

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

LE CANCER A L'OFFICINE

**Connaissances nécessaires au pharmacien pour participer
activement à la prise en charge du patient atteint de cancer**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 3 décembre 2014

par

Sophie PALEYRIE

née le 25 mai 1990, à Brive la Gaillarde

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur **Jacques BUXERAUD** Président et directeur de thèse

Mme le Docteur **Claire FILLOUX**, Pharmacien Juge

Mme le Docteur **Christelle POUGET**, Maître de conférences Juge

M. le Docteur **François ROBIN**, Pharmacien Juge

Liste des enseignants

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge CHIMIE ANALYTIQUE

BENEYTOUT Jean-Louis BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

BOTINEAU Michel BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

CARDOT Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

DELAGE Christiane CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

DESMOULIÈRE Alexis PHYSIOLOGIE

DUROUX Jean-Luc BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE

MAMBU Lengo PHARMACOGNOSIE

ROUSSEAU Annick **BIOSTATISTIQUE**

VIANA Marylène **PHARMACOTECHNIE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHÂTRE Gérard **TOXICOLOGIE**

MOESCH Christian **HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT**

ROGEZ Sylvie **BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE**

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas **PHARMACOLOGIE**

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe **CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE**

BEAUBRUN-GIRY Karine **PHARMACOTECHNIE**

BILLET Fabrice **PHYSIOLOGIE**

CALLISTE Claude **BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE**

CLEDAT Dominique **CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE**

COMBY Francis **CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE**

COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE,
INFORMATIQUE

BIOMATHÉMATIQUES ET

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD, enseignant passionnant et passionné, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et de diriger ma thèse. Vous me laisserez des souvenirs fantastiques de cours magistraux, dans tous les sens du terme. Votre générosité envers les étudiants mérite le plus grand des respects et je ressens une réelle fierté d'avoir été votre élève.

A Madame le Docteur Claire FILLOUX, que j'ai rencontrée au cours de mon cursus et dont j'ai rapidement apprécié les qualités professionnelles et amicales. Je vous remercie infiniment de m'avoir épaulée tout au long de l'élaboration de cette thèse, par votre disponibilité et vos conseils qui m'aidaient toujours à m'améliorer. Croyez bien en ma profonde considération.

A Madame le Docteur Christelle POUGET, d'avoir accepté de juger mon travail. Je vous en remercie profondément.

A Monsieur le Docteur François ROBIN, qui m'a accueillie dans son officine depuis la première année de pharmacie et qui représente un véritable modèle professionnel pour moi. Tu as toujours été disponible, généreux et ta vision optimiste et progressiste de notre métier m'a permis d'apprendre et de progresser tout au long de mes stages.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenue et encouragée durant mes études et dans la vie. Je ne saurais vous exprimer suffisamment ma reconnaissance et ma fierté d'être votre fille. Et que de nuits passées à m'écouter et me rassurer les veilles d'examens... Que ces remerciements puissent rattraper ces courtes nuits !

A Corentin, pour m'accompagner et pour supporter mon excellent caractère tous les jours. Que nous puissions faire le plus long des chemins ensemble, ici ou ailleurs...

A mes amis, dont les soirées chez les uns ou chez les autres vont profondément me manquer. A Elodie, la fidèle des fidèles, une véritable amie qui, depuis nos treize ans, m'a accompagnée dans de nombreuses aventures, même jusqu'en pharmacie, et qui a toujours su me remonter le moral grâce à son humour et à sa voix (au péril de mes oreilles). Sans oublier bien sûr Delphine, Marion, Louise, Pauline, Julien, Julien, Rémi, Jérôme...

Abréviations

AC : doxorubicine + cyclophosphamide

AC-TAXOL : doxorubicine + cyclophosphamide + TAXOL®

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

AES : Auto Examen des Seins

ALAT : ALanine Amino-Transférase

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribo Nucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

ASAT : ASpartate Amino-Transférase

ASE : Agents Stimulants de l'Erythropoïèse

ATP : Adénosine TriPhosphate

AVK : Anti-Vitaminique K

CI : Contre-Indication

CMF : cyclophosphamide + méthotrexate + 5-fluorouracile

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGS : Direction Générale de la Santé

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EPO : ErythroPOïétine

ETP : Education Thérapeutique du Patient

EVA : Echelle Visuelle Anatomique

FAC : 5-fluorouracile + doxorubicine + cyclophosphamide

FEC : 5-fluorouracile + épirubicine + cyclophosphamide

FEC 100-TAXOTERE : 5-fluorouracile + épirubicine + cyclophosphamide + TAXOTERE®

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

GB : Globules blancs

G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor

Gn-RH : Gonadotropin Releasing Hormone

HAD : Hospitalisation A Domicile

Hb : Hémoglobine

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor

HHV8 : Herpès Virus Humain de type 8

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

HTA : HyperTension Artérielle

IM : IntraMusculaire

IMAO : Inhibiteur de MonoAmine Oxydase

INCa : Institut National du Cancer

INR : International Nationalized Ratio

IPK : Inhibiteur des Protéines Kinases

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

ITK : Inhibiteur des Tyrosine-Kinases

IV : IntraVeineux

K : Cancer

LA : Leucémie Aiguë

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique

LC : Leucémie Chronique

LCTE : Lymphome Cutané T Epidermotrophe

LH : Hormone Lutéinisante

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LMNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

MEDDISPAR : MEDicaments à DISpensation PARTiculière

MH : Maladie de Hodgkin

MTT : Métastases

NO : monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PDGFR : Platelet Derived Growth Factor Receptor

PH : Prescription Hospitalière

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PPS : Programme Personnalisé de Soins

PS : Prescription réservée à certains Spécialistes, en ¹(oncologie ou hématologie), ²(urologie ou oncologie), ³(cancérologie, dermatologie, hématologie, oncologie médicale), ⁴(hématologie ou oncologie ou médecine interne ou gastro-entérologie), ⁵(spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang)

PSA : Antigène Prostatique Spécifique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : Récepteur aux Estrogènes

ROHLim : Réseau Oncologie Hématologie Limousin

RP : Récepteur à la Progestérone

RRC : Réseau Régional de Cancérologie

SC : Sous-Cutanée

Sd : Syndrome

SP : médicaments nécessitant une Surveillance Particulière pendant le traitement

TAC : TAXOTÈRE[®] + doxorubicine + cyclophosphamide

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TTE : Troubles ThromboEmboliques

UV : UltraViolet

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine ou SIDA

Ecriture italique des dénominations communes des médicaments et des noms de spécialités :
médicament non disponible à l'officine (soit uniquement hospitalier soit uniquement dispensable par une pharmacie à usage intérieur)

^(H) : médicament également hospitalier

^(R) : médicament également inscrit sur la liste de rétrocession et dispensé par les pharmacies à usage intérieur



