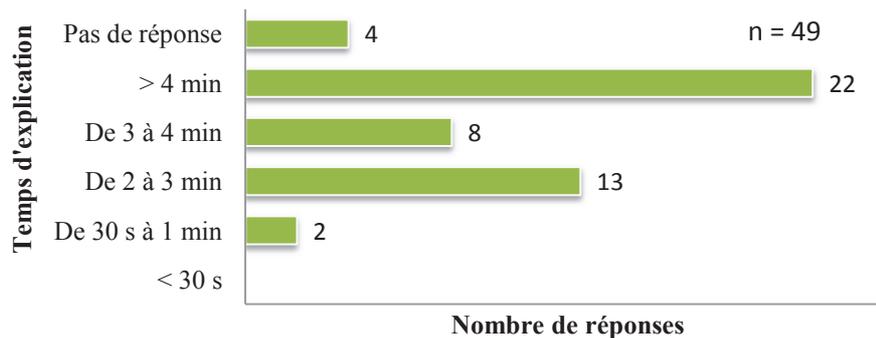


Figure 25 : Temps d'explication du traitement

Près de 8 pharmaciens sur 10 renseignent les patients sur la conduite à tenir s'il leur reste des médicaments non utilisés ou périmés (fig. 26). Cependant ils sont encore 55% à ne pas penser rappeler au patient les consignes de sécurité lors de la manipulation des anticancéreux (fig. 27). Trois quarts d'entre eux ignorent les recommandations pour la manipulation des excréta et des vomissures des patients sous chimiothérapies orales (fig. 28).

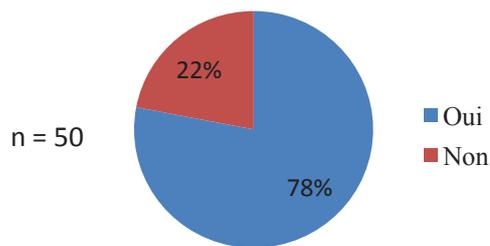


Figure 26 : Indication de la conduite à adopter si médicaments non utilisés ou périmés

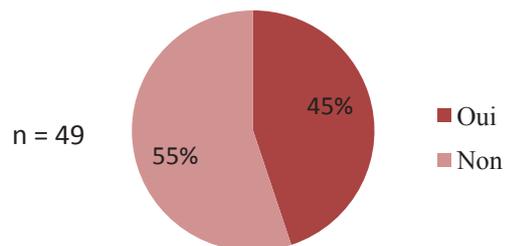


Figure 27 : Rappel des consignes de sécurité

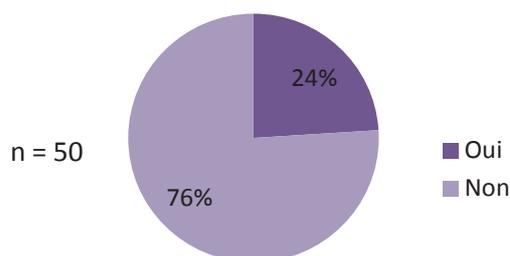


Figure 28 : Connaissance des recommandations pour la manipulation des excréta et vomissures

La remise au patient d'un carnet de suivi pour y noter toutes informations relatives à son traitement n'est pas une pratique courante (fig. 29). 76% affirment même ne pas avoir connaissance de l'existence de cet outil d'accompagnement.

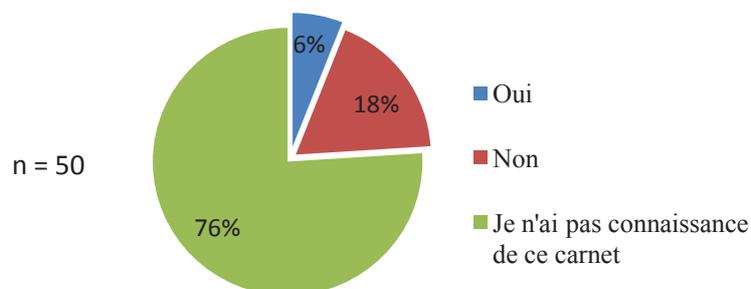


Figure 29 : Remise au patient d'un carnet de suivi

3.4. Connaissances sur les chimiothérapies orales

Quelques questions de connaissances relatives aux chimiothérapies orales ont ensuite été posées aux pharmaciens.

Les doses courantes des agents anticancéreux oraux sont vraisemblablement méconnues des pharmaciens puisque 76% d'entre eux affirment ne connaître que rarement les doses (fig. 30). Ils sont même 8% à ne jamais avoir connaissance des doses usuelles de chimiothérapies.

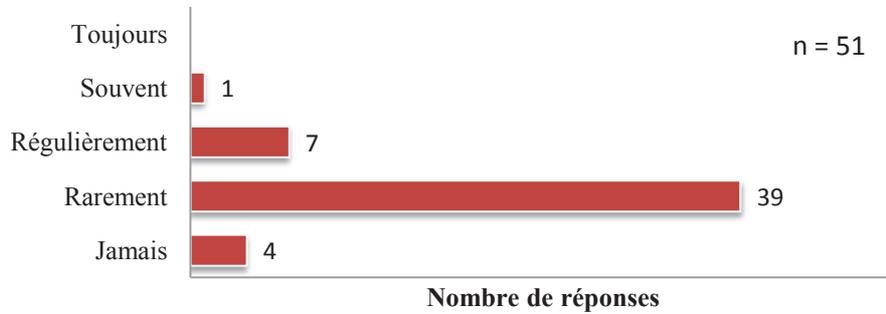


Figure 30 : Connaissance des doses courantes

16% des participants n'ont pas connaissance des cycles de chimiothérapie ou rarement pour 56% d'entre eux. Au contraire, 28% connaissent les protocoles de chimiothérapies (fig. 31).

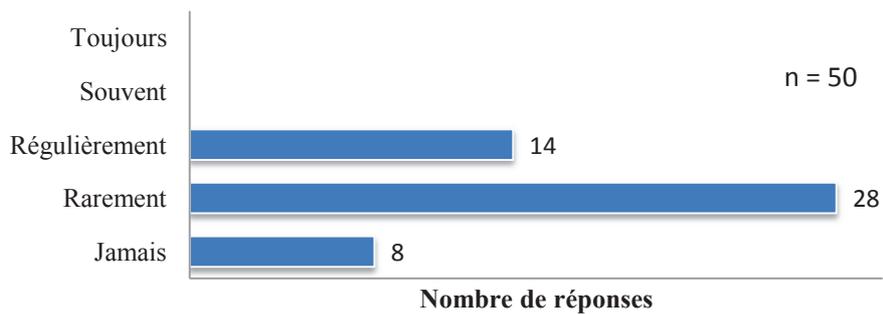


Figure 31 : Connaissance des cycles de chimiothérapie

Un peu plus de la moitié a connaissance des nouveaux traitements appartenant à la classe des thérapies ciblées (fig. 32). Cependant bon nombre d'entre eux ignore les effets secondaires spécifiques de cette classe thérapeutique (fig. 33).

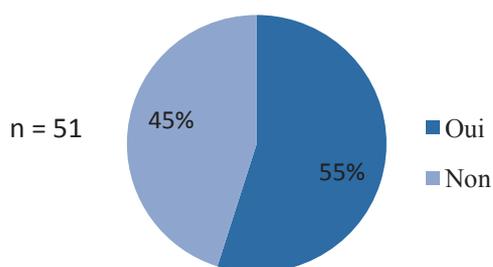


Figure 32 : Connaissance de la thérapie ciblée

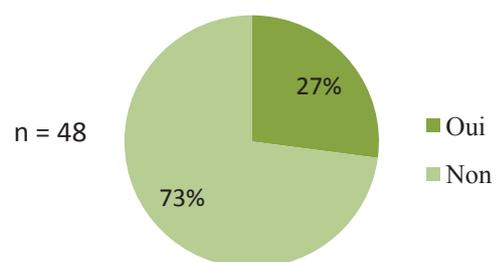


Figure 33 : Connaissance des effets secondaires des thérapies ciblées

Il a été demandé aux pharmaciens d'indiquer pour plusieurs molécules le type de cancer pour lequel elles étaient principalement indiquées. 84% des pharmaciens ont associé correctement le Glivec® à la leucémie (fig. 34). 8 mauvaises réponses ont été obtenues. L'Aromasine® a été identifiée comme traitement principal du cancer du sein pour 94% des réponses (fig. 35). Pour le traitement associé au cancer du poumon, 9 mauvaises réponses sont retrouvées soit 18% des réponses (fig. 36). 82% des pharmaciens ont correctement associé le Xeloda® au traitement du cancer du colon (fig. 37). Le Casodex® a été relié au cancer de la prostate dans 96% des cas (fig. 38). L'hormonothérapie est donc particulièrement familière aux pharmaciens.

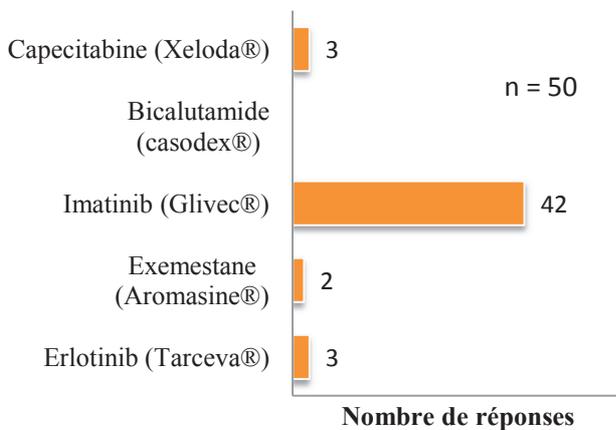


Figure 34 : Principale indication = Leucémie

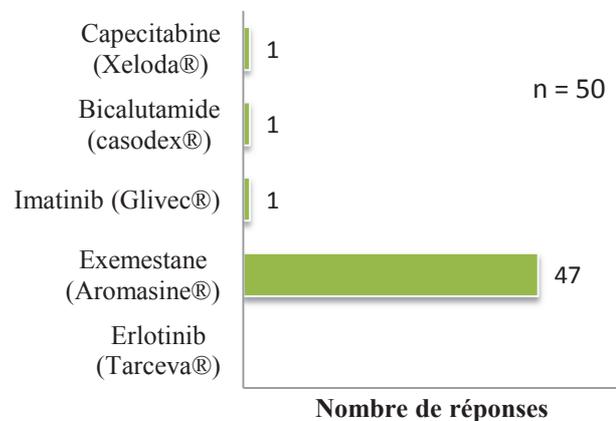


Figure 35 : Principale indication = Cancer du sein

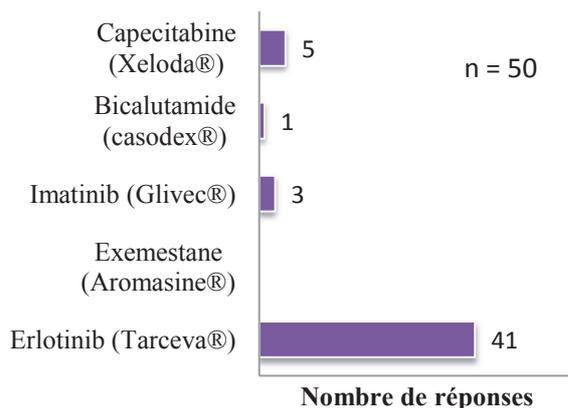


Figure 36 : Principale indication = Cancer du poumon

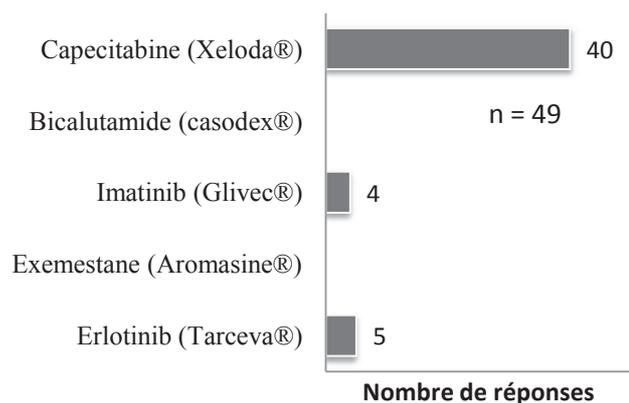


Figure 37 : Principale indication = Cancer du colon

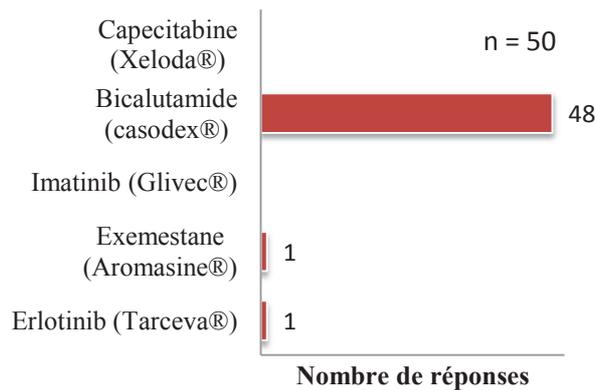


Figure 38 : Principale indication = Cancer de la prostate

Il leur a également été demandé d'identifier la molécule pouvant être responsable d'un syndrome « main-pied » (fig. 39). A cette question, 41% de bonnes réponses ont été obtenues, 20% de mauvaises réponses et 39% ne savaient pas. Quatre pharmaciens ont coché plusieurs propositions de réponses et n'ont donc pas été incorporés dans l'analyse.

