

# THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**CLEVERS** Emilie

Née le 16 juillet 1985 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 16 décembre 2011

La chimiothérapie Orale : Amélioration de la prise en  
charge du patient et du lien ville-hôpital

Président du jury : Docteur Rémi VARIN, Pharmacien MCU-PH

Membres du Jury : Docteur Elise REMY, Pharmacien

Docteur Elisabeth SEGUIN, Pharmacien

Docteur Mikael DAOUPHARS, Pharmacien, Praticien spécialiste

Docteur Jean-Christophe LARANT, Pharmacien

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel Guerbet  
 Professeur Benoit Veber  
 Professeur Pascal Joly  
 Professeur Bernard Proust

DOYEN HONORAIRES : Professeur J.BORDE- L.COLONNA- Ph.LAURET- H.PIGUET

PROFESSEURS HONORAIRES : MM.M-P AUGUSTIN- J.ANDRIEU- GUITRANCOURT- M.BENOZIO- J-BORDE- J.BOURREILLE- Ph.BRASSEUR- R.CHANEL- R.COLIN- L.COLONNA- E.COMOY- J.DALION- P.DESHAYES- C.FESSARD- J.P.FILLASTRE- P.FRIGOT- J.GARNIER- J.HEMET- C.HELLOUIN DE MENIBUS- B.HILLEMAND- G.HUMBERT- P.JOUANNEAU- J.MJOUANY- J.LANGLOIS- R.LAUMONIER- M.LE FUR- J.P.LEMERCIER-J.P.LEMOINE- J.LEROY- Mle MAGARD- MM.B.MAITROT- M.MAISONNET- F.MATRY- P.MITROFANOFF- P.MORERE- Mme A.M.ORECCHIONI- P.PASQUIS- H.PIGUET- M.SAMSON- Mme SAMSON-DOLIFUS- J.C.SCHRUB- R.SOYER- B.TARDIF- TESTART-J.M- THOMINE-P.TRON- C.WINCKLER- L.M.WOLF

I. MEDECINE
-------------

PROFESSEURS :

M.Frederic ANSELME	HCN	Cardiologie
M.Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mme Soumeya BEKRi	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique Médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine Interne (gériatrie)
M Jean Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUARY	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Norman BIGA (Surnombre)	HCN	Orthopédie traumatologie
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale

M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean François CAILARD	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine Interne (gériatrie)
M. Alain CRIBIER	HCN	Cardiologie
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/ Communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/ médecine interne, gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastroentérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique-Traumatologie
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie, chirurgie orthopédique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/ Neurochirurgie
M. Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Philippe HECKETSWEILLER	HCN	Hépatogastro/policlinique
Mme Claudine JANVRESSE	HCN	Virologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie

M.Luc- Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M.Pascal JOLY	HCN	Dermato-Vénérologie
M.Jean Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M.Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et reanimation chirurgicale
M.Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joel LECHEVALIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Patrick LE DOSSEUR	HCN	Radiopédiatrie
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. jean François LEMELAND	HCN	Bacteriologie
M.Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
M. Jean Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loic MARPEAU	HCN	Gynécologie, obstétrique
M. Stephane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie Digestive
M.Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M.Pierre yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique reconstructrice, esthétique
M.Jean François MUIR	HB	Pneumologie

M.Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M.Philippe MUsETTE	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 médicale du développement et de la reproduction
M. Jean Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale, urgence
M.Jean Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie- Pathologie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adulte
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Jacques THIEBOT	HCN	Radiologie et imagerie médicale
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON	UFR	Immunologie
M. Jean Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M Jean Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M.Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie

M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie
------------------	-----	-------------

Professeurs associées a mi-temps

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noelle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bacteriologie, Virologie
M Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
M. Jeremy BELLIN	HCN	Pharmacologie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moise COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale chirurgicale
M. Philippe COURVILLE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme Anne Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M.Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé du travail
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie, réanimation chirurgicale
M.Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M.Joel LADNER	HCN	Epidémiologie
M. Jean Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M Jean François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Chantal MICHOT	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGER-VEBER	HCN	Génétique
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Pierre FAINCILBER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine Générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine Générale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Michèle GUIGOT	UFR	Sciences humaines, expression

II. PHARMACIE
---------------

PROFESSEURS :

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loic FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie Organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Jean Louis PONS	Microbiologie

Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Jean Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mme Dominique ANDRE	Chimie analytique
Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frederic BOUNOURE	Pharmacie galénique
Mme Martine PESTE-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M.Eric DITMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie galénique
M.Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie



Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN	Pharmacie Hospitalière
M. Frederic ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean Pierre GOUILLE	Toxicologie
------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne Marie ANZELLOTTI	Anglais
---------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN : Hopital Charles Nicolle

CB : Centre Henri Becquerel

CRMPR : Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB : Hopital de Bois Guillaume

CHS : Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE
--------------------------------------

Melle 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, économie de la santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loic FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohammed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie Analytique

**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**

## *REMERCIEMENTS*

*A Monsieur le Docteur Rémi Varin*, Président du jury

Pour avoir accepté de prendre part à ce projet

*A Madame le Docteur Elise RÉMY*, Directeur de thèse

Pour m'avoir accueilli en stage Hospitalo-Universitaire à l'OMEDIT

Pour m'avoir aidé activement à la création de ce projet

Pour votre disponibilité, vos conseils, et votre soutien durant ce travail

Trouvez ici ma sincère reconnaissance et ma profonde considération

*A Monsieur Jean Christophe Larant*, Membre du jury

Pour m'avoir proposé ce sujet rempli d'intérêt

Pour avoir accepté de prendre part au jury

Je vous en remercie

*A Monsieur Mikael Daouphars*, Membre du jury

Pour l'intérêt que vous portez à ce travail

Pour votre disponibilité et votre aide durant ma phase de recherche

Je vous en remercie

*A Madame Elisabeth Seguin*, Membre du jury

Pour avoir accepté de prendre part au jury

Je vous en remercie

**M**es remerciements vont aussi :

*À mes parents*

Pour m'avoir permis de faire des études, vous avez une grande part dans leurs réussites

Pour m'avoir toujours soutenu durant toutes ces années

Pour vos encouragements

Tout simplement Merci pour tout ce que vous faites pour nous

*À ma Sœur,*

Pour ton soutien, et ta participation active durant les phases de révisions tout au long de ces années

Pour tous les bons moments passés toutes les deux et ceux à venir !

*À ma meilleure amie*

Pour avoir rempli ces six années d'études de souvenirs en tous genres

Pour avoir toujours été là, dans les bons comme dans les mauvais moments

# Table des matières

<i>Partie 1 : Introduction</i> .....	1
I) <i>Epidémiologie des cancers</i> .....	1
II) <i>Historique des traitements</i> .....	2
III) <i>Critères de choix de la voie orale</i> .....	4
<i>Partie 2 : La chimiothérapie Orale</i> .....	6
A) <i>Les molécules utilisées</i> .....	6
I) <i>La chimiothérapie conventionnelle par voie orale</i> .....	6
a) <i>Les agents alkylants</i> .....	7
b) <i>Les inhibiteurs de topoisomérases</i> .....	11
c) <i>Les antimétabolites</i> .....	11
d) <i>Les agents interférants avec la tubuline</i> .....	14
e) <i>Les immunomodulateurs</i> .....	15
II) <i>Les thérapies ciblées</i> .....	15
III) <i>L'hormonothérapie</i> .....	17
B) <i>Les effets indésirables</i> .....	19
I) <i>Généralités concernant la manipulation des chimiothérapies orales</i> .....	19
II) <i>Effets indésirables des chimiothérapies conventionnelles</i> .....	20
III) <i>Les effets indésirables des thérapies ciblées</i> .....	25
IV) <i>Les effets indésirables de l'hormonothérapie</i> .....	29
<i>Partie 3 : Le projet régional d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale.</i> .....	30
A. <i>Contexte</i> .....	30
B. <i>Les acteurs du projet</i> .....	33
I) <i>L'OMÉDIT</i> .....	33
II) <i>Le réseau onco-normand</i> .....	35
C. <i>Le projet</i> .....	36
I) <i>Présentation</i> .....	36
II) <i>Les outils mis en place</i> .....	39
A) <i>Le répertoire régional</i> .....	39

B) <i>Les fiches d'information patients et professionnels</i> .....	40
C) <i>Le carnet de suivi</i> .....	42
III) <i>Les formations des professionnels de proximité</i> .....	45
IV) <i>Le projet en pratique</i> .....	45
A) <i>Le lancement du projet</i> .....	45
B) <i>La situation actuelle</i> .....	47
D. <i>Bilan sur la mise en place</i> .....	48
I) <i>Bilan des soirées de Formation</i> .....	48
II) <i>Le questionnaire sur l'utilisation des outils</i> .....	51
A) <i>Format du questionnaire</i> .....	51
B) <i>Les Résultats</i> .....	53
III) <i>Bilan actuel des inclusions patients</i> .....	55
IV) <i>Bilan de la diffusion et de l'utilisation des outils</i> .....	56
<i>Discussion</i> .....	
.....57	
<i>Bibliographie</i> .....	
..... 62	
<i>Annexes</i> .....	
... 65	
<i>Résumé et mots</i>	
<i>clés</i> .....	108

## *Partie 1 : Introduction*

### *I) Epidémiologie des cancers*

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde, à l'origine de 7,4 millions de décès en 2004, soit 13% de la mortalité mondiale. D'après les projections, leur nombre devrait augmenter pour atteindre, 12 millions en 2030 à l'échelle mondiale. (1)

Chez l'homme, en 2010, on estime à 203 100 le nombre de nouveaux diagnostics de cancer en France métropolitaine. Et 154 600 chez la femme. En 2009, ces résultats étaient respectivement de 197 700 et 149 200 chez les hommes et les femmes.

En 2010, le nombre de décès par cancer est estimé à 84 700 chez les hommes et 62 100 chez les femmes, contre 85 300 et 61 900 respectivement en 2009. La baisse des taux de mortalité pour 100 000 habitants s'accélère depuis 10 ans (moins 16% chez les hommes et moins 8% chez les femmes). Elle est la résultante de plusieurs facteurs tels que la baisse de l'incidence de certains cancers et d'un meilleur accès global aux diagnostics précoces, mais elle est aussi liée aux progrès réalisés dans les soins prodigués aux malades.

Le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme (71 600 nouveaux cas en 2010), avant le cancer du poumon (26 900 cas) et le cancer colorectal (21 100 cas). En termes de mortalité, le cancer de la prostate (8 800 décès) se situe après le cancer du poumon (21 100 décès) et le cancer colorectal (9 200 décès).

Chez la femme c'est le cancer du sein qui est le plus fréquent avec 52 600 nouveaux cas en 2010, avant le cancer colorectal (18 900 cas) et le cancer du poumon (10 000 cas). Le cancer du sein se situe en tête de la mortalité, avec 11 300 décès en 2010, mais le taux diminue en France depuis près de 15 ans. Chez la femme, le cancer du poumon devient préoccupant, puisque incidence et mortalité sont en constante augmentation, 7 700 décès en 2010. (2)

Concernant le traitement des cancers, le nombre de malades traités pour cancer en France a augmenté de 12% par rapport à 2005, et leur taux de mortalité diminue.



Cette augmentation du nombre de patients à traiter entraîne de façon mécanique une croissance en volume de la consommation de soins de l'ensemble des pathologies cancéreuses, dont la chimiothérapie. (3)

## *II) Historique des traitements*

La chirurgie a été pendant de nombreux siècles, le seul traitement des cancers, avec des techniques rudimentaires et peu de moyens. Mais au cours du 19<sup>e</sup> siècle, des progrès importants dans la chirurgie ont eu lieu. Les chirurgiens ont développé une plus grande expertise technique pour réduire au minimum les quantités de tissus sains retirés pendant les opérations. Une autre découverte du 19<sup>e</sup> siècle, en 1878, a considérablement ouvert la possibilité de traitement du cancer avec la découverte du lien entre le cancer et les hormones. Ce qui a permis au siècle suivant, grâce à d'autres découvertes, de déboucher sur l'utilisation de la thérapie hormonale. Avec pour première molécule le Tamoxifène en 1976, comme médicament contre le cancer anti-œstrogènes, et il en résultera une réduction de 50 % de l'incidence du cancer du sein.

A la fin du 19<sup>e</sup> siècle et au début du 20<sup>e</sup>, les rayons ont été découverts et utilisés pour la première fois dans le traitement du cancer. Par la suite la radiothérapie a évolué avec les progrès technologiques. Les méthodes et les machines utilisées pour la radiothérapie n'ont pas cessé de s'améliorer. Aujourd'hui, le rayonnement est livré avec une grande précision pour détruire les tumeurs malignes tout en limitant les dommages causés aux tissus sains voisins.

Durant le 20<sup>ème</sup> siècle, de nombreuses découvertes ont été réalisées, tout d'abord des observations ont été effectuées sur des produits utilisés pendant la seconde Guerre mondiale, comme les gaz moutardes, qui vont mener en 1946 à l'élaboration d'une nouvelle forme de traitement: la chimiothérapie. Jusqu'à la fin des années 60, environ 20 substances chimiques avaient été découvertes. A l'heure actuelle, la chimiothérapie fait partie du traitement de référence de nombreux cancers, et ce de façon croissante. Plus de 270 000 malades ont reçu une chimiothérapie en 2009.

Ensuite de nombreuses découvertes sur la génétique de l'hérédité, la croissance et la division des cellules, l'assemblage de cellules pour former des tissus, et le contrôle génétique ; ainsi qu'en 1970 la découverte par les scientifiques de deux familles importantes de gènes: les

gènes oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, ont révolutionné la façon de traiter le cancer.

Une fois que les chercheurs ont reconnu l'importance de certains changements génétiques dans le cancer, ils ont commencé à travailler et à développer des médicaments qui ciblent les anomalies génétiques: la thérapie ciblée. La première molécule à avoir été utilisée est l'imatinib (GLIVEC) en 2000, c'est un inhibiteur de tyrosines kinases, qui a permis une grande avancée dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Il a permis de remplacer la transplantation de moelle osseuse comme traitement standard de la LMC, et a considérablement amélioré la survie des patients. C'est maintenant le traitement de référence de la LMC. De plus, des chercheurs ont montré que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) stimulait l'angiogénèse tumorale et la croissance chez la souris. Ce qui conduit plus tard à l'Avastin®, une version humanisée de l'anticorps, et qui sera administré en 2004 pour traiter le cancer colorectal métastatique.

Ainsi de nos jours, outre l'usage croissant des « anciennes » molécules employées chez plus de malades, dans de nouvelles indications, et pour des durées prolongées, on assiste à une accélération de l'apparition et de l'usage de nouvelles molécules. Ainsi de 2004 à juillet 2010, 30 nouvelles molécules ont obtenu une première autorisation de mise sur le marché en oncologie et ont été rapidement disponibles en France. Ces nouvelles molécules sont plus souvent des drogues cytostatiques et appartiennent aux nouvelles classes de molécules ciblées. Elles sont généralement le fruit de l'explosion des connaissances de ces dernières années dans le domaine de la biologie des cancers. Parmi ces nouvelles molécules mises sur le marché, près de la moitié étaient des molécules de biothérapies, représentées notamment par la classe des anticorps monoclonaux. (4)

La chimiothérapie utilise également de plus en plus des molécules prises par voie orale, prescrites par des spécialistes dans les établissements de santé. La chimiothérapie par voie orale a donc commencé avec comme première molécule le tamoxifène, et cette voie a subi un rapide développement à la fin des années 1990. En 1995, 12 molécules cytotoxiques étaient disponibles par voie orale (7 alkylants, 4 antimétaboliques, 1 intercalant). Aujourd'hui toutes les classes pharmacologiques de cytotoxiques sont disponibles sous forme orale.

Par la suite, le décret sur la rétrocession, du 15 juin 2004 publié au Journal Officiel, a permis de modifier les classements des médicaments à prescription restreinte en distinguant les médicaments strictement hospitaliers des médicaments rétrocédables, qui sont définis par une liste positive, et de rajouter une nouvelle catégorie de médicaments à prescription hospitalière

disponible en ville. Ce décret a donc permis de favoriser la sortie de la réserve hospitalière de certaines molécules, dont certains anticancéreux. Et d'offrir une nouvelle forme de traitement du cancer au patient disponible en ville. (5)

Il y a actuellement 47 molécules disponibles par voie orale, dont 24 pour la chimiothérapie conventionnelle, 9 en thérapie ciblée, et 12 en hormonothérapie.

Désormais les médecins, chercheurs, et laboratoires pharmaceutiques tendent de plus en plus à mettre au point des médicaments de chimiothérapie qui puissent se prendre par voie orale.

A l'heure actuelle, environ 5% de l'ensemble des médicaments de chimiothérapie se prennent par voie orale. Il s'agit soit de forme orale qui ont été mises au point à partir de la forme intraveineuse, soit pour les plus récentes, de médicaments qui ont été directement conçu pour être pris par voie orale. Ainsi 20 à 25 % des médicaments de chimiothérapie en cours d'évaluation au cours d'essais thérapeutiques se présentent sous une forme orale. Autrement dit, la chimiothérapie orale est appelée à devenir de plus en plus fréquente. (6)

### *III) Critères de choix de la voie orale*

La chimiothérapie orale consiste à prendre son traitement anticancéreux par la bouche, la prescription est faite par l'oncologue ou le spécialiste d'organe et la délivrance du produit peut se faire par tous les pharmaciens de ville (à l'exception des 8 molécules en rétrocession hospitalière). Le patient porte donc la responsabilité de son traitement, à son domicile, plus ou moins loin de l'hôpital. Cependant son suivi médical reste le même.

Pour qu'un patient puisse bénéficier d'une chimiothérapie par voie orale, il faut qu'il réponde à certains critères d'éligibilités, afin que son traitement se déroule dans des conditions de sécurité et de qualité comparables à celle de l'hospitalisation conventionnelle.

Ces critères rejoignent les critères d'éligibilité de l'ANAES concernant les chimiothérapies anticancéreuses à domicile.

Le choix de mettre ou non un patient sous chimiothérapie orale, dépendra :

- Du type de chimiothérapie:

Le contexte réglementaire impose que la molécule soit autorisée à être délivrée par les pharmaciens d'officines de ville ou en rétrocession.

Et selon les recommandations de l'ANAES: "les médicaments anticancéreux pour lesquels une forme per os est disponible sont à considérer comme présentant un degré de sécurité habituellement satisfaisant " .

- Du type de cancer

Certains cancers, comme le cancer du rein où seule la voie orale est disponible pour certaines molécules (Sutent®, Nexavar® et Afinitor®).

De même la prévention des rechutes du cancer du sein est traitée par hormonothérapie, en voie orale.

- Du patient:

Tout d'abord la préférence du patient est prise en compte, car certains patients peuvent refuser le traitement à domicile pour un sentiment de sécurité supérieur à l'hôpital. Le patient doit donc être informé sur les bénéfices, les risques, les modalités de prise en charge, la reconnaissance et la gestion des signes de gravités, effets secondaires et complications de son traitement.

Son statut psychologique est également important (états anxieux, dépressifs), car il peut entraver son adhésion au traitement.

Par exemple dans le cancer colorectal, la voie intraveineuse et la voie orale sont disponibles, dans ce cas le choix se fera en fonction du niveau social et de compréhension du patient, de son envie, et de son entourage.

- De son entourage:

Rôle d'aidant: l'entourage doit également être informé sur la reconnaissance des signes de gravité, complications, et effets secondaires, afin d'aider à leur prise en charge. Ce qui demande un investissement de leur part non négligeable. (7)

## *Partie 2 : La chimiothérapie Orale*

### *A) Les molécules utilisées*

La majorité des substances chimio-thérapeutiques fonctionnent par arrêt de la mitose, la cible de ces molécules est donc la prolifération cellulaire. La plupart de ces molécules utilisées aujourd'hui ne sont pas des médicaments récents, ni à effet spécifique sur les cellules cancéreuses, si bien qu'elles touchent également les cellules saines. On parle de chimiothérapie conventionnelle ou de molécules cytotoxiques.

Plus récemment il a été développé des thérapeutiques ciblées ou cytostatiques, qui ciblent plus particulièrement les perturbations fondamentales de l'oncogénèse.

Certains types de tumeurs voient leur croissance facilitée par l'action d'hormones, en particulier d'oestrogènes et d'androgènes, qui agissent comme des facteurs de croissances ou qui interfèrent avec d'autres facteurs dans la prolifération tumorale. Ce type de tumeurs peut donc être traité par hormonothérapie.

Le développement de la voie orale en chimiothérapie s'est fait pour des molécules de chacune de ces classes. Elle couvre un vaste domaine d'indications; lymphome hodgkinien et non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, cancers ovariens, cancers bronchiques, leucémie aigue, cancer de la prostate, cancer du sein, et plus récemment le cancer du rein et de la prostate.

### *I) La chimiothérapie conventionnelle par voie orale*

Le cancer est une multiplication incontrôlée de cellules, due à des mitoses génétiques excessives et de façon occasionnelle, à une prédisposition héréditaire à développer certaines tumeurs.

Le traitement à l'aide des molécules cytotoxiques a pour but d'interférer avec la biosynthèse de molécules (ADN, ARN, protéines), d'inhiber la prolifération cellulaire, ou bien même d'entraîner une mort cellulaire (apoptose).

Ce type de traitement a certaines limites, de par un manque de sélectivité: il attaque aussi bien les cellules tumorales que les cellules saines, il peut entraîner le développement de cellules résistantes, de plus la sensibilité des cellules est variable au sein même d'une tumeur.

Il y a un risque potentiellement élevé de toxicité, ce qui implique un suivi renforcé.