: Conservation au réfrigérateur entre +2°C et +8°C



: Prudence en cas de conduite de véhicules ou de machines

[] : Concentration

Table des matières

Abréviations	9
Introduction	17
1. LE CANCER.....	21
1.1. Les principes généraux d'oncologie.....	21
1.1.1. La croissance tumorale ou néoplasie.....	21
1.1.2. Les facteurs favorisants	25
1.1.2.1. Les facteurs intrinsèques	25
1.1.2.2. Les facteurs extrinsèques	26
1.1.3. Les classifications des tumeurs	33
1.2. L'épidémiologie du cancer : état des lieux en France en 2012	35
1.3. Les outils mis à la disposition des patients et des professionnels de santé	39
1.3.1. La prévention.....	39
1.3.2. Les dépistages	45
1.3.2.1. Les dépistages organisés	46
1.3.2.2. Les dépistages individuels.....	47
1.3.3. Les plans cancers 2009-2013 et 2014-2019	49
1.3.4. Les réseaux, les associations, les sites internet dédiés au cancer	53
1.4. Les orientations et les modalités thérapeutiques	55
1.4.1. Les traitements loco-régionaux	56
1.4.1.1. La chirurgie	56
1.4.1.2. La radiothérapie.....	58
1.4.2. Les traitements généraux.....	62
1.4.3. Les voies d'administration des anticancéreux.....	64
1.4.3.1. La voie orale.....	64
1.4.3.2. La voie injectable intraveineuse	66
1.4.3.3. Les autres voies	67
1.4.4. Les interactions médicamenteuses	68

2.	LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DU CANCER.....	73
2.1.	La chimiothérapie cytotoxique.....	73
2.1.1.	Les agents alkylants et les apparentés	75
2.1.2.	Les inhibiteurs des topoisomérases	85
2.1.3.	Les antimétabolites.....	89
2.1.4.	Les poisons du fuseau	96
2.1.5.	Les antimitotiques locaux.....	100
2.1.6.	L'inhibiteur des protéasomes	101
2.1.7.	Les autres cytotoxiques	101
2.2.	L'hormonothérapie.....	103
2.2.1.	L'hormonothérapie du cancer du sein	106
2.2.2.	L'hormonothérapie du cancer de la prostate	109
2.2.3.	Les autres hormonothérapies.....	111
2.3.	L'immunothérapie.....	129
2.4.	Les thérapies ciblées.....	132
2.5.	Les autres antinéoplasiques	151
3.	LA TOXICITE DES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES ET LES SOINS DE SUPPORT	157
3.1.	Les principaux effets indésirables des anticancéreux	157
3.1.1.	Les principales toxicités aiguës.....	159
3.1.1.1.	La toxicité hématologique	159
3.1.1.2.	La toxicité gastro-intestinale	165
3.1.1.3.	La toxicité cutanéomuqueuse et dermatologique	170
3.1.1.4.	Les toxicités rénale et vésicale	174
3.1.1.5.	La toxicité neurologique.....	176
3.1.1.6.	La toxicité hépatique	176
3.1.1.7.	L'asthénie	177
3.1.1.8.	La douleur	178
3.1.2.	Les principales toxicités tardives	180
3.1.2.1.	La toxicité hématologique	180
3.1.2.2.	La toxicité vasculaire et cardiaque	180
3.1.2.3.	Les perturbations sexuelles et l'atteinte des fonctions gonadiques.....	181

3.1.2.4.	La toxicité pulmonaire	182
3.1.2.5.	Les variations de poids et le risque de dénutrition	182
3.2.	Les soins de support en cancérologie	184
3.2.1.	Les antiémétiques	185
3.2.2.	Les antalgiques	190
3.2.3.	Les chimioprotecteurs	193
3.2.4.	Les inhibiteurs de la résorption osseuse	193
3.2.5.	Les modulateurs de l'activité des antimétabolites.....	195
3.2.6.	Les stimulants de l'hématopoïèse	196
3.2.6.1.	La prévention de la neutropénie	196
3.2.6.2.	La prévention de l'anémie.....	197
3.2.6.3.	L'autre immunostimulant	198
3.3.	Les soins palliatifs	199
4.	LA PRESCRIPTION ET LA DELIVRANCE D'UN TRAITEMENT DU CANCER .	203
4.1.	L'ordonnance de chimiothérapie.....	203
4.2.	La validité.....	205
4.2.1.	L'analyse pharmaceutique au plan règlementaire	205
4.2.2.	L'analyse pharmaceutique au plan technique	206
4.3.	La validation et la dispensation	206
4.4.	La déclaration de Pharmacovigilance	207
4.5.	L'exemple du XELODA®	212
4.5.1.	La version Meddispar	212
4.5.2.	La version ROHLim.....	216
5.	L'EXEMPLE DE LA PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE D'UNE PATIENTE ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN.....	221
	Conclusion.....	239
	Références bibliographiques	241

Introduction

En France, le cancer est actuellement la première cause de mortalité chez l'homme et la seconde chez la femme, après les accidents vasculaires cérébraux [1]. En 2012, environ 355 000 nouveaux malades sont recensés et le nombre de décès s'élève à près de 150 000. L'incidence de cette pathologie ne cesse d'augmenter chaque année et cette tendance s'explique en partie par l'évolution démographique française, se traduisant par une augmentation du nombre de ses habitants et un vieillissement de sa population. Toutefois, il est important de remarquer la diminution de l'incidence des cancers de mauvais pronostic et l'augmentation de l'incidence de ceux de meilleur pronostic, expliquées par l'évolution considérable de la médecine et par la pratique de dépistages systématiquement recommandée pour certaines catégories de personnes à risque, permettant l'établissement de diagnostics précoces et une prise en charge rapide de la maladie. Les taux d'incidence et de mortalité relevés en France sont actuellement équivalents à ceux observés dans les autres pays de l'Union Européenne et en Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada). Près de huit millions de personnes meurent du cancer chaque année dans le monde. La prise de conscience de la gravité de cette pathologie et du fléau qu'elle représente en termes de santé publique a conduit les gouvernements français successifs à élaborer, à partir de 2003, des stratégies de prise en charge sous la forme de « Plans cancer ».

La mise à disposition de nouveaux médicaments anticancéreux dispensés à l'officine, impose de développer des supports d'informations pour le patient afin d'améliorer la compliance au traitement et de favoriser une meilleure observance. De même, les professionnels de santé, et tout particulièrement les pharmaciens, doivent mettre à jour leurs connaissances afin de parfaire l'éducation thérapeutique du patient et qu'il gagne en autonomie.

Par le développement de l'hospitalisation à domicile (HAD) pour cette pathologie, de plus en plus de médicaments sortent de la réserve hospitalière pour être délivrés à l'officine. Cependant, les pharmaciens ne sont pas toujours suffisamment formés à cette classe médicamenteuse vaste et complexe, et la mise à jour de leurs connaissances n'est pas facilitée par la constante évolution de ces thérapeutiques. Les médicaments anticancéreux, de par leur particularité de prescription, de manipulation et d'administration, obligent le pharmacien à

être encore plus prudent lors de chaque dispensation. En rappelant le bon usage des médicaments, le pharmacien apporte des arguments supplémentaires en faveur de la bonne observance du traitement, garant de la réussite du traitement. Il doit également pouvoir apporter au patient un soutien et une écoute dans les jours suivant l'annonce du cancer, et l'aider au cours des différentes étapes de sa maladie. Il est nécessaire que le pharmacien délivre des conseils et des recommandations afin de rassurer et accompagner le patient qui traverse cette période très difficile, même après une rémission.