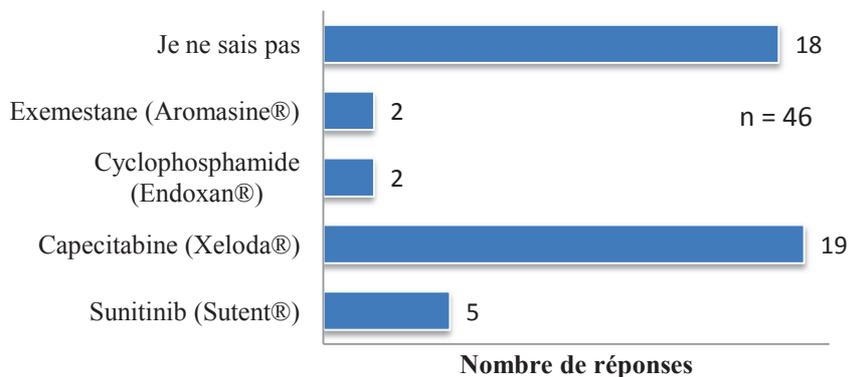


Figure 39 : Molécule associée au syndrome "main-pied"

A la question « quelle chimiothérapie orale a une interaction significative avec les anticoagulants? », seule une minorité a répondu correctement à la question en choisissant Tarceva® et 61% n'ont pas su répondre (fig. 40). Un pharmacien ayant donné plusieurs réponses à cette question n'a pas pu intégrer l'analyse.

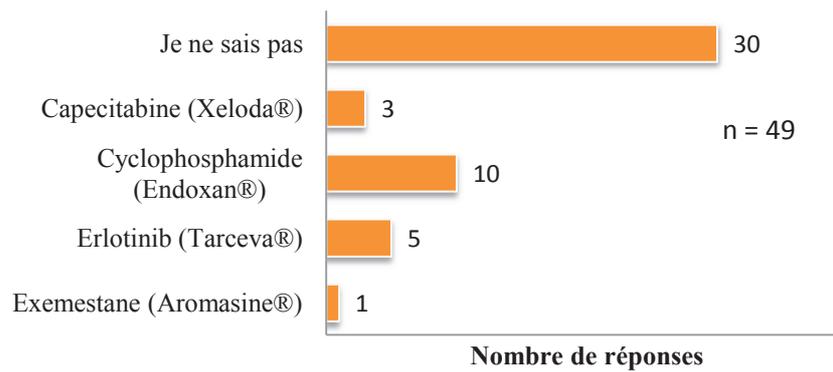


Figure 40 : Molécule présentant une interaction significative avec les anticoagulants

Presque la moitié des interrogés (47%) n'a pas notion du principal effet indésirable du Tarceva® : le rash cutané, qui est le signe de l'efficacité du traitement mais qui peut également être mal vécu par le patient (fig. 41). Pour les mêmes raisons que la question précédente, les réponses d'un pharmacien ont été exclues des résultats.

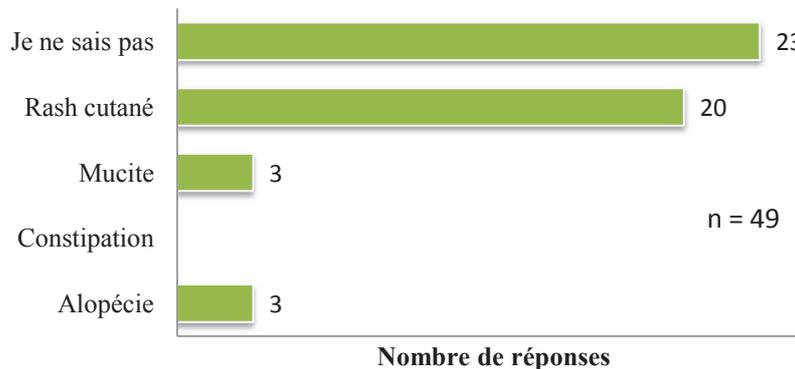


Figure 41 : Principal effet indésirable du Tarceva®

Devant un patient sous chimiothérapie orale présentant de la fièvre, la majorité des pharmaciens (96%) l'orientent vers une structure hospitalière si la fièvre est supérieure à 38,5°C ou recommandent une seconde mesure de la température (46%). Quelques uns conseillent la prise de paracétamol. Or cette dernière peut masquer les signes d'une neutropénie fébrile. Cette question vise à mettre en évidence cet effet indésirable fortement redouté (fig. 42).

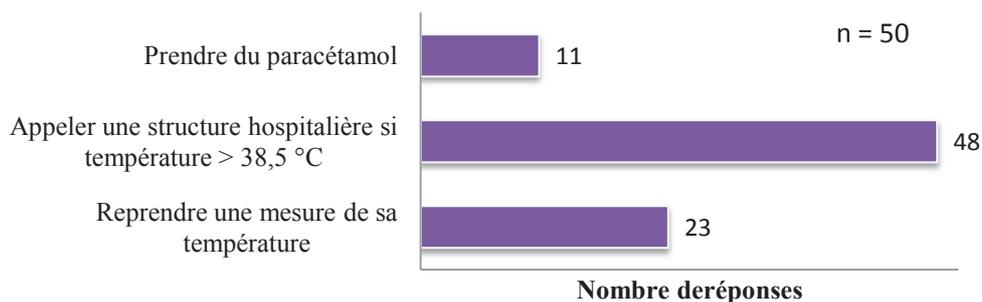


Figure 42 : Conseils à prodiguer en cas de fièvre débutante

3.5. Expérience professionnelle

Les questions relatives à l'expérience professionnelle du pharmacien ont permis d'évaluer son ressenti et ses difficultés à délivrer les chimiothérapies orales. Il en ressort que les pharmaciens dans l'ensemble ne se sentent pas à l'aise pour conseiller les patients sur leurs chimiothérapies orales (fig. 43) puisque 69% ont répondu « plutôt non », « non » ou « pas du tout » contre 31% de « plutôt oui » à cette question. En revanche près de la moitié estime avoir les compétences requises pour dispenser des chimiothérapies orales, c'est-à-dire être en mesure de vérifier le dosage, l'indication et de respecter les consignes de sécurité.

Concernant la gestion des effets indésirables, les pharmaciens éprouvent des difficultés dans 63% des cas. En effet, à l'intitulé : « je me sens capable de gérer les effets indésirables des traitements par chimiothérapie orale » (fig. 44), 49% ont répondu « plutôt non », 10% « non » et 4% « pas du tout ». Ils sont néanmoins 37% à se sentir capable de gérer les effets indésirables (fig. 45).

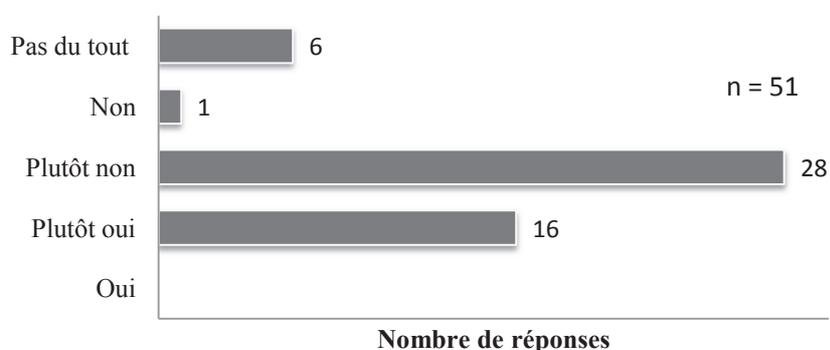


Figure 43 : Je me sens à l'aise pour conseiller les patients sur leurs chimiothérapies orales

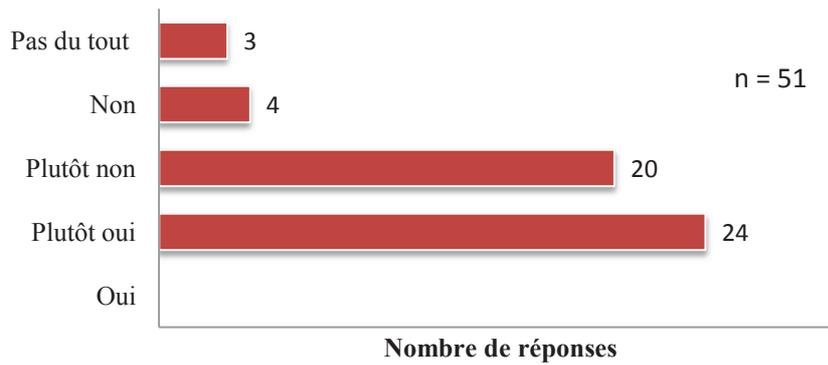


Figure 44 : Je pense avoir les compétences pour dispenser les chimiothérapies orales

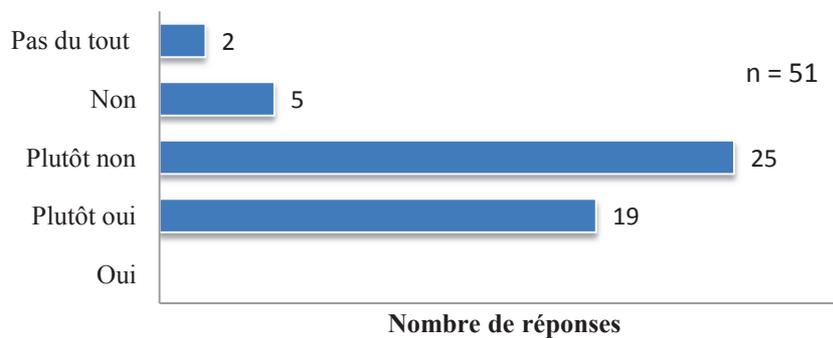


Figure 45 : Je me sens capable de gérer les effets indésirables

Lors de l'entretien oral au comptoir avec le patient, 92% des pharmaciens insistent sur l'importance de l'observance, un des facteurs de réussite du traitement (fig. 46). Les modalités d'utilisation des chimiothérapies sont rappelées au patient ainsi que la description des principaux effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement par respectivement 86% et 80% des pharmaciens. Sont ensuite expliqués, mais à une fréquence moindre, les traitements antiémétiques (dans 61% des cas). Les règles de manipulation et de sécurité des anticancéreux ainsi que les interactions médicamenteuses font partie intégrante de l'entretien dans environ 40% des cas. Enfin la conduite à tenir en cas de doses manquées ou de modification de dosage n'est évoquée que par 30% des pharmaciens.

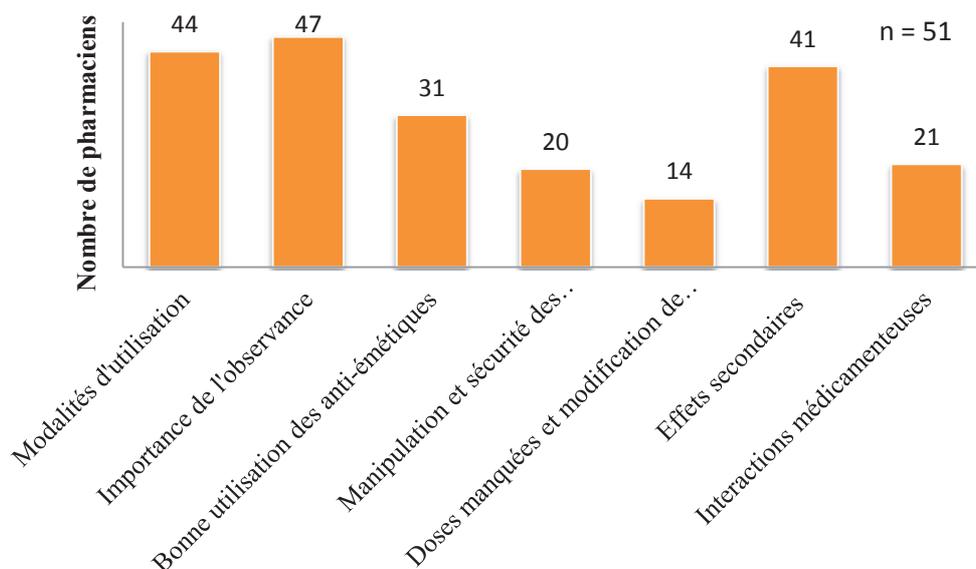


Figure 46 : Propositions qui font partie intégrante de l'entretien oral

Une personne sur les 51 sondées a été confrontée à une erreur médicamenteuse ayant pu potentiellement générer des effets néfastes sur la santé (fig. 47).