Ces agents anticancéreux sont classés selon leur mode d'action:

### *a) Les agents alkylants*

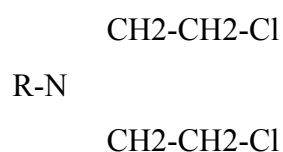
Ces substances agissent directement au niveau de l'ADN, elles possèdent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles, qui va créer des liaisons covalentes avec des groupements électronégatifs des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN (les atomes les plus sensibles sont le N7 et O6 de la guanine, le N1 et N3 de l'adénine, le N3 de la cytosine et de la thymine).

Ils bloquent ainsi la réplication de l'ADN, et la séparation des brins nécessaire à la transcription de celle-ci, ce qui conduit à une mort cellulaire.

Les alkylants sont classés en fonction de leurs structures chimiques :

#### **Les moutardes à l'azote:**

Leur structure générale est caractérisée par la présence d'un groupement bis-2 chloroethyl



Les molécules disponibles par voie orale appartenant à cette famille sont les suivantes:

- Cyclophosphamide (ENDOXAN®)

Le cyclophosphamide est une prodrogue inactive appartenant à la famille des oxaphosphorines. Pour être active elle doit être hydroxylée par les microsomes hépatiques, d'abord en 4 hydroxycyclophosphamide et de son tautomère l'aldocyclophosphamide, puis en 4hydroxycyclophosphoramide (métabolite actif) et à l'acroléine (métabolite urotoxique). (8,9,10,11)

Elle possède une résorption digestive à 75%, une bonne diffusion, y compris dans le liquide céphalorachidien (LCR). Son élimination est urinaire (60 à 80% en 72 heures) et sa demi vie d'élimination est de 6 à 10 heures.

- Chlorambucil (CHLORAMINOPHENE®)

Cette molécule a une résorption digestive rapide et complète, une importante liaison aux protéines plasmatiques (95%). Elle est transformée en moutarde phénylacétique active par le métabolisme hépatique. Sa diffusion dans les tissus est bonne, à l'exception du système nerveux central, et elle a une affinité particulière pour les lymphocytes. Le chlorambucil et son métabolite sont dégradés en dérivés mono et dihydroxylés, éliminés dans les urines (15 à 60 % en 24h). Le pic plasmatique est atteint en moins d'une heure et la demi-vie est estimée de 40 à 110 minutes.

- Melphalan (ALKERAN®)

Par voie orale la résorption digestive est de 50 à 70% et est diminuée par les repas. Sa fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 30 à 60%. Il possède une bonne diffusion tissulaire. Son élimination est essentiellement urinaire après dégradation en dérivés mono et dihydroxylés. Sa demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures.

**Les dérivés du platine** : Aucune molécule n'est actuellement disponible par voie orale.

**Les nitroso-urées** :

Elles nécessitent d'être catabolisées au niveau hépatique pour être actives, car elles portent un groupement alkylant chloroethyl lui-même porté par une fonction nitroso-urée, qui doit subir une dégradation spontanée pour former un ion carbonium fortement électrophile, qui attaque les bases de l'ADN.

(8,9,10,11)

Les molécules de cette classe à être utilisées en chimiothérapie orale sont:

- Lomustine (BELUSTINE®)

Molécule ayant une liposolubilité importante, lui permettant un passage hémato-encéphalique. Sa résorption digestive est assez rapide, elle possède une diffusion dans le LCR et son élimination est urinaire (60% en 48 heures et pratiquement 100% en 72 heures).

- Estramustine (ESTRACYT®)

C'est un agent alkylant résultant d'une combinaison d'une moutarde à l'azote avec un œstrogène, permettant la fixation du produit sur les récepteurs oestrogéniques.

Sa résorption digestive est de 70%, elle a une fixation au niveau hépatique et prostatique. Le pic plasmatique est atteint 2h après la prise orale, sa demi-vie est de 20h. Et son élimination est principalement fécale.

### **Les autres alkylants:**

- Altrétamine (HEXASTAT®)

C'est un dérivé proche de l'éthylène-imine, le plus souvent considéré comme alkylant, en agissant par un mécanisme complexe dominé par la méthylation anormale de l'ADN.

Il possède une résorption digestive rapide, il se concentre dans les tissus à composante lipidique. Il est métabolisé en dérivé N-méthylé, son élimination est urinaire (60% en 24 heures et 90% en 72 heures), et sa demi vie d'élimination est de 13 heures.

- Pipobroman (VERCYTE®)

C'est un alkylant dérivé de la pipérazine, ayant le même profil d'efficacité, de tolérance et d'utilisation que l'hydroxycarbamide.

(8,9,10,11)



- Procarbazine (NATULAN®)

Molécule dérivée de la méthylhydrazine, qui sera métabolisée en azoprocabazine qui donnera des radicaux méthyles. Et c'est par l'intermédiaire d'une alkylation de l'ion méthyldiazonium que la synthèse de l'ADN sera affectée.

Son absorption digestive est supérieure à 70%, elle est rapidement métabolisée (7 minutes) par les enzymes érythrocytaires et hépatiques en azoprocabazine.

Sa diffusion dans l'organisme est bonne ainsi que dans le LCR. Son métabolisme fait appel à une série de quatre réactions (oxydation, isomérisation, hydrolyse puis oxydation) aboutissant à un dérivé inactif l'acide N-isopropyl-téréphtalamique. Il est éliminé par la suite par voie urinaire. Il existe une élimination pulmonaire mais celle-ci est très faible (10%).

- Témazolomide (TEMODAL®)

Dérivé de la famille des triazènes, il affecte la synthèse de l'ADN par alkylation après conversion en radicaux méthylés par l'intermédiaire de l'ion méthyldiazonium.

Sa résorption digestive est réduite par les aliments, il a un passage important dans le LCR (30% des taux plasmatiques) et le système nerveux central. Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 à 20%), son élimination est urinaire sous forme de métabolites et sa demi vie est d'environ 1,8 heures.

- Busulfan (MYLERAN®)

Molécule de la famille des diméthane sulfoxy-alcanes, déprimant surtout la lignée myéloïde.

Cette molécule possède une résorption digestive correcte, et un passage de la barrière hémato-encéphalique. Son élimination est urinaire sous forme de métabolites (10 à 50% en 24 heures).

(8,9,10,11)

## *6) Les inhibiteurs de topoisomérases*

Les topoisomérases sont des enzymes impliquées dans la régulation du degré de super-enroulement de l'ADN. Cette régulation est essentielle dans les processus de transcription et de réplication.

On distingue:

- ❖ Les topoisomérases de type 1: Qui réduisent le degré de super-enroulement en créant des cassures monobrin, pour les relier ensuite.

L'inhibiteur de ces topoisomérases 1 disponible par voie orale, appartenant à la famille des camptothécines est le Topotécan (HYCAMTIN®).

- ❖ Les topoisomérases de type 2, qui elles, créent des cassures bicaténares.

Parmi les inhibiteurs de ces topoisomérases de type 2 utilisés en chimiothérapie orale: l'Idarubicine (ZAVEDOS®) appartenant à la famille des anthracyclines et l'Etoposide (CELLTOP®) de la famille des épipodophylotoxines.

## *c) Les antimétabolites*

Ce sont des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques. Ils interfèrent dans la synthèse de l'ADN en inhibant des enzymes clés de celle-ci ou en s'incorporant au sein de l'ADN, entraînant ainsi des ruptures ou des arrêts prématurés de synthèse. Ils ne sont actifs que sur les cellules en phase S.

### ♦ Les antagonistes puriques:

- ↳ Fludarabine (FLUDARA®)

C'est un dérivé fluoré de l'adénosine-arabinoside monophosphorylée (2-F-ara-A), résistant à l'adénosine-désaminase, qui est ensuite rephosphorylé (2-fara-ATP) pour être actif, pouvant ainsi inhiber la ribonucléotide réductase, l'ADN-polymérase, l'ADN primase et l'ADN ligase, empêchant la synthèse de l'ADN et conduisant donc à l'apoptose.

Sa biodisponibilité orale est de 70%, avec une cinétique triphasique et une élimination urinaire majoritaire (60% en 24 heures). Sa demi-vie d'élimination est de 6.9 à 12.4 heures. (8,11)

#### ↳ 6 Mercaptopurine (PURINETHOL®)

C'est un analogue de l'hypoxanthine, métabolisé en acide thioinosinique, se comportant comme un faux nucléotide, inhibant la synthèse des nucléotides normaux et leur incorporation à l'ADN.

Sa résorption digestive est incomplète (50%) et réduite par les repas, son pic sérique est atteint en moyenne en 2 heures.

Il est métabolisé essentiellement par la xanthine oxydase, et son élimination est urinaire (50% en 24h)

Sa demi vie est courte, environ 90 minutes.

### ♦ Les antagonistes pyrimidiques:

#### ↳ 5 fluorouracile (UFT®)

Il empêche la synthèse de l'ADN par inhibition de la thymidilate synthétase. Il a une résorption digestive correcte, une diffusion rapide surtout dans les tissus tumoraux et à croissance rapide (moelle osseuse, muqueuse intestinale). Il est transformé en dérivés inactifs par métabolisme hépatique. Et son élimination est majoritairement bilio-fécale, et faiblement urinaire (20%). Sa demi-vie est de 11 heures.

#### ↳ capécitabine (XELODA®)

Elle appartient à la famille des fluoropyrimidines.

Quand elle est administrée par voie orale, elle agit comme un précurseur de la fraction toxique du 5FU. Au niveau des microsomes hépatiques, une carboxy estérase hydrolyse la capécitabine en 5'desoxy 5 fluoro cytidine (5'DFCR). Par la suite la cytidine désaminase, enzyme présente dans toutes les cellules et spécialement dans les cellules cancéreuses, transforme le 5'DFCR en 5' desoxy 5 fluoro uridine. Ce dernier produit est transformé par la thymidine

phosphorylase en 5FU. Cette enzyme est plus exprimée dans les cellules tumorales que dans les cellules normales.

La resorption digestive de la capécitabine est supérieure à 70%, sa liaison aux protéines plasmatiques est de 60%. Son métabolisme est d'abord hépatique puis tissulaire tumoral. Les métabolites inactifs sont éliminés essentiellement dans les urines. Sa demi-vie est de 3 à 4h.

(8,9,10,11)

♦ **Les antifoliques :**

↳ Méthotrexate (METHOTREXATE®)

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique et agit en inhibant compétitivement la dihydrofolate réductase, une enzyme catalysant la conversion du dihydrofolate en tétrahydrofolate, la forme active du folate. Il bloque ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Sa résorption digestive est irrégulière et réduite par les laitages, la liaison aux protéines plasmatiques est de 60%, il a une bonne diffusion tissulaire. Son élimination se fait sous forme de métabolites actifs (7 hydroxy-méthotrexate) ou sous forme inchangé au niveau urinaire (60 à 90% en 24 heures). Seulement 3% des concentrations plasmatiques se retrouvent dans le LCR, et sa demi-vie d'élimination est de 10 heures environ.

♦ **Autres:** L'hydroxycarbamide (HYDREA®)

De structure proche de l'urée, l'hydroxycarbamide inhibe la synthèse de l'ADN en agissant, de façon réversible, au niveau de la ribonucléase-diphosphatase-réductase, surtout au niveau de la moelle osseuse. Son action est relativement bien tolérée car sa myélotoxicité n'a pas d'effets retardés. Elle a une résorption digestive rapide, une bonne diffusion tissulaire avec passage dans le LCR, un pic sérique est atteint en 2 heures. Elle possède une élimination urinaire rapide (80% en 12 heures) et une demi vie de 6 heures.

(8,9,10,11)

Anagrelide (XAGRID®) :

C'est un inhibiteur de l'Adc phosphodiesterase, il inhibe selectivement la lignée plaquettaire sans affecter les autres lignées hématopoïétiques. Il retarde la maturation des megacaryocytes (diminution du nombre de plaquettes débutant après 7 à 14j) sans modifications significatives de la numération leucocytaire. Sa résorption digestive est de 70%, son pic plasmatique est atteint en 1h, son élimination est essentiellement sous forme de métabolites (20% par voie urinaire). C'est un médicament indiqué chez le patient souffrant de thrombocytémie essentielle.

#### *d) Les agents interférants avec la tubuline*

Le fuseau achromatique, est une structure qui apparaît dans la cellule au moment de sa division. Les sous unités de tubulines a et b se polymérisent en microtubules, qui sont des filaments le long desquels les chromosomes, une fois scindés en deux, se guident pour migrer aux deux pôles de la cellule au moment de la division cellulaire (mitose). Ainsi, quand la cellule se partage en deux par le milieu, chaque cellule fille se trouve pourvue du nombre de chromosomes qui lui revient. En inhibant ce processus, les poisons du fuseau bloquent la mitose et donc entravent la prolifération des cellules.

Les poisons du fuseau, interviennent soit au niveau de la polymérisation soit à l'étape de dépolymérisation de la tubuline. Cependant en chimiothérapie orale, seuls les inhibiteurs de la polymérisation sont actuellement utilisés. Ils font partis de la famille des vinca-alcaloïdes. Une seule molécule est disponible par voie orale: la vinorelbine (NAVELBINE®).

Elle possède une biodisponibilité per os de 40%, une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 50-80%, une bonne diffusion tissulaire, un métabolisme hépatique, une élimination biliaire et une demi-vie de 40 heures.

(8,9,10,11)

### *e) Les immunomodulateurs*

Le Thalidomide (THALIDOMIDE®) : Il possède des actions immunomodulatrices, anti-angiogéniques, anti-inflammatoires et potentiellement anti-tumorales, notamment par la production d'anti TNF $\alpha$ . Très tératogène, initialement utilisé comme hypnotique, il a été retiré du marché en 1962. Il est actuellement réservé au traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans atteint de myélome multiple en association avec le Melphalan® et la prednisolone.

Lénalidomide (REVLIMID®) : c'est un dérivé du Thalidomide, possédant donc les mêmes actions (immunomodulateur, anti-angiogénique, anti-inflammatoire). Il est également utilisé dans le myélome multiple en association avec la dexaméthasone, après au moins un traitement antérieur. Il est rapidement absorbé, son pic plasmatique est atteint entre 0,6 et 1,5h. Il possède une faible liaison aux protéines plasmatiques (25%) et est éliminé au 2/3 par voie urinaire sous forme inchangée. Sa demi vie d'élimination est de 3 à 9h.

## *II) Les thérapies ciblées*

A cause des problèmes liés à la chimiothérapie conventionnelle et grâce à une meilleure compréhension de la biologie des cancers, des approches plus sélectives ont vu le jour: les thérapies ciblées. Elles apportent un réel espoir d'amélioration dans la prise en charge du patient. Depuis trente ans, la mise en évidence d'anomalies caractéristiques de certaines cellules néoplasiques, telles que les translocations spécifiques, les mutations activatrices ou des amplifications géniques ont considérablement modifié les traitements. Elles peuvent être classées en plusieurs catégories:

(8,9,10,11)

## ❖ Les inhibiteurs de tyrosine kinases:

▶ Imatinib (GLIVEC®): inhibe puissamment la tyrosine kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire. Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients de leucémie myéloïde chronique ou de leucémies aiguës lymphoblastiques chromosome philadelphie positives. L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosines kynases du récepteur du PDGF (platelet derived growth factor).

▶ Dasatinib (SPRYCEL®) : il inhibe l'activité de la tyrosine kinase Bcr-Abl, des kinases de la famille SRC (du mot sarcome ; et dépourvues de domaines extracellulaires), d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-kit, des récepteurs de l'eprhine et du récepteur bêta du PDGF. Ce qui lui confère son indication dans le traitement de la LMC (leucémie myéloïde chronique) résistante ou intolérante à un traitement antérieur (Glivec®) et la LAL (Leucémie Aigue Lymphoblastique) à chromosome Philadelphie +.

▶ Sutinib (SUTENT®): c'est un inhibiteur préférentiel des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFRa et PGDFRb), des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, 2 et 3), et du récepteur du facteur de cellules souche (Kit). Il entrave ainsi l'angiogenèse.

▶ Erlotinib (TARCEVA®): c'est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain type 1 (Epidermal growth factor receptor EGFR). Et un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR, qui résulte en un arrêt de la prolifération et/ou à une mort cellulaire.

▶ Nilotinib (TASIGNA®): c'est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP (Adenosine Tri Phosphates), ce qui en fait un inhibiteur puissant du Bcr-Abl de type sauvage, également actif contre 32 des 33 formes mutantes du Brc-Abl résistantes à l'imatinib.

(8,9,10,11)

▶ Lapatinib (TYVERB®): c'est un inhibiteur de la protéine kinase que l'on peut trouver dans certains récepteurs situés à la surface des cellules cancéreuses, y compris l'HER2 (Human Epidermal Receptor 2). L'HER2 est un récepteur du facteur de croissance épidermique et joue un rôle dans la stimulation des cellules à se diviser de manière incontrôlable. En bloquant ces récepteurs, Tyverb contribue à contrôler la division cellulaire. Environ un quart des cancers du sein expriment HER2.

▶ Sorafénib (NEXAVAR®): c'est un inhibiteur multikinases, il inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-Kit, FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR2, VEGFR3, PDGFRb).

▶ Evérolimus (AFINITOR®): Inhibiteur de tyrosine-kinase. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales in vitro et in vivo.

### *III) L'hormonothérapie*

Certains cancers sont hormono-dépendants: leur croissance est facilitée par les hormones et en particulier les oestrogènes et les androgènes qui agissent comme des facteurs de croissance impliqués dans la prolifération tumorale. Le but des traitements hormonaux sera d'empêcher l'action ou la production de ces hormones. Il y a essentiellement deux cancers hormono-dépendants : le cancer du sein et de la prostate.

Les différents modes d'action:

- *les antioestrogènes*: ils vont se fixer sur les récepteurs hormonaux et empêcher l'action des oestrogènes: tamoxifène (NOLVADEX), torémifène (FARESTON)



- *les inhibiteurs de l'aromatase*: ils empêchent la conversion périphérique des androgènes; synthétisés au niveau surrénalien sous l'action de l'hypophyse via l'acétylcholine en oestrogènes: anastrozole (ARIMIDEX®), exemestane (AROMASINE®), letrozole (FEMARA®)
- *les progestatifs*: A forte dose ils agissent en inhibant la synthèse des hormones gonadotropes au niveau hypophysaire mais aussi en bloquant les récepteurs de la progestérone: mégestrol (MEGACE®), médroxyprogestérone (FARLUTAL®)
- *les anti-androgènes*: Ils se fixent au niveau des récepteurs hormonaux et bloquent l'action des androgènes: bicalamide (CASODEX®), flutamide (EULEXINE PROSTADIREX®), nilutamide (ANANDRON®).
- *les analogues de la LHRH*: ils rompent le caractère pulsatile de la sécrétion de la LHRH provoquant un effondrement de leur sécrétion puis des estrogènes. Aucune molécule n'est actuellement disponible par voie orale.

En septembre 2011, une nouvelle molécule vient d'être approuvée en Europe par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). C'est un inhibiteur de la biosynthèse d'androgène. L'Acétate d'abiraterone (ZYTIGA®) est transformé *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, l'abiratérone inhibe de manière sélective l'enzyme 17- $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée et nécessaire lors de la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Le CYP17 catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, la DHEA et l'androsténone. L'inhibition du CYP17 entraîne également une stimulation de la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales. Elle a une demi-vie de 15h et est majoritairement éliminée dans les selles (88%, et 5% dans les urines). Cette molécule est indiquée, en association avec la prednisolone, dans le cancer métastatique avancé de la prostate, résistant à la castration. Chez les patients adultes ayant reçu au préalable une chimiothérapie à base de Docétaxel et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible.

## *B) Les effets indésirables*

Le niveau de toxicité de la chimiothérapie orale peut s'apparenter à celui de la chimiothérapie intraveineuse, notamment pour des principes actifs identiques, toutefois la tolérance d'un même produit administré par voie intraveineuse ou par voie orale pourra être différente.

La toxicité des chimiothérapies orales dépendra du type de thérapeutique utilisé et sera différente entre les chimiothérapies conventionnelles, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

La chimiothérapie orale reste dans tous les cas une chimiothérapie anticancéreuse et nécessite les mêmes modalités de surveillance que la chimiothérapie administrée par voie intraveineuse.

### *1) Généralités concernant la manipulation des chimiothérapies orales*

Certaines règles sont à respecter et à rappeler aux patients:

- ◆ Ne pas laisser le traitement à portée de mains des enfants ou de toutes autres personnes
- ◆ Se laver les mains avant et après chaque utilisation
- ◆ Ne pas jeter les traitements inutilisés ou les emballages à la poubelle, mais les rapporter aux pharmaciens (Cyclamed)
- ◆ Ne prendre aucun autre médicament que ceux prescrits par le médecin
- ◆ Demander s'il y a une automédication
- ◆ En cas d'oubli, ne jamais doubler la prise suivante ou augmenter le nombre de prises
- ◆ Ne jamais ouvrir les gélules
- ◆ Avaler les comprimés avec un grand verre d'eau
- ◆ Ne pas croquer ni mâcher le comprimé.

## II) Effets indésirables des chimiothérapies conventionnelles

### Toxicité hématologique:

Cette toxicité est présente avec presque toutes les chimiothérapies.

Elle survient par destruction des cellules souches hématopoiétiques en voie de différenciation, alors que les cellules souches autorenouvelables sont épargnées.

Cette toxicité sera donc le plus souvent réversible, et non cumulative.