Le pharmacien d'officine s'investit également activement au sein des campagnes de dépistage, en ayant la possibilité de parler directement aux patients, comme par exemple « Octobre rose » pour le dépistage du cancer du sein ou « Mars bleu » pour le dépistage du cancer colorectal ou au cours d'autres campagnes de prévention. Les devoirs professionnels des pharmaciens d'officine vis-à-vis des patients sont précisés par la loi, dans l'Article L. 5125-1-1 du Code de la Santé Publique (CSP) [2].

Actuellement, l'évolution de la profession intègre davantage le pharmacien d'officine dans le parcours de soin des patients, même si aucun texte réglementaire spécifique n'encadre encore cette pratique. Il est donc indispensable de modifier la façon de penser l'officine et d'intégrer des méthodes de qualité à la pratique officinale. La loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) du 21 juillet 2009 proposait de nouvelles missions dans le domaine de la santé, responsabilisant ainsi de plus en plus le pharmacien d'officine. Le cancer, comme toute maladie chronique, nécessite une prise en charge globale, continue et pluridisciplinaire, s'inscrivant parfaitement dans la continuité des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) à l'officine entre le patient et le pharmacien. La personnalisation du parcours de soin (PPS) fait ainsi intervenir plusieurs professionnels de santé qui vont agir en coopération, chacun mettant à profit ses propres compétences et l'expérience acquise au cours de la pratique de son art, en agissant toujours dans l'unique intérêt du patient. Le pharmacien d'officine joue donc à la fois un rôle de coordinateur de soin et d'interlocuteur de proximité pour créer un lien entre l'hôpital et le domicile, que le patient soit hospitalisé ou traité en ambulatoire, ainsi qu'un rôle d'accompagnateur tout au long de la maladie jusqu'à l'après cancer. Ces nouvelles démarches de soin permettront inévitablement de réduire les durées moyennes d'hospitalisation, d'améliorer la qualité de vie des patients et de favoriser leur autonomie.

Cette thèse a pour objectif d'exposer les connaissances nécessaires aux pharmaciens d'officine pour participer activement à la prise en charge des patients cancéreux.

En effet, sont d'abord développées les bases de cancérologie avec les principes de la cancérogenèse, l'épidémiologie des cancers en France, les outils actuels de prévention et de dépistages ainsi que les modalités thérapeutiques possibles. Ensuite, sont présentés les traitements du cancer, en insistant particulièrement sur les médicaments disponibles à l'officine, ainsi que leurs toxicités et les soins de support permettant de les contrer ou de les minimiser. Sont, par la suite, rappelées les nombreuses contraintes législatives et pratiques propres à ce type de traitement. Enfin, dans la dernière partie, j'ai souhaité exposer le cas d'une patiente atteinte d'un cancer du sein, sous la forme d'une présentation en slides, en parcourant l'ensemble des étapes de sa maladie, de son dépistage à sa rémission, en mentionnant les interventions du pharmacien d'officine au cours desquelles il prouve qu'il est un professionnels de santé indispensable et parfaitement légitime dans le parcours de soin du patient anticancéreux.

1. LE CANCER

1.1. Les principes généraux d'oncologie

1.1.1. La croissance tumorale ou néoplasie

[3,4]

Le cancer désigne l'ensemble des tumeurs malignes et se définit comme une prolifération incontrôlée de cellules, qui se développent anormalement au sein de différents tissus de l'organisme.

Au départ, une mutation grave au niveau de l'ADN d'une cellule initialement normale apparaît et modifie son programme génétique. La première mutation correspond à l'étape d'initiation. Cette altération génétique va se transmettre au cours des divisions cellulaires successives : on parle alors de promotion. Chaque cellule de ce clone va transmettre ses propres mutations à sa descendance à cause du déficit des gènes de réparases ou gènes « caretakers », incapables, dans ces conditions, de réparer les lésions de l'ADN.

Cette perte de contrôle des cellules est responsable d'une hétérogénéité tumorale par introduction, accumulation et amplification des mutations.

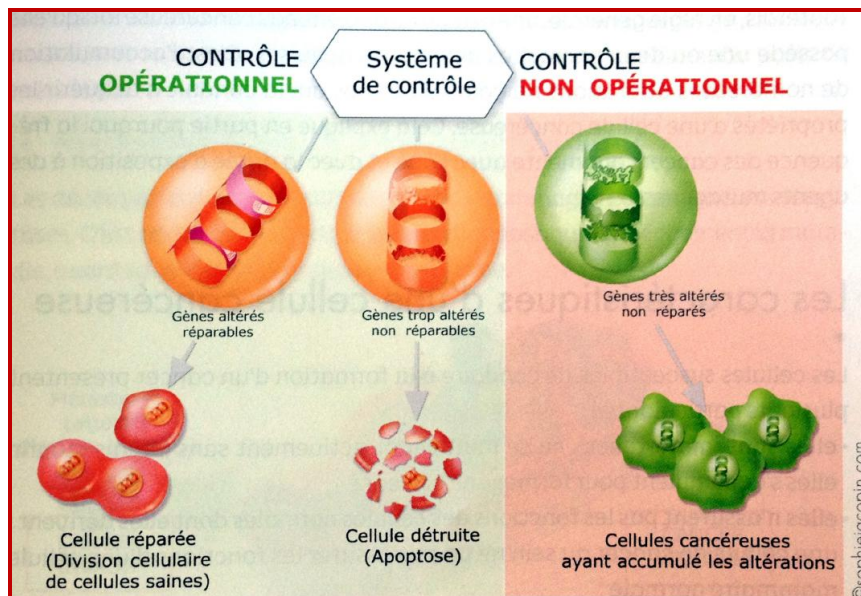


Figure 1: La perte de contrôle de la cellule cancéreuse [5]

⊙ La cancérogenèse

Le processus de cancérisation se déroule selon plusieurs étapes successives et distinctes.

Tout d'abord, le stade précancéreux correspond à la perte de la capacité de croissance contrôlée des cellules.

En effet, les mitoses s'accroissent et la prolifération cellulaire est désordonnée : on parle d'hyperplasie ou de perte de la sénescence. Cet état s'explique par la capacité de la majorité des mutations à activer des proto-oncogènes en oncogènes, régulateurs positifs de la prolifération, ou à inhiber les anti-oncogènes, qui contrôlent et freinent le cycle cellulaire. Se crée alors un déséquilibre entre le renouvellement cellulaire et l'apoptose, en faveur de l'amplification.

Les cellules modifient ensuite leur forme et leur orientation : c'est le stade de dysplasie. Elles présentent alors de nombreuses dyscarieuses : leur taille se modifie (anisocytose), la taille du noyau augmente, le noyau est parfois hyperchromatique et le nombre de nucléoles augmente. A ce stade, les cellules deviennent insensibles aux signaux provenant de facteurs inhibiteurs de croissance, de différenciation ou de mort cellulaire.