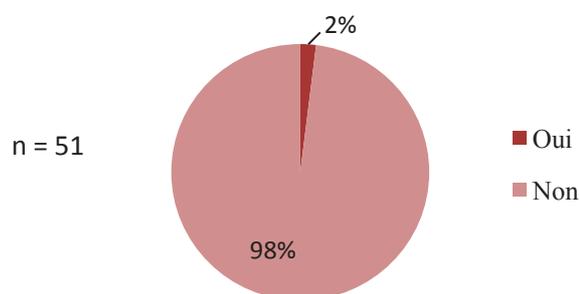


Figure 47 : Confrontation à une erreur médicamenteuse

Les pharmaciens expriment des difficultés pour évaluer l'importance des effets indésirables (fig. 48).

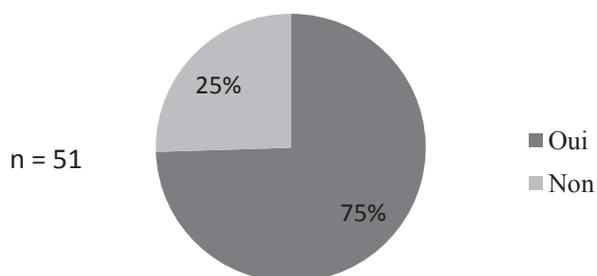


Figure 48 : Difficultés rencontrées pour évaluer l'importance des effets indésirables

Tous les pharmaciens interrogés accèdent facilement à internet sur leur lieu de travail pour y rechercher des informations relatives aux médicaments.

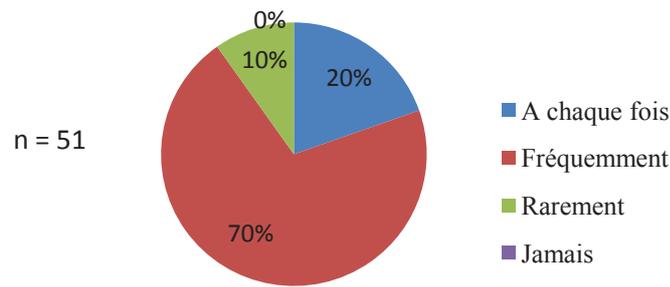


Figure 49 : Recherche d'informations sur les médicaments sur internet

Ils ont d'ailleurs recours à cet outil fréquemment (fig. 49). Ils sont même 20% à utiliser internet à chaque fois. Cependant lors de recherches d'informations sur les médicaments utilisés en oncologie, le Vidal® est largement préféré à Internet (fig. 50). 12% des interrogés ont spontanément évoqué le site de l'OMÉDIT comme source première d'informations.

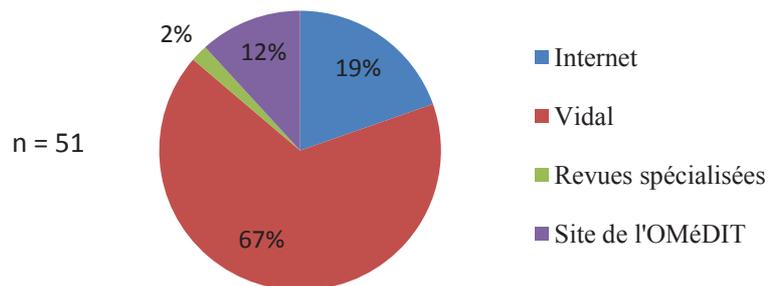


Figure 50 : Première source d'information

Plus de la moitié des pharmaciens ont connaissance des fiches pratiques de l'OMÉDIT relatives aux chimiothérapies orales et destinées aux patients et professionnels de santé (fig. 51). Parmi eux, 67% les diffusent auprès de leurs patients lors de la délivrance des chimiothérapies orales (fig. 52) soit 31,5% de la population totale interrogée.

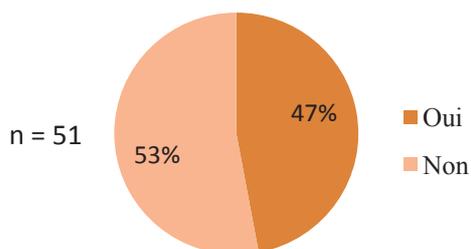


Figure 51 : Connaissance des fiches pratiques de l'OMÉDIT

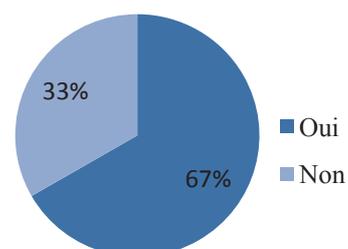


Figure 52 : Diffusion des fiches auprès des patients

Les professionnels de santé pensent peu à rappeler aux patients l'existence en Haute-Normandie de moyens d'accompagnement tels que les réseaux de cancérologie, les associations... puisqu'ils ne sont que 27% à en parler (fig. 53).

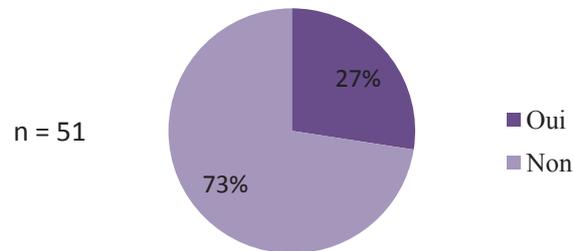


Figure 53 : Rappel aux patients de l'existence de moyens d'accompagnement

59% des pharmaciens ont un membre de leur famille atteint de cancer et sont par conséquent confrontés à cette douloureuse expérience (fig. 54).

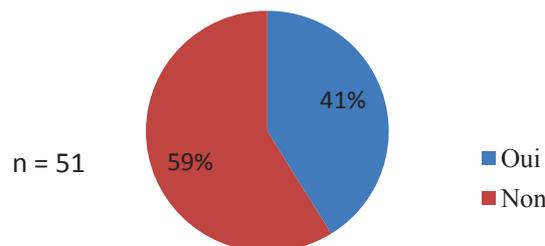


Figure 54 : Membre de la famille atteint d'un cancer

Lorsque le pharmacien souhaite obtenir des précisions sur une ordonnance, il contactera en priorité l'oncologue dans 88% des cas (fig. 55), puis le pharmacien hospitalier (18%) et enfin en troisième lieu le médecin généraliste dans 8% des cas. L'infirmière n'est jamais contactée par le pharmacien.

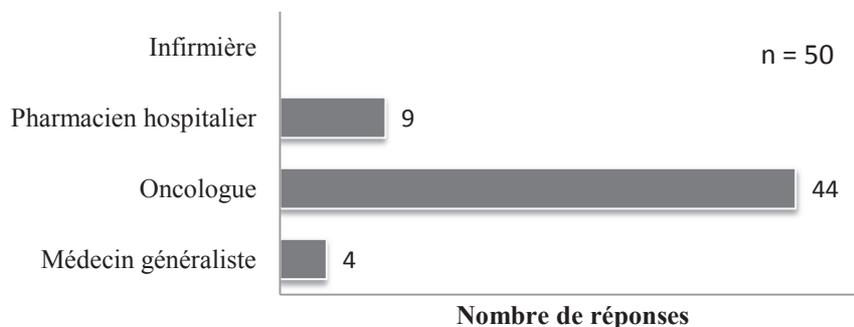


Figure 55 : Personnes à contacter pour obtenir des précisions sur une ordonnance

Les pharmaciens ont déterminé quels professionnels de santé étaient les plus accessibles aux patients qui désiraient des informations. La somme des réponses pondérées pour chacune des propositions a permis d'établir le classement suivant : le pharmacien est le professionnel de santé le plus accessible devant l'infirmière, le médecin généraliste et enfin l'oncologue considéré comme étant le moins accessible aux patients.

Les officinaux souhaiteraient un rapport plus rapproché avec l'hôpital (fig. 56).

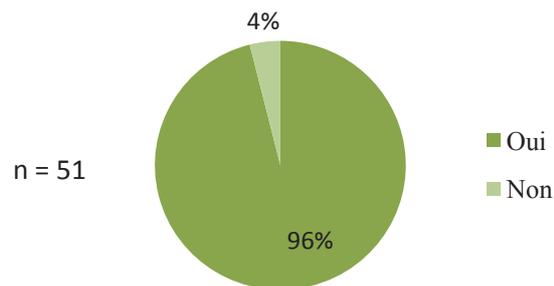


Figure 56 : Souhait d'un rapport plus rapproché avec l'hôpital

Près de la moitié des pharmaciens ont assisté à une voire deux formations en oncologie au cours des cinq dernières années (fig. 57). 18% d'entre eux ont suivi entre 3 et 5 formations et un tiers n'a reçu aucune formation. Or, de nouveaux anticancéreux oraux arrivent sans cesse dans les officines et nécessitent une remise à niveau régulière.

Près de la moitié de la population interrogée a quantifié ces formations en nombre d'heures qui s'élèvent en moyenne à 11 heures.

Seuls 6% des pharmaciens considèrent avoir reçu un enseignement suffisant sur les chimiothérapies orales au cours de leur cursus universitaire, de leurs formations ou durant leur pratique professionnelle (fig. 58).

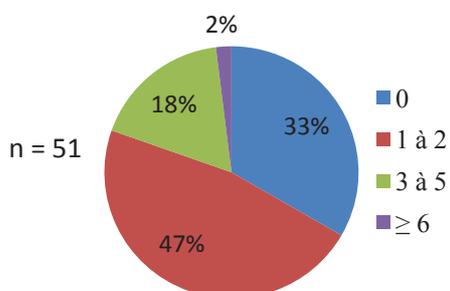


Figure 57 : Nombre de formations en oncologie suivies au cours des 5 dernières années

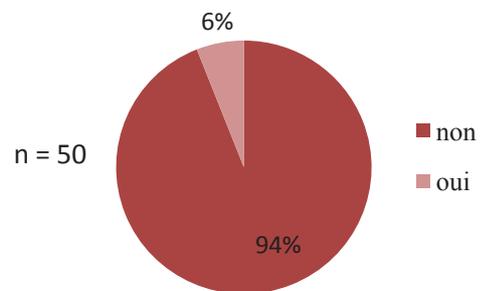


Figure 58 : Pensez-vous avoir reçu un enseignement suffisant sur les chimiothérapies orales?

Ils ont classé les raisons pouvant expliquer leur niveau de connaissance insuffisant par ordre de priorité. La première cause évoquée est l'insuffisance des enseignements de cancérologie dans le programme universitaire. Viennent ensuite en deuxième et troisième positions le manque de formation en oncologie dans la région et le manque de temps pour assister aux formations. Les supports de formation non adaptés sont ensuite évoqués. Les pharmaciens ont exprimé en cinquième position des difficultés à assister aux formations pour raison professionnelle ou familiale. La prise en charge d'un nombre restreint de patients sous traitement anticancéreux dans leur officine n'est mentionnée qu'en avant-dernière position. Enfin la distance géographique des sites de formations n'est pas considérée comme une raison suffisante pouvant expliquer le manque de connaissance puisqu'elle n'est mentionnée qu'en dernier lieu.

Les pharmaciens ont pu, par la dernière question, exprimer leurs besoins en termes de formation. Ils ont ainsi évoqué les thèmes qu'ils aimeraient aborder s'il leur était proposé de participer à un séminaire d'éducation en cancérologie sur les chimiothérapies orales (fig. 59). Le thème qui revient le plus souvent concerne les interactions médicamenteuses à 90%. Ensuite 86% des pharmaciens souhaiteraient aborder les nouveaux traitements ainsi que les nouvelles molécules disponibles. Des renseignements sur un cancer en particulier sont recherchés par 73% des pharmaciens. Ils sont entre 57% et 71% à vouloir en apprendre plus sur la gestion des principaux effets indésirables des chimiothérapies orales. Le syndrome mains-pieds représente l'effet indésirable le plus redouté et la diarrhée, l'effet secondaire le mieux maîtrisé. La notion de dosage arrive en dernière position mais reste cependant un sujet que 55% des pharmaciens désireraient évoquer lors d'une formation en cancérologie. Une personne a émis le souhait d'apprendre lors de ces formations à gérer le stress occasionné par les traitements.