*Leuconéutropénie* : Elle apparaît quand les polynucléaires sont inférieurs à 1,5 G/l. C'est la première manifestation de la myélosuppression. Sa gravité dépend de sa sévérité et de sa durée. Elle s'accompagne d'accidents infectieux dès que la neutropénie descend en dessous de 1G/l. On surveille donc l'apparition de certains signes d'appels tels que:

- Sueurs, fièvre, frissons
- Toux sèche ou productive jaunâtre
- Brûlures mictionnelles
- Mycoses extensives digestives
- Myalgies

*Lymphopénie*: Elle peut intervenir parallèlement à la neutropénie, mais elle est quantitativement plus brève et moins sévère. Elle favorise les infections virales et les mycoses. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les alkylants, notamment le cyclophosphamide et les antimétabolites (fludarabine), qui provoquent une lymphopénie persistante nécessitant une surveillance attentive des risques infectieux.

La récupération après arrêt du traitement est lente; 10 à 12 mois pour récupérer une population lymphoïde fonctionnelle.

(11,12)

*Thrombopénie:* survient quand le taux de plaquettes est inférieur à 150 G/l.

Elle se manifeste par des épistaxis, gingivorragie, hématurie, selle noires ou sanglantes, purpura pétéchial voir ecchymotique. Une chimiothérapie doit être stoppée quand le taux est inférieur ou égale à 100 G/L.

*Anémie:* Elle apparaît plus tardivement, ceci est imputé à la durée de vie des globules rouges (90 à 120 jours). Une surveillance régulière de la numération et du taux d'hémoglobine est nécessaire. Les symptômes sont: asthénie, fatigabilité, pâleur cutané-conjonctivale, dyspnée, dysménorrhée, impuissance, ...

En pratique, devant une fièvre, il est réalisé une numération formule sanguine, avec la mesure du taux de plaquettes. La prise de paracétamol est déconseillée avant la prise de la chimiothérapie afin d'éviter de masquer la véritable température corporelle. Une hospitalisation est préconisée devant tout foyer infectieux évident ou de leuconéutropénie. Cependant l'hospitalisation n'est pas systématique devant une leuconéutropénie apyrétique.

### **Toxicité cardiaque:**

Elle est très spécifique de certains anticancéreux, les anthracyclines, l'étoposide, le cyclophosphamide, les dérivés du 5 fluoro-uracil.

La toxicité aiguë, survient dans les 48h, elle se manifeste par des ischémies myocardiques entraînant des douleurs angineuses. Elle se rencontre plus particulièrement avec la capecitabine (XELODA®) et les dérivés du 5FU. La surveillance se porte sur la pratique d'ECG, la mesure des enzymes cardiaques.

La toxicité chronique, apparaît entre quelques jours et plusieurs mois. Elle se manifeste par une insuffisance cardiaque sévère rebelle aux traitements habituels, très fréquente avec les anthracyclines. On observe également une dyspnée d'effort et un orthostatisme.

(11,12)

**Toxicité digestive:**

Nausées, vomissements: Les anticancéreux présentent un potentiel émétisant variable, tant sur le plan de la sévérité, des manifestations que sur leur délai d'apparition et leur durée. On distingue les vomissements anticipés qui surviennent par le stress, les vomissements précoces qui apparaissent 1 à quelques heures après le début du traitement, et les vomissements retardés qui arrivent 4 à 5 jours après le traitement.

Ces symptômes, très fréquents, ont un retentissement important sur la qualité de vie des malades.

Donc on adjoint le plus souvent un traitement anti-émétique:

- classique avec les antagonistes de la dopamine (PRIMPERAN®, VOGALENE®, MOTILIUM®)

- les sétrons: antagonistes des récepteurs 5HT3 (ZOPHREN®, KYTRIL®, NAVOBAN®, ANZEMET®). Ils sont utilisés dans les chimiothérapies hautement ou moyennement émétisantes;

- les antagonistes des récepteurs NK1 de la substance P (EMEND®)

Des conseils pratiques doivent également être donnés aux patients: fractionner les repas, consommer en petite quantité et lentement, préférer les aliments faciles à digérer et éviter les aliments gras, épicés, frits, boire peu pendant les repas et répartir les prises de boisson pendant la journée, boire lentement des boissons a température ambiante.

Diarrhées: Elles sont plus marquées avec l'utilisation de NAVELBINE®, XELODA®, TEGAFUR®, TEMODAL®, HYCAMTIN®, HYDREA®. Leur traitement repose sur des anti-diarrhéiques (IMODIUM®, IMOSSEL®, SMECTA®) et sur des conseils hygiéno-diététiques: éviter lait, café, boissons glacées, fruits, légumes crus, pain complet et alcool. Boire au moins 2L d'eau par jour. Et privilégier les féculents, les carottes et les bananes.

Constipation: Elle peut être rencontrée avec l'utilisation de NAVELBINE®, TEMODAL®, HYCAMTIN®. Elle est traitée par des laxatifs classiques non irritants ou des micro-

lavements si la constipation est terminale. Il est préconisé de pratiquer une activité physique régulière, boire au moins 2L d'eau par jour et de privilégier les aliments riches en fibres.

(11,12)

### **Mucites:**

Ces inflammations des muqueuses buccales peuvent aller d'un érythème déplaisant à un œdème douloureux ou des ulcères. Elles touchent la muqueuse labiale, les surfaces buccales, le plancher de la langue et le palais. Elles sont associées à une dysphagie parfois totale pouvant nécessiter de recourir à la nutrition parentérale en cas de mucite très sévère, afin de ne pas aggraver la dénutrition du malade.

Elles sont fréquentes avec XELODA®, CELLTOP®, HYDREA®, et HYCAMTIN®.

Leur prévention repose sur un bilan spécialisé réalisé avant tout début de traitement avec une remise en état de la dentition (extraction des dents à haut risque, détartrage, soins, ...), et un apprentissage du brossage hygiénique des dents. Une hygiène bucco-dentaire stricte s'impose, en utilisant des brosses à dents souples, un dentifrice doux, des bains de bouche sans alcool. Il faudra privilégier une alimentation liquide, froide, et dépourvue d'acidité (éviction des vinaigres, épices,...). On peut avoir également recours à des antibiotiques, antifongiques locaux ou généraux, des antiviraux.

### **Toxicité cutanée:**

Alopécie: C'est un des effets indésirables le plus mal vécu par les patients, elle nécessite donc une prise en charge (bien informer le malade, préconiser l'achat d'une perruque, couper ses cheveux courts avant le début du traitement,...). Dans certains types de cancer et selon les habitudes de l'équipe soignante, un casque réfrigéré peut être proposé: il réduit l'afflux sanguin dans le cuir chevelu et donc la quantité de produit toxique qui affectera les cellules des cheveux. La chute des cheveux et de tous les poils y compris les cils et les sourcils, peut être totale ou partielle, elle débute environ 10 à 20 jours après le début du traitement et l'effet maximal apparaît au bout de 2 mois. La chute est presque toujours réversible à l'arrêt du traitement, la repousse demande plusieurs semaines. La texture et la couleur peuvent être modifiées.

Syndrome main-pied: Il concerne ZAVEDOS®, XELODA® et TEGAFUR®.

Il se présente comme un érythème douloureux souvent précédé (3 à 5 jours) de paresthésies, et localisé sur la plante des pieds et sur la paume des mains. L'érythème se manifeste par une rougeur, un œdème, une sécheresse de la peau avec une desquamation superficielle. Ces manifestations sont réversibles en 2 à 3 semaines et sans séquelles avec une diminution des doses ou à l'arrêt du traitement.

Il est recommandé d'éviter les bains et douches très chauds, les expositions au soleil, le port de chaussettes, chaussures trop serrées...

En cas d'apparition et dès les premiers picotements il faut tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche et appliquer des crèmes émollientes sur les zones atteintes.

Toxicité sur les phanères: Elle se manifeste par l'arrêt de la croissance des ongles, une modification de leur coloration, l'apparition de stries, ...

Pour les femmes, des vernis à base de silicium avec des couleurs foncés peuvent être utilisés pour masquer ces imperfections esthétiques.

### **Toxicité pulmonaire:**

Elle est rencontrée avec HYDREA®, TEMODAL®, BELUSTINE®, ENDOXAN®, ALKERAN®, CHLORAMINOPHENE®, et MYLERAN®.

Les symptômes se manifestent par une toux sèche, une dyspnée, une pneumopathie interstitielle qui est le plus souvent réversible spontanément ou sous corticothérapie, mais qui peut aller parfois jusqu'au décès par insuffisance respiratoire terminale.

En cas de suspicion, le traitement est stoppé, une radiographie du thorax et un scanner coupe millimétrique sont réalisés.

(11,12)

**Neurotoxicité:**

Toxicité centrale: marquée avec le XELODA®, elle se manifeste par des léthargies, somnolence, dépression, crise convulsives, ou épilepsie.

Toxicité périphérique: rencontrée avec la NAVELBINE®. Elle correspond à des atteintes sensorielles et motrices avec des paresthésies (fourmillements, engourdissements, brûlures, piqûres), hyperesthésies, pertes de sensibilité, douleurs, pertes de forces,.....

Ces toxicités sont souvent rémanentes et impose l'arrêt prolongé voir définitif du traitement.

**Effets sur la fécondité:**

Les molécules de chimiothérapie orale peuvent entraîner une hypofertilité voir une stérilité, par destruction directe des cellules germinales. Il y a également un risque de malformations ou de foetopathies toxiques lorsque d'une grossesse. C'est pourquoi il faut une contraception efficace pendant un traitement anticancéreux (stérilet, préservatifs, ...).

(11,12)

**III) Les effets indésirables des thérapies ciblées**

**Toxicité cardiaque:**

Elle concerne surtout le Lapatinib (TYVERB®), le Sorafenib (NEXAVAR®), et le Sunitinib (SUTENT®).



Le Lapatinib entraîne le plus souvent des baisses asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 3 à 18 %, taux qui peut être majoré s'il y a une chimiothérapie associée. Ou des insuffisances cardiaques de 0,6 à 3,8 %, qui sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement.

Le Sunitinib et le Sorafenib ont une toxicité cardiaque encore mal connue, avec des répercussions symptomatiques dans seulement 18% des cas. Le Sunitinib entraîne un allongement de l'espace QT. Une surveillance thérapeutique est donc nécessaire, avec la mesure de la FEVG tous les 3 mois pendant le traitement, et pour le sunitinib un ECG avec la mesure de l'espace QT.

S'il y a apparition d'une insuffisance cardiaque, symptomatique ou non, le traitement est généralement arrêté et il y a une prise en charge spécialisée de l'insuffisance cardiaque par un cardiologue.

Une hypertension artérielle est rencontrée avec les molécules ayant une action sur l'angiogénèse: Sunitinib et Sorafenib.

On surveille l'hypertension artérielle avec un bilan préthérapeutique en évaluant les antécédents cardiovasculaires cliniques et thérapeutiques, en mesurant la tension artérielle en consultation, et en effectuant un bilan biologique (NFS, Plt, ionogramme sanguin, créatinine,...). La tension artérielle est également surveillée pendant le traitement soit par le patient par auto-surveillance ou par le médecin.

L'hypertension pourra être prise en charge avec des antihypertenseurs usuels : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine 2, bêtabloquants.

### **Toxicité rénale:**

La complication rénale la plus fréquente est la protéinurie, elle est rencontrée avec les médicaments anti-angiogéniques (Sunitinib SUTENT®, Sorafenib NEXAVAR®).

La surveillance thérapeutique se fait avec l'utilisation de bandelettes urinaires mensuellement pour ces deux molécules.

Une protéinurie sera prise en charge soit par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou par les antagonistes de l'angiotensine 2, à faible dose, sous surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie.

Un arrêt de la thérapie ciblée et la demande d'un avis néphrologique est urgent si il y a aggravation rapide de la fonction rénale (néphropathies intersticielles, glomérulopathies, insuffisances rénales aiguës), un syndrome néphrotique sévère, ou une micro-angiopathie thrombotique (anémie hémolytique, diminution de l'haptoglobine, augmentation de la LDH, aggravation de l'insuffisance rénale, hypertension déséquilibrée).

### **Toxicité cutanée:**

**Folliculite:** Elle concerne AFINITOR®, GLIVEC®, IRESSA®, SPRYCEL®, TARCEVA® et TYVERB®. Elle se présente sous forme d'une éruption papulo-pustuleuse, d'un prurit et d'un inconfort cutané. Elle touche les zones séborrhéiques du visage, le haut du tronc et le cuir chevelu. Cinquante à quatre-vingt pourcent des patients développent une acné entre 1 et 4 semaines, qui est dose dépendante. L'évolution est globalement favorable mais très imprévisible. L'apparition d'acné serait prédictive de l'efficacité du traitement.

On peut recourir à des traitements locaux avec des crèmes émoullientes, des pommades antibiotiques, du peroxyde de benzoyle, ou bien des traitements généraux avec des antibiotiques (cyclines, erythromycine,...).

**Syndrome main-pied:** Il apparaît comme décrit précédemment. Les molécules concernées sont le Sorafenib (NEXAVAR®) dans 30 à 60 % des cas, le Sunitinib (SUTENT®) dans 15 à 20 % des cas, et le Lapatinib (TYVERB®).

**Fissures:** Elles peuvent survenir avec l'Erlotinib (TARCEVA®) et le Lapatinib (TYVERB®). Elles sont surtout situées au niveau des doigts, et la douleur est non proportionnelle à la taille de la fissure. Pour prévenir ce phénomène il est recommandé d'utiliser des pains ou gel douche sans savon surgras, du coldcream, ou une crème hydratante.

### **Dyslipidémies:**

Elle concerne surtout l'AFINITOR®. Une hypercholestérolémie apparaît dans environ 26 % des cas, le plus souvent sensible aux statines et réversible à l'arrêt du traitement.

Un bilan pré-thérapeutique est donc réalisé, avec la mesure du cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides et un bilan hépatique avec ALAT, ASAT, GGT, PAL et CPK.

Une surveillance thérapeutique est instaurée avec pour objectif de maintenir un taux de LDL cholestérol inférieur à 1g. Il y a réalisation de bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL), bilan lipidique (HDL, LDL, TG), mensuellement pendant les 3 premiers mois puis trimestriellement si le bilan est équilibré.

Lors de l'apparition d'une hypercholestérolémie en cours de traitement, il y a mise en place de statines (Pravastatine, Simvastatine), si c'est une hypercholestérolémie connue qui se déséquilibre, la posologie de la statine utilisée est majorée ou il y a instauration d'une bithérapie par l'adjonction d'un traitement par Ezétimibe (EZETROL®).

### **Toxicité thyroïdienne:**

Elle se manifeste par une hypothyroïdie, réversible à l'arrêt du traitement, qui se découvre par l'apparition d'une asthénie. La fréquence d'apparition pour le sunitinib est de 53 à 85 % et de 21 % pour le sorafenib.

On dose la TSH et la T4 libre lors du bilan pré-thérapeutique, et la surveillance thérapeutique en cours de traitement se fait par mesure de la TSH seule.

Si une hypothyroïdie survient, elle sera traitée par L-thyroxine.

### **Toxicité pulmonaire:**

Les molécules concernées sont : Erlotinib (TARCEVA®), Everolimus (AFINITOR®), Sorafenib (NEXAVAR®), Sunitinib (SUTENT®), et Dasatinib (SPRYCEL®).

Elle se manifeste par des:

- Pneumopathies intersticielles, l'arrêt du traitement est alors systématique sauf pour l'everolimus et le dasatinib où la dose est diminuée.
- Pleurésies
- Bronchospasmes
- Thrombo-embolies sous anti-angiogéniques
- Hémoptysies sous anti-angiogéniques.

La surveillance se fait lors des visites usuelles de suivi, où il est recherché des signes pulmonaires de type toux, dyspnée, douleurs thoraciques, fièvre,....

(11,12)

#### *IV) Les effets indésirables de l'hormonothérapie*

Anti-aromatases: Anastrozole ARIMIDEX®, Exemestane AROMASINE®, Létrozole FEMARA® sont responsables de nausées en début de traitement, de bouffées de chaleurs, de douleurs articulaires, de myalgies, de sécheresse vaginale, d'ostéoporose (surveillée par densitométrie osseuse), d'hypercholestérolémie, d'accidents cardio-vasculaires, et d'alopécies de grade 1 ou 2.

Anti-œstrogènes: Tamoxifène NOLVADEX®, peut entraîner des nausées en début de traitement, des bouffées de chaleurs, un prurit cutané (parfois vulvaire intense), des allergies cutanées, un risque thrombo-embolique, une aménorrhée, une oligoménorrhée ou parfois une hyperménorrhée, un épaissement de l'endomètre et des cancers endométriaux, des troubles visuels, et enfin des rétinopathies exceptionnelles mais possibles.

Progestatifs: Médroxyprogestérone FARLUTAL®, Mégestrol MEGACE®, entraînent le plus souvent des prises de poids et des accidents thrombo-emboliques.

Anti-androgènes: Nilutamide ANANDRON®, Bicalutamide CASODEX®, et Flutamide EULEXINE® peuvent être responsables (dans l'ordre de fréquence) d'asthénies, de bouffées de chaleurs, de gynécomasties, d'une baisse de la libido, de troubles visuels et de myalgies.

Tous ces effets indésirables montrent bien que la chimiothérapie par voie orale reste une chimiothérapie et qu'elle est à l'origine de nombreux effets indésirables. Elle nécessite donc des précautions d'emploi particulières et un encadrement du patient pour éviter tout risque de banalisation et de mauvaise observance. C'est pourquoi le projet régional d'accompagnement du patient (détaillé en partie 2) a été créé par le Réseau Onco-Normand et l'OMÉDIT de Haute Normandie. (11,12)

### *Partie 3 : Le projet régional d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale.*

#### *A. Contexte.*

La chimiothérapie orale est en plein essor et représente l'avenir de la pharmacologie anticancéreuse. Comme nous l'avons vu dans la première partie, un quart des thérapeutiques anticancéreuses en développement sont des traitements per os et 47 molécules possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sous cette forme fin 2011.

Cette voie d'administration présente beaucoup d'avantages pour les patients, et est préférée par ces derniers à la voie intraveineuse. L'étude Liu-J (Clin Oncol 1997) (13), montrait ainsi que sur 103 patients en chimiothérapie palliative, 92 avaient une préférence pour la voie orale, contre 10 pour la voie intraveineuse (1 patient n'avait pas de préférence). Les raisons évoquées de cette préférence étaient plus de commodité, une meilleure qualité de vie, un environnement plus agréable, et une appréhension de la voie IV (réponses non liées au sexe, à l'âge, ni à la localisation du cancer primitif). Cependant, cette préférence persistait seulement si la voie orale ne remettait pas en cause l'efficacité du traitement.

Dans l'étude Catania (Breast Cancer Res Treat 2005) (14), un questionnaire de douze items permettait d'évaluer la perception de l'efficacité du traitement par chimiothérapie orale chez 59 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé sous chimiothérapie orale. Cinquante-huit pourcent d'entre-elles ont perçues un avantage, soixante-dix-sept pourcent se sont senties moins malade et soixante-sept pourcent ont trouvé que ce type de traitement diminuait l'effort dans le combat de la maladie. Soixante-quinze pourcent des patientes ne pensent pas qu'on leur a donné la chimiothérapie orale en derniers recours ni à cause de l'absence de traitement.

Et 43% ont dit qu'elles n'ont pas senti leur vie quotidienne limitée par des visites hospitalières fréquentes.

La chimiothérapie orale permettrait donc d'offrir aux malades un confort supérieur et de nombreux avantages, avec une efficacité équivalente à la chimiothérapie intraveineuse. Sur le plan médical, la voie orale permet d'éviter les inconvénients de la voie intraveineuse: pas de chambre implantable, moins de complications notamment infectieuses et moins de stress lié à l'injection.

Ce type de traitement change considérablement le quotidien des malades, par la diminution du nombre de trajet domicile-hôpital, la suppression de l'attente en hospitalisation de jour et la diminution du stress engendré par l'univers hospitalier. Le patient peut ainsi conserver ses habitudes de vie, son activité professionnelle, et ses loisirs. Sur le plan familial, le traitement d'un cancer par voie orale est perçu comme moins anxiogène.

Cependant, si ces chimiothérapies orales sont aussi efficaces que celles utilisées par voie intraveineuse, elles n'en restent pas moins pourvoyeuses d'effets indésirables parfois sévères et souvent mal connus des patients et/ou des professionnels. Ainsi dans l'étude Catania, à la question « pensez-vous que la chimiothérapie orale présente moins d'effets indésirables ? », soixante pourcent ont répondu oui (14). Ces thérapeutiques ne doivent donc pas être banalisées par le patient, ni par son entourage.

Comme tout traitement prescrit, il existe un risque de mauvaise observance, ou plutôt de mauvaise adhérence (signant un engagement du patient plutôt qu'une soumission).

Dans l'étude Catania (14), plus de 70% des patients interrogés pensaient qu'ils prendraient de façon correcte leur traitement et n'étaient pas inquiets vis à vis d'une mauvaise adhérence au traitement. Cependant, l'étude Fallowfield (Ann Oncol 2006)(15) montre que sur 208 patientes atteintes de cancer du sein sous hormonothérapie, 48.7% oublièrent leur traitement de temps en temps et 13.1% l'oublièrent de façon délibérée.

Localement, nous avons retrouvé cette même tendance puisque dans une enquête précédemment réalisée par le Réseau Onco-Normand, la mauvaise adhérence avait été estimée à plus d'un cas sur deux.

Dans l'étude Davies (Ann Intern Med 2006)(16), seuls 80% des patients d'un niveau d'instruction standard sont capables de comprendre qu'il faudra prendre 4 comprimés conformément à la prescription de 2 comprimés 2 fois par jour. Ce pourcentage tombe à 35% pour un niveau d'instruction faible du patient.