A l'issue de ces différents stades, les cellules sont immortelles, incontrôlables, dotées d'un fort pouvoir migratoire et pourvues d'une capacité d'angiogénèse.

Le cancer proprement dit, appelé parfois « vrai » cancer, est décrété dès qu'il y a formation d'une tumeur, qu'elle migre ou non. On parle de progression lorsque le volume de la tumeur augmente et d'invasion lorsque la tumeur migre. Elle peut rester localisée dans son tissu d'origine sans dépasser la membrane basale sur une période variable, de quelques mois à plusieurs années : on parle alors de cancer *in situ* ou de stade pré-invasif. Lorsque les cellules cancéreuses migrent en dehors de leur tissu primitif, on parle de cancer invasif. Il y a alors formation de métastases qui vont se localiser et proliférer dans un tissu adjacent ou se former à distance du site initial. Lorsque de nouvelles tumeurs se forment à distance du site d'origine, le cancer est métastatique.

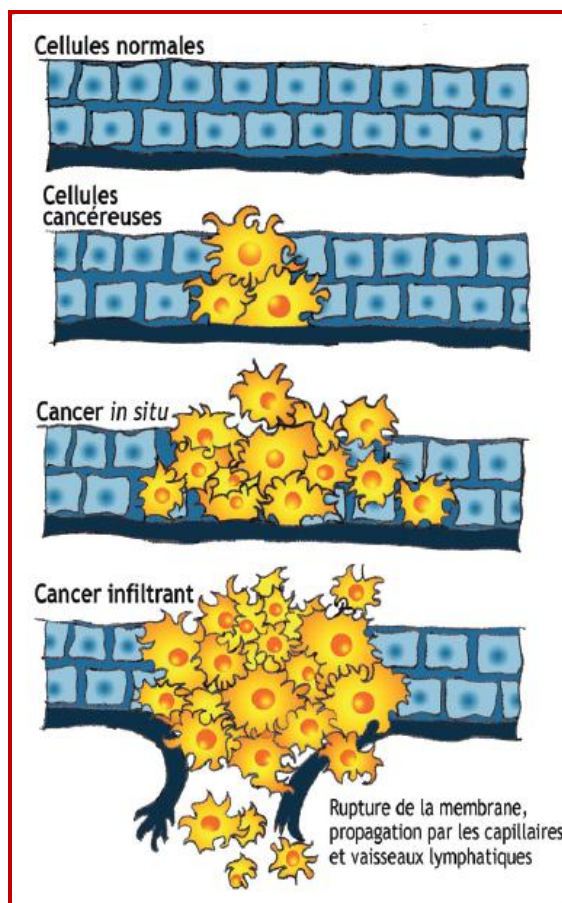


Figure 2 : La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse [6]

⊙ Les voies de dissémination des métastases

Certaines cellules cancéreuses empruntent les artères et surtout les veines, en suivant le drainage veineux. Ces cellules se retrouvent d'abord dans les organes filtres, comme le foie ou les poumons, puis sont redistribuées vers les autres organes perfusés.

Dans le cas où elles empruntent la voie lymphatique, les cellules malignes se retrouvent, au départ, au niveau des ganglions de drainage et provoquent systématiquement des adénopathies, plus ou moins invalidantes. Lorsque l'atteinte ganglionnaire devient trop importante, les cellules métastatiques passe dans la circulation sanguine. La détermination de l'envahissement ganglionnaire est très importante puisqu'elle présage des chances de guérison et des risques de rechutes.

Enfin, la voie intra-cavitaire ne concerne que les cancers primitifs qui se trouvent à proximité de zones à faible résistance mécanique, comme par exemple au niveau des séreuses (plèvres, péritoine, méninges) ou des organes creux (intestin, trompes, uretères).

⊙ La gravité des tumeurs et le processus métastatique

Les tumeurs bénignes restent locales et ne se propagent pas. Aucune métastase ne se forme et l'évolution de ces tumeurs est lente. A ce stade, les traitements médicamenteux sont généralement très efficaces.

Dans les cas les plus graves, on parle de tumeurs malignes. Les cellules cancéreuses diffusent au-delà de leur site d'origine et forment des métastases. En absence de traitement, les tumeurs malignes sont mortelles.

Le plus souvent, le cancer va se développer et proliférer sans provoquer de manifestations symptomatiques particulières : c'est la phase préclinique, lorsque la maladie est dite « silencieuse ». C'est plus tardivement, lors de la formation des métastases, que le malade ressent le plus fréquemment des symptômes : c'est la phase clinique.

Le processus métastatique débute par une perte d'adhésivité de la cellule tumorale et par la sécrétion de protéases facilitant l'infiltration des tissus sains environnants. Ensuite, les cellules cancéreuses vont migrer à travers les vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

Une fois implantées dans un nouveau tissu, leur croissance est possible grâce à la néoangiogenèse, qui est la formation d'une nouvelle vascularisation nutritive nécessaire à la survie des métastases.

Certains organes cibles vont être préférentiellement métastasés selon le foyer primitif de la tumeur et les voies de dissémination empruntés.

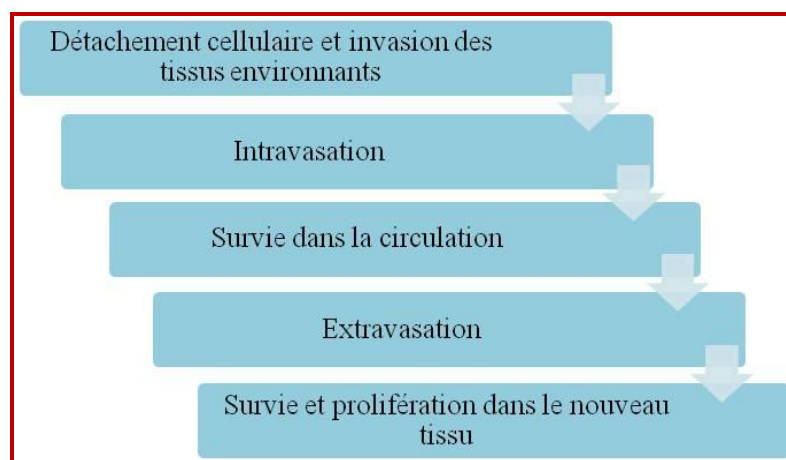


Figure 3 : Le processus métastatique simplifié

1.1.2. Les facteurs favorisants

[3,4]

La cancérisation de cellules initialement normales est le résultat de mutations dont les origines sont multiples. Pour simplifier, un agent mutagène peut provoquer des lésions au niveau de l'ADN cellulaire, qui, dans le cas d'une tumeur, ne seront pas réparées et ne provoqueront pas non plus d'apoptose.

1.1.2.1. Les facteurs intrinsèques

Les facteurs intrinsèques sont inévitables.

⊙ L'âge [5]

L'âge est un facteur aggravant dans la survenue de cancers puisqu'avec le temps les modifications génomiques augmentent et s'accumulent.