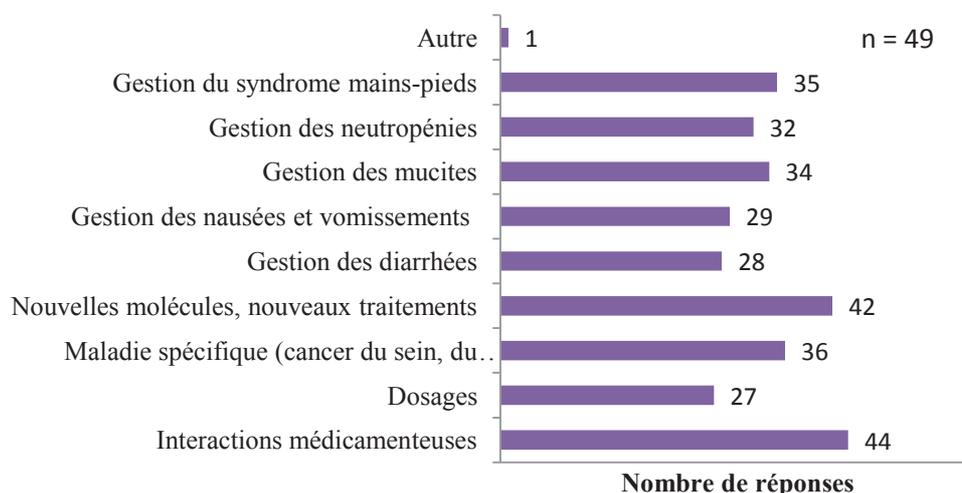


Figure 59 : Besoins en termes de formations

4. Discussion

Cette étude est relativement représentative de l'exercice officinal en Haute-Normandie, malgré un faible taux de participation. En effet, les données démographiques de l'Ordre des pharmaciens indiquent une répartition Hommes/Femmes de l'ordre de 33%/67%, taux très similaires à ceux retrouvés avec la population interrogée. De plus la répartition territoriale des pharmacies se rapproche de celle retrouvée en Haute-Normandie avec une proportion importante de pharmacies localisées dans des villes comprenant 10 000 à 50 000 habitants (51). Cependant les pharmacies localisées en zone rurale étant relativement nombreuses en Haute-Normandie, nous aurions pu nous attendre à recueillir davantage de réponses de leur part. Il est intéressant de noter que toutes les tranches d'âges et niveaux d'expérience sont bien représentés ; tout en soulignant néanmoins que les diplômés de 2012 ont été les plus nombreux à répondre. Peut-être sont-ils plus réceptifs que les autres aux questionnaires émanant d'un sujet de thèse ?

Un grand nombre de pharmaciens titulaires ont répondu à cette étude et ceci s'explique par le mode de diffusion de cette enquête. En effet, le questionnaire a été envoyé à l'adresse électronique de la pharmacie et par conséquent les titulaires y ont probablement répondu directement, sans le diffuser à leurs collaborateurs.

En raison de l'arrivée régulière de nouveaux agents anticancéreux oraux en officine, le pharmacien joue un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des patients atteints de cancer. En effet le patient sous chimiothérapie orale est traité à domicile. Par conséquent les consultations médicales sont moins fréquentes et le patient peut parfois se sentir délaissé face à un traitement qui peut lui paraître compliqué. C'est alors le rôle du pharmacien d'assurer la continuité ville-hôpital. Il est le principal lien entre le malade et le médecin. Pour mener à bien cette mission, le pharmacien doit se familiariser avec ces nouveaux traitements et acquérir des connaissances en oncologie, afin d'assurer un service de qualité.

Or, les résultats de cette étude démontrent que les pharmaciens ne se sentent pas toujours à l'aise pour conseiller les patients sur les chimiothérapies orales. Ce manque d'aisance s'explique tout d'abord par une pratique peu courante. En effet, les pharmaciens sont peu confrontés aux délivrances de chimiothérapies orales : sur les 3000 à 6000 prescriptions

délivrées par mois en moyenne, seules 0,03% à 0,08% d'entre elles concernent des chimiothérapies orales.

Le manque de connaissances relatives aux agents anticancéreux oraux constitue le deuxième obstacle à l'origine des difficultés rencontrées par les pharmaciens. L'évaluation des connaissances des pharmaciens a permis de déceler certaines lacunes. Pour bon nombre d'entre eux les doses usuelles des chimiothérapies orales ainsi que les différents protocoles de chimiothérapies existants ne leur sont pas familiers d'où leurs difficultés à les expliquer aux patients. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude canadienne d'Abbott publiée en 2011 (49) : 52,7% des pharmaciens interrogés n'étaient pas familiers avec les doses usuelles et 41,4% n'avaient pas connaissance des cycles de chimiothérapies. Les réponses apportées aux questions concernant les indications thérapeutiques de certaines molécules ont présenté des erreurs. Par contre les traitements d'hormonothérapie, fréquemment dispensés, semblent davantage maîtrisés. Un grand nombre de pharmaciens ne savent pas répondre aux questions relatives aux effets indésirables des chimiothérapies et aux interactions médicamenteuses. Les pharmaciens ont notion des nouveaux traitements de thérapie ciblée mais ne maîtrisent pas leurs effets indésirables. Ils expriment leurs difficultés à évaluer la gravité des effets indésirables mais sont néanmoins capables d'orienter leurs patients en cas notamment de suspicion de neutropénie fébrile.

Les pharmaciens déplorent l'insuffisance des enseignements suivis en cancérologie et notamment ceux inclus dans les programmes universitaires. Ce constat a également été fait dans l'étude canadienne précédemment citée (49) même si les auteurs ont reconnu une augmentation des enseignements de cancérologie dans les programmes universitaires au fil des années. Les pharmaciens estiment également que les formations en oncologie demeurent peu fréquentes dans la région. Or ces nouveaux traitements nécessitent une formation continue du pharmacien. Même les professionnels de santé ayant reçu entre 3 et 5 formations au cours des 5 dernières années, estiment ne pas avoir bénéficié d'un enseignement suffisant. Le manque de temps pour participer à ces formations est également évoqué.

Les besoins des pharmaciens en termes de formations ont pu être identifiés à travers cette enquête. Ainsi, ils aimeraient assister à des séances de formations en oncologie et aborder en priorité les sujets suivants : interactions médicamenteuses, nouveaux traitements et nouvelles molécules disponibles, informations sur un cancer en particulier, gestion des principaux effets indésirables des chimiothérapies orales et notamment du syndrome main-pied.

Pour assurer un accompagnement optimal de son patient, le pharmacien doit non seulement acquérir de solides connaissances en oncologie mais également éduquer le patient sur son traitement.

A l'hôpital, une masse d'informations est transmise par les médecins, et le patient, perturbé par sa maladie, peut ne pas avoir tout assimilé. Il compte alors sur son pharmacien pour le renseigner sur les médicaments prescrits. Mais seule la moitié de la population interrogée explique le traitement dans plus de 80% des cas alors que cette pratique est beaucoup plus courante pour tout autre type de prescription. Le manque de connaissances sur les agents anticancéreux explique sans doute cette différence. Et pourtant le pharmacien apparaît comme étant le professionnel de santé le plus à même à renseigner le patient sur les modalités d'utilisation et la gestion du traitement, notions peu abordées par les médecins. Les informations fournies au patient lors de la première dispensation doivent être suffisamment complètes pour permettre au patient de gérer son traitement en toute autonomie.

Le suivi thérapeutique s'effectue également lors des renouvellements pour s'assurer de la bonne compréhension du traitement, évoquer les différentes difficultés rencontrées, détecter la survenue d'éventuels effets indésirables. Or les résultats évoquent la rareté des conseils donnés lors des renouvellements. Le professionnel de santé doit profiter de ces moments d'échanges pour anticiper les besoins et les attentes du patient.

Le rôle du pharmacien est de s'assurer de l'observance du patient grâce à différents outils mis à sa disposition (historique médicamenteux, Dossier Pharmaceutique) mais également lors de l'entretien avec son patient. D'ailleurs selon la population interrogée, l'importance de l'observance est le premier point clé cité au comptoir devant les modalités d'utilisation des chimiothérapies et les principaux effets indésirables. Le pharmacien doit sensibiliser le patient à suivre correctement son traitement et ainsi lui donner toutes les chances de réussite. Les règles de manipulation et de sécurité des anticancéreux, les interactions médicamenteuses et la conduite à tenir en cas de doses manquées ou de modification de dosage sont des thèmes moins évoqués et pourtant essentiels pour garantir la sécurité du patient.

Les patients sont fréquemment demandeurs d'informations sur leur traitement. Ils s'inquiètent notamment des modalités d'administration et des effets indésirables des chimiothérapies orales qui peuvent altérer leur qualité de vie. Les interactions médicamenteuses sont également évoquées. Dans une étude américaine, des patients sous chimiothérapies orales ont d'ailleurs regretté un manque d'informations sur l'identification et la gestion des effets

indésirables (25). La maîtrise de ces différents sujets par les professionnels de santé se révèle indispensable pour répondre aux attentes des malades. En cas de doute, les pharmaciens se réfèrent principalement au Vidal®. L'étude démontre que le coût élevé du traitement ne préoccupe pas les patients dans la mesure où la prise en charge est assurée par la sécurité sociale.

Le pharmacien occupe une place privilégiée auprès de son patient puisqu'il a très souvent connaissance de sa pathologie et le suit tout au long de son traitement. Il se considère d'ailleurs comme le professionnel de santé le plus accessible aux patients, par sa proximité géographique mais également par cette relation de confiance qu'il entretient avec le patient. En effet, sa disponibilité, sa patience et ses qualités d'écoute facilitent les échanges au sujet de la maladie et doivent être mis à profit pour orienter le cas échéant le patient vers des structures de prise en charge psychologique.

L'acte pharmaceutique ne repose pas seulement sur un échange verbal avec le patient au sujet de son traitement mais peut s'appuyer également sur la remise au patient d'informations écrites.

Pour cela, l'OMÉDIT de Haute-Normandie met à disposition des pharmaciens et de leurs patients, sur son site Internet, des fiches pratiques relatives aux chimiothérapies orales. Celles-ci donnent une description brève du traitement, ses effets indésirables, les interactions médicamenteuses à éviter et rappellent quelques recommandations de manipulation et d'administration du médicament pour assurer la sécurité du patient. Ces fiches, pourtant facilement accessibles, ne sont pas suffisamment diffusées par les professionnels de santé. Elles ne se substituent pas aux conseils donnés lors des entretiens mais sont là pour accompagner le patient lors de son retour à domicile. En effet, lors de la première dispensation, la quantité d'informations à assimiler est conséquente et les fiches sont un parfait résumé des points les plus importants à connaître. Leur diffusion doit donc être renforcée. 12% des interrogés ont déclaré utiliser le site internet de l'OMÉDIT comme source d'informations lors des dispensations de chimiothérapies orales.

Un carnet de suivi peut être remis en complément du traitement. Ce dernier permet au patient de noter toutes les informations relatives à son traitement : doses manquées, effets indésirables ressentis et leur intensité... Cet outil se révèle important car il retrace toutes les difficultés rencontrées par le patient au cours de son traitement et permet de parer aux oublis lors des consultations médicales. Si le patient l'apporte à chaque consultation, les praticiens

peuvent ainsi prendre connaissance des informations mentionnées. Ce carnet est intéressant à condition que le patient soit averti au préalable du type d'effets indésirables pouvant survenir au cours de son traitement. La majorité des pharmaciens interrogés ont même révélé ne pas avoir connaissance de l'existence de ce carnet de suivi et par conséquent sa diffusion auprès des patients reste limitée. Il conviendrait de généraliser la diffusion de cet outil d'accompagnement qui ne peut être que bénéfique pour le patient.

Ce carnet de suivi pourrait faciliter la mise en relation des différents professionnels de santé car les pharmaciens déplorent le manque d'informations en provenance de l'hôpital et souhaiteraient un rapport plus rapproché avec les praticiens hospitaliers : pharmacien et oncologue. Ce dernier est le professionnel de santé contacté en priorité si le pharmacien souhaite obtenir des informations alors qu'il se révèle également être le moins disponible. L'association de leurs compétences permettrait d'optimiser la prise en charge des malades et de répondre ainsi à leurs attentes. Les réseaux de santé en cancérologie sont une solution et permettent de créer des liens entre les différents acteurs de santé impliqués dans la prise en charge de la maladie.

Cependant, les pharmaciens informent rarement leurs patients de l'existence de ces réseaux auxquels ils peuvent adhérer. Ceci s'explique par le fait qu'eux-mêmes sont peut-être peu impliqués dans ces types de structures. Pourtant leur participation aux réseaux de cancérologie pourrait faciliter leur identification et leur reconnaissance auprès des autres professionnels de santé.

Lors de la dispensation d'une chimiothérapie orale, le rôle du pharmacien est de sensibiliser le patient aux règles de manipulation des anticancéreux afin d'assurer sa sécurité. Les résultats de cette étude démontrent qu'un peu plus de la moitié seulement des pharmaciens interrogés énoncent ces consignes de sécurité alors qu'ils ont conscience que ces médicaments sont potentiellement dangereux pour le patient. L'étude américaine d'O'Bryant publiée en 2008 (44) a montré que seulement 25% des interrogés avaient connaissance de ces règles de manipulation. Pourtant, les chimiothérapies orales manipulées directement avec les mains et sans précautions particulières peuvent s'avérer toxiques pour le patient comme pour son entourage. A l'officine, la plupart des pharmaciens ne prennent aucune précaution particulière lors de leur manipulation du fait qu'ils ne touchent pas directement les comprimés. Ces derniers restent sous blisters dans leur conditionnement d'origine et sont rangés au même endroit que les autres types de médicaments. Les patients doivent également

être informés des recommandations quant à la manipulation des excréta et vomissures, lesquelles sont méconnues des trois-quarts des pharmaciens interrogés. La majorité des pharmaciens rappellent aux patients de rapporter leurs médicaments non utilisés ou périmés à la pharmacie et non de les jeter avec leurs ordures ménagères.