Par ailleurs, on sait que plus le schéma sera complexe et le nombre de prises important, moins l'adhérence sera bonne (*Claxton, Clin Ther 2001*)(17).

Or, lors d'une chimiothérapie orale, le schéma de prescription peut se révéler complexe avec par exemple une prise continue de J1 à J14, puis un arrêt de 7 jours et une reprise à J28, ou encore une prise continue de J1 à J28, puis un arrêt entre J28 et J42, et reprise du traitement à J42.

Plusieurs notions interviennent dans la rédaction de l'ordonnance de chimiothérapie, qui ne sont pas toujours bien interprétées de la part du patient ou des professionnels :

- l'intervalle entre le 1<sup>er</sup> et le dernier jour de la cure, exemple J1-J28 : J1 sera le premier jour de la cure et J28 le dernier : il y aura donc 28 jours par cure de traitement,
- le jour de prise du traitement au sein de l'intervalle : ex prise du traitement à J1, J8 et J15 : le traitement devra être pris une fois par semaine à jour fixe : le 1<sup>er</sup> jour, le 8<sup>e</sup> jour et le 15<sup>ème</sup> jour,
- le rythme des cures : J1=J28 voudra dire que l'on recommencera une nouvelle cure à J28 selon les mêmes modalités que la cure précédente.

Une mauvaise adhérence au traitement risque d'engendrer une perte de chance pour le patient, un changement de thérapeutique, et un recours accru au système de soins. Il faut donc informer le patient des effets et des précautions particulières qu'une chimiothérapie orale comporte, et de l'importance d'une prise régulière et conforme à la prescription. Ceci passe par le biais des professionnels de santé hospitaliers et libéraux de proximité, avec un rôle important pour le pharmacien au moment de la dispensation du traitement à l'officine. Les antinéoplasiques et immunomodulateurs sont en 2008 au 5<sup>e</sup> rang des spécialités les plus vendues, en valeur, dans les officines (9.5% du marché, en valeur, des médicaments d'officine). Un antinéoplasique, le GLIVEC (imatinib) est passé en 2008 au 8<sup>e</sup> rang des spécialités les plus vendues en valeur en officine. (3)

Enfin sur un plan pratique, la manipulation des traitements et des déchets nécessitent des précautions particulières, évoquées dans la première partie de ce travail.

La loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST) promulguée en juillet 2009 replace le patient au centre des préoccupations des professionnels de santé. Par son article 84, elle incite à développer l'éducation thérapeutique. Cependant de nos jours, l'offre reste hospitalo-centrée alors que les maladies chroniques sont essentiellement prises en charge en ambulatoire, donc une coordination ville hôpital est nécessaire, pour améliorer la dispensation et la prise en charge du patient. De plus le médecin traitant a également un rôle à jouer dans cette prise en charge, et doit y être intégré afin que tous les interlocuteurs qu'un patient est amené à voir au cours de sa maladie, puissent l'aider, le prendre en charge, l'accompagner et le conseiller au mieux. (18)

Dans le cadre de la chimiothérapie orale, un projet régional d'accompagnement du patient a été élaboré par l'OMÉDIT (Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux, et des Innovations thérapeutiques) et le Réseau Onco-Normand (Réseau des oncologues de la région Haute Normandie), dans le but d'améliorer la prise en charge des patients et des professionnels de santé (conseils, recommandations, prévention,...).

## *B. Les acteurs du projet*

### *I) L'OMÉDIT*

C'est l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux, et des Innovations Thérapeutiques. Il a été installé et mis en œuvre en septembre 2006 suite au décret du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, et de la circulaire du 19 janvier 2006. Il en existe un dans chaque région, y compris dans les DOM-TOM, ce qui porte à 25 le nombre d'OMÉDIT en France.

Les différentes missions de l'OMÉDIT sont :



- ◆ Des missions d'observation : l'OMÉDIT réunit les données exhaustives relatives à la prescription, dans les établissements de santé de sa région, des médicaments et dispositifs médicaux (DM) de la liste hors GHS;
- ◆ Un suivi et une analyse des pratiques de prescription des spécialités pharmaceutiques et Dispositifs médicaux: analyse des résultats, au niveau régional, par établissement, produit par produit, confrontation des données recueillies aux référentiels de bon usage INCa, AFSSAPS, HAS, éclairage scientifique sur les pratiques de prescription observées au niveau régional et sur la justification éventuelle des évolutions observées;
- ◆ Une amélioration de la qualité, promotion du bon usage des produits de santé par la mise en commun des compétences et une amélioration des pratiques après observation;
- ◆ Un retour d'informations vers les professionnels, l'ARS et les instances nationales (DGOS, HAS, AFSSAPS, INCa);
- ◆ Une diffusion des informations relatives aux références et recommandations;
- ◆ Une structuration du rapport annuel d'étape du contrat de bon usage des médicaments, produits et prestations;
- ◆ Une expertise scientifique objective et indépendante, un appui à l'ARS.

Les missions des OMÉDITS ont par ailleurs étaient élargies au secteur médico-social et à la ville en mars 2010.

L'OMÉDIT de Haute Normandie est composé d'une Assemblée générale (AG) qui se réunit une fois par an, d'un Comité de Pilotage (COFIL) qui se réunit 1 fois par mois composé de 19 membres dont 3 membres ARS, et d'une Cellule de Coordination (1 ETP pharmacien et ½ ETP secrétariat, un externe de pharmacie à mi-temps et un interne en Pharmacie) et de Groupes de Travail (GT).

Dix groupes de travail sont en place, avec plus de 150 professionnels de santé de la région dont 74 pharmaciens, 35 médecins, des Directeurs, des Cadres de soins, des IDE, des informaticiens, et des qualitatifs. 61 établissements sont présents dans les groupes de travail (MCO, HL, SSR, PSY, HAD, EHPAD). Les Thèmes des groupes de travail sont : Anti-infectieux, Cancérologie (dont sous-groupe chimiothérapies orales), Dérivés sanguins,

Innovations thérapeutiques et biothérapies, Dispositifs médicaux implantables, Logistique et achats, Informatisation, Circuit du médicament, EHPAD et HAD.

Un partenariat est par ailleurs établi avec les autres structures régionales qui participent aux groupes de travail : le Réseau Onco-Normand, l'Antenne Régionale de Lutte Contre les Infections Nosocomiales (ARLIN), le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), l'Etablissement Français du Sang (EFS), l'Ordre Régional des pharmaciens d'officine, les URPS Médecins, Infirmiers.

Un site internet accessible grand public permet de diffuser les informations : [www.omedit-hautenormandie.fr](http://www.omedit-hautenormandie.fr).

(19)

## *II) Le réseau onco-normand*

Le Réseau Onco-Normand a été fondé par ses adhérents en 2001, sous la forme d'une association régie par la loi du 1<sup>er</sup> janvier 1901 et le décret du 16 août 1901. Il se conforme au plan cancer, aux circulaires du 22 février 2005 et du 25 septembre 2007. Il coordonne les acteurs de santé à l'échelle régionale et vise à l'amélioration continue des pratiques en cancérologie.

Le réseau est composé d'un conseil d'administration, d'un bureau et de cellules de coordinations. Ses membres sont volontaires et s'engagent sur la « charte qualité réseau ».

Il a pour missions :

- ↳ La promotion des améliorations de la qualité en cancérologie ainsi que l'aide à la formation continue des professionnels, l'élaboration et la diffusion des référentiels,
- ↳ La coordination opérationnelle des activités de cancérologie en région Haute Normandie,
- ↳ La promotion d'outils de communication communs au sein de la région (Site internet, outils de visioconférence, dossier communicant en cancérologie)
- ↳ Le recueil et l'analyse régionale des données relatives à l'activité de soins ainsi que l'évaluation des pratiques en cancérologie,
- ↳ L'information du public et des professionnels notamment sur l'offre de soins en région.

Tout ceci est réalisé avec des acteurs de santé impliqués dans la prise en charge des cancers : établissements de santé publics et privés, professionnels de santé, associations de médecins, société savante, réseaux de santé, représentants des usagers. Ils travaillent ensemble, entre autre, sur des schémas de prise en charge diagnostique et thérapeutique par pathologie, ils organisent des réunions de concertations pluridisciplinaires, ils vérifient l'application des schémas et recommandations.

Le but étant d'améliorer la prise en charge du patient tout au long des différentes phases de la maladie cancéreuse, de favoriser l'accès de tous à des soins de qualité, dans les meilleures conditions de sécurité, d'équité et de qualité de vie et d'améliorer la morbidité et la mortalité liée aux affections cancéreuses.

(20)

## *C. Le projet*

### *I) Présentation*

Le projet a débuté en mai 2009, à l'initiative de l'OMÉDIT et du Réseau Onco-Normand, suite à une réunion du groupe de travail cancérologie de l'OMÉDIT, où le sujet des chimiothérapies orales avait été identifié comme prioritaire.

Afin de répondre à la demande, un groupe pluridisciplinaire "chimiothérapies orales" a été créé. Les acteurs concernés par ce thème ont été invités à participer à ce groupe et ont répondu favorablement à l'invitation.

La première réunion s'est tenue le 7 mai 2009, en présence :

- De l'OMÉDIT (Coordonnateur : Elise Remy et Président : Jean Doucet)
- Du Réseau Onco-Normand (Coordonnateur : Bernard Cheru)
- Du médecin de l'ARH (et maintenant de l'ARS) : Jean Louis Grenier

- De deux oncologues (Nicolas Albin, Corinne Veyret)
- De deux pharmaciens hospitaliers (Mikael Daouphars, Frederic Abraham)
- Du Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens d'officine, et d'un pharmacien titulaire d'officine (Jean Christophe Larant, Sylvie Berteuil)
- Du représentant de l'Union Régionale des Médecins Libéraux (URML) : Martin Revillon
- D'un médecin généraliste impliqué dans le Pôle Libéral de Santé Publique (PLSP) : Jean Godard
- D'une infirmière représentant le Conseil de l'Ordre Infirmier (Isabelle Quenouille)
- Du représentant de la FNEHAD (Fédération Nationale des Etablissements d'Hospitalisation à domicile) : Richard Ouin

L'objectif principal de ce groupe « chimiothérapies orales » était de communiquer sur les médicaments utilisés en chimiothérapie orale, d'apporter à tous les patients et les professionnels de santé concernés des informations claires et pratiques sur leur bon usage, leur iatrogénie, les précautions particulières, et la prévention de leurs effets secondaires. Comme il l'a été précisé précédemment, il existe en effet un risque important de banalisation de ces thérapeutiques et une sous-estimation de la toxicité des molécules de la part du patient et de son entourage. De plus, l'adhérence et la gestion des déchets, des boîtes entamées ou périmées, posent problèmes avec ce type de traitement.

En pratique, trois pistes de travail avaient été identifiées dès le début, par le groupe :

- ✓ La première était d'élaborer un référentiel régional de bonnes pratiques à partir d'un groupe pluridisciplinaire composé de l'Omédit de Haute Normandie et du réseau onco-normand. Avec la mise en place de trois outils :
  - ◆ Un répertoire régional regroupant l'ensemble des molécules utilisées en chimiothérapie orale indiquant la classe thérapeutique, le mode d'action, les indications, les effets indésirables.
  - ◆ Des fiches pratiques destinées aux patients et des fiches pratiques destinées aux professionnels pour chacune des molécules. Inspirées de celles distribuées par les industriels et celles réalisées par la région Centre.

- ◆ Un carnet de suivi pour le patient, permettant aux différents professionnels de santé en lien avec le patient et sa pathologie de noter toutes informations importantes (prise, effets indésirables, dispensation...)

La présentation et l'évolution au cours du temps de chacun de ces outils sont détaillés dans les paragraphes ci-dessous

✓ La deuxième visait à organiser, à partir de ces référentiels, des séances de formation dans les différents territoires de santé de la région (regroupant médecins traitants, pharmaciens d'officine, infirmières) adaptées aux attentes concrètes de ces acteurs à proximité du patient durant son traitement.

✓ La troisième était de construire une demande de financement auprès de la Mission Régionale de Santé via l'Agence Régionale de l'Hospitalisation, afin d'obtenir une prise en charge des séances de formation et l'impression des carnets patient.

Concernant ce financement, un accord officiel a été obtenu en décembre 2009 pour le projet des chimiothérapies orales au titre du Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins (FIQCS), et attribué au Réseau Onco-Normand.

Afin d'estimer le nombre de patients qui pourraient être concernés par ce projet chimiothérapies orales (et le nombre de carnets de suivi à imprimer), une estimation du nombre de patients sous chimiothérapie intraveineuse a tout d'abord été réalisée afin d'avoir, par la suite, une approximation du nombre de patients sous chimiothérapie orale (la chimiothérapie orale représentant environ 20% de la chimiothérapie IV en 2009).

D'après les données fournies par l'ARH et la Caisse Régionale d'Assurance Maladie, environ 8000 patients étaient sous chimiothérapie IV en Haute Normandie fin 2008. Après application des 20%, on estimait à 1600 le nombre de patients sous chimiothérapie orale en région.

Dans la phase de test des outils et notamment du carnet de suivi, il a été décidé d'inclure dans un premier temps 250 patients sur la région, chiffre semblant raisonnable et représentatif pour

la suite. Les patients sous hormonothérapie étant très nombreux et ces molécules ne présentant pas d'effets indésirables majeurs, il a été acté que ces patients ne seraient pas inclus dans ce dispositif pour le moment.

(21)

## *II) Les outils mis en place*

La réalisation des différents outils a été confiée à la cellule de coordination de l'OMÉDIT, au sein de laquelle plusieurs externes de pharmacie et internes de Pharmacie Hospitalière se sont investis pour leur élaboration. Ils ont ensuite été validés par le groupe chimiothérapies orales et notamment par les oncologues pour les fiches d'information.

Ils sont tous disponibles sur le site Internet de l'OMÉDIT, à la page chimiothérapies orales ([http://www.omedit-hautenormandie.fr/chimiotherapies\\_orales\\_412.htm](http://www.omedit-hautenormandie.fr/chimiotherapies_orales_412.htm) ) et sur le site du Réseau Onco-Normand (<http://www.onco-normand.org/professionnels/chimiotherapie-orale.html> ).

### *A) Le répertoire régional*

Cet outil a pour but de regrouper toutes les informations concernant les molécules disponibles par voie orale en cancérologie.

Pour des raisons de clarté et de praticité c'est la forme tableau qui a été utilisé, reprenant pour chaque spécialité de cancérologie disponible en ville :

- ↳ Le code ATC
- ↳ La Dénomination Commune Internationale
- ↳ La classe
- ↳ Le mécanisme d'action
- ↳ La forme galénique
- ↳ Les indications
- ↳ Les modalités de délivrance

Un premier document a été présenté en juin 2009 lors d'une réunion de groupe, par la suite il a été décidé en septembre 2009 de mettre en évidence dans le répertoire les molécules les plus « dangereuses » pour lesquelles le suivi devait être renforcé.

Il a finalement été décidé de scinder les molécules présentes dans le répertoire en trois catégories :

- Chimiothérapie conventionnelles (les plus toxiques)
- Thérapies ciblées
- Hormonothérapie

Le répertoire dans sa forme définitive est présenté en annexe P.66

### ***Ⓑ) Les fiches d'information patients et professionnels***

Les fiches d'information reprennent sous une forme condensée et "prédigérée" les informations nécessaires et disponibles dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) ou dans les brochures patients élaborées par les industries pharmaceutiques.

Les fiches destinées aux patients ont pour but de l'aider sur un plan pratique, en ayant un support d'accompagnement adapté à son traitement. Et améliorer son adhérence, la connaissance des effets indésirables, leur prévention et leur prise en charge.

Les fiches destinées aux professionnels de santé ont pour but de les aider à prendre en charge leur patient de façon optimale, de répondre à leurs interrogations et de donner des conseils thérapeutiques en cas de survenue d'effets indésirables.

Ces fiches se présentent sous un format A4 recto verso et contiennent les informations suivantes :

- *Nom de la spécialité et DCI*

- *Conditions de prescription*, en précisant par quel type de médecins la molécule peut être prescrite, et à quel endroit elle est disponible (officine ou pharmacie hospitalière)
- *Présentation et caractéristiques*: cette rubrique indique les différents dosages, le nombre de comprimé dans la boîte, les conditions de conservation, la couleur des comprimés, leur forme et dernièrement leur prix a été ajouté sur les conseils de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.
- *Posologie*: le cycle de traitement est détaillé, avec la dose, la durée, les jours sans traitement, parfois même un schéma a été introduit (à l'exception des molécules où la posologie est personnelle en fonction de la pathologie et de son stade d'évolution). Le moment de la prise est également indiqué (ex : pendant ou après repas, à heure fixe, combien de fois par jour, ...).
- *Interactions médicamenteuses*: cette rubrique rappelle que ces molécules peuvent interagir avec d'autres et qu'il faut par conséquent informer les différents professionnels de santé de celui-ci. Et que tous les médicaments, même ceux sans ordonnance, ne doivent pas être pris sans l'accord de son médecin.
- *Principaux effets secondaires*: ils sont présentés sous forme d'un tableau, et reprennent uniquement les principaux effets secondaires pouvant survenir, leur prévention et la conduite à tenir en cas d'apparition, avec des termes simples et compréhensibles de tous pour les fiches patients et des termes médicaux pour les professionnels de santé. Des propositions de traitement peuvent être proposées dans les fiches professionnelles pour la prise en charge des diarrhées, des vomissements ou de l'hypertension dues à certaines molécules de chimiothérapie orale.
- *Conseils aux patients*: informations pratiques sur le moment de la prise, la gestion des emballages ou des comprimés non utilisés, la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise, en cas de vomissements et une partie "contacter rapidement le médecin en cas de" afin de hiérarchiser les effets indésirables et repérer ceux qui nécessitent un contact immédiat avec un médecin. Pour les fiches patients, des pictogrammes ont été utilisés pour rendre les informations claires et pratiques.



Il a été décidé par la suite de rajouter une mention concernant la non exhaustivité des effets indésirables, par rapport au résumé des caractéristiques du produit.

Les photos des comprimés ou des gélules n'ont pas pu être ajoutées à ces fiches ( refus du département des Affaires Réglementaires des laboratoires concernés).

Avant leur évaluation finale par le groupe, les fiches ont été testées par les patients via la Ligue contre le cancer, par les pharmaciens par l'intermédiaire du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens d'officine, par les infirmières via l'Ordre infirmiers, par les médecins généralistes via les médecins libéraux du groupe (URML et PLSP). Des remarques ont été transmises à l'OMÉDIT de la part des infirmières et des officinaux, elles ont toutes été analysées et pour certaines intégrées aux fiches.

Le contenu des fiches a été validé par les oncologues du groupe.

Les fiches patients et professionnels sont disponibles sur le site de l'OMÉDIT et du Réseau Onco-Normand, quelques exemples sont disponibles en annexe P.67 à 85.

(21)

### *C) Le carnet de suivi*

Ce carnet de suivi est unique, quelque soit la molécule prescrite, il a été élaboré en s'inspirant des carnets diffusés par les industries pharmaceutiques, et en fonction des attentes de chacun des professionnels de proximité et des oncologues.

Ce carnet a pour objectif d'être un lien entre les différents acteurs de santé que le patient sera amené à rencontrer, en ville et à l'hôpital, durant son traitement par chimiothérapie orale (pharmacien d'officine, médecin traitant, infirmières libérales et équipe hospitalière : oncologues, psychologue, infirmières...).

Il permet également de regrouper des informations générales pour le patient sur la chimiothérapie orale et ses effets indésirables, mais il sera surtout utile pour estimer l'adhérence du patient et détecter des effets indésirables survenus en cours de traitement

Le carnet permet de suivre le traitement d'un patient pendant 3 mois.

Les éléments présents dans le carnet de suivi sont :

□ Page « *Vos contacts* » : noms et téléphones du Médecin oncologue, du médecin traitant, du pharmacien, de l'infirmier, des prestataires de services éventuels.

Viennent ensuite les coordonnées des personnes à contacter en cas d'urgence pour que chacun des acteurs de santé puissent entrer en relation avec eux si nécessaire.

□ Page « *Informations générales* » : elle regroupe les informations générales de précaution d'emploi avec des pictogrammes (ne pas laisser le traitement à portée des enfants, se laver les mains avant et après chaque manipulation, ne pas jeter les emballages et les comprimés dans la poubelle ménagère, les rapporter au pharmacien).

□ Page « *principaux effets indésirables* »: elle détaille une liste des effets indésirables survenant le plus fréquemment et la conduite à tenir s'ils apparaissent : diarrhée, nausée et vomissement, constipation, irritation et ulcération de la bouche, éruption cutanée, le syndrome main pied, la fièvre, la chute des cheveux.

A la fin de ces pages il est rappelé que la nature et la sévérité de ces effets indésirables peuvent varier d'une personne à l'autre et qu'il faut contacter le médecin si ces effets sont sévères ou si d'autres effets surviennent. La mention concernant les possibles interactions avec d'autres traitements ou des aliments, y compris le jus de pamplemousse est également indiquée.

□ Page « *suivi de votre traitement* » : des explications sont apportées pour une bonne utilisation du tableau de suivi et de la page de commentaires

□ Page « *tableau de suivi par semaine* » : des abréviations sont proposées afin de noter les effets indésirables rencontrés dans le tableau de suivi.

□ Un tableau de suivi et une page de commentaires sont ensuite proposés pour chaque semaine de traitement, représentant une durée totale de 3 mois, soit 12 semaines.