⊙ L'origine génétique [5]

Environ 5% des cancers ont une origine génétique. Ces prédispositions héréditaires peuvent être responsables de la survenue de cancers chez plusieurs membres d'une même famille. Les cancers les plus transmissibles de cette manière sont le cancer du sein (gènes BRCA1 et BRCA2), de l'ovaire et le cancer colorectal.

⊙ L'imprégnation hormonale [5]

Lorsque le système endocrinien est perturbé, un déséquilibre hormonal apparaît dans l'organisme et favorise certains cancers. En effet, une hypersécrétion d'estrogènes peut provoquer un cancer du sein, et un cancer de la prostate peut être imputable à une imprégnation excessive de testostérone.

En outre, des facteurs prédisposants peuvent s'ajouter, comme la nulliparité (aucune grossesse), la ménarchie précoce (premières règles avant l'âge de 12 ans), la ménopause tardive (après 55 ans) ou l'absence d'allaitement, à la survenue de cancers du sein.

⊙ L'obésité

L'obésité augmente les risques de développer un cancer du sein et de l'endomètre, à cause notamment du stockage d'une partie des estrogènes et de l'aromatation des androgènes dans le tissu adipeux.

⊙ Les facteurs immunologiques [5]

Certains facteurs immunologiques favorisent la survenue de pathologies auto-immunes ou inflammatoires et de cancers hématologiques.

Par exemple, le syndrome de Wiskott-Aldrich, qui se caractérise par un déficit immunitaire primitif touchant les lymphocytes T et B et par une microthrombocytopénie, peut provoquer, dans les cas les plus graves, des lymphomes ou des leucémies.

1.1.2.2. Les facteurs extrinsèques

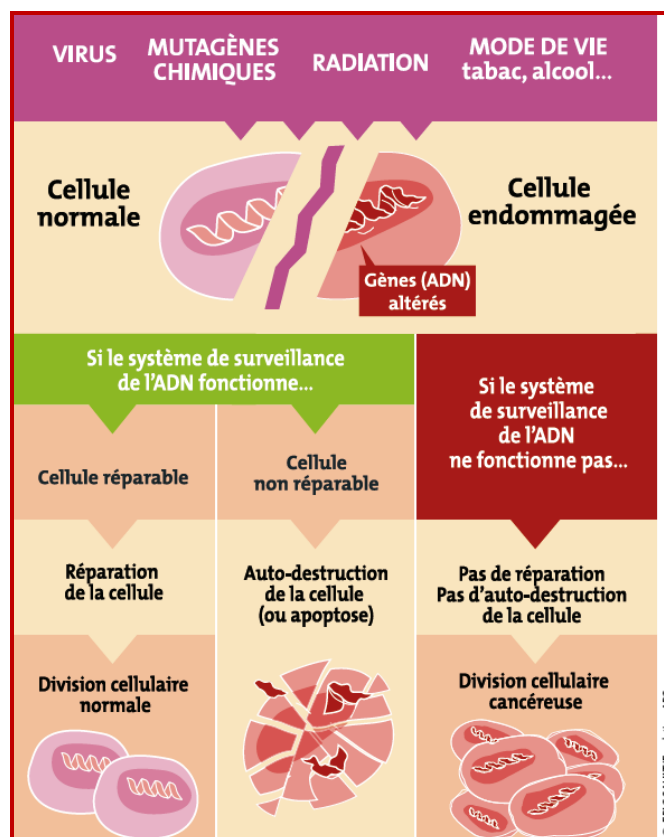


Figure 4 : Les réactions cellulaires face aux facteurs extrinsèques [7]

Ce sont surtout les facteurs extrinsèques qui sont prépondérants dans la survenue de cancers, alors qu'ils sont très souvent évitables. En effet, ils dépendent généralement du comportement et des habitudes de vie de l'individu mais aussi de son environnement.

⊙ **Les mutagènes chimiques** [5]

Les plus importants sont les toxiques chimiques ou leurs métabolites, et sont responsables de nombreux cancers professionnels. Ils occasionnent des mutations génératrices de protéines électrophiles pouvant se lier à certaines protéines et aux acides nucléiques de l'ADN cellulaire. D'après la Ligue contre le cancer [8], les cancers professionnels se localisent préférentiellement au niveau de la sphère ORL et des voies respiratoires. D'autres organes peuvent être touchés comme la vessie ou le foie, à cause de leur fonction détoxifiante et drainante des déchets de l'organisme. Par exemple, le benzène peut être responsable de leucémies myéloïdes chroniques et l'amiante responsable de tumeurs de la plèvre.

L'agent cancérigène le plus connu et le plus répandu est la cigarette, à cause de la présence d'hydrocarbures dans sa composition qui, selon une relation dose-effet, serait responsable de tumeurs bronchiques, ORL et vésicales.

On retrouve également dans cette catégorie des additifs alimentaires, tels que certains conservateurs et aromatisants. Dès lors qu'ils présentent un quelconque risque, supposé ou avéré, le principe de précaution peut être mis en œuvre afin de limiter leur taux ou de les interdire. Par exemple, même si aucune étude n'a encore démontré sa dangerosité, il est conseillé d'éviter de consommer ou d'utiliser des produits renfermant du parabène (conservateur très courant de l'alimentation, des produits cosmétiques...).

PRODUITS	LOCALISATIONS ET CANCERS
Amiante	Poumon, plèvre
Amines aromatiques	Vessie
Arsenic	Poumon, peau, foie
Benzène	Leucémies
Bischlorométhyler	Poumon
Cadmium (fumées et poussières)	Poumon
Chlorure de vinyle	Foie
Chrome (certains composés)	Poumon, nez et sinus
Goudrons, huiles, brais de houille, suies de combustion du charbon	Peau, poumon, vessie
Huiles minérales	Peau
Nickel (grillage des mattes)	Poumon, nez et sinus
Nitrosoguanidines	Cerveau
Nitrosurées	Cerveau
Oxydes de fer (fumées et poussières)	Poumon
Poussières de bois	Nez et sinus
Rayonnements ionisants	Leucémies, poumon, peau, os
Silice	Poumon

Tableau 1 : Les principaux cancers professionnels

⊙ Les radiations

Les rayonnements ionisants peuvent engendrer des lésions sur l'ADN et ioniser l'eau en la fragmentant, libérant ainsi des radicaux libres toxiques. Ils peuvent provoquer des cancers au niveau de localisations particulières qui varieront selon le type de rayonnement.

L'exposition excessive aux UV du soleil et des cabines de bronzage est responsable de cancers cutanés, appelés mélanomes, surtout localisés au niveau de la face, du cou et du dos des mains. La vulnérabilité de la personne dépend de la durée d'exposition, de son âge et de son niveau de pigmentation cutanée. Les sujets les plus à risque sont les personnes à peau claire, les enfants et les professionnels exposés quotidiennement au soleil comme les agriculteurs, les marins et les montagnards.

Le radon, qui est un gaz naturel retrouvé dans toutes les roches et les sols de la planète, passe de l'état d'inertie à l'état ionisant lorsqu'il est libéré dans l'air et émet des rayonnements alpha favorisant les cancers du poumon.