Le préparateur en pharmacie délivre également les chimiothérapies orales aussi bien lors d'une première cure que lors des renouvellements. Même si le préparateur agit sous la responsabilité et le contrôle du pharmacien, ce constat peut soulever certaines questions relatives à sa capacité à délivrer au patient les informations et conseils nécessaires au bon usage du médicament. La dispensation de ces médicaments rares et souvent difficiles à manier ne devrait-elle pas être préférentiellement réalisée par un pharmacien?

Les ordonnances de chimiothérapies orales doivent mentionner le poids, la taille et la surface corporelle du patient afin de permettre au pharmacien de vérifier la conformité des posologies énoncées et ainsi de valider l'ordonnance. Or, les pharmaciens déplorent ce manque d'informations sur les prescriptions. L'étude canadienne a également dressé ce constat et a évoqué la nécessité d'instaurer pour les prescripteurs l'obligation de mentionner ces éléments sur leurs ordonnances. Cependant notre étude démontre que même lorsque les données sont disponibles, très peu de pharmaciens les utilisent sans doute du fait d'une méconnaissance des doses usuelles de chimiothérapies ou d'une difficulté à recalculer la surface corporelle. La vérification des posologies n'est donc pas systématique alors qu'elle l'est pour les chimiothérapies intraveineuses. Les résultats soulèvent donc à ce stade un problème de sécurité potentiellement grave pour le patient.

En conclusion, pour répondre au mieux aux attentes et besoins des patients sous chimiothérapies orales, les données de cette étude indiquent la nécessité de renforcer les enseignements en cancérologie à l'université ainsi que dans les programmes de formation continue afin de conférer au pharmacien compétence, expertise et expérience. Peu de patients sont actuellement concernés par les chimiothérapies orales mais leur nombre va progressivement s'accroître et les cancers tendent à devenir des affections chroniques, compatibles avec une survie prolongée. La prise en charge des patients atteints de cancer constitue donc un nouveau défi pour le pharmacien. Véritable relais d'informations pour le patient, il ne peut agir seul mais en coordination avec les praticiens hospitaliers. Les pharmaciens hauts-normands doivent contribuer à la diffusion des outils d'accompagnement mis à leur disposition. Il convient de rappeler aux patients les règles de sécurité pour ne pas

craindre de leur part une banalisation et une moindre méfiance vis-à-vis de ces traitements oraux qui, par leur marge thérapeutique étroite et leurs risques élevés d'effets indésirables, restent délicats à manier.

Conclusion

Le développement des chimiothérapies orales et leur disponibilité en ville bouscule aujourd'hui les modalités de prise en charge du cancer et dote le pharmacien de nouvelles responsabilités. Ses fonctions sont multiples : dispensation des anticancéreux oraux, aide à la gestion des effets indésirables, accompagnement sanitaire et social, et le placent véritablement au cœur du dispositif d'accompagnement des patients atteints de cancer. Son rôle est d'autant plus important que l'efficacité et la bonne tolérance du traitement reposeront sur la qualité des informations fournies au patient lors de la dispensation.

Cette nouvelle patientèle constitue pour le pharmacien une véritable opportunité de mettre en avant ses principaux atouts : sa proximité et sa disponibilité ; qualités bien souvent recherchées par les malades. C'est l'occasion de valoriser la place des professionnels de santé de ville.

Cette thèse peut faire l'objet de pistes de réflexions sur les moyens et outils à mettre en place ou à renforcer pour faciliter le travail du pharmacien et améliorer le suivi des patients.

Dans un premier temps, il semble primordial de rappeler la réelle nécessité d'engager des actions de formations auprès des pharmaciens afin de les aider dans leur pratique quotidienne. Le deuxième axe de réflexion concerne le partage des informations entre les différents acteurs de santé. Outre l'appartenance aux réseaux de santé, un praticien hospitalier référent (pharmacien ou oncologue) pourrait contacter l'officine dont le patient aurait au préalable donné les coordonnées. Le pharmacien serait ainsi informé que le patient sort de l'hôpital et doit venir retirer son traitement de chimiothérapie orale. Cela donnerait au pharmacien le temps de commander le médicament et de préparer l'entretien pharmaceutique afin de fournir aux patients toutes les informations nécessaires.

Des outils d'accompagnement performants pour les pharmaciens hauts-normands et leurs patients existent mais le problème réside dans la communication et la diffusion de ces moyens déjà développés.

Dans une autre étude (52), les malades ont cette fois-ci été interrogés afin d'analyser leurs besoins en soins pharmaceutiques. 90% des patients considéraient que le pharmacien d'officine avait un rôle à jouer dans leur prise en charge et 83% lui posaient des questions concernant leur traitement, la maladie et surtout les effets indésirables. Le pharmacien reste donc un repère rassurant pour le patient. Pour répondre aux attentes de ses patients, il se doit

de renforcer ses acquis et de s'engager dans une démarche d'accompagnement pro-actif en proposant par exemple aux patients des rencontres pharmaceutiques, réalisées en toute confidentialité. En anticipant ses besoins et ainsi en minimisant ses inquiétudes, le pharmacien d'officine s'implique au côté du patient dans son combat contre la maladie.

Bibliographie

- (1) Institut de veille sanitaire. Estimations régionales de l'incidence par cancer, 2008-2010. www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimations-regionales-de-l-incidence-par-cancer-2008-2010, consulté le 08/08/13.
- (2) Inserm. CépiDc. www.cepidc.inserm.fr, consulté le 17/01/13.
- (3) Observatoire Régional de la Santé de Haute-Normandie. Observation « Santé/Social » des Territoires – Données et Profils pour la région Haute-Normandie, édition 2011. www.orshn.fr/NosTravaux/OSSR2011/VersionInteractive/PDF/OSSR2011.pdf, consulté le 24/01/13.
- (4) Dufour P, Schraub S, Bergerat JP. Cancérologie, Guide Pratique. Paris, Heures de France, 2009.
- (5) Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien, Collection Abrégés. 3^{ème} éd. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2009.
- (6) Le Moniteur des pharmacies. Formation : Le cancer du sein, cahier 2 du n°2938, juin 2012.
- (7) De Cremoux P. Hormonothérapie des cancers du sein. Bull Cancer. 2011;98:1311-1319.
- (8) Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires. Formation : Le cancer de la prostate, cahier 2 du n°2661, janvier 2007.
- (9) Gisselbrecht S, Kahn A. Histoire de la thérapie ciblée en oncologie, Collection Thérapie ciblée des cancers. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2007.

(10) Robert J. L'angiogénèse, Collection Thérapie ciblée des cancers. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2009.

(11) Campone M, Bourbouloux E, Berton-Rigaud D, Le Pourhiet A, Sadot S, Chatellier T, *et al.* Mécanismes de résistance à la chimiothérapie. In : 29^{èmes} journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Cancers du sein avancé, novembre 2007, Avignon. Springer, 2007, p. 139.

(12) Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer.* 2008 Aug;8(8):592-603.

(13) Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale. *JORF* n°138 du 16 juin 2004, page 10758, texte n° 37.

(14) Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche et ministère de la santé et des sports. Plan Cancer 2009-2013. www.plan-cancer.gouv.fr, consulté le 20/12/12.

(15) Simchowit B, Shiman L, Spencer J, Brouillard D, Gross A, Connor M, *et al.* Perceptions and experiences of patients receiving oral chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2010 Aug;14(4):447-53.

(16) Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):110-5.

(17) Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, *et al.* Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin : a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2002 Feb;38(3):349-58.

(18) Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, *et al.* Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605

patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 15;19(8):2282-92.

(19) Catania C, Didier F, Leon ME, Sbanotto A, Mariani L, Nolè F, *et al*. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Aug;92(3):265-72.

(20) Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustová I, *et al*. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer*. 2006 Apr 24;94(8):1122-9.

(21) Bonan Brigitte. *Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux : Rôle des pharmaciens hospitaliers et officinaux*, Collection Dialogue Ville-Hôpital. Paris, John Libbey Eurotext, 2008.

(22) Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *Eur J Oncol Nurs*. 2012 Sep;16(4):432-8.

(23) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Rapport ANAES – Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile –Recommandations, septembre 2003. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes_recommandations_chimioth_351rapie-2.pdf, consulté le 07/11/12.

(24) Davis TC, Wolf MS, Bass PF, Thompson JA, Tilson HH, Neuberger M, *et al*. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med*. 2006;145:887-894.

(25) Ganem G, Grollier C, Tournigand C, Voog E. *Chimiothérapie et autres traitements médicaux du cancer : Modalités pratiques d'administration*. Issy-les-Moulineaux, Elsevier, 2006.

(26) Soria JC, Vignot S, Massard C, Mir O. *Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer*. XXVIe cours de l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2011.

(27) Le Moniteur des pharmacies. Formation : Les anémies et neutropénies chimio-induites, cahier 2 du n°2926, mars 2012.

(28) Mailliez A, Bonneterre J. Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations. Bull Cancer. 2010 Feb;97(2):233-43.

(29) Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, *et al.* Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v232-43.

(30) Le Moniteur des pharmacies. Formation : Autour du cancer du sein, cahier 2 du n°2815, janvier 2010.

(31) Agence Européenne du Médicament (EMA). Résumé des Caractéristiques du Produit Xeloda®. www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf, consulté le 08/02/13.

(32) Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments 2012. 31^{ème} éd. Maloine, 2011.

(33) Thécitox Groupe de travail Bas Normand. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées, Collection les livrets de médecine pratique. Ferney-Voltaire, Potentiel d'action, 2011.

(34) Esper P, Gale D, Muehlbauer P. What kind of rash is it? : deciphering the dermatologic toxicities of biologic and targeted therapies. Clin J Oncol Nurs. 2007 Oct;11(5):659-66.

(35) Milano G, Mortier L, Digue L, Desmedt E, Ravaud A. Sorafénib et syndrome main-pied. Bull Cancer. 2009 Feb;96(2):191-7.

(36) Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, *et al.* Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. Nephrol Ther. 2008 Dec;4(7):602-15.

(37) Morère JF, Penault-Llorca F, S.Aapro M, Salmon R. Le cancer du sein, Collection Oncologie pratique. Paris, Springer, 2007.

(38) Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. JORF n°0107 du 6 mai 2012 page 8112, texte n° 34.

(39) Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs : an emerging issue in modern oncology. Acta Clin Belg. 2011 Mar-Apr;66(2):85-96.

(40) OMÉDIT Haute-Normandie. Chimiothérapies orales. www.omedit-hautenormandie.fr/chimiotherapies_orales_412.htm, consulté le 25/09/12.

(41) Le Moniteur des pharmacies. Formation : Chimiothérapie orale en ville, 15 cas pratiques, cahier 2 du n°2835, juin 2010.

(42) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques – Résumé des Caractéristiques du Produit Navelbine®.

(43) OMÉDIT Haute-Normandie. Recommandations concernant la manipulation des excréta des patients recevant un traitement anticancéreux (oral ou intraveineux) à domicile. www.omedit-hautenormandie.fr/Files/recommandations_concernant_la_manipulation_des_excreta_anticancreux_a_domicile.pdf, consulté le 06/03/13.

(44) Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. Ther Adv Med Oncol. 2010 Jan;2(1):51-63.

(45) Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot JL, Lobstein A, Rubinstein I, *et al.* Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. Bull Cancer. 2007 May;94(5):483-8.

(46) Smith PF, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. Induction of imatinib metabolism by *Hypericum perforatum*. *Blood*. 2004 Aug 15;104(4):1229-30.

(47) van Erp NP, Baker SD, Zandvliet AS, Ploeger BA, den Hollander M, Chen Z, *et al.* Marginal increase of sunitinib exposure by grapefruit juice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Mar;67(3):695-703.

(48) Réseau Onco-Normand. Chimiothérapie orale. www.onco-normand.org/fr/professionnels/coordination-ville-hopital/chimiotherapie-orale, consulté le 26/02/13.

(49) Abbott R, Edwards S, Edwards J, Dranitsaris G, McCarthy J. Oral anti-cancer agents in the community setting : a survey of pharmacists in Newfoundland and Labrador. *Can Pharm J*. 2011;144:220-226.

(50) O'Bryant C, Crandell B. Community pharmacists' knowledge of and attitudes toward oral chemotherapy. *J Am Pharm Assoc*. 2008;48(5):632-9.

(51) Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Les pharmaciens – Panorama au 1^{er} janvier 2013 – 21 fascicules régionaux. www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publications-ordinales/21-fascicules-regionaux-2013, consulté le 14 novembre 2013.

(52) Berthault L. Place du pharmacien d'officine dans les réseaux de cancérologie du Sud francilien et évaluation des besoins en soins pharmaceutiques auprès de patients du territoire d'Osmose. Th D Pharm, Paris-Sud 11, 2010.