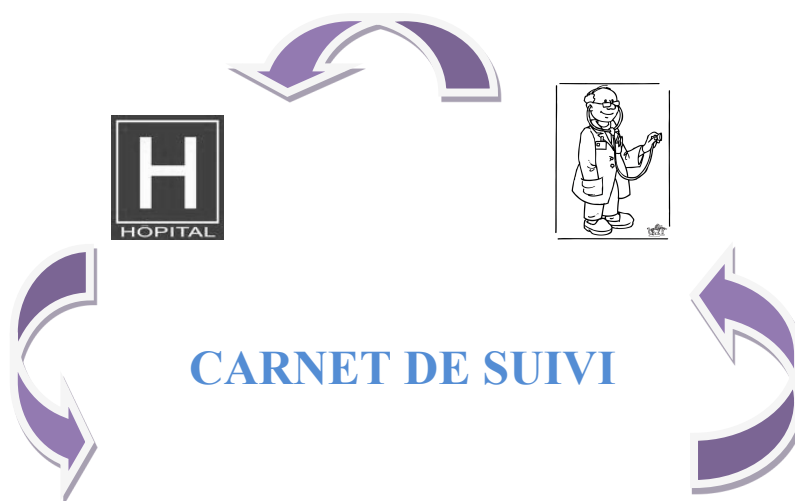
Un nouveau tableau est donc à remplir chaque semaine. Pour chaque jour de la semaine, il existe une colonne « prise » où il faut noter le nombre de comprimés de chimiothérapie qui ont été pris (en séparant matin, midi et soir) et dans la colonne « effets », il faut noter les éventuels effets indésirables survenus à l'aide des abréviations indiquées en début de carnet. En face de chaque tableau, une page de commentaires est proposée, où le patient, le médecin, le pharmacien et l'infirmier peuvent annoter des remarques afin que les différents acteurs soient informés.

Dans cette page de commentaires, il a été demandé par la suite aux pharmaciens de noter au minimum la date de délivrance du traitement et à l'infirmière de noter le nombre de comprimés restants, les éventuels effets détectés lors de son passage au domicile.

□ Enfin, un plan d'administration détachable est inséré en dernière page : il permet au patient de visualiser à quels moments de la journée doivent être pris ses différents traitements : habituels et de chimiothérapie. Ce plan est à remplir par le médecin ou le pharmacien.

Les coordonnées de l'OMéDIT et du Réseau Onco-Normand figurent au verso du carnet.

Un exemplaire du carnet se trouve en annexe P87 à 98.





### *III) Les formations des professionnels de proximité*

Le groupe de travail a souhaité proposer des séances de formation pluridisciplinaires aux professionnels de proximité : pharmaciens, médecins et infirmières.

Il s'agissait de les informer sur les chimiothérapies orales : les différentes classes de molécules disponibles, leur mode d'action et leurs effets indésirables, de les sensibiliser au problème d'observance et de leur présenter sur les différents outils mis à leur disposition.

Trois réunions de formation ont été effectuées (deux en 2010 et une en 2011), sur des territoires de santé différents : Rouen, Evreux et Le Havre.

(21)

### *IV) Le projet en pratique*

#### *A) Le lancement du projet*

Le lancement officiel du projet chimiothérapie orale auprès de tous les établissements de santé de la région a eu lieu le 21 septembre 2010. Un mail annonçant le démarrage du projet a été envoyé par l'OMEDIT à tous les Directeurs, Présidents de CME et de COMEDIMS, Pharmaciens des établissements de santé de la région, à l'ARS, ainsi qu'aux Ordres des Médecins, Pharmaciens et Infirmiers et à l'URML. Le réseau Onco-Normand avait pour sa part relayé l'information auprès de tous ses médecins membres.

Afin de rendre le projet compréhensible par tous, plusieurs documents ont été rédigés et envoyés avec ce mail :

⇒ Une note d'information sur le projet pour les professionnels de proximité (médecins, pharmaciens, infirmières) qui sera transmise aux contacts déclarés par le patient entrant dans le projet : elle indique que le patient sous chimiothérapie orale est concerné par un projet régional et que plusieurs outils sont à leur disposition. Une explicative brève de ce que contient chaque document (fiche d'information, répertoire régional et carnet de suivi) ainsi que l'adresse du site internet où les professionnels peuvent les télécharger figurent sur cette note. Il est par ailleurs indiqué qu'il est demandé aux pharmaciens d'indiquer la date de la délivrance du traitement dans les pages "commentaires" du carnet de suivi. Un exemplaire de ce document se trouve en annexe page 99.

⇒ Une méthodologie pour les prescripteurs de chimiothérapie orale : elle permet d'expliquer aux prescripteurs de chimiothérapie orale les documents mis à disposition et la marche à suivre en cas d'inclusion d'un patient (remise du carnet de suivi, envoi des contacts au Réseau Onco-Normand). Un exemplaire de ce document se trouve en annexe page 100.

⇒ Une fiche de liaison infirmières et des questionnaires d'évaluation infirmières à 1 et 3 mois : la fiche indique les objectifs du passage au domicile de l'infirmière (au minimum 1 fois par semaine) dans le cadre de ce projet et permet l'enregistrement de l'infirmière auprès du Réseau Onco-Normand conditionnant l'indemnisation prévue par le dispositif (40 euros par patient). Les questionnaires permettent d'évaluer le dispositif mis en place. Un exemplaire de ces documents se trouve en annexe page 102.

D'autres diffusions d'information concernant le lancement de ce projet ont également pu être réalisées : d'une part par l'URML via sa newsletter en septembre 2010, envoyée à 500 médecins par mail, et d'autre part, par le Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens qui a permis à l'OMÉDIT d'écrire un article sur ce projet en juin 2010 dans son journal Elixir, envoyé à toutes les officines.

D'un point de vue pratique, les inclusions de patients dans le projet ont débutées via des oncologues volontaires, notamment ceux participant au groupe "chimiothérapies orales".

(21)

### ***B) La situation actuelle***

Lorsqu'un des oncologues volontaires prescrit une chimiothérapie orale à un patient, il peut lui proposer de participer à ce projet régional.

Si le patient accepte, le prescripteur lui remet :

➤ La fiche d'information patient correspondant à la molécule prescrite (à télécharger via le site de l'OMÉDIT)

➤ Le carnet de suivi unique comportant à l'intérieur 2 enveloppes : une destinée à son pharmacien d'officine contenant une note d'information sur le projet (qui sera remise à l'officine par le patient lui-même) et l'autre destinée à l'infirmière contenant la note d'information sur le projet ainsi que la fiche de liaison (à remettre également par le patient).

Le prescripteur devra d'autre part prévenir par courrier le médecin généraliste du patient de la mise sous chimiothérapie orale et de l'existence du projet (le plus souvent via le compte-rendu de consultation), et insérer au courrier la fiche d'information professionnelle du médicament concerné.

Les coordonnées du patient, de son pharmacien, de son médecin traitant voire de son infirmière seront transmises au Réseau Onco-Normand avec l'accord du patient.

En ce qui concerne le passage de l'infirmière au domicile du patient, le projet régional prévoit un passage au minimum une fois par semaine. Le but de cette visite est de s'assurer que le patient prend correctement son traitement à domicile (posologie et rythme d'administration conformes à la prescription) et de le sensibiliser aux risques d'une mauvaise adhérence afin d'optimiser sa prise en charge. Dans cet objectif, il est demandé à l'infirmière de noter le nombre de comprimés/gélules restants dans la boîte (ainsi que la date du comptage) dans le carnet de suivi du patient dans la partie "commentaires" située en face de chaque tableau hebdomadaire.

L'infirmière pourra également participer à la détection précoce des effets indésirables engendrés par le traitement en s'aidant de la fiche professionnelle correspondant au médicament prescrit, et orienter si besoin le patient vers son médecin traitant ou son oncologue.

Le patient volontaire s'engage lui à remplir le carnet de suivi et à le présenter lors de chaque visite avec son oncologue, ou lors de chaque contact avec son médecin, son pharmacien et son infirmière. Le pharmacien pourra contribuer à l'estimation de la bonne adhérence du traitement en notant la date de dispensation initiale puis celles de chaque renouvellement dans le carnet de suivi.

Ce carnet permettra d'améliorer la communication entre la ville et l'hôpital. Il permettra à chaque acteur de soins d'être informé sur le bon déroulement du traitement et de participer activement à l'amélioration de la prise en charge du patient.

Les fiches d'information sur le médicament prescrit pourront aider les professionnels à répondre aux questions des patients, à connaître les effets indésirables potentiels de la molécule prescrite, à les gérer s'ils sont mineurs ou à alerter le médecin rapidement en cas de besoin.

(21)

## *D. Bilan sur la mise en place*

### *I) Bilan des soirées de Formation*

Trois formations destinées aux médecins traitants, pharmaciens, et infirmières ont été proposés (cf. invitation en annexe P105)

Les intervenants médecins et pharmaciens pour la partie « Mécanisme d'action et classification des molécules de chimiothérapie anticancéreuse » et « Présentation et gestion des effets indésirables » exerçaient dans le territoire de santé du lieu de la réunion afin de développer des liens avec les professionnels de proximité. (21)

La partie « Chimiothérapie orale : les enjeux de l'adhérence » était réalisé par Mikaël Daouphars, Pharmacien au Centre de Lutte Contre le Cancer à Rouen et la partie « Présentation du projet concernant la chimiothérapie orale » par l'OMÉDIT et le Réseau Onco-Normand.

A la suite de ces réunions, un premier bilan a pu être fait sur le ressenti des professionnels grâce à des questionnaires d'évaluation distribués au cours de la soirée.(questionnaire en annexe P106).

✓ A la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen, le 17 Mars 2010, 152 pharmaciens, 4 médecins et 5 infirmières (dont 2 cadres) étaient présents. Le questionnaire remis durant la soirée, a permis de scorer la perception des participants de 1 à 4 pour des perceptions de très mauvaises (1) à très bonne (4).

Dans la majorité des cas, les résultats indiquaient une perception bonne ou très bonne de l'organisation générale, du contenu et de l'intérêt de cette formation. Il ressortait des discussions de la salle un manque important de communication entre l'oncologue/l'équipe hospitalière et les professionnels de proximité. Il avait été suggéré un courrier aux pharmaciens et aux médecins généralistes afin de les informer que le patient était mis sous chimiothérapie orale (demande qui a été intégrée dans le projet).

Les pharmaciens sont globalement très demandeurs d'information et de formation sur les chimiothérapies orales car ils sont de plus en plus confrontés à ces thérapeutiques dans leurs officines et sont souvent démunis pour répondre aux questions des patients. Lors de cette réunion, il y a eu une forte mobilisation des pharmaciens, en revanche peu de la part des infirmières et des médecins.

Pour la formation suivante, il a été décidé de faire passer l'invitation via l'ordre infirmier.



✓ A l'IFSI d'Evreux le 5 Mai 2010, il y a eu 52 pharmaciens, 20 préparateurs en pharmacie, 3 médecins et 14 infirmières. Aux questions pour savoir si la méthode était adaptée aux objectifs, si la soirée était conforme à leur attente et sur l'organisation de la soirée, ils ont répondu bonne ou très bonne pour 96.1% des questionnaires. A 98.1% sur l'ambiance et à 93.5% sur le fait que la soirée était susceptible d'entraîner des modifications positives dans leur exercice professionnel, 97,4% recommanderaient la soirée à un confrère.

A la demande des participants, un stage de formation de 2 jours sur les traitements du cancer a été proposé aux pharmaciens d'officine sur Rouen le 28 septembre 2010, auquel 12 pharmaciens ont participé. La formation a été organisée par l'organisme de formation FORM'UTIP.

✓ A l'IFSI du Havre le 9 mars 2011, 65 personnes ont participé, dont 27 infirmières et 38 pharmaciens. 92.8% des participants pensaient que cette formation était susceptible d'entraîner des modifications positives dans leur exercice professionnel et jugeaient cette formation conforme à leur attentes, et 95.2% auraient recommandé la soirée à un confrère.

Lors de ces trois réunions, un total de 326 praticiens de la région ont pu être formés et informés sur les chimiothérapies orales, dont 242 pharmaciens, 20 préparateurs en pharmacie, 57 infirmières et 7 médecins.

Afin de sensibiliser les médecins traitants, il a été décidé d'intervenir au sein de leurs réunions de FMC locales régulières, sur le sujet des chimiothérapies orales.

Le temps imparti était plus court (environ 1h15) que celui dont on disposait lors des soirées (3h). Il a donc fallu réaliser un diaporama de formation adapté contenant un condensé de ce qu'il fallait savoir sur les chimiothérapies orales pour améliorer la prise en charge du patient par le médecin traitant.

Des binômes oncologues/pharmaciens hospitaliers ont été volontaires pour se déplacer dans les cantons afin d'assurer ces formations. Suite aux deux premières formations réalisées, seul l'oncologue se déplace puisque les questions émanant des médecins sont plus d'ordre pratique

médicale que d'ordre médicamenteuse (Quand faut-il hospitaliser le patient ? Quand doit-on entreprendre une antibiothérapie ?..)

Entre 10 et 15 médecins sont présents lors de ces FMC.

(21)

La première réunion FMC chimiothérapies orales a eu lieu le 12 mai 2011 à Val de Saône, la 9<sup>e</sup> réunion est prévue fin décembre 2011, ce qui fera un peu plus de 90 médecins formés. Cette voie de formation est plus chronophage que les soirées organisées précédemment mais permet un échange interactif très appréciable avec les médecins.

Le ressenti de ces formations par les médecins traitants est très positif et leur permet des applications pratiques pour leurs patients.

(21)

## *II) Le questionnaire sur l'utilisation des outils*

Suite à ces formations, afin de savoir si les fiches patients, professionnels et le carnet de suivi étaient connus et utilisés par les pharmaciens d'officine, un questionnaire a été réalisé. Celui-ci a été envoyé par mail via le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, à toutes les pharmacies de la Seine Maritime et de l'Eure.

### *A) Format du questionnaire*

Afin d'obtenir un maximum de réponses, le questionnaire a été conçu de façon à être rapide et simple à remplir : avec un nombre limité de questions (une dizaine), et des réponses en oui/non à entourer. Les questionnaires étaient à renvoyer par mail, fax ou courrier à l'OMÉDIT de Haute Normandie.

Le but de ce questionnaire était de connaître le nombre moyen de patients traités par chimiothérapie orale par officine, de voir si les outils étaient connus et utilisés par les officinaux et enfin de recueillir leur avis et commentaires sur l'intérêt des outils proposés.

Un exemplaire du questionnaire se trouve en annexe P107.

Question 1 : « Combien de patients avez-vous sous chimiothérapie orale dans votre officine ? (hors hormonothérapie) »

Question 2 : « Consultez-vous le répertoire des médicaments de chimiothérapie orale du site ? » avec en dessous de la réponse oui/non, la fréquence à entourer (jamais, rarement, souvent, très souvent). Nous voulions ainsi savoir si les pharmaciens avaient le réflexe d'aller le consulter en cas de méconnaissance du médicament délivré.

Question 3 et 4 : « Avez-vous imprimé le répertoire ? » L'impression du document permettant une utilisation facile par toute l'équipe officinale. « Utilisez-vous une autre source d'information ? si oui laquelle, » : cette question nous permettait d'avoir une idée des ouvrages consultés autres que le répertoire.

Question 5 et 6 : « Avez-vous consulté les fiches de bon usage patients disponibles sur le site de l'OMÉDIT ? » avec en dessous la question « Les avez-vous remises aux patients ? », si oui « pour tous les patients ? », « si non pourquoi ? ». A travers ces questions, nous souhaitions savoir si ces fiches servaient de support à la discussion entre officinal et patient, et si le patient repartait bien avec la fiche à son domicile afin de pouvoir s'y référer en cas de besoin.

Question 7 : « Avez-vous consulté les fiches de bon usage professionnels de santé sur le site ? »

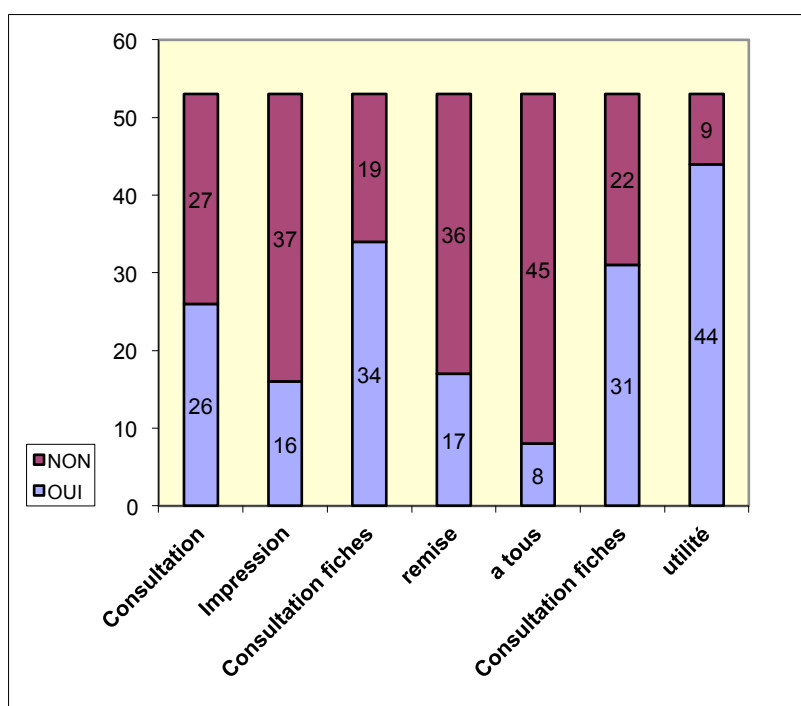
Question 8 : « Les outils mis à disposition vous semblent-ils utiles ? ». « Avez-vous des remarques, des suggestions ? »

## *B) Les Résultats*

Nous avons reçu au total 53 réponses pour la Seine Maritime et l'Eure.

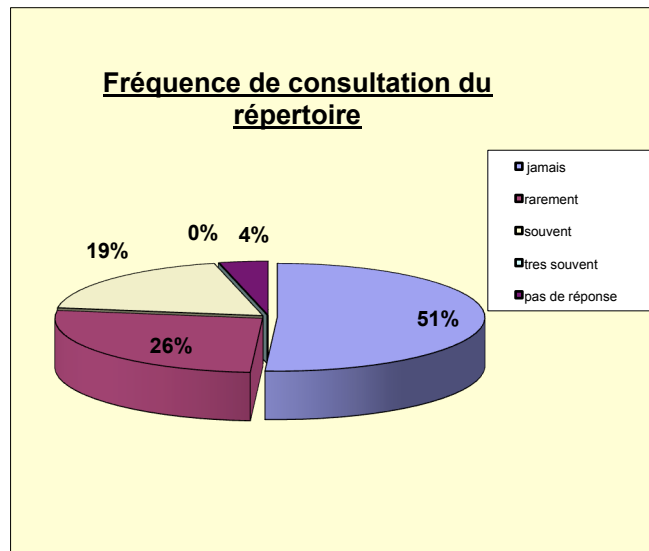
Il y avait en moyenne 4.06 patients sous chimiothérapie orale en officine.

En ce qui concerne l'utilisation du répertoire, des fiches patients professionnels et de leurs impressions, les réponses sont résumées dans le diagramme ci-dessous :



Ces résultats montrent que 49 % des pharmacies consultent le répertoire des médicaments, et parmi eux 61 % l'imprime.

Concernant la fréquence de consultation du répertoire :



Parmi les pharmaciens qui l'ont consulté, la majorité l'ont fait rarement (26%) et 19 % souvent.

Les autres sources consultées par les pharmaciens sont majoritairement le Vidal et parfois Clikadoc, Theriaque, Medispar et le Moniteur.

Soixante-quatre pourcent des pharmacies consultent les fiches patients, et lorsque c'est le cas, la moitié les impriment et les remettent aux patients. Tous les patients ne se voient pas remettre la fiche, seuls 23% des pharmacies qui les ont consultés les remettent à tous les patients. Lorsqu'elles ne sont pas remises, la raison invoquée est la prise du traitement depuis longtemps ou le manque de temps.

Cinquante-huit pourcent ont consulté les fiches professionnels.

Les fiches patients et professionnels sont donc plus utilisées que le répertoire, mais de façon générale, les outils proposés (répertoire, fiche patient, fiche professionnels) ont été consultés par plus de la moitié des pharmacies.

Quant à la question « Les outils vous semblent-ils utiles ? »: 83% ont répondu oui.

Les remarques et suggestions ont été pour la plupart positives, avec des remarques du type « très bien fait, » « je ne connaissais pas le site j'irai le consulter » « continuer dans cette voie » « excellente initiative ». Une pharmacie a noté qu'elle avait eu un retour très positif des patients, et que cela avait facilité le dialogue sur la maladie.

Les points négatifs notifiés sont surtout la méconnaissance du site, et le manque de temps.

### *III) Bilan actuel des inclusions patients*

A l'heure actuelle, 230 carnets ont été distribués par le Réseau Onco-normand, répartis entre :

- La Clinique Mathilde
- Le Centre de Lutte Contre le Cancer Becquerel
- Le Centre Hospitalier Intercommunal Elbeuf Louviers
- La Clinique Saint Hilaire (Centre Joliot)
- La Clinique Pasteur à Evreux

Fin septembre 2011, les coordonnées de 37 patients et de leurs professionnels de proximité ont été transmises au Réseau Onco-Normand. D'autres patients ont bénéficié du carnet de suivi mais sans retour auprès du Réseau.

Vingt et un patients ont été inclus dans le projet en 2010. Les médecins prescripteurs étaient les Docteurs Albin, Bastit et Jardin. Ils ont respectivement quatorze, trois et un patients (trois patients pour lesquels les informations n'ont pas été transmises). Concernant leur médecin traitant, quinze se situe en Seine maritime et 3 dans l'Eure.