Les champs électriques et les champs magnétiques sont suspectés d'augmenter l'incidence de certains cancers, comme par exemple les leucémies infantiles ou les cancers du cerveau. Cependant, le manque d'études ne peut encore officiellement les incriminer.

Quant aux ondes émises par les téléphones portables, de nombreuses études recherchent leur impact sur le développement de tumeurs cérébrales. Toutefois, les résultats contradictoires obtenus empêchent d'affirmer leur responsabilité [9].

RAYONNEMENTS	LOCALISATIONS
Ultra-violets UVA : 315-400 nm UVB : 280-315 nm UVC : 100-280 nm	Peau (face, cou, dos des mains)
Radon	Poumon
Champs électriques et magnétiques	?
Téléphone	Tumeurs cérébrales ?

Tableau 2 : Les principaux cancers radio-induits

⊙ Les virus et l'immunité

Des études ont pu démontrer une corrélation entre l'infection par des certains virus et certains cancers.

Le virus d'Epstein-Barr peut, dans certains cas, provoquer un lymphome de Burkitt, un cancer du naso-pharynx ou la maladie de Hodgkin.

Le papillomavirus humain est incriminé dans le cancer du col de l'utérus, de la marge anale et du pénis.

Les virus de l'hépatite A et C peuvent provoquer des cancers hépatocellulaires, aggravés par la consommation d'alcool.

Le virus HTLV (Human T Lymphotropic Virus) provoque des lymphomes T et des leucémies aiguës à lymphocytes T.

L'état immunitaire d'un sujet peut également être imputé et augmenter les risques de survenue de certains cancers. En effet, un patient immunodéprimé, par exemple à la suite de la prise de médicaments immunosuppresseurs ou d'une atteinte par le VIH, développe plus facilement certains lymphomes lorsqu'il est déjà infecté par EBV, ou un syndrome de Kaposi lorsqu'il est déjà infecté par HHV8.

VIRUS	LOCALISATIONS ET CANCERS
Epstein-Barr	Lymphome de Burkitt, nasopharynx, maladie de Hodgkin
Papillomavirus	Col de l'utérus, marge anale, pénis
Hépatite A et C	Foie
HTLV (Human T Lymphotropic Virus)	Lymphomes T, leucémies aiguës à lymphocytes T
HHV8	Syndrome de Kaposi

Tableau 3 : Les principaux cancers induits par les virus

⊙ Les médicaments

Paradoxalement, des médicaments anticancéreux peuvent eux-mêmes provoquer des cancers chimio-induits, comme des leucémies ou des lymphomes, car, en voulant détruire les cellules cancéreuses, ils vont léser le génome de certaines cellules saines incapables de se réparer ou de mourir.

Un traitement du cancer du sein par des anti-estrogènes, comme le tamoxifène NOVADEX[®] KESSAR[®] TAMOXIFENE[®], renferme un potentiel cancérigène au niveau de l'endomètre.

Les hormones sexuelles sont incriminées dans la survenue de cancers au niveau des organes de la reproduction, avec un impact au niveau du sein, de l'endomètre et de la prostate.

Les traitements hormonaux, que ce soient les contraceptifs oraux chez les femmes en âge de procréer ou les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, seraient responsables de certains cancers, mais aucune étude ne l'atteste définitivement.

La prescription de certains médicaments durant la grossesse n'est pas toujours sans conséquence sur l'embryon ou le fœtus. Par exemple, le diéthylstilbestrol DISTILBENE[®] [10] est tératogène et provoque des avortements spontanés, des morts fœtales et néonatales, une prématurité ou des complications graves en cas de survie de l'enfant. En ce qui concerne la première génération, les filles peuvent développer des cancers du vagin ou du col de l'utérus, des problèmes de stérilité ou de complications obstétricales, et les garçons des atteintes de l'appareil uro-génital. Une surveillance multi-générationnelle et notamment des enfants de parents exposés *in utero* est toujours en cours et une étude recueille actuellement des informations concernant les effets du médicament sur trois générations [11].

Enfin, les traitements immunosuppresseurs, administrés pour éviter les rejets lors de greffes d'organes, peuvent entraîner certains cancers comme des lymphomes non Hodgkiniens.

⊙ Les modes de vie

Il est démontré aujourd'hui qu'il existe une corrélation entre l'alimentation ou les habitudes de vie et la survenue de cancers, comme par exemple l'alcoolisme responsable de cancers hépatiques et des voies aéro-digestives supérieures.

Toutefois, certains facteurs sont dits protecteurs vis-à-vis du développement de cancer. Par exemple, une alimentation équilibrée, pauvre en graisses et riche en fibres, protégerait du cancer du côlon. De plus, il faudrait consommer en quantité modérée de la nourriture carnée, privilégier un régime végétarien et consommer peu d'alcool. Il est important de consommer au moins cinq fruits et légumes par jour et de pratiquer une activité physique régulière.

Actuellement, un code européen contre le cancer est régulièrement édité et mis à jour. Il publie des recommandations sur les habitudes de vie à adopter et présente certains axes de prévention et de dépistage. [12]

French Translation

**Code européen contre le cancer
(troisième version)**

De nombreux aspects de la santé en général peuvent être améliorés et de nombreux cancers évités, si nous adoptons un mode de vie plus sain :

1. Ne fumez pas. Si vous fumez, arrêtez. Si vous ne parvenez pas à arrêter de fumer, ne fumez pas en présence de non-fumeurs.
2. Evitez l'obésité.
3. Pratiquez un exercice physique soutenu tous les jours.
4. Augmentez et variez votre consommation quotidienne de fruits et de légumes : mangez-en au moins cinq portions tous les jours. Limitez votre consommation d'aliments contenant des graisses d'origine animale.
5. Si vous consommez de l'alcool, que ce soit de la bière, du vin ou des spiritueux, modérez votre consommation à deux verres par jour si vous êtes un homme et à un verre par jour si vous êtes une femme.
6. Il faut prendre soin d'éviter une exposition excessive au soleil. Il est particulièrement important de protéger les enfants et les adolescents. Pour les individus qui ont tendance à prendre des coups de soleil, des mesures protectrices actives doivent être prises tout au long de la vie.
7. Appliquez rigoureusement les règlements visant à prévenir toute exposition à des substances cancérigènes connues. Suivez toutes les instructions sanitaires et de sûreté en ce qui concerne les substances qui peuvent provoquer un cancer. Suivez le conseil des bureaux nationaux de radioprotection.

Il existe des programmes de santé publique qui pourraient permettre d'empêcher le cancer de se développer ou d'accroître la probabilité de guérir un cancer :

8. A partir de 25 ans, les femmes devraient se prêter au dépistage du cancer du col utérin. Ces programmes doivent suivre des procédures de contrôle-qualité conformes aux Directives européennes en matière d'assurance-qualité pour le dépistage du cancer du col utérin.
9. A partir de 50 ans, les femmes devraient se prêter au dépistage du cancer du sein, dans le cadre de programmes dotés de procédures de contrôle-qualité conformes aux Directives européennes en matière d'assurance-qualité pour le dépistage mammographique.
10. A partir de 50 ans, les hommes et les femmes devraient se prêter au dépistage du cancer colorectal, dans le cadre de programmes dotés de procédures intégrées de contrôle-qualité.
11. Participez aux campagnes de vaccination contre l'infection par le virus de l'hépatite B.