Annexe I : Molécules de chimiothérapies orales disponibles en officine

SPECIALITE	DCI	CLASSE PHARMACOLOGIQUE	INDICATIONS THERAPEUTIQUES
AFINITOR	évérolimus	Inhibiteur de protéine-tyrosine kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF • Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif • Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques
ALKERAN	melphalan	Agent alkylant	<ul style="list-style-type: none"> • Myélome multiple • Adénocarcinome ovarien, dans les stades avancés • Carcinome du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical
ANANDRON	nilutamide	Anti-androgène non stéroïdien	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la prostate métastasé en co-prescription avec la castration chirurgicale ou chimique
ARIMIDEX	anastrozole	Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, soit en traitement adjuvant, soit à un stade avancé, chez la femme ménopausée
AROMASINE	exemestane	Inhibiteur stéroïdien de l'aromatase	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux oestrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène • Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes
CAPRELSA	vandetanib	Inhibiteur puissant du VEGFR-2, des tyrosines kinase de l'EGFR et récepteurs à tyrosine kinase RET	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique
CASODEX	bicalutamide	Anti-androgène non stéroïdien	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale • Cancer de la prostate localement avancé, en traitement seul ou en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie
CELLTOP	étoposide	Inhibiteur de la topo-isomérase II	<ul style="list-style-type: none"> • Cancers bronchiques à petites cellules, carcinomes embryonnaires du testicule, choriocarcinomes placentaires, neuroblastomes, cancers du sein • Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens • Leucémies aiguës
CHLORAMINOPHENE	chlorambucil	Agent alkylant	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie lymphoïde chronique. • Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. • Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisonne), soit corticoréfractaire. • Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique
DISTILBENE	diéthylstilbestrol	Oestrogène de synthèse	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la prostate hormonodépendant, avancé ou métastatique
ENDOXAN	cyclophosphamide	Agent alkylant	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires • Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes • A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes
ESTRACYT	estramustine	Agent alkylant	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la prostate hormono-résistant
EULEXINE	flutamide	Anti-androgène non stéroïdien	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la prostate métastasé

SPECIALITE	DCI	CLASSE PHARMACOLOGIQUE	INDICATIONS THERAPEUTIQUES
FARESTON	torémifène	Anti-oestrogène	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée
FARLUTAL	médorxyprogestérone	Progestatif de synthèse	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormonodépendants • Traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé
FEMARA	létrozole	Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs • Prolongation du traitement adjuvant par tamoxifène au-delà de 5 ans • Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée • Traitement à un stade avancé après rechute ou progression sous traitement par anti-oestrogènes
FLUDARA	Fludarabine	Antipurique	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B, chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes
GLIVEC	imatinib	Inhibiteur puissant de la tyrosine kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) en phase chronique en 1ère intention chez l'adulte et l'enfant lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée ou après échec de l'interféron alpha, en phase accélérée ou en crise blastique • Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) • Syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRalpha • Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques • Dermatofibrosarcome protuberans non résecable et/ou en rechute et/ou en situation métastatique
HYCAMTIN	topotécan	Inhibiteur de la topoisomérase I	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du poumon à petites cellules en rechute
HYDREA	hydroxycarbamide	Inhibiteur de la ribonucléotide réductase	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémies myéloïdes chroniques • Polyglobulie primitive • Thrombocytémie essentielle • Splénomégalie myéloïde, myélofibroses
IRESSA	géfítinib	Inhibiteur de tyrosine kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations
MEGACE	mégéstrol	Progestatif	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement palliatif des carcinomes du sein
MYLERAN	busulfan	Agent alkylant	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements • Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques
NATULAN	procarbazine	Agent alkylant	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de hodgkin • Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales • Cancers du poumon à petites cellules • Tumeurs cérébrales
NAVELBINE	vinorelbine	Poison du fuseau	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du poumon non à petites cellules • Cancer du sein métastatique
NEXAVAR	sorafénib	Inhibiteur de protéine-kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomes hépatocellulaires • Carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés
NOLVADEX	tamoxifène	Anti-oestrogène	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein : traitement adjuvant ou traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique

SPECIALITE	DCI	CLASSE PHARMACOLOGIQUE	INDICATIONS THERAPEUTIQUES
PURINETHOL	mercaptopurine	Antipurique	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémies aiguës lymphoblastiques • Leucémies aiguës myéloblastiques • Leucémies myéloïdes chroniques
SPRYCEL	dasatinib	Inhibiteur de protéine kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée • Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib • Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Philadelphie (Ph+) et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur
SUTENT	sunitinib	Inhibiteur de tyrosine kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Cancers du rein avancés et/ou métastatiques • Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par imatinib
TARCEVA	erlotinib	Inhibiteur des récepteurs de l'EGFR	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer bronchique non à petites cellules : traitement des formes localement avancées ou métastatiques • Cancer du pancréas métastatique : en association à la gemcitabine
TASIGNA	nilotinib	Inhibiteur de protéine kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée • LMC chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib
TYVERB	lapatinib	Inhibiteur de protéine kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) : en association à la capécitabine, en cas de maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique • en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est pas actuellement envisagée
VERCYTE	pipobroman	Agent alkylant	<ul style="list-style-type: none"> • Polycythémie vraie (maladie de Vaquez)
XAGRID	anagrélide	Autre agent antinéoplasique	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytémie essentielle
XALKORI	crizotinib	Inhibiteur de protéine tyrosine kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du poumon non à petites cellules
XELODA	capécitabine	Antiprimidique	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) après résection en traitement adjuvant • Cancer colorectal métastatique en première ligne et en monothérapie • Cancer du sein localement avancé ou métastatique en monothérapie ou en association avec le docétaxel après échec d'une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline • Cancer gastrique avancé, en première ligne, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine
ZAVEDOS	idarubicine	Agent intercalant	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire chez le sujet âgé de plus de 60 ans dont la chimiothérapie par voie IV et/ou une hospitalisation prolongée sont contre-indiquées
ZELBORAF	vemurafenib	Inhibiteur des protéines kinases BRAF mutées	<ul style="list-style-type: none"> • Mélanome non résecable ou métastatique, porteur de la mutation BRAF V600E
ZYTIGA	acétate d'abiratéronne	Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes	<ul style="list-style-type: none"> • En association avec la prednisone ou prednisolone: traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique, ou après progression de la maladie pendant ou suite à une chimiothérapie à base de docétaxel

Annexe II : Fiches d'information sur les chimiothérapies orales

Fiche ENDOXAN® Patients

Version de décembre 2012

ENDOXAN®

Cyclophosphamide

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament peut être prescrit par un **médecin hospitalier** ou de ville (LISTE I). Il est disponible dans les **pharmacies de ville** sur ordonnance.

PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation est disponible, sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 50 comprimés enrobés blancs dosés à 50 mg.

Conserver ce médicament dans un endroit frais et sec, hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie est strictement personnelle et vous sera expliquée par votre médecin. L'administration se fait habituellement par **cycles courts de 1 à 14 jours** répétée **toutes les 2 à 4 semaines** (mais un traitement prolongé est également possible à des posologies plus faibles).

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 prendre aucun nouveau médicament sans l'accord du médecin.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Evitez les aliments: fris, 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 prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement symptomatique.
Plaies douloureuses dans la bouche	Evitez les aliments acides, épicés et irritants. Utilisez une brosse à dents souple, un dentifrice doux (sans menthol) et un bain de bouche sans alcool.	En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contactez le médecin prescripteur.
Diminution des globules blancs et des plaquettes	Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin. Evitez les anti-inflammatoires : aspirine, ibuprofène ...	Prenez votre température avant chaque prise. Contactez le médecin en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires. En cas de saignements anormaux, contactez le médecin prescripteur. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.

Présence de sang dans les urines, difficultés à uriner	Boire beaucoup d'eau type Vichy Saint Yorre (alcaline) et uriner fréquemment.	En cas de douleurs intenses, de difficulté à uriner ou de sang dans les urines, contacter immédiatement le médecin.
--	---	---

Une perte de cheveux peut survenir, elle est réversible à l'arrêt du traitement. Utilisez une brosse molle et un shampoing doux.

Des modifications de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds ont été signalées.

La liste de ces effets indésirables n'est pas complète, d'autres peuvent survenir. Pour plus de renseignements, consulter la notice du médicament.

CONSEILS AUX PATIENTS



L'ENDOXAN® se prend généralement en une prise par jour. Il doit être administré le matin à jeun avec un grand verre d'eau.



Pendant le traitement, il est important de boire davantage pour maintenir le bon fonctionnement des reins. Une eau alcaline type Vichy St Yorre est recommandée.



Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.



Ne pas broyer les comprimés.



Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez les à votre pharmacien.



Une contraception efficace doit être maintenue au cours du traitement. Prévenir le médecin prescripteur du désir d'avoir des enfants avant la mise en place du traitement.



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



Si vous avez oublié de prendre vos comprimés d'endoxan®, ne prenez pas la dose oubliée et ne doublez pas la dose suivante. Prenez la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).



Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux (fièvre, toux, frissons ...).
- difficulté à respirer ou de modification du rythme respiratoire
- impossibilité d'uriner, douleur intense à la vessie ou présence de sang dans les urines
- éruption cutanée apparition de bulles sur la peau.

GLIVEC®

Imatinib

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament doit être prescrit par un **médecin hospitalier**. Le renouvellement est réservé aux hématologues, oncologues, internistes et gastro-entérologues. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles, sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 60 comprimés ronds dosés à 100 mg (1175.41 €)
- boîte de 30 comprimés ovoïdes dosés à 400 mg (2309.69 €)

Ces comprimés sont de couleur jaune très foncé à brun orangé.

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

POSOLOGIE

La posologie est strictement personnelle. L'administration se fait en **une ou deux prises par jour**.

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 prendre aucun nouveau médicament sans l'accord du médecin.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Diarrhée	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, bananes. En cas de persistance, prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Evitez les aliments froids, 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 prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement symptomatique.
Eruption cutanée	Utilisez un savon doux et un agent hydratant. Evitez les expositions au soleil. Protection solaire : écran total.	Informez votre médecin, des traitements médicaux peuvent vous soulager.
Œdème des membres	Elevez vos pieds quand vous êtes assis. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Evitez les vêtements serrés.	Surveillez régulièrement votre poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contactez le médecin.

Modification du bilan sanguin	Un bilan sanguin doit être effectué régulièrement et les résultats communiqués à votre médecin.	Prenez votre température avant chaque prise. En cas de signes infectieux (fièvre, toux) ou de saignements inhabituels, prévenir le médecin. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.
Crampes musculaires, douleurs musculaires.	Une hydratation régulière est recommandée. Evitez les mouvements répétitifs et les efforts physiques importants.	Contactez votre médecin en cas de persistance.

En cas de céphalées ou de sensations vertigineuses, la prudence est recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.

La liste de ces effets indésirables n'est pas complète, d'autres peuvent survenir. Pour plus de renseignements, consulter la notice du médicament.

CONSEILS AUX PATIENTS



La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un **grand verre d'eau**, au **cours d'un repas**, en **position assise** pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales. Si vous ne pouvez pas avaler ces comprimés, **demandez conseil à votre médecin ou pharmacien**.



Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.



Ne pas laisser à la portée des enfants.



Ne pas broyer les comprimés.



Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez les à votre pharmacien.



Evitez de manger des **pamplemousses** ou de boire du jus de pamplemousse tout le temps de votre traitement par GLIVEC®.



Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de Glivec®, ne prenez pas la dose oubliée et ne doublez pas la dose suivante. Prenez la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



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



En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).



Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle.



Contactez votre médecin immédiatement en cas de:

- signes infectieux (fièvre, toux, frissons ...).
- apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang.

NAVELBINE ORAL®

Vinorelbine

INDICATIONS AMM

La *vinorelbine* est un cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes, qui au niveau moléculaire, bloque la mitose en phase G2-M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

La NAVELBINE® orale est utilisée en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du :

- Cancer du poumon non à petites cellules.
- Cancer du sein métastatique.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Remboursé par la SS à 100% sauf en cas de polychimiothérapie (NR depuis le 18/09/08)

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles sous plaquettes thermoformées :

- boîte d'une capsule molle à 20 mg (70.37 €)
- boîte d'une capsule molle à 30 mg (102.94 €)

A conserver dans le conditionnement primaire soigneusement fermé, entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur). Stable 36 mois dans les conditions normales de conservations. Ne pas dépasser 72h en dehors du réfrigérateur
Prévoir un sac isotherme pour le transport.

POSOLOGIE

La posologie est fonction de la surface corporelle du patient et est donc strictement personnelle. La dose totale ne doit, cependant, pas excéder 120 mg par semaine pour une posologie de 60 mg/m² (posologie initiale les 3 premières semaines) ou 160 mg par semaine pour une posologie de 80 mg/m² (posologie utilisée si la tolérance hématologique de la dose initiale est bonne).

L'administration se fait en une prise **unique** une fois par semaine et à jour fixe. La conduite du traitement doit être effectuée sous contrôle hématologique régulier avec hémogramme avant chaque administration : la posologie pourra être adaptée en fonction des résultats.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Associations contre indiquées : vaccin contre la fièvre jaune.

Associations déconseillées : autres vaccins vivants atténués, itraconazole.