Pour leur pharmacien et infirmière, ils se situent proche du domicile du patient.

En 2011, 9 patients ont été inclus, six pour le Dr Albin un pour le Dr Bastit, et deux non communiqués.

Les médecins traitants se situent tous en Seine Maritime.

Vingt infirmières se sont déclarées au Réseau Onco-Normand.

Le projet est maintenant bien lancé, le Centre Henri Becquerel vient de débiter l'utilisation du carnet patient et des fiches patients, de façon coordonnée avec leurs 2 projets d'éducation thérapeutique.

#### *IV) Bilan de la diffusion et de l'utilisation des outils*

Le projet chimiothérapies orales a fait l'objet d'une information auprès des 24 autres OMÉDITs via le réseau d'échanges national fin 2010. Les fiches d'information patients et professionnels ont remporté un franc succès auprès des autres régions et beaucoup les ont mis en ligne sur leur site internet ou les ont intégré à leur projet.

L'Institut National du Cancer est en cours de validation des outils proposés par la Haute Normandie (pour la voie orale) et le Centre (pour la voie intraveineuse) afin de les rendre nationaux.

Une présentation des outils proposés a été réalisée auprès de la Fédération de Cancérologie de notre région et au CH du Mans à la demande du coordonnateur. Suite à la présentation réalisée auprès de la Fédération de Cancérologie, les fiches patients sont désormais intégrées au classeur personnalisé de soins élaboré par le CHU de Rouen. Un abstract a par ailleurs été accepté au Congrès Européen de Pharmacie Clinique en 2010.

Via le site internet de l'OMÉDIT, nous avons constaté beaucoup de consultation de la page chimiothérapie orale, et notamment des fiches, à partir de plusieurs régions différentes (moyenne de 91 consultations par jour).

Les pharmaciens d'officine de notre région utilisent les fiches patients même si le patient n'a pas été inclus dans le projet régional. Des pharmaciens d'officine d'autres régions rentrent régulièrement en contact par mail pour obtenir plus d'informations ou pour nous faire part de l'utilisation des fiches au quotidien. Plusieurs infirmières libérales ont également contacté l'OMÉDIT.

Les fiches ont été progressivement enrichies d'après les suggestions ou questions des uns et des autres. Des questions revenant fréquemment sur la gestion des excréta des patients sous chimiothérapie orale à l'hôpital ou au domicile, l'OMÉDIT vient de mettre à disposition des recommandations pour la manipulation des excréta et des vomissures des patients recevant une chimiothérapie, et une version spécifique destinée aux infirmières libérales est en cours d'élaboration. Les médecins généralistes commencent également à utiliser le répertoire et les fiches professionnelles depuis leurs formations locales.

Le carnet de suivi a pour l'instant une diffusion limitée.

## *Discussion, Conclusion*

Comme il l'a été dit tout au long de ce travail, la chimiothérapie orale, n'en reste pas moins une chimiothérapie avec ses inconvénients avec lesquels il faut être très vigilant, même si elle est avantageuse sur le plan médical, social, familial ...

Pour les tutelles et l'assurance maladie, il apparaît que le traitement par voie orale représenterait un coût inférieur à celui d'un traitement nécessitant une prise en charge hospitalière. Une étude menée en 2011 par le Haut Conseil de la Santé Public, avait ainsi évalué les réductions de coût envisageables en France, pour un médicament donné, lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale, dans le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du sein métastatique. Cette étude avait montré qu'en monothérapie, en considérant que le prix du médicament par voie orale était égal à celui de la voie IV, que le coût du traitement était toujours plus faible par voie orale (notamment par un coût inférieur du passage infirmier comparé à l'hospitalisation de jour, et à une diminution du coût des transports sanitaires). L'économie calculée dans l'optique de l'assurance maladie et par traitement était de 950 euros en clinique et 1913 euros en hôpital et Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC). Pour la polythérapie, l'économie calculée était de 432 euros en clinique, 956 euros en hôpital et CLCC. De plus, l'étude du coût de l'ensemble des traitements sur une année en France, au niveau macroéconomique, avait montré une économie d'environ 2 135 000 à 3 963 000 euros pour le traitement des cancers du sein, et une économie d'environ 3 811 000 à 5 488 000 pour les cancers du poumon.(22)



Cependant, le traitement du cancer par les chimiothérapies orales représente à lui seul 16% des dépenses de prescriptions hospitalières délivrées en ville dans notre région, avec une augmentation de plus de 21% pour cette classe thérapeutique entre août 2010 et août 2011. Vu l'augmentation croissante et rapide en France des dépenses représentées par les Prescriptions Hospitalières Médicamenteuses délivrées En Ville (PHMEV) (pour un enjeu financier d'environ six millions d'euros), ces prescriptions sont devenues en 2010 l'une des 10 priorités de gestion du risque des Agences Régionales de Santé.

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale a ainsi prévu pour 2011 d'économiser 60 millions d'euros sur ce poste de dépense, notamment en fixant le taux national d'évolution de ces PHMEV à 6% par l'arrêté du 12 octobre 2010. L'annexe de l'instruction envoyée aux ARS dans ce cadre, précise que seront proposées en priorité des actions visant les classes ou molécules de PHMEV qui représentent les postes de remboursement les plus importants et/ou les évolutions les plus fortes... or, les chimiothérapies orales représentent, dans toutes les régions, le premier poste de dépense avec un taux d'évolution fort, de 14% en France entre 2008 et 2009 selon les données nationales. Un focus particulier sera donc porté sur ces thérapeutiques.

Du côté des établissements de santé, le traitement du cancer fait également l'objet de beaucoup d'attentions puisqu'il représente plus de  $\frac{3}{4}$  des dépenses de médicaments onéreux, remboursés en sus des Groupes Homogènes de Séjour, pour un enjeu financier de 2.6 millions d'euros de dépenses de médicaments de la liste en sus en 2010. Cette notion de liste en sus avait été introduite en 2007 avec la réforme du financement des établissements de santé : la Tarification à l'Activité (encore appelée T2A) en remplacement des dotations globales. Cette nouvelle tarification avait pour but de permettre une égalité d'accès aux innovations sur tout le territoire et dans tous les établissements. L'inscription des médicaments onéreux et innovants sur cette liste permettait ainsi d'obtenir leur remboursement à 100% par l'assurance maladie, sous réserve du respect de leur bon usage et du respect des engagements pris dans le Contrat de Bon Usage signé entre les établissements et les Agences Régionales d'Hospitalisation et introduit par décret en août 2005.

Depuis 2009, le taux national d'évolution des dépenses hospitalières représentées par les médicaments et les dispositifs médicaux implantables inscrits sur la liste en sus est fixé par arrêté et inscrit dans une démarche de maîtrise médicalisée de ces dépenses. Ce taux était de

10% entre 2008 et 2009, de 8% entre 2009 et 2010, et de 3% entre 2010 et 2011. Par conséquent, les établissements doivent suivre ces molécules coûteuses et expliquer aux tutelles les raisons d'un taux d'évolution supérieur à 3% (augmentation du nombre de patients traités, recrutement d'un nouveau praticien, bon usage ...).

Il existe donc un équilibre subtil à trouver entre les dépenses hospitalières imputables sur "l'enveloppe hospitalière" et les prescriptions hospitalières délivrées en ville qui impactent sur "l'enveloppe ville", tout en garantissant, on l'espère, une bonne prise en charge du patient.

Une autre contrainte se rajoute encore concernant la prise en charge des cancers : la chimiothérapie orale diminue le nombre de patient pris en charge en hospitalisation de jour dans la structure, ce qui peut poser problème à terme, pour l'autorisation de traitement du cancer attribué par les ARS aux établissements. Il existe en effet un chiffre seuil de patients accueillis en hospitalisation de jour en-dessous duquel l'établissement ne sera pas autorisé.

Dans ce contexte de contraintes multiples, nous pouvons nous poser la question d'un libre choix du patient vis à vis d'une chimiothérapie orale ou IV lorsque les deux solutions sont envisageables ... c'est d'ailleurs une revendication des associations de patients qui se plaignent régulièrement de cette absence de choix. Quoiqu'il en soit, le développement du lien et de la communication entre les acteurs hospitaliers et ceux de la ville paraît incontournable pour une prise en charge optimale du patient puisque le patient sera amené à cotoyer ces différents acteurs tout au long de son parcours de soins.

Concernant l'amélioration de la prise en charge du patient, elle peut d'une manière plus générale faire penser au terme d'éducation thérapeutique. Puisque l'OMS en a donné la définition suivante en 1998 : « l'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, et les comportements de santé et de maladies du patient. Il vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre

le patient capable d'acquérir et maintenir les ressources pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie. »

L'éducation thérapeutique s'est développée en France depuis une vingtaine d'année de façon non structurée et non coordonnée, par l'initiative de professionnels convaincus de l'intérêt de développer ce type de programme, pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques. Historiquement, elle s'est développée en premier lieu dans les établissements publics de santé, puisqu'ils disposent dans leurs effectifs de l'ensemble des professionnels concernés (médecins, infirmières, diététiciens, pharmaciens, psychologues, masseurs kinésithérapeutes,...).

L'industrie pharmaceutique, s'est également largement impliquée dans le développement de l'éducation thérapeutique du patient, de par son aide financière, la conception et l'impression de documents supports sous forme papier ou numérique, la prise en charge de formations de professionnels de santé, et par les financements de certaines associations de patients.

De nos jours, l'éducation thérapeutique tant à progresser, avec entre autre la présence désormais actée des pharmaciens dans les maisons médicales de santé. Les pharmaciens d'officine sont bien conscients de l'importance de cette éducation thérapeutique dans l'évolution de leur métier. Ils sont en effet les premiers relais de proximité des patients, et sont présents dans tous les territoires, y compris les plus ruraux, alors que nous devons faire face à de plus en plus de zones de désert médical dans notre pays.

Concernant le projet régional d'accompagnement des patients et d'amélioration de la communication ville-hôpital, l'INCa s'est montrée très intéressée par les outils élaborés, et est en cours de validation de ceux-ci afin de les rendre nationaux. La Haute Autorité de Santé est également entrée en contact avec l'OMÉDIT sur ce sujet.

Le projet connaît un déploiement régulier sur la région, mais se heurte à un problème de prise en charge du passage infirmier au domicile du patient. En effet, aucun acte n'est prévu dans la nomenclature infirmière à ce jour, en dehors d'une initiation de traitement (pour les 14 premiers jours), d'un traitement pour un patient dépendant (ce qui est rarement le cas d'une chimiothérapie orale puisqu'il faut que le patient soit suffisamment autonome pour en

bénéficiaire) ou d'une chimiothérapie IV. Rien n'est donc prévu pour l'instant pour aider un patient sous chimiothérapie orale à la prise de son traitement et à la détection précoce d'effets indésirables. Sans compter qu'un passage infirmier pourrait également faire l'objet d'une sensibilisation à une meilleure adhérence. La Caisse Nationale d'Assurance Maladie s'est déplacée sur Rouen en décembre 2010 pour faire le point sur les besoins infirmiers et l'évolution nécessaire de cette nomenclature des actes infirmiers avec l'OMÉDIT et le Réseau Onco-Normand.

Les fiches d'information réalisées pour les patients et les professionnels de santé représentent aujourd'hui le type d'outil le plus utilisé parmi ceux réalisés dans le cadre du projet régional. Le nombre de patients inclus reste pour le moment faible, cependant il ne reflète pas de façon exacte la diffusion des carnets puisque 230 ont été distribués auprès des oncologues et que les coordonnées ne sont pas toujours retournées au Réseau Onco-Normand.

Le site internet de l'OMÉDIT participe activement à la diffusion de ces outils, comme en témoigne le nombre élevé de consultations quotidiennes de la page chimiothérapies orales. D'autres régions utilisent également les fiches d'informations via un lien internet direct sur notre site..

Enfin, les formations des professionnels de proximité vont continuer à être proposées afin de sensibiliser un maximum d'acteurs.

Il reste donc à poursuivre la diffusion de ces outils, et leur promotion auprès des différents acteurs de santé, pour que continue cette initiative régionale dans l'intérêt des patients.

## *Bibliographie*

- (1) Organisation Mondiale de la Santé – « Le cancer »  
Centre des médias – 2009. Site [www.who.int/fr/](http://www.who.int/fr/)
  
- (2) Institut de Veille Sanitaire – « Les chiffres du cancer 2010 »  
Communiqué de Presse – 2010 – Site [www.inVs.santé.fr](http://www.inVs.santé.fr)
  
- (3) Institut National du Cancer – « Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010 »  
N° 1760-7248 – Inca – Sept 2010
  
- (4) Américan Cancer Society – « Histoire du cancer »  
Américan Cancer Society – 2011
  
- (5) M. Malliti- I.Madelaine- P.Faure- « Passage en ville des anticancéreux »  
Bulletin de l'ordre n°383 – 2004
  
- (6) Roche Pharma – « La chimiothérapie orale »  
Vous et le cancer – 2010

- (7) Rapport ANAES- « Critères d'éligibilités des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile »- Services des recommandations professionnelles- Sept 2003
- (8) Collectif. Dossier du Centre National hospitalier d'Information sur le Médicament, Revue d'évaluation sur le médicament- « Anticancéreux : Utilisation pratique » 6<sup>e</sup> édition- Novembre 2008, XXIX, 5-6
- (9) D.Vital Durand- C.Le Jeune- « Guide pratique des médicaments DOROSZ » 29<sup>e</sup> édition- Maloine- Paris- 2010.
- (10)Le dictionnaire Vidal 2011 – 87<sup>e</sup> édition – ISBN 978-2-85091-198-9
- (11)Fiche résumé caractéristiques Produit- Agence Française Sécurité Sanitaire des Produit de Santé.
- (12)Dr L.Bastit, diaporama « Effets indésirables des chimiothérapies orales »
- (13) Liu G,Franssen E, Fitch, MI,Warner E. “Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy”. Division of Oncology, Toronto Sunnybrook regional Cancer centre, Canada- Liu-J-Clin Oncol 1997. Jan ;15(1) :110-5
- (14)C.Catania, F.Didier, et al (2005)- “Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patient with cancer.Breast Cancer Research and Treatment- 2005. 92:265-272
- (15) L.Falloxfield, L.Alkins, S.Catt, A.Cox, C.Coxon, C.Landridge, R.Morris, M.Price. « Patients preference for administration of endocrine treatments by injection or tablet,

results from a study of women with breast cancer. ». Annals of oncology 17:205-210,2006

(16) Terry C. Davis, PhD; Michael S. Wolf, PhD, MPH; Pat F. Bass III, MD; Jason A. Thompson, BA; Hugh H. Tilson, MD, DrPH; Marolee Neuberger, MS; and Ruth M. Parker, MD. "Literacy and misunderstanding prescription drug label". Ann Intern Med 2006; 145: 887-894.

(17) Claxton.AJ, Cramer.J, Pierce.C, "A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance". Clin Ther 2001 Aug;23(8): 1296-310.

(18) D.Jacquet- Rapport au Premier Ministre- « Education Thérapeutique du patient, Proposition pour une mise en œuvre rapide et perenne » Assemblé Nationale- Juin2010

(19) Site de l'Omédit de Haute Normandie. [www.omedit-hautenormandie.fr](http://www.omedit-hautenormandie.fr)

(20) Site du Réseau Onco-Normand. [www.onco-normand.org](http://www.onco-normand.org)

(21) Compte rendu des réunions du groupe Chimiothérapie Orale. Site de l'Omédit de Haute Normandie. ([www.omedit-hautenormandie.fr](http://www.omedit-hautenormandie.fr))

(22) Haut Comité de la Santé publique- « Un exemple concrêt : la chimiothérapie » Rubrique Etudes- adsp n°35- Juin 2001

## *Sommaire des annexes :*

Le répertoire Régional.....	66
Les fiches de bon usage patients.....	67 à 76
Endoxan.....	67
Sutent.....	69
Afinitor.....	71
Nexavar.....	73
Xeloda.....	75
Les fiches de bon usage professionnels.....	77 à 86
Endoxan.....	77
Sutent.....	79
Afinitor.....	81
Nexavar.....	83
Xeloda.....	85
Le carnet de suivi patient.....	87 à 98



Note d'information aux professionnels de santé.....	99
Fiche méthodologie prescripteurs.....	100
Fiche de liaison infirmières.....	102
Questionnaire d'évaluation infirmières (1 mois) .....	103
Questionnaire d'évaluation infirmières (3 mois).....	104
Invitation Formation oncologie.....	105
Questionnaire d'évaluation des participants.....	106
Invitation Formation locales.....	107
Questionnaire sur l'utilisation des outils.....	108

## *Le répertoire Régional*

# 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 frais, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants 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.

# SUTENT®

Sunitinib

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament doit être prescrit par un **médecin hospitalier spécialiste** en oncologie ou en hématologie ou par un médecin compétent en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

## PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Trois présentations sont disponibles :

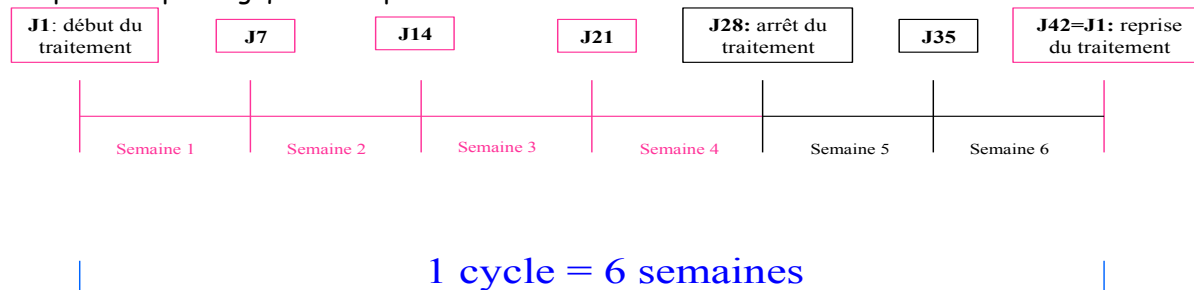
- flacon de 28 gélules à 12,5 mg (orange) (1438.05 €)
- flacon de 28 gélules à 25 mg (caramel et orange) (2850.45 €)
- flacon de 28 gélules à 50 mg (caramel) (5675.25 €)

Conservez ce médicament à **température ambiante** (moins de + 30°C), à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, et hors de portée des enfants.

## POSOLOGIE

La dose de SUTENT® recommandée est de **50 mg, une fois par jour en continu pendant 28 jours**, suivi d'une période de **14 jours sans traitement**. Le cycle complet dure 6 semaines.

La durée de prescription dépend des associations, du schéma choisi par le prescripteur et des adaptations posologiques. Elle peut donc varier.



1 cycle = 6 semaines

## 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.**

## 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.	Boire 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, prévenez le médecin pour la mise en place d'un traitement.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Evitez les aliments frais, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants prévenez le médecin pour mise en place d'un traitement symptomatique.

Fatigue inhabituelle	Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Reposez-vous souvent. Des exercices légers (marche) peuvent être utiles.	En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin.
Picotement, gonflement, rougeur voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds	Evitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Evitez les vêtements et les chaussures trop serrées. Utilisez un savon doux. Evitez les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains.	Il s'agit d'un syndrome mains-pieds, contactez immédiatement votre médecin. Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, séchez sans frotter. Appliquez des crèmes hydratantes sur les zones atteintes (voir avec votre médecin).
Maux de tête, palpitations, bourdonnements d'oreille	Mesurez régulièrement votre tension. Faites de l'exercice, contrôlez votre poids. Limitez la consommation de sel et d'alcool.	Contactez votre médecin si ces signes surviennent. Un traitement par anti-hypertenseur vous sera prescrit si besoin.
Diminution des globules blancs	Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	Prenez votre température avant chaque prise. Contactez le médecin en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecins.
Saignements (diminution des plaquettes)	Utilisez une brosse à dent souple. Evitez les anti-inflammatoires : aspirine, ibuprofène ...	Prévenez votre médecin. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.

Possible modification du goût, perte d'appétit et infections au niveau de la bouche (aphtes, gingivite...).

D'autres effets indésirables cutanés peuvent survenir telle qu'une modification de la couleur de la peau ou une décoloration de la peau et/ou des cheveux.

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



Le SUTENT® peut être pris au cours ou en dehors d'un repas. Il se prend à n'importe quel moment de la journée **avec un grand verre d'eau**.



Les gélules ne doivent **jamais** être ouvertes ni broyées.



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



Ne pas laisser à portée des enfants.



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



Ne pas boire de jus de pamplemousse ni manger de **pamplemousse** pendant le traitement.



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



**Si vous avez oublié de prendre vos gélules de Sutent®, 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 votre médecin en cas de :**

- signes infectieux (fièvre, toux, frissons ...). / selles noires, saignements de nez.
- maux de tête inhabituels, sensations de vertiges et de bourdonnement d'oreille ...

# AFINITOR®

Évérolimus

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament doit être prescrit par un **médecin hospitalier spécialiste** en oncologie ou en hématologie ou par un médecin compétent en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

## PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUE

Deux présentations sont disponibles, par boîtes de 30 sous plaquettes thermoformées:

- Comprimés à 5 mg (2893.74 €)
- Comprimés à 10 mg (4123.23 €)

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## POSOLOGIE

La dose recommandée est de **10 mg en une prise par jour**.

Les comprimés d'Afinitor® doivent être pris chaque jour à la **même heure, au cours ou en dehors d'un repas**.