Figure 5 : Le code européen contre le cancer [12]

1.1.3. Les classifications des tumeurs

Chaque cancer étant unique, il est classé selon plusieurs critères : la localisation du site primitif et actuel, le stade évolutif et de différenciation... une classification précise permet de statuer sur l'évolution du cancer, d'établir le pronostic et de choisir la meilleure stratégie thérapeutique. [13]

La classification la plus utilisée actuellement est la classification TNM pour de nombreux cancers, établie par l'Union Nationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), et dont la dernière mise à jour date de 2010 [14] :

- La lettre T pour Tumeur, à laquelle il faut associer un chiffre en fonction de la taille de la tumeur primitive ;
- La lettre N pour Nodes (ganglions en anglais), qui décrit le stade d'envahissement des ganglions lymphatiques ;
- M pour Métastases, pour spécifier leur présence ou non.

Les tumeurs vont être classées en stades et en grades avec un score allant de 1 à 4, selon une gravité croissante.

Exemple de la classification TNM simplifiée du cancer du sein [15] :

T = Tumeur primitive	
Tx	Evaluation impossible
T0	Tumeur non palpable
T1	Tumeur dont la taille est $\leq 2\text{mm}$
T2	Tumeur dont la taille est comprise entre 2mm et 5mm
T3	Tumeur dont la taille est $\geq 5\text{mm}$
T4	Tumeur, quelle que soit la taille, avec une extension à la paroi thoracique ou à la peau

N = Nodules	
Nx	Evaluation de l'envahissement ganglionnaire impossible
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires Et/ou envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur le ganglion sentinelle sans signe clinique
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires Ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires Ou envahissement des ganglions sous-claviculaires Ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire Ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique Ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
M = Métastases	
Mx	Classification des métastases à distance impossible par manque de renseignements
Mo	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Il existe d'autres classifications pour des cancers précis ou pour des situations particulières.

Par exemple, pour le cancer colorectal, les médecins utilisent la classification de Dukes (Cf. annexe 1) ou la classification d'Aster-Coller (Cf. annexe 2) [16].

Concernant le cancer de l'ovaire, la classification FIGO, établie par la Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens, n'est utilisable qu'après un acte chirurgical (Cf. annexe 3) [17].

1.2. L'épidémiologie du cancer : état des lieux en France en 2012

La survenue des cancers et leur fréquence dépendent de plusieurs facteurs.

⊙ L'âge

Le cancer est principalement une maladie de l'adulte [3].

Il est relativement rare de développer un cancer avant l'âge de 15 ans. Dans le cas contraire, les chances de guérison sont très élevées, même si le risque de rechutes reste important durant plusieurs années.

Les risques augmentent de manière exponentielle à partir de cet âge, que ce soit en termes de mortalité ou de morbidité, puis l'incidence décline après 80 ans.

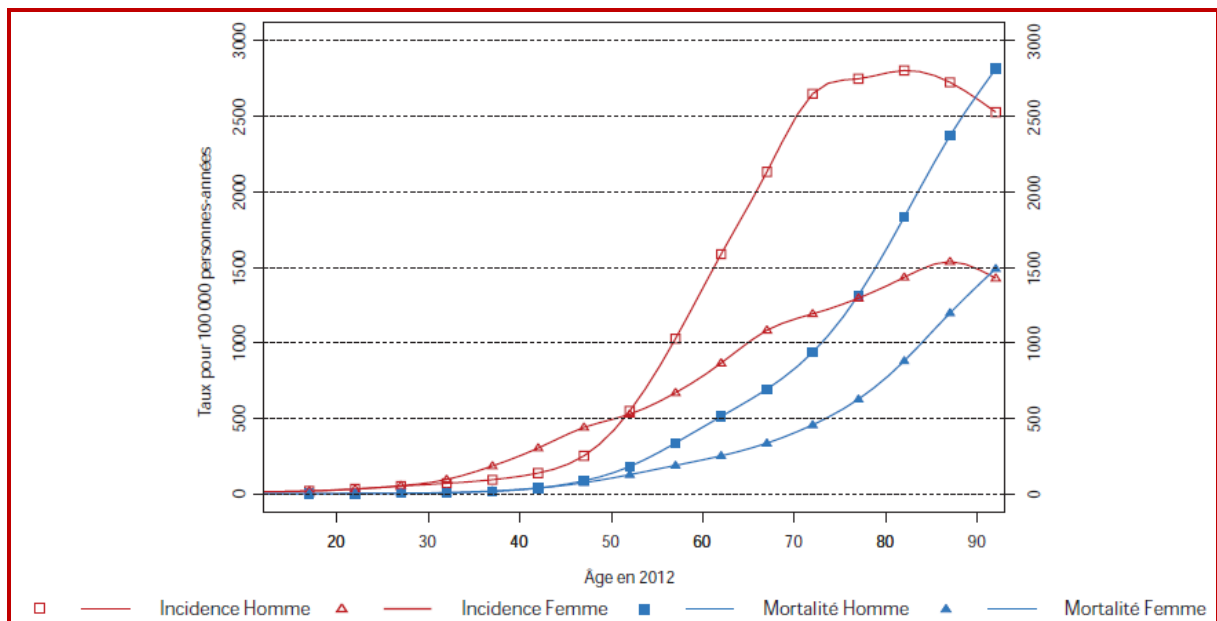


Figure 6 : L'incidence et la mortalité des cancers par âge en 2012 [18]

⊙ Les modes de vie

Des critères morphologiques et culturels, ainsi que la zone géographique dans laquelle l'individu vit, influencent sur la survenue des cancers.

Il existe même une disparité entre les différentes régions de France, due à une exposition différente à certains facteurs de risques (tabac, alcool, soleil...).

Par ailleurs, il existe un gradient Nord-Sud européen pour le cancer du sein et le nombre de cas de mélanomes de la peau en Europe est supérieur dans les pays du nord du continent.

⊙ Le sexe

Selon le sexe, les types et les proportions de cancers développés varient, à cause des différences physiologiques et des expositions individuelles aux facteurs de risque.

Il est intéressant de relever que le sexe masculin présente un risque de mortalité supérieur à celui du sexe féminin.

L'Observatoire Européen du Cancer (ECO) a référencé l'incidence, la mortalité et a établi le taux de prévalence en France en 2012, pour chaque cancer, et pour les deux sexes.

Chez l'homme [19], les cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colorectal.

Concernant le cancer de la prostate, malgré une très importante incidence (73609 nouveaux cas en 2012), son taux de mortalité reste relativement faible (17,7%).

Le cancer du poumon, qui est quant à lui moins fréquent avec une incidence de 28033 cas en 2012, est cependant de très mauvais pronostic puisque son taux de mortalité est de l'ordre de 58,7%, soit plus d'un cas sur deux.