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

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Troubles hématologiques: neutropénie, thrombopénie, anémie	Réaliser un contrôle hématologique rigoureux et obligatoire avant chaque administration. Augmenter la fréquence des INR en cas de traitement anticoagulant. Informer le patient des différents signaux d'alerte.	Granulopénie dose-dépendante (nadir à J10 et réversible à J14-J21). Ne pas administrer tant que les granulocytes < 2G/L.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Éviter les aliments froids, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Prise d'un antiémétique per os (tel que métoclopramide ou sétron oral). En cas de vomissements après la prise orale, ne pas renouveler la prise.
Constipation	Privilégier une bonne hydratation, une alimentation riche en fibre et une activité physique régulière.	Boire au moins 2 litres d'eau par jour. En cas de constipation prolongée, mise en place d'un traitement par laxatifs et lavements.
Diarrhée	Éviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégier les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. Traitement anti-diarrhéique éventuel en complément d'une réhydratation orale.
Toxicité neurologique: troubles neuromoteurs, paresthésies.	Examen neurologique régulier	Effets cumulatifs réversibles à l'arrêt du traitement. Contactez l'oncologue.

Prévenir le patient qu'une alopecie peut survenir, elle est en général rare et incomplète. (Associer éventuellement le port d' un casque réfrigérant).

Possibilité (rare) de : rash cutané, bronchospasme, atteinte cardiaque, arthralgies-myalgies.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Les capsules molles doivent être avalées avec de l'eau, sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas léger. Pour ouvrir le conditionnement sécurisé : découper la plaquette avec des ciseaux en suivant le trait noir ; peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette et appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet d'aluminium.

- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des capsules.

- En cas de contact direct du contenu de la capsule avec la bouche, la peau ou les yeux, bien rincer à l'eau ou de préférence au sérum physiologique et contacter le médecin.

- Ne pas utiliser si vous constatez un écrasement ou une fuite du liquide de la capsule (les capsules endommagées ne doivent pas être avalées).

- Ne pas laisser à la portée des enfants.

- Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Les rapporter à votre pharmacien.

- En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose prévue le jour suivant et décaler les prises ultérieures d'une journée. Noter cet oubli dans le carnet de suivi.

- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur. En cas de vomissement, ne jamais répéter l'administration de cette dose.

- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

-Contacter rapidement le médecin en cas de:

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence ; paresthésies pour pratiquer un examen neurologique ; et dyspnée.

Pour une information complète, se reporter au RCP.

Rédigée par l'OMÉDIT de Haute-Normandie

Validée par le Réseau Onco-Normand

XELODA®

Capécitabine

INDICATIONS AMM

La *capécitabine* est un agent cytostatique, qui se transforme en 5FU cytotoxique après activation enzymatique.

Il est indiqué dans le traitement :

- cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) après résection en traitement adjuvant.
- cancer colorectal métastatique en première ligne et en monothérapie.
- cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec le docétaxel après échec d'une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.
- cancer du sein localement avancé ou métastatique en monothérapie après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.
- cancer gastrique avancé, en première ligne, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
Remboursé à 100% par la Sécurité Sociale.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 120 comprimés pelliculés marrons dosés à 500 mg (421.62 €)
- boîte de 60 comprimés pelliculés beiges dosés à 150 mg (70.37 €)

Conserver ce médicament à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, et hors de portée des enfants.

POSOLOGIE

La *capécitabine* se prend matin et soir, en continu pendant 14 jours, suivi d'une période de 7 jours sans traitement ou en continu pendant 21 jours. La durée de prescription varie en fonction de l'indication et du schéma proposé.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

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

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments froids, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement anti-émétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec l'oncologue.

Diarrhée	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale. Si 4 selles ou + par jour : arrêt immédiat du traitement. Diminution de la posologie à voir avec l'oncologue.
Stomatites	Eviter les aliments acides, épicés et irritants. Maintenir une bonne hygiène buccale (bains de bouche)	Surveillance particulière après 80 ans. Contacter l'oncologue (un arrêt peut s'imposer).
Syndrome mains-pied	Eviter le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs.	Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente. Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
Toxicité hépatique	Surveillance hépatique après chaque cycle.	Surveillance particulière chez les malades avec des métastases. Interruption en cas d'élévation de la bilirubine (3N) et des transaminases (2.5N).
Toxicité cardiaque	Surveillance des œdèmes des membres inférieurs.	Prudence en cas d'antécédents coronariens ou autres affections cardiaques.
Infections Neutropénie	Surveillance des signes évocateurs d'infection. Une NFS devra être réalisée au début et à la fin de chaque cycle de traitement	Fréquentes : infections par le virus de l'herpès, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses. Arrêt du traitement. (peut évoluer vers un sepsis).

Surveillances hématologique, hépatique et rénale avant et après chaque cycle.

En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est nécessaire : à voir avec l'oncologue.

Des sensations vertigineuses et de fatigue sont fréquentes. Prudence en cas de conduite de véhicule et d'utilisation de machine.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Le XELODA® se prend avec un grand verre d'eau, dans les 30 minutes suivant le petit déjeuner et le dîner. La prise peut être décalée de 1 à 2h.

- Les comprimés ne doivent jamais être coupés, mâchés, croqués ou écrasés.

- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.

- Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

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

- En cas de vomissements, ne pas reprendre de dose supplémentaire ni doubler la dose suivante. Si vous pensez avoir pris accidentellement plus que la dose prescrite : contactez immédiatement votre médecin.

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

- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- fièvre, signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.

- syndrome mains-pieds (gonflement, rougeur et douleur de la paume des mains et de la plante des pieds)

- douleur thoracique, en particulier si elle survient pendant un exercice.

Pour une information complète, se reporter au RCP.

Annexe III : Questionnaire évaluant les conditions de dispensation des chimiothérapies orales par les pharmaciens d'officine.

La délivrance des chimiothérapies orales par le pharmacien d'officine

Cette enquête réalisée en collaboration avec l'Ordre des Pharmaciens, le Réseau Onco-Normand et l'OMEDIT de Haute-Normandie s'adresse aux pharmaciens d'officine, titulaire ou non. Elle comprend une cinquantaine de questions. L'objectif est d'évaluer les besoins actuels de l'équipe officinale en termes de formations et d'outils d'accompagnement vis-à-vis des traitements anticancéreux oraux et ainsi de répondre au mieux aux attentes des patients tout en assurant leur sécurité.

I/ Données démographiques et typologie de la pharmacie

1. Sexe :

- Homme
- Femme

2. Année d'obtention du diplôme :

3. Nombre d'années de pratique en tant que pharmacien :

4. Quel est votre contrat de travail?

- Temps plein
- Temps partiel

5. Quel est votre statut dans la pharmacie?

- Titulaire
- Pharmacien assistant
- Pharmacien remplaçant
- Etudiant en 6ème année

6. Quelle est la population de la ville où vous travaillez?

- < 5000
- De 5000 à 10 000
- De 10 000 à 50 000
- De 50 000 à 100 000
- > 100 000

II/ Pratique quotidienne

1. Combien de prescriptions environ sont dispensées chaque jour dans votre pharmacie?

- < 100
- 100 à 200
- 200 à 300
- 300 à 400
- 400 à 500
- > 500
- Non quantifiable

2. En général, à quel moment conseillez-vous les patients sur leurs médicaments? (plusieurs choix possibles)

- A la première délivrance
- A chaque renouvellement
- Lors de certains renouvellements
- Quand le patient me questionne

3. Disposez-vous d'un système permettant de contrôler l'observance des patients à leurs traitements oraux?

- Oui
- Non

Si oui, par quel(s) moyen(s)?

- Par une alerte informatique
- Par des rappels téléphoniques réguliers
- En accédant à l'historique du patient
- En questionnant le patient lors des renouvellements
- Autre :

III/ Délivrance des chimiothérapies orales

1. Combien de prescriptions de chimiothérapies orales délivrez-vous par mois?

(par exemple Xeloda®, Tarceva®, Glivec®, Nexavar®, Navelbine®, Tyverb®, Endoxan®, Celltop®...)

- 0
- 1 à 5
- 6 à 10
- 11 à 15
- 16 à 20
- 21 à 25
- >25
- Non quantifiable

2. Les préparateurs sont-ils amenés à délivrer des chimiothérapies orales?

- Oui
- Non

Si oui, à quel(s) moment(s)?

- Lors d'une première cure
- Lors des renouvellements

3. Existe-t-il, dans votre pharmacie, un espace dédié au rangement des chimiothérapies orales?

- Oui
- Non

4. Prenez-vous des précautions particulières lors de la manipulation des anticancéreux?

- Oui
- Non

Si oui, laquelle?

5. Considérez-vous les médicaments de chimiothérapie comme des médicaments dangereux pour le patient?

- Oui
- Non

6. Connaissez-vous la pathologie du patient à qui vous délivrez des anticancéreux?

- Jamais
- Rarement
- Régulièrement
- Souvent
- Toujours

7. La taille et le poids sont-ils indiqués sur les prescriptions de chimiothérapies orales?

- Jamais
- Rarement
- Régulièrement
- Souvent
- Toujours

8. Les ordonnances de chimiothérapie orales font-elles figurer la surface corporelle du patient?

- Jamais
- Rarement
- Régulièrement
- Souvent
- Toujours

9. Recalculez-vous la surface corporelle si les données sont disponibles?

- Oui
- Non

Si oui, comment? (calcul informatique, abaque)

10. La durée du cycle de chimiothérapie est-elle écrite sur la prescription?

- Jamais
- Rarement
- Régulièrement
- Souvent
- Toujours

11. Lors de la première délivrance, à quelle fréquence conseillez-vous les patients sur leur traitement anticancéreux ?

- 1% à 20%
- 21% à 40%
- 41% à 60%
- 61% à 80%
- > 80%
- Jamais

12. A quelle fréquence vos patients vous posent-ils des questions au sujet de leur traitement anticancéreux?

- 1% à 20%
- 21% à 40%
- 41% à 60%
- 61% à 80%
- > 80%
- Jamais

13. Quels sont les thèmes les plus souvent abordés par vos patients? (classer de 1 à 6 le thème du plus au moins évoqué ; un chiffre ne peut servir qu'une seule fois)

Dosage

	1	2	3	4	5	6
+	<input type="radio"/>					
-	<input type="radio"/>					

Effets secondaires des médicaments

	1	2	3	4	5	6
+	<input type="radio"/>					
-	<input type="radio"/>					

Interactions entre les médicaments

	1	2	3	4	5	6
+	<input type="radio"/>					
-	<input type="radio"/>					

Manière de prendre les médicaments

	1	2	3	4	5	6
+	<input type="radio"/>					
-	<input type="radio"/>					

Coût du traitement

	1	2	3	4	5	6	
+	<input type="radio"/>	-					

Durée de la thérapie

	1	2	3	4	5	6	
+	<input type="radio"/>	-					

Autre (préciser SVP) :

14. A quelle fréquence conseillez-vous vos patients lors des renouvellements de chimiothérapie orale?

- 1% à 20%
- 21% à 40%
- 41% à 60%
- 61% à 80%
- > 80%
- Jamais

15. Combien de temps passez-vous auprès de votre patient pour lui expliquer son traitement?

- < 30 s
- De 30 s à 1 min
- De 2 à 3 min
- De 3 à 4min
- > 4 min
- Pas de réponse

16. Tenez-vous vos patients informés de la conduite à adopter s'il leur reste des médicaments non utilisés ou périmés?

- Oui
- Non

17. Pensez-vous à rappeler aux patients les consignes de sécurité lors de la manipulation des anticancéreux?

- Oui
- Non

18. Avez-vous connaissance des recommandations pour la manipulation des excréta et des vomissures des patients recevant une chimiothérapie anticancéreuse?

- Oui
- Non

19. Remettez-vous au patient un carnet de suivi pour y noter toutes informations importantes concernant son traitement (prise médicamenteuse, effets indésirables...)?

- Oui
- Non
- Je n'ai pas connaissance de ce carnet

IV/ Connaissances sur les chimiothérapies orales

1. Les doses courantes des agents anticancéreux oraux vous sont-elles familières?

- Jamais
- Rarement
- Régulièrement
- Souvent
- Toujours

2. Avez-vous une solide connaissance des cycles de chimiothérapie?

- Jamais
- Rarement
- Régulièrement
- Souvent
- Toujours

3. La notion de thérapie ciblée vous est-elle familière?

- Oui
- Non

4. Connaissez-vous les effets secondaires des agents de thérapie ciblée en comparaison aux traditionnelles chimiothérapies?

- Oui
- Non

Pour les 5 prochaines questions, merci de n'utiliser aucune source bibliographique

5. Indiquer pour chaque molécule de chimiothérapie le type de cancer pour lequel elle est principalement utilisée.

	Erlotinib (Tarceva®)	Exemestane (Aromasine®)	Imatinib (Glivec®)	Bicalutamide (casodex®)	Capecitabine (Xeloda®)
leucémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
cancer du sein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
cancer du poumon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
cancer du colon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
cancer de la prostate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Laquelle des molécules suivantes est associée à un syndrome "main-pied"?