## 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 secondaires	Prévention	Conduite à tenir
Diminution des globules blancs	Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	Prenez votre température avant chaque prise. Contactez le médecin en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.
Diminution des plaquettes	Utilisez une brosse à dent souple. Evitez les anti-inflammatoires : aspirine, ibuprofène ...	En cas de saignement important, contactez le médecin prescripteur. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Evitez les aliments frais, gras ou épicés. Mangez lentement, faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants, prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement symptomatique.

Diarrhée	Évitez 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/jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, les bananes. En cas de persistance, prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement.
Plaies douloureuses dans la bouche	Évitez les aliments acides, épicés et irritants. Utilisez une brosse à dents souple, un dentifrice doux (sans menthol) et un bain de bouche sans alcool. Humidifiez la bouche avec un vaporisateur.	En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contactez le médecin prescripteur.
Augmentation du glucose et des graisses dans le sang.	Faites contrôler votre glycémie avant le début du traitement.	Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.
Complication respiratoire	Des symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'une toux ou une difficulté à respirer peuvent survenir.	Informez votre médecin dès la survenue de ces symptômes. Une adaptation de la dose ou un arrêt du traitement sont à envisager.

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

### RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés sont à avaler **entiers** (ni brisés, ni mâchés) par voie orale, avec un verre d'eau, au cours ou en dehors des repas, **à la même heure**.



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



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



Ne pas laisser à portée des enfants.



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.



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



**Si vous avez oublié une prise**, ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain.



**Contactez rapidement le médecin** en cas de :

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

# NEXAVAR®

Sorafénib

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament doit être prescrit par un **médecin hospitalier spécialiste** en oncologie ou en hématologie ou par un médecin compétent en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

## PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation est disponible sous plaquettes thermoformées :  
- boîte de 112 comprimés pelliculés ronds et rouges dosés à 200 mg (3898.11 €).

A conserver à température ambiante, ne dépassant pas 25°C.

## POSOLOGIE

La posologie est strictement personnelle. La dose habituelle chez l'adulte est de **2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir**, c'est à dire 4 comprimés 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.	Boire 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, prévenez le médecin pour la mise en place d'un traitement.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Evitez les aliments frais, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants prévenez le médecin pour la mise en place d'un traitement symptomatique.
Rougeur, démangeaisons	Utilisez une crème hydratante. Portez des vêtements amples et lâches. Evitez les expositions au soleil	Informez votre médecin, des traitements médicaux peuvent vous soulager.
Picotement, gonflement, rougeur voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds	Evitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Evitez les vêtements et les chaussures trop serrées. Utilisez un savon doux sans parfum. Evitez les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Evitez la station debout et les marches prolongées.	Il s'agit d'un syndrome mains-pieds, contactez immédiatement votre médecin . Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche. Appliquez des crèmes hydratantes sur les zones atteintes (voir avec votre médecin).



Hypertension artérielle	Vérifiez régulièrement la tension artérielle	Consultez le médecin en cas d'élévation de la tension artérielle.
Diminution des globules blancs	Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	Prenez votre température avant chaque prise. Contactez le médecin en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.
Saignements (diminution des plaquettes)		Prévenez votre médecin. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
Fatigue inhabituelle	Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Reposez-vous souvent. Des exercices légers (marche) peuvent être utiles.	En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin.

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



Il est recommandé d'administrer le NEXAVAR® **en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses**. En cas de repas riche en graisses, les comprimés de NEXAVAR® doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un **verre d'eau**. Respectez un intervalle de 12 heures entre la prise du matin et celle du soir.



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



Ne pas laisser à portée des enfants.



**Eviter les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac. Demandez conseil à votre pharmacien.**



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



**Si vous avez oublié de prendre une dose de Nexavar®,** prenez la dose suivante à l'heure habituelle mais ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée. Noter cet oubli dans le carnet de suivi.



Informez immédiatement votre médecin si vous avez pris plus de comprimés que la dose prescrite.



**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 rapidement le médecin en cas de :**

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

# XELODA®

Capécitabine

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament doit être prescrit par un **médecin hospitalier spécialiste** en oncologie ou en hématologie ou par un médecin compétent en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

## 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 €)

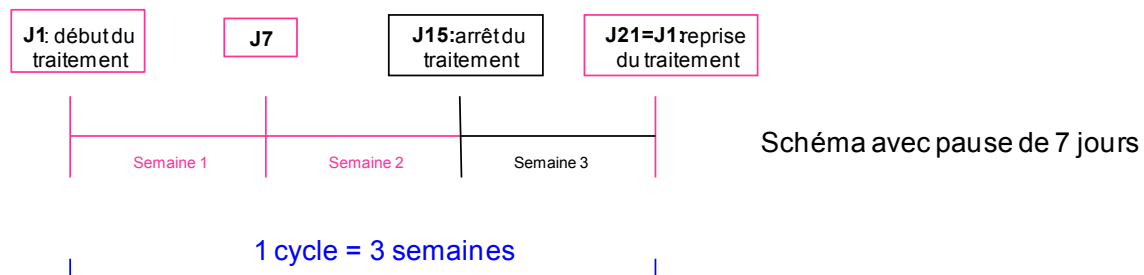
Conservez ce médicament à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, et hors de portée des enfants.

## POSOLOGIE

Le XELODA® se prend **matin et soir**, dans les 30 minutes suivant le petit déjeuner et le dîner: **en continu pendant 14 jours, suivi d'une période de 7 jours sans traitement**.

La première dose de capécitabine est administrée le soir du jour 1 et la dernière dose le matin du jour 15.

La dose prescrite est strictement personnelle. **N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance, à votre médecin.**



## PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Evitez les aliments frais, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.	Si vous vomissez plus d'une fois par 24h, arrêtez votre traitement et contactez immédiatement votre médecin. En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger.
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	En cas de diarrhée sévère (4 selles ou + par jour), arrêtez votre traitement et prévenez immédiatement votre médecin. Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes.

Plaies douloureuses dans la bouche	Évitez les aliments acides, épicés et irritants. Utilisez une brosse à dents souple, un dentifrice doux (sans menthol) et un bain de bouche sans alcool. Humidifiez la bouche avec un vaporisateur.	En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contactez le médecin prescripteur.
Picotement, gonflement, rougeur voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds	Évitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Évitez les vêtements et les chaussures trop serrées. Utilisez un savon doux sans parfum. Évitez les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Évitez les pansements adhésifs.	Il s'agit d'un syndrome mains-pieds, arrêter votre traitement et contactez immédiatement votre médecin. Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis séchez sans frotter. Appliquez des crèmes hydratantes sur les zones atteintes (voir avec votre médecin).
Fatigue inhabituelle	Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Reposez-vous souvent. Des exercices légers (marche) peuvent être utiles.	En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin. Prudence en cas de conduite de véhicule.
Perte d'appétit	Mangez les aliments que vous aimez et essayez de prendre régulièrement des petits repas.	En cas de perte de poids, prévenez le médecin.
Diminution des globules blancs; infections.	Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin	Prenez votre température avant chaque prise. Arrêtez votre traitement et contactez immédiatement votre médecin en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.

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



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 dans votre poubelle. Rapportez les à votre pharmacien.



Ne pas laisser à la portée des enfants.



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



**Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de Xeloda®, 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 vomissements, ne pas reprendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Si vous pensez avoir pris accidentellement plus que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin.**



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.

# ENDOXAN®

Cyclophosphamide

## INDICATIONS AMM

Le *cyclophosphamide* est un agent alkylant bifonctionnel, antinéoplasique et immunomodulateur, appartenant à la famille des moutardes azotées, qui agit en empêchant la séparation et la réplication de l'ADN.

Il est indiqué dans le traitement :

-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.

NB : Le *cyclophosphamide per os* est souvent indiqué dans des affections autoimmunes.

## 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 et remboursé par la SS à 100%.

## PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation est disponible, sous plaquettes thermoformées :

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

Conserver ce médicament dans un endroit frais et sec, à une température inférieure à 25°C, hors de la portée des enfants.

## POSOLOGIE

La posologie est strictement personnelle. L'administration se fait **en une prise par jour le matin à jeun** :

- par cycles courts de 1 à 14 jours répétés toutes les 2 à 4 semaines (100 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour ou 2,5 à 5 mg/kg/jour habituellement).

- ou en traitement prolongé, sans interruption (40 à 100 mg/m<sup>2</sup>/jour).

Adaptation posologique nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

### **Contre-indiquées :**

- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

### **Déconseillées :**

- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

- 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).

- Phénytoïne : risque de survenue de convulsions ou risque d'augmentation de la toxicité ou de la perte d'efficacité du cytotoxique due à l'augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne.

### **A prendre en compte :**

- Ciclosporine et Tacrolimus : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

## PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Éviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement anti-émétique standard à maintenir 24 heures après la prise.

77

Stomatite	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Maintenir une bonne hygiène buccale.	Bains de bouche éventuels.
Leucopénie Thrombopénie	Surveillance de l'hémogramme avant et après chaque administration.	En cas de leucopénies sévères, surveillance plus rapprochée de l'hémogramme (tous les 2 jours). Voir avec l'oncologue pour une diminution des posologies et des mesures prophylactiques (antibiotiques et/ou d'antifongiques, facteurs de croissance granulocytaires).
Cystite hémorragique, rétention hydrique.	Hydratation importante et alcalinisation urinaire (boissons type Vichy-St Yorre). Rechercher une éventuelle hématurie. Prévention possible par du Mesna® pour les fortes doses.	Les symptômes débutent habituellement entre J5 et J20 et peuvent persister une dizaine de jours. Une hyperhydratation et une diurèse forcée avec sondage vésical sont conseillées. Voir avec l'oncologue pour un arrêt du traitement jusqu'à la normalisation des signes cliniques et biologiques.
Réactions allergiques (cutanées ou choc anaphylactique)	Les réactions allergiques peuvent être prévenues par des antihistaminiques ou des corticoïdes.	Arrêter l'Endoxan®. Traitement par antihistaminiques ou corticoïdes. Voir avec l'oncologue pour la suite du traitement (diminution des posologies ou arrêt).
Toxicité pulmonaire (rare)	Le patient doit avertir le médecin en cas de dyspnée d'effort, de toux ou d'hyperthermie. Survenue plus fréquente en cas de radiothérapie, oxygénothérapie et chimiothérapies multiples.	Des radios pulmonaires sont nécessaires. Utilisation éventuelle d'antibiotiques et de corticoïdes. Risque de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire.

Une aménorrhée ou une azoospermie peuvent survenir et sont parfois définitives..

L'alopecie est inconstante, transitoire et réversible (possibilité d'associer un casque réfrigérant).

Des modifications de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds ont été signalées. De rares cas de Syndromes de Stevens Johnson ont été décrits : arrêter immédiatement le traitement en cas d'éruption bulleuse.

## RECOMMANDATIONS A DONNER 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. Ne pas broyer les comprimés.

- 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.

- Pendant le traitement, il est important de boire davantage pour maintenir le bon fonctionnement du rein, des boissons alcalines (Vichy St Yorre) sont recommandées.

- Une contraception efficace doit être maintenue au cours du traitement et un test de grossesse doit être effectué avant le traitement chez la femme en âge de procréer.

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

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

- 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 :

- difficulté à respirer ou de modification du rythme respiratoire (risque de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire)

- anurie ou hématurie, douleur vésicale.

# SUTENT®

Sunitinib

## INDICATIONS AMM

Le *sunitinib* est un agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine-tyrosine kinase impliqué dans la croissance tumorale, l'angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer.

Il est indiqué dans le traitement :

- **Cancer du rein métastatique (MRCC)** : traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.
- **Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)** : malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésilate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
- **Tumeurs neuroendocrines du pancréas**, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

## 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.

## PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

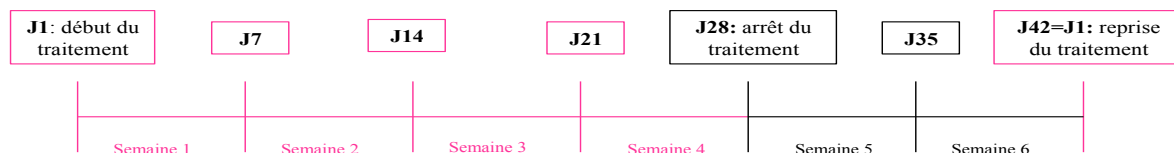
Trois présentations sont disponibles :

- flacon de 28 gélules à 12,5 mg (1438.05 €)
- flacon de 28 gélules à 25 mg (2850.45 €)
- flacon de 28 gélules à 50 mg (5675.25 €)

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

Dans les deux premières indications : La dose de *sunitinib* recommandée est de 50 mg, par voie orale, en continu à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines correspondant à un cycle complet de 6 semaines.



1 cycle = 6 semaines

Pour l'**indication tumeurs neuroendocrines du pancréas**, la dose de *sunitinib* recommandée est de 37.5mg, par voie orale, en une prise par jour en continu.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En raison de son métabolisme hépatique via les CYP 3A4, il peut interagir avec tous les substrats, inducteurs et inhibiteurs de ce CYP. (liste complète des médicaments métabolisés par le CYP3A4 présente à la fin du DOROSZ). Une liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.

De rares cas d'hémorragies ont été observés chez des patients traités par SUTENT®. Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant (par exemple : warfarine ou acénocoumarol) pourront être surveillés de façon périodique en procédant à des numérations formule sanguine-plaquettes, des tests de facteurs de coagulation (TP/INR) et des examens physiques.

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

### PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
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. Traitement anti-diarrhéique éventuel en complément d'une réhydratation orale.
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.
Fatigue	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Recherche d'anémie, de carence en folates ou d'une hypothyroïdie (en moyenne après 5 semaines de traitement). Si TSH anormale : traitement substitutif.
Syndrome mains-pied	Eviter le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utilisez un savon doux sans parfum. Evitez 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.
Hypertension	Mesure régulière de la TA.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA>150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du Sutent si HTA non contrôlée.
Neutropénie Thrombopénie	Surveillance des signes évocateurs d'infection ou d'hémorragies.	Une NFS devra être réalisée au début de chaque cycle de traitement. Réduction posologique à voir avec l'oncologue.
Stomatites, mucites	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Brossage des dents avec une brosse très souple, en évitant les dentifrices mentholés.	Bains de bouche éventuels, anesthésiques locaux en cas de douleurs.

D'autres effets indésirables peuvent survenir telle qu'une modification de la couleur de la peau, des ongles et des cheveux. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

### RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Le SUTENT® peut être pris au cours ou en dehors d'un repas avec un grand verre d'eau.
- Les gélules ne doivent jamais être ouvertes ni broyées.
- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.
- Ne pas laisser les gélules à la portée des enfants.
- Ne pas jeter les emballages ni les gélules à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
- Ne pas boire ni manger de pamplemousse pendant le traitement.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis de l'oncologue.
- **En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante.** Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.
- 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 :
  - signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
  - signes d'hémorragie

- maux de tête inhabituels, sensations de vertiges et de bourdonnement d'oreille ...
- syndrome main pied.



# AFINITOR®

Évérolimus

## INDICATION AMM

L'*Évérolimus* est un inhibiteur de tyrosine-kinase. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales in vitro et in vivo.

AFINITOR® est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

## PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles, par boîtes de 30 sous plaquettes thermoformées:

- Comprimés à 5 mg (2893.74 €)
- Comprimés à 10 mg ((4123.23 €)

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## POSOLOGIE

La dose recommandée est de 10 mg d' Afinitor par voie orale en une prise par jour.

Les comprimés d'AFINITOR® doivent être pris en une prise unique, à la même heure. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur modéré de la glycoprotéine G. In vitro, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4, le 2D6 et/ou la glycoprotéine G. (liste complète des médicaments métabolisés par le CYP3A4, le 2D6 et la glycoprotéine G présente à la fin du DOROSZ).

## PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets secondaires	Prévention	Conduite à tenir
Neutropénie, thrombopénie, anémie.	La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par l'oncologue.	Une adaptation du traitement (arrêt voire réduction de posologie) en fonction des résultats est à voir avec l'oncologue.
Complication de la cicatrisation des plaies.	Une altération de la cicatrisation a été observée.	La prudence est donc requise avec l'utilisation d'Afinitor dans la phase péri-opératoire.
Augmentation de l'ALAT et de l'ASAT	Faire pratiquer régulièrement un dosage de ces 2 enzymes.	Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique éventuelle.
Augmentation de la créatinine	Surveiller l'urémie ou la créatininémie avant le début du traitement puis régulièrement ensuite.	

Pneumopathies non infectieuses	Le diagnostic doit être envisagé dès l'apparition de signes et symptômes non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues.	Selon la sévérité des symptômes, l'interruption du traitement pourra être envisagée jusqu'à amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Afinitor pourra être réintroduit à la dose de 5 mg/jour en fonction des circonstances cliniques individuelles : à voir avec l'oncologue.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement anti-émétique standard éventuel.
Diarrhée	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Traitement anti-diarrhéique éventuel en complément d'une réhydratation orale.
Stomatites	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Brossage des dents avec une brosse souple, un dentifrice sans menthol. Humidifier la bouche avec un vaporisateur.	Bains de bouche éventuels (sans alcool).
Augmentation du glucose, du cholestérol et des triglycérides.	La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant instauration du traitement par Afinitor.	L'instauration d'un traitement hypolipémiant peut être envisagée.

### RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Les comprimés d'Évérolimus® doivent être avalés entiers (ni brisés, ni mâchés) , de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.
- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.
- Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.
- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).
- **Si une prise a été oubliée**, la dose manquée ne doit pas être rattrapée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain.
- **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.**

**Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de:**

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes hémorragiques.
- d'essoufflement, d'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée.

Pour une information complète, se reporter au RCP.

# NEXAVAR®

Sorafénib

## INDICATIONS AMM

Le sorafénib est un inhibiteur de protéine kinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales in vitro, ayant des propriétés antiprolifératives et antiangiogénique. Il est habituellement indiqués dans:

- **carcinomes hépatocellulaires**
- **carcinomes rénaux** : traitement du 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.

## 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. Remboursement par la SS à 100%.

## PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation est disponible sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 112 comprimés pelliculés ronds et rouges dosés à 200 mg (3898.11 €).

A conserver à température ambiante, ne dépassant pas 25°C.

## POSOLOGIE

La dose de Nexavar® recommandée chez l'adulte est de **400 mg** (2 comprimés de 200 mg) **deux fois par jour** (soit une dose totale journalière de 800 mg). Ce traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Associations déconseillées : inducteurs du CYP 3A4, anti-acides et antisécrétoires gastriques. ( liste complète des médicaments métabolisés par le CYP3A4 présente à la fin du DOROSZ )  
L' utilisation des AVK nécessite une surveillance renforcée de l'INR.

## PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Diarrhée	Eviter les matières grasses, les fruits. Fractionner l'alimentation en petits repas légers entrecoupés de collations. Un traitement préventif anti diarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. Un traitement anti-diarrhéique éventuel peut être mis en place.
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments fris, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel.

Stomatite	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée.	Bains de bouche éventuels.
Erythème, prurit	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Porter des vêtements amples et lâches.	Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
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.	Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche. Appliquer une crème émolliente. Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
Hypertension	Mesure régulière de la TA.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA>150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du Nexavar® si HTA sévère et non contrôlée.
Toxicité pancréatique.	Surveillance régulière de l' amylasémie et de la lipasémie.	
Fatigue	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche) .	Recherche d'anémie, ou d'une hypothyroïdie. Si TSH anormale : traitement substitutif.
Arthralgies, myalgies	S'hydrater fréquemment, ne pas faire de gestes répétitifs.	Traitement par paracétamol ou AINS.

### **RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS**

- Il est recommandé d'administrer le sorafénib **en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses**. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

- Si le pH>5, la solubilité du sorafénib diminue. Eviter les antiacides, IPP et antiH2.

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

- Ne pas laisser à la portée des enfants.

- Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au 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 suivante habituellement prescrite et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

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

- 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 :

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes hémorragiques.
- 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.

# 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 frais, 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	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes,

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 (vomissures...), 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)

Réseau  Onco normand



# CARNET DE SUIVI



Pour plus de renseignements :

Réseau  Onco-normand

Centre Municipal de Santé,

2 Avenue de la Libération,

76300 SOTTEVILLE-LES-ROUEN

Tel : 02.35.62.03.48

Mail: [m.delus.onco-normand@orange.fr](mailto:m.delus.onco-normand@orange.fr)



IBC, 2ème étage

CHU de Rouen

1 Rue de Germont

76031 ROUEN CEDEX

Tel : 02.32.88.92.81

Mail : [omedit.HN@chu-rouen.fr](mailto:omedit.HN@chu-rouen.fr)



## Vos Contacts

Notez sur cette page les N° de téléphones utiles:

Tampons

Médecin Oncologue: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

Médecin Traitant: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

Pharmacien: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

Infirmier(e): \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

Prestataire de services: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

Personne(s) à contacter en cas d'urgence:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Autres:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Informations générales



Ne laissez pas vos traitements à portée des enfants.



Lavez-vous les mains avant et après chaque manipulation.



Ne jetez pas vos traitements inutilisés ou les emballages à la poubelle. Rapportez les à votre pharmacien.



Ne prenez aucun autre médicament que ceux prescrits par votre médecin.

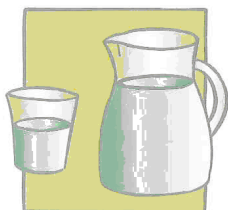
En cas d'oubli, ne doubler jamais la prise suivante et n'augmenter pas le nombre de prise.

Si par erreur vous avez pris trop de médicament, contactez rapidement votre médecin.