Enfin le cancer colorectal, qui a concerné 21524 patients en 2012, présente un taux de mortalité de 20,6%.

Cancer	Incidence		Mortalité		Prévalence		
	Nombre	Taux	Nombre	Taux	1-année	3-année	5-année
Côlon et rectum	21524	53,8	8991	20,6	17189	44149	65163
Estomac	4261	10,5	2847	6,8	2282	5105	6971
Foie	6500	16,6	5926	14,6	3068	5645	6733
Glande thyroïde	1647	5,0	158	0,4	1498	4376	7156
Larynx	2825	7,8	972	2,5	2469	6351	9276
Leucémie	5454	14,0	3196	7,4	3725	9550	14177
Lèvre, cavité buccale et pharynx	8070	23,1	2965	8,1	6533	15750	21978
Lymphome malin non hodgkinien	6282	16,5	2310	5,4	4360	11283	16910
Maladie de Hodgkin	874	2,8	175	0,5	691	1974	3153
Mélanome de la peau	4720	13,1	1055	2,7	4104	11791	18779
Myélome multiple	3287	8,3	1416	3,2	2678	6441	8849
Oesophage	3256	8,7	2996	7,6	1841	3643	4520
Pancréas	4555	11,7	4909	12,0	1406	2629	3256
Poumon	28033	74,5	22907	58,7	15302	30472	38076
Prostate	73609	187,5	8606	17,7	71889	193332	290467
Rein	7358	19,6	2894	6,9	5811	15319	23150
Système nerveux central	2670	7,6	1940	5,3	1155	2349	2983
Testicule	2332	7,8	98	0,3	2146	6366	10513
Tous cancers sauf les non-mélanomes	211320	550,7	90111	218,3	165511	419856	614958
Vésicule biliaire et voies biliaires	1158	2,7	482	1,1	556	1159	1512
Vessie	9283	22,8	3654	8,2	7600	19411	28439

Figure 7 : L'estimation de l'incidence et de la mortalité des différents cancers en France chez les hommes en 2012 [19]

Chez les femmes [20], les chiffres sont différents.

En effet, les cancers les plus fréquents sont le cancer du sein, suivi du cancer colorectal, puis du cancer du poumon.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus grave à l'heure actuelle, puisqu'il a touché 54245 femmes en 2012, avec un taux de mortalité de l'ordre de 23,7%.

Le cancer colorectal a, quant à lui, touché 19301 femmes en 2012, avec un taux de mortalité de 12,9%.

Enfin, on retrouve le cancer du poumon, qui a atteint 12010 femmes en 2012 pour un taux de mortalité un peu plus important, de l'ordre de 18,4%.

Cancer	Incidence		Mortalité		Prévalence		
	Nombre	Taux	Nombre	Taux	1-année	3-année	5-année
Col utérin	2862	8,0	1167	2,6	2458	6809	10606
Côlon et rectum	19301	36,9	8157	12,9	15114	38960	57698
Corps utérin	6852	15,2	2148	3,7	6065	16641	25666
Estomac	2246	4,2	1565	2,7	1168	2618	3584
Foie	1832	3,6	2124	3,6	826	1524	1827
Glande thyroïde	5056	14,7	234	0,4	4639	13556	22162
Larynx	519	1,3	128	0,3	439	1145	1695
Leucémie	3726	7,9	2516	4,2	2473	6339	9416
Lèvre, cavité buccale et pharynx	3170	7,6	793	1,7	2470	6020	8488
Lymphome malin non hodgkinien	5230	10,7	1970	3,1	3646	9347	13904
Maladie de Hodgkin	883	2,8	130	0,3	624	1809	2932
Mélanome de la peau	5151	13,1	776	1,6	4497	12969	20754
Myélome multiple	2735	5,3	1348	2,2	2194	5270	7239
Oesophage	1159	2,5	830	1,6	607	1207	1507
Ovaire	4592	10,7	3389	6,4	3451	8330	11590
Pancréas	4594	8,7	4679	8,0	1367	2585	3226
Poumon	12010	27,9	8527	18,4	6561	13260	16735
Rein	3665	8,1	1292	2,2	2781	7353	11152
Sein	54245	136,6	11933	23,7	50286	144642	230385
Système nerveux central	2097	5,2	1346	3,1	869	1775	2261
Tous cancers sauf les non-mélanomes	160356	369,8	64461	118,1	124794	332402	506533
Vésicule biliaire et voies biliaires	1354	2,3	650	1,0	640	1335	1745
Vessie	1892	3,3	1120	1,6	1517	3890	5721

Figure 8 : L'estimation de l'incidence et de la mortalité des différents cancers en France chez les femmes en 2012 [20]

⊙ Evolution de l'incidence et de la mortalité dans le temps

La survenue et la fréquence des cancers ont également varié dans le temps.

L'incidence depuis les années 1980 n'a pas cessé d'augmenter, malgré une légère stagnation entre 2005 et 2010. Cependant, le taux de mortalité a nettement diminué chez les hommes depuis les années 2000. [18]

	Sexe	Année					
		1980	1990	2000	2005	2010	2012
Incidence	Homme	96 506	122 558	158 333	193 631	194 051	200 350
	Femme	73 314	92 681	119 842	137 487	149 914	155 004
Mortalité	Homme	76 772	85 525	88 687	88 626	86 816	85 255
	Femme	52 481	55 696	58 254	60 202	62 450	63 123
Mortalité observée	Homme	76 376	85 851	86 619	88 577	-	-
	Femme	51 804	55 444	56 907	60 104	-	-

Figure 9 : Le nombre de cas et de décès en France selon l'année [18]

1.3. Les outils mis à la disposition des patients et des professionnels de santé

1.3.1. La prévention

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans le domaine de la prévention. Il doit savoir rassurer les patients et répondre à leurs interrogations à propos des différentes méthodes de prévention, comme les vaccinations ou les pratiques médicales non invasives. Il dispense également des conseils pour la vie quotidienne ou pour se protéger au cours de l'activité professionnelle.

☉ De l'infection par papillomavirus humain

La vaccination contre les papillomavirus humains est très efficace, en parallèle des frottis cervico-utérins, pour prévenir les cancers du col de l'utérus. Cette vaccination est recommandée préférentiellement avant le premier rapport sexuel, pour les jeunes filles entre 9 et 14 ans, et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolu. [21]

Dans ce cas, l'Assurance Maladie rembourse à hauteur de 65%. Les vaccins actuellement sur le marché sont [22] :

GARDASIL[®] papillomavirus humain types 6, 11, 16 et 18, est une suspension injectable en intramusculaire. Son schéma posologique se fait en trois injections à 0, 2 et 6 mois.

CERVARIX[®] papillomavirus humain types 16 et 18, est une suspension injectable en intramusculaire. Son schéma posologique est aussi de trois injections mais à 0, 1 et 6 mois.

De plus, les papillomavirus humains peuvent causer des cancers de l'anus, surtout chez les populations atteintes du VIH [23]. Un examen proctologique, comprenant