- Sunitinib (Sutent®)
- Capecitabine (Xeloda®)
- Cyclophosphamide (Endoxan®)
- Exemestane (Aromasine®)
- Je ne sais pas

7. Laquelle des chimiothérapies orales suivantes a une interaction significative avec les anticoagulants?

- Exemestane (Aromasine®)
- Erlotinib (Tarceva®)
- Cyclophosphamide (Endoxan®)
- Capecitabine (Xeloda®)
- Je ne sais pas

8. Quel principal effet indésirable de l'Erlotinib (Tarceva®) devez-vous mentionner à votre patient?

- Alopécie
- Constipation
- Mucite
- Rash cutané
- Je ne sais pas

9. Un patient présente une fièvre débutante. Que lui conseillez-vous? (plusieurs choix possibles)

- reprendre une mesure de sa température
- appeler une structure hospitalière si température > 38,5°C
- prendre du paracétamol
- Autre :

VI/ Expérience professionnelle

Pour les quelques questions suivantes, pouvez-vous nous faire part de votre ressenti?

1. Je me sens à l'aise pour conseiller les patients sur leurs chimiothérapies orales.

- Oui
- Plutôt oui
- Plutôt non
- Non
- Pas du tout

2. Je pense avoir les compétences pour dispenser les chimiothérapies orales (vérification du dosage, de l'indication et respect des consignes de sécurité).

- Oui
- Plutôt oui
- Plutôt non
- Non
- Pas du tout

3. Je me sens capable de gérer les effets indésirables des traitements par chimiothérapie orale.

- Oui
- Plutôt oui
- Plutôt non
- Non
- Pas du tout

4. Identifiez les propositions qui font partie intégrante de votre entretien lorsque vous conseillez votre patient sous traitement anticancéreux oral :

- Modalités d'utilisation
- Importance de l'observance
- Bonne utilisation des anti-émétiques
- Manipulation et sécurité des anticancéreux
- Doses manquées et modification de dosage
- Effets secondaires
- Interactions médicamenteuses

5. Avez-vous déjà été confronté à une erreur médicamenteuse (délivrance et/ou lors de l'administration des chimiothérapies orales par le patient) ayant pu potentiellement générer des effets néfastes sur la santé?

- Oui
- Non

6. Eprenez-vous des difficultés à évaluer l'importance des effets indésirables des chimiothérapies orales?

- Oui
- Non

7. Accédez-vous facilement à internet sur votre lieu de travail pour rechercher des informations sur les médicaments?

- Oui
- Non

Si oui, à quelle fréquence utilisez-vous internet pour rechercher des informations sur les médicaments?

- A chaque fois
- Fréquemment
- Rarement
- Jamais

8. Quelle est votre première source d'information sur les médicaments utilisés en oncologie (sélectionner la meilleure réponse)?

- Internet
- Vidal
- Revues spécialisées
- Autre :

9. Avez-vous connaissance des fiches pratiques de l'OMEDIT relatives aux chimiothérapies orales destinées aux patients et professionnels de santé?

- Oui
- Non

Si oui, les diffusez-vous auprès de vos patients lors de la délivrance des médicaments?

- Oui
- Non

10. Informez-vous vos patients de l'existence dans leur région de moyens d'accompagnement (association, réseaux de cancérologie)?

- Oui
- Non

11. Y-a-t'il un membre de votre famille atteint d'un cancer?

- Oui
- Non

12. Si vous avez des questions au sujet d'une ordonnance de traitement d'anticancéreux oraux, qui contactez-vous pour obtenir des précisions?

- Médecin généraliste
- Oncologue
- Pharmacien hospitalier
- Infirmière

13. Pour vous, quels professionnels de santé sont les plus accessibles aux patients qui souhaiteraient des informations ? (classer de 1 à 4 ; de la plus accessible à la moins accessible)

Médecin généraliste

1 2 3 4
+ -

Oncologue

1 2 3 4
+ -

Infirmière

	1	2	3	4	
+	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-

Pharmacien

	1	2	3	4	
+	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-

14. Souhaiteriez-vous un rapport plus rapproché avec l'hôpital?

- Oui
 Non

15. A combien de formations en oncologie avez-vous participé au cours des cinq dernières années?

- 0
 1-2
 3-5
 ≥ 6

Soit équivalent à (nombre d'heures) :

16. Pensez-vous avoir reçu un enseignement suffisant sur les chimiothérapies orales au cours de votre cursus universitaire, de vos formations ou lors de votre pratique professionnelle ?

- Oui
 Non

Si non, classez de 1 à 7 et par ordre de priorité les raisons suivantes expliquant votre niveau de connaissance insuffisant (un chiffre ne sert qu'une seule fois)

Supports de formation non adaptés (par exemple power point contre cours interactif)

1	2	3	4	5	6	7
<input type="radio"/>						

Manque de formation en oncologie dans ma région

1	2	3	4	5	6	7
<input type="radio"/>						

Difficulté d'assister à des formations par manque de temps

1 2 3 4 5 6 7



Difficulté d'assister à des formations pour raison professionnelle ou familiale

1 2 3 4 5 6 7



Sites de formation trop éloignés géographiquement

1 2 3 4 5 6 7



Peu de patients sous traitement anticancéreux dans ma pharmacie

1 2 3 4 5 6 7



Insuffisance des enseignements de cancérologie dans le programme universitaire

1 2 3 4 5 6 7



17. Si l'opportunité vous était donnée de participer à un séminaire d'éducation en cancérologie et/ou sur les chimiothérapies orales ; quels thèmes aimeriez-vous aborder?

(cocher la ou les cases)

- Interactions médicamenteuses
- Dosages
- Maladie spécifique (exemple : cancer du sein, du poumon, etc.)
- Nouvelles molécules, nouveaux traitements
- Gestion des toxicités des chimiothérapies : Diarrhée
- Gestion des toxicités des chimiothérapies : Nausées et vomissements
- Gestion des toxicités des chimiothérapies : Mucites
- Gestion des toxicités des chimiothérapies : Neutropénie
- Gestion des toxicités des chimiothérapies : Syndrome mains-pieds
- Autre :

Je vous remercie beaucoup pour votre participation à cette étude.

Si vous souhaitez recevoir les résultats finaux de cette étude, vous pouvez nous laisser ci-dessous votre adresse électronique ou envoyer un message à M. Mikael Daouphars, pharmacien au Centre Henri Becquerel (Rouen) :
mikael.daouphars@chb.unicancer.fr

Envoyer

Annexe IV : Lettre accompagnant le questionnaire

Madame, Monsieur,

J'élabore actuellement ma thèse d'exercice de docteur en pharmacie sur les chimiothérapies orales et le rôle du pharmacien d'officine. Le développement récent de ces nouveaux traitements nous confronte à de nouvelles difficultés et implique un renforcement du rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux.

Pour ce travail réalisé en collaboration avec l'Ordre des Pharmaciens et le Réseau Onco-Normand, nous sollicitons votre aide *via* un questionnaire. Celui-ci comprend une cinquantaine de questions et une vingtaine de minutes vous suffiront pour y répondre.

Cette enquête s'adresse aux pharmaciens d'officine, titulaire ou non, exerçant en Haute-Normandie.

L'objectif est d'évaluer les besoins actuels de l'équipe officinale en termes de formations et d'outils d'accompagnement vis-à-vis des traitements anticancéreux oraux et ainsi de répondre au mieux aux attentes des patients tout en assurant leur sécurité. Les résultats de cette enquête pourront vous être profitables et vous aider dans votre pratique quotidienne.

Afin de garantir la confidentialité de vos réponses, celles-ci seront rendues anonymes avant d'être incorporées dans mon étude. Aussi je vous prie d'y répondre avec sincérité afin que les résultats se rapprochent au plus de la réalité.

Pour y répondre, il vous suffit de vous rendre sur le site de l'OMEDIT (www.omedit-hautenormandie.fr) et de cliquer à gauche sur l'onglet Chimiothérapies orales pour faire apparaître le lien vers le questionnaire ou bien de suivre le lien suivant <https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?fromEmail=true&formkey=dERVYIBSeXFLX2NfMXJDYWphUExqdWc6MA>.

Je vous remercie par avance et vous prie de recevoir mes sincères salutations.

Laure DESCHEPPER

Encadrée par Mikaël DAOUPHARS, Pharmacien au Centre Henri Becquerel de Rouen.

Pour toute suggestion vous pouvez me joindre par mail à l'adresse suivante :

laure.deschepper@hotmail.fr

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des pharmaciens selon le sexe	60
Figure 2 : Répartition selon l'année d'obtention du diplôme	60
Figure 3 : Nombre d'années de pratique en tant que pharmacien	61
Figure 4 : Statut du pharmacien	61
Figure 5 : Contrat de Travail	61
Figure 6 : Population de la ville	61
Figure 7 : Nombre de prescriptions dispensées quotidiennement	62
Figure 8 : Fréquence des conseils	62
Figure 9 : Mise à disposition d'un système de contrôle de l'observance	63
Figure 10 : Moyens utilisés	63
Figure 11 : Nombre de chimiothérapies orales délivrées mensuellement.....	64
Figure 12 : Délivrance des chimiothérapies orales par les préparateurs	64
Figure 13 : Moments de délivrance des chimiothérapies orales par les préparateurs	64
Figure 14 : Espace dédié au rangement des chimiothérapies orales	65
Figure 15 : Précautions particulières lors de la manipulation des anticancéreux.....	65
Figure 16 : Médicaments de chimiothérapie considérés comme dangereux pour le patient....	65
Figure 17 : Connaissance de la pathologie du patient.....	65
Figure 18 : Indication de la taille et du poids sur la prescription	66
Figure 19 : Indication de la surface corporelle.....	66
Figure 20 : Calcul de la surface corporelle.....	66
Figure 21 : Indication de la durée du cycle sur la prescription	66
Figure 22 : Fréquence des conseils lors de la première dispensation.....	67
Figure 23 : Fréquence des questions posées par les patients.....	67
Figure 24 : Fréquence des conseils lors des renouvellements.....	68
Figure 25 : Temps d'explication du traitement.....	68
Figure 26 : Indication de la conduite à adopter si médicaments non utilisés ou périmés	69
Figure 27 : Rappel des consignes de sécurité.....	69
Figure 28 : Connaissance des recommandations pour la manipulation des excréta et vomissures	69
Figure 29 : Remise au patient d'un carnet de suivi.....	69
Figure 30 : Connaissance des doses courantes.....	70
Figure 31 : Connaissance des cycles de chimiothérapie	70
Figure 32 : Connaissance de la thérapie ciblée	70
Figure 33 : Connaissance des effets secondaires des thérapies ciblées.....	70
Figure 34 : Principale indication = Leucémie	71
Figure 35 : Principale indication = Cancer du sein	71
Figure 36 : Principale indication = Cancer du poumon	71
Figure 37 : Principale indication = Cancer du colon.....	71
Figure 38 : Principale indication = Cancer de la prostate	72
Figure 39 : Molécule associée au syndrome "main-pied"	72
Figure 40 : Molécule présentant une interaction significative avec les anticoagulants	73

Résumé

Dans un souci de confort et d'amélioration de la qualité de vie des patients porteurs d'un cancer, les chimiothérapies orales se sont considérablement développées. Même si ces nouvelles molécules offrent de nombreux avantages, en permettant notamment aux patients de conserver leurs habitudes de vie, elles présentent également des inconvénients : effets indésirables, manipulation et administration particulières, risque d'une moindre observance.

Après avoir rappelé l'incidence du cancer en Haute-Normandie et les différentes molécules orales disponibles en officine ainsi que leurs avantages, inconvénients et effets indésirables, nous nous interrogeons sur le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients atteints de cancers. Pour compléter cette réflexion, une étude menée auprès de 51 pharmaciens de Haute-Normandie a permis de faire un état des lieux de la prise en charge actuelle des pathologies cancéreuses. Les résultats font apparaître entre autres un manque de formation et de lien avec les praticiens hospitaliers ainsi qu'une insuffisance des informations fournies au patient.

Mots clés

Chimiothérapie orale – Qualité de vie – Accompagnement – Effets secondaires – Formation

SERMENT DE GALIEN

JE JURE D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRÉCEPTES DE MON ART ET DE LEUR TÉMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDÈLE À LEUR ENSEIGNEMENT.

D'EXERCER DANS L'INTÉRÊT DE LA SANTÉ PUBLIQUE MA PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON SEULEMENT LA LégISLATION EN VIGUEUR MAIS AUSSI LES RÈGLES DE L'HONNEUR, DE LA PROBITÉ ET DU DÉsINTÉRESSEMENT.

DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITÉ ET MES DEVOIRS ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITÉ HUMAINE.

DE NE DÉVOILER À PERSONNE LES SECRETS QUI M'AURAIENT ÉTÉ CONFÉs OU DONT J'AURAIS EU CONNAISSANCE DANS L'EXERCICE DE MA PROFESSION.

EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI À UTILISER MES CONNAISSANCES ET MON ÉTAT POUR CORROMPRE LES MŒURS ET FAVORISER LES ACTES CRIMINELS.

QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES PROMESSES.

QUE JE SOIS MÉPRISÉ DE MES CONFRÈRES SI JE MANQUE À MES ENGAGEMENTS.