## Principaux effets indésirables

Comme la plupart des traitements, votre chimiothérapie peut s'accompagner d'effets indésirables. Ci dessous, une liste des effets les plus fréquents ainsi que la conduite à tenir s'ils apparaissent:

### ✓ 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, cola, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), les carottes, et les bananes.



### ✓ Nausée et vomissement:

Boire lentement entre les repas des boissons légèrement fraîches ou à température ambiante (évités les boissons trop froides ou chaudes).

Eviter 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.

### ✓ Constipation:



Pratiquez une activité physique régulière.

Privilégiez les aliments riches en fibres (compote de pruneaux, fruits et légumes frais).

Boire au moins 2 litres d'eau par jour.

✓ **Irritation, ulcération de la bouche:**

Utilisez une brosse à dents souple, un dentifrice doux et un bain de bouche sans alcool. Privilégiez une alimentation liquide, froide, dépourvue d'acidité (vinaigre, noix, gruyère, épice).

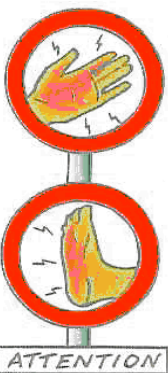
✓ **Eruption cutanée:**

Lavez vous avec du produit sans savon.

Eviter de vous exposer au soleil, et dans tous les cas utilisez une protection solaire écran total.

Utilisez une crème de jour ou un maquillage sans parfum, hypoallergénique et spécial peau sensible.

✓ **Syndrome main pied:**



Cet effet se manifeste par des sensations de picotements, d'engourdissements ou de rougeurs au niveau des mains ou de la plante des pieds. Si ces symptômes deviennent douloureux, prévenez rapidement votre médecin.

Evitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Evitez les vêtements et les chaussures trop serrées. Utilisez un savon doux sans parfum. Evitez les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Evitez les pansements adhésifs.

En cas d'apparition de ces symptômes, trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis séchez sans frotter. Appliquez des crèmes hydratantes sur les zones atteintes. Informez rapidement votre médecin.

✓ **Fièvre:**

En cas de fièvre supérieure à 38°C ou de frissons, contactez rapidement votre médecin.

✓ **Chute des cheveux:**

La chute des cheveux, des cils et sourcils est l'un des effets indésirables les plus fréquents lors des chimiothérapies. Elle commence généralement 10 à 20 jours après le début du traitement.

Elle est toujours réversible à l'arrêt du traitement. La repousse peut demander plusieurs semaines. La couleur et la texture des cheveux peuvent être modifiées.

• **La nature et la sévérité des effets secondaires peuvent varier d'une personne à l'autre. Contactez le médecin si ces effets sont sévères ou si d'autres effets surviennent.**

• **Certains produits peuvent interagir avec votre traitement. Pensez toujours à signaler et à demander conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre un nouveau médicament ou un complément alimentaire.**



Evitez de prendre vos traitements avec du jus de pamplemousse, celui-ci peut modifier l'efficacité de certains médicaments.

## Suivi de votre traitement

Un **tableau de suivi par semaine** est mis à votre disposition.

Dans la colonne "prise" du tableau de suivi : notez le nombre de comprimés de chimiothérapie que vous avez pris chaque jour.

Dans la colonne "effets" du tableau, notez les effets indésirables éventuellement survenus.

Le tableau est reproduit plusieurs fois dans le carnet de suivi : un nouveau tableau est à remplir chaque semaine\*.

\* Selon le médicament qui vous a été prescrit et le rythme d'administration indiqué par votre médecin, toutes les colonnes ou seulement une partie seront à remplir chaque semaine.

Une **page de commentaires par semaine** vous est proposée.

Vous pourrez y noter vos commentaires. Cette page pourra également être remplie par votre médecin, votre pharmacien et/ou votre infirmière lors de chaque visite.

## Tableau de suivi par semaine

Pour le suivi des effets indésirables, vous pouvez utiliser les abréviations suivantes:

**B:** je me sens bien

**PB:** je ne me sens pas bien

**SMP:** syndrome main-pied

**D:** diarrhée

**N:** nausée

**V:** vomissement

**F:** fièvre

**C:** constipation

**E:** éruption cutanée

**I:** irritation, ulcération de la bouche

**X:** autres symptômes

**RAS:** rien à signaler

**O:** oubli d'une prise

**A:** arrêt du traitement

Commentaires : semaine du ... au ...

Vos commentaires sur la semaine de traitement:

.....  
.....  
.....  
.....

Commentaires du médecin:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Commentaires du pharmacien:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Commentaires de l'infirmier(e):

.....



.....  
.....

## PLAN D'ADMINISTRATION

DATE: \_\_\_\_\_

Ce schéma d'administration reprend tous les traitements habituels prescrits par votre médecin.

Il est à remplir par votre médecin ou votre pharmacien. Il vous indique à quel moment de la journée vous devez prendre vos traitements anticancéreux et vos traitements habituels.

**A jeun, 30 minutes avant le petit-déjeuner:.**



Petit-déjeuner

**1h après le petit-déjeuner:**

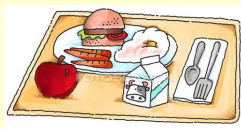
**1h avant déjeuner :**



Déjeuner:

**1h après le déjeuner:**

**1h avant le dîner:**



Dîner:

Au coucher:

---

REPLI PAR : \_\_\_\_\_

**Note d'information professionnels de santé  
(médecins traitants, pharmaciens, infirmières)**

**CHIMIOThERAPIES ORALES :  
PROJET REGIONAL D'ACCOMPAGNEMENT**

Le Réseau Onco-Normand et l'OMÉDIT de Haute-Normandie ont élaboré un projet régional autour des chimiothérapies orales afin de communiquer sur ces médicaments, d'apporter à tous les professionnels concernés et aux patients une information claire et pratique sur leur bon usage, leur iatrogénie et la prévention des effets indésirables.

Une chimiothérapie orale ayant été prescrite à votre patient(e), il (elle) est concerné(e) par ce projet régional.

Plusieurs documents sont donc mis à votre disposition sur le site internet de l'OMÉDIT, page chimiothérapies orales ([www.omedit-hautenormandie.fr](http://www.omedit-hautenormandie.fr)) et sur le site du Réseau Onco-Normand ([www.onco-normand.org](http://www.onco-normand.org)) :

- un **répertoire des molécules de chimiothérapie disponibles par voie orale** (spécialité, classe, mécanisme d'action, indications, modalités de délivrance)

- des **fiches de bon usage recto-verso pour chaque médicament** de 2 types à télécharger sur le site internet: 1 pour les **patients** et 1 pour les **professionnels de santé** reprenant les indications AMM, les conditions de prescription et de délivrance, les présentations, les posologies, les interactions médicamenteuses, les principaux effets indésirables : leur prévention et la conduite à tenir, ainsi que des conseils à donner aux patients

- un **carnet de suivi unique**, quelque soit la molécule prescrite, **remis aux patients par les oncologues**. Ce carnet permet de faire le lien entre le patient, le médecin traitant, le pharmacien d'officine, l'infirmière libérale et les professionnels hospitaliers.

Chaque semaine, un tableau permettra au patient de renseigner les prises de son traitement par chimiothérapie orale et les éventuels effets indésirables ressentis. Une page de commentaires est également prévue chaque semaine avec plusieurs parties dédiées respectivement au patient, au médecin traitant, au pharmacien et à l'infirmière.

**Vous pourrez remplir avec le patient son carnet de suivi lors de chaque visite** en indiquant vos commentaires, les questions à poser, des remarques concernant la qualité de vie du patient ...qui seront lus par le oncologue lors de sa prochaine consultation et les professionnels de santé participant à la prise en charge du patient.

Il est demandé aux pharmaciens d'indiquer la date de délivrance du traitement sur le carnet. Elle représentera une information très utile pour le oncologue (estimation de l'observance).

Dans ce carnet, un **plan d'administration** détachable se trouve en dernière page : il permet d'indiquer à quel moment de la journée le patient doit prendre ses traitements anticancéreux et ses traitements habituels. Il est à remplir par le médecin ou le pharmacien.

## **Fiche méthodologique pour les prescripteurs de chimiothérapie orale**

### **CHIMIOThERAPIES ORALES : PROJET REGIONAL D'ACCOMPAGNEMENT**

Le Réseau Onco-Normand et l'OMÉDIT de Haute-Normandie ont souhaité élaborer un projet régional autour des chimiothérapies orales afin de communiquer sur ces médicaments, d'apporter à tous les professionnels concernés et aux patients une information claire et pratique sur leur bon usage, leur iatrogénie et la prévention des effets indésirables.

Plusieurs documents sont donc mis à la disposition des professionnels de santé et des patients sur le site internet de l'OMÉDIT, page chimiothérapies orales ([www.omedit-hautenormandie.fr](http://www.omedit-hautenormandie.fr)) et sur le site du Réseau Onco-Normand ([www.onco-normand.org](http://www.onco-normand.org)) :

- un **répertoire des molécules de chimiothérapie disponibles par voie orale** (spécialité, classe, mécanisme d'action, indications, modalités de délivrance)

- des **fiches de bon usage recto-verso pour chaque médicament** de 2 types : 1 pour les **patients** et 1 pour les **professionnels de santé** (indications, posologies, principaux effets indésirables : leur prévention et la conduite à tenir, ainsi que des conseils à donner aux patients)

- un **carnet de suivi unique**, quelque soit la molécule prescrite, **remis aux patients par les oncologues**. Ce carnet permet de faire le lien entre le patient, le médecin traitant, le pharmacien d'officine, l'infirmière libérale et les professionnels hospitaliers.

Chaque semaine, un tableau permettra au patient de renseigner les prises de son traitement par chimiothérapie orale et les éventuels effets indésirables ressentis.

Une page de commentaires est également prévue chaque semaine avec plusieurs parties prévues pour le patient, le médecin traitant, le pharmacien et l'infirmière.

**La présentation de ce carnet par le patient à chacun de ses interlocuteurs, lors de chaque visite** permettra de noter la date de délivrance du traitement, les questions à poser au oncologue lors de la prochaine consultation, des remarques concernant la qualité de vie du patient...

**EN PRATIQUE,  
si vous prescrivez des chimiothérapies orales :**

1/ **Remettre au patient** :

- **la fiche-patient** du ou des médicament(s) prescrit(s) (à télécharger via le site internet OMÉDIT ou Réseau Onco-Normand)
- **le carnet de suivi unique** (de préférence, s'il existe un carnet de l'industrie pharmaceutique, ne remettre que le carnet régional, sinon risque de redondances et de carnet incomplet)
- **l'enveloppe pour son pharmacien d'officine** contenant la **note d'information** sur le projet et **l'enveloppe pour son infirmière** contenant la **note d'information** sur le projet et **la fiche de liaison** (ces 2 enveloppes se trouvent dans le carnet de suivi).

2/ **Demander au patient de contacter une infirmière** pour une visite à domicile au minimum 1 fois par semaine. **Remettre une ordonnance au patient pour le passage de l'infirmière.**

3/ **Informé le médecin traitant** le plus rapidement possible de la prescription d'une chimiothérapie orale et de la remise du carnet de suivi : soit via le compte-rendu de consultation/hospitalisation ou à l'aide de la **note d'information** professionnels (disponible sur le site OMÉDIT). **Joindre également la fiche professionnelle** du ou des médicament(s) concerné(s).

4/ **Transmettre au réseau onco-normand** :

- au minimum le nom du patient et son adresse (sous réserve d'avoir obtenu son accord sur cette transmission au réseau), le nom du médecin prescripteur de la chimiothérapie, ainsi que le nom et les coordonnées du médecin traitant
- avec l'accord du patient, les noms et coordonnées du pharmacien, voire de l'infirmière.

Ces informations sont nécessaires au suivi et bilan de ce projet régional d'accompagnement.  
(possibilité de faxer la page des contacts du carnet de suivi au 02.35.62.05.88, ou de créer un fichier informatique envoyé par mail à [onco-normand@wanadoo.fr](mailto:onco-normand@wanadoo.fr))



## QUESTIONNAIRE D'EVALUATION INFIRMIERE

### **CHIMIOETHERAPIES ORALES : PROJET REGIONAL D'ACCOMPAGNEMENT**

#### **QUESTIONNAIRE A 1 MOIS**

Nom de l'infirmière : .....

Nom du patient : .....

Age du patient \_\_/\_\_/

Sexe : Homme  Femme

#### **Votre intervention au domicile du patient :**

A quel rythme passez-vous au domicile ?

1 fois par semaine     2 fois par mois     1 fois par mois     autre : .....

Comptez-vous les comprimés à chaque visite ?     Oui     Non

si non pourquoi ? .....

Avez-vous détecté une mauvaise observance ?     Oui     Non

Si oui : avez-vous réalisé une sensibilisation pour améliorer l'observance ?     Oui     Non

Si oui, avez-vous remarqué une amélioration suite à votre action ?     Oui     Non

Avez-vous détecté des effets indésirables chez votre patient ?     Oui     Non

Si oui, quel type d'effet avez-vous détecté ? .....

Durée moyenne de l'intervention de l'infirmière : .....

**Date : le ...../...../.....**

A retourner au Réseau Onco-Normand  
Centre Municipal de Santé  
2 avenue de la Libération  
76300 SOTTEVILLE LES ROUEN

## QUESTIONNAIRE D'EVALUATION INFIRMIERE

### CHIMIOETHERAPIES ORALES : PROJET REGIONAL D'ACCOMPAGNEMENT

#### QUESTIONNAIRE A 3 MOIS

Nom de l'infirmière : .....

Nom du patient : .....

Age du patient \_\_/\_\_/

Sexe : Homme  Femme

#### **Votre intervention au domicile du patient :**

A quel rythme passez-vous au domicile ?

1 fois par semaine     2 fois par mois     1 fois par mois     autre : .....

Comptez-vous les comprimés à chaque visite ?     Oui     Non

si non pourquoi ? .....

Avez-vous détecté une mauvaise observance ?     Oui     Non

Si oui : avez-vous réalisé une sensibilisation pour améliorer l'observance ?     Oui     Non

Si oui, avez-vous remarqué une amélioration suite à votre action?     Oui     Non

Avez-vous détecté des effets indésirables chez votre patient ?     Oui     Non

Si oui, quel type d'effet avez-vous détecté ? .....

Durée moyenne de l'intervention de l'infirmière : .....

**Date : le ...../...../.....**

A retourner au Réseau Onco-Normand  
Centre Municipal de Santé  
2 avenue de la Libération  
76300 SOTTEVILLE LES ROUEN





Réseau Onco-normand



Union Régionale  
des Professionnels  
de Santé Médecins  
de Haute-Normandie



ORDRE NATIONAL DES  
Conseil Départemental



## Formation oncologie

Chères consoeurs, Chers confrères,

A l'initiative du **réseau Onco-normand** et de l'**OMÉDIT Haute-Normandie**, nous vous proposons de participer à un **programme de suivi des patients** bénéficiant d'une **chimiothérapie orale**.

Il est souhaitable que tous les professionnels de santé soient impliqués: médecins traitants, infirmières libérales, pharmaciens.

Dans ce cadre, nous aurons grand plaisir à vous retrouver :

**Le mercredi 9 mars 2011 à 20h30**

à l'IFSI du Havre  
28 rue Foubert  
76600 LE HAVRE

- 20h30 :** Le Dr **Mikaël DAOUPHARS**, pharmacien du Centre Henri Becquerel  
« **Chimiothérapie par voie orale : les enjeux de l'adhérence** »
- 21h :** Le Dr **Rachid EL-AMARTI**, oncologue, Groupe Hospitalier du Havre  
« **Mécanisme d'action et classification des molécules de chimiothérapie anticancéreuse** »
- 21h30 :** Le Dr **Dorothee LAURE**, pharmacien, Groupe Hospitalier du Havre  
« **Présentation et gestion des effets indésirables** »
- 22h :** Le Dr **Elise REMY**, pharmacien coordonnateur OMEDIT Haute Normandie et le Dr **Bernard CHERU**, Médecin coordonnateur Réseau Onco-Normand  
« **Présentation du projet concernant la chimiothérapie orale** »

*Cette formation vous sera rémunérée 40 € par le réseau Onco-Normand*

EVALUATION DE L'ACTION PAR LES PARTICIPANTS

# Chimiothérapies orales

Le 16 mars 2010

**Rouen**

## LE PARTICIPANT

Votre âge

--	--

ans

Exercez vous en groupe

OUI

NON

Lieu d'exercice – Lieu de formation

<10 km

< 10-50 km

<50-100 km

> 100 km

Département d'exercice

--	--

Pour chacune des questions ci-dessous, entourez la réponse correspondant à votre perception

(de 1 = très mauvaise ou pas du tout à 4 = très bonne ou tout à fait et SO pour sans opinion)

## L'ORGANISATION DE LA SOIREE

Quel est votre jugement sur l'organisation globale  
(inscription, choix du lieu, des jours,  
de la date, organisation matérielle .....

1      2      3      4      SO

## LA SOIREE

La soirée à laquelle vous venez d'assister :

- |  |   |   |   |   |    |
|--|---|---|---|---|----|
| - A t-elle été conforme a vos attentes ?   | 1 | 2 | 3 | 4 | SO |
| - S'est-elle déroulée dans une ambiance favorable au travail ?                                     | 1 | 2 | 3 | 4 | SO |
| - Utilisait-elle des méthodes adaptées aux objectifs ?   | 1 | 2 | 3 | 4 | SO |
| - Est-elle susceptible d'entraîner des modifications positives dans votre exercice professionnel ? | 1 | 2 | 3 | 4 | SO |
| - Mérite-t-elle d'être recommandée à vos confrères   | 1 | 2 | 3 | 4 | SO |

Votre profession  
précisez

IDE

Pharmacien

Médecin

Autre

Vos suggestions



Conseil Départemental de l'Ordre  
ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS

Réseau Onco-normand

**Evaluation des outils mis à disposition pour le bon usage  
des chimiothérapies orales**  
**(www.omedit-hautenormandie.fr)**

Merci de bien vouloir répondre à ces quelques questions (entourer la bonne réponse):

▶ Combien de patients avez -vous sous chimiothérapie orale dans votre officine ( hors  
hormonothérapie)?.....

▶ Consultez vous le répertoire des médicaments de chimiothérapie orale sur le site de  
l'Omédit?

OUI NON  
Jamais Rarement Souvent Très souvent

▶ L'avez-vous imprimé? OUI NON

▶ Utilisez-vous une autre source d'information? OUI NON

▶ Si oui laquelle?.....

▶ Avez-vous consulté les fiches de bon usage patients disponibles sur le site de l'Omédit?

OUI NON

▶ Les avez-vous remises aux patients? OUI NON

▶ Si oui :Pour tous les patients? OUI NON

Si non, pourquoi,  
.....  
.....

▶ Avez-vous consulté les "fiches de bon usage professionnels de santé" sur le site?

OUI NON

▶ Les outils mis à disposition vous semblent-ils utiles ? OUI NON

▶ Avez vous des remarques, suggestions, questions?  
.....  
.....  
.....

**Merci**

**Questionnaire à renvoyer à l'OMÉDIT de Haute-Normandie au plus tard le 25 mai 2010**

Par courrier : CHU de Rouen - IBC 2ème étage - 1 rue de Germont - 76031 ROUEN Cedex

Ou par mail : [omedit.HN@chu-rouen.fr](mailto:omedit.HN@chu-rouen.fr)

Ou par fax au 02.32.88.14.20

## RESUME ET MOTS CLES

*Titre : La chimiothérapie Orale : Amélioration de la prise en charge du patient et du lien ville – hôpital*

### **Résumé :**

La chimiothérapie orale est en plein essor, 47 molécules sont actuellement disponibles sur le marché, et les laboratoires pharmaceutiques tendent de plus en plus à mettre au point des chimiothérapies par voie orale, 20 à 25% des médicaments de chimiothérapie en cours d'évaluation se présenteront sous forme orale. Cependant même si la chimiothérapie orale est mieux acceptée par le patient, grâce à ses nombreux avantages, elle n'en reste pas moins dénuée d'effets indésirables et de risques (mauvaise observance, banalisation avec sous-estimation de la toxicité de ces molécules de la part du patient et de son entourage, mauvaise gestion des déchets, boîtes entamées ou périmées).

Dans le cadre du plan cancer, et de la loi HPST, un projet d'accompagnement du patient au niveau régional, a été élaboré par le Réseau Onco-Normand et l'OMÉDIT Haute Normandie, afin d'accompagner au mieux le patient ainsi que les professionnels de santé qui l'entourent (infirmiers, médecins traitants, pharmaciens). Plusieurs outils ont été créés :

- ♦ Un répertoire régional actualisé des molécules de chimiothérapies orales (spécialité, DCI, code ATC, Classe, indication, modalité de délivrance).
- ♦ Des fiches d'information de deux types, l'une destinée aux patients et l'autre destinée aux professionnels.

- ♦ Et un carnet de suivi unique quel que soit la molécule, remis aux patients par l'oncologue.

Ce projet permet d'apporter des informations claires et pratiques sur leur bon usage, la iatrogénie, et la prévention des effets indésirables. Il contribue également à améliorer l'observance du traitement, la prise en charge du patient par les professionnels, le renforcement du lien ville - hôpital et d'augmenter les chances de succès pour le patient.

**Mots clés :** Chimiothérapie orale – Projet d'accompagnement – Lien ville-hôpital – Observance Banalisation – Plan cancer – Loi HPST

**Nom- Prénom de l'étudiant :.....**

**Nom du Président de Jury :.....**

**Date de soutenance de la thèse :.....**

**Mention :.....**

**Vu, le Président de Jury**

**Vu, le Directeur de la Section Pharmacie de l'UFR Médecine-  
Pharmacie de Rouen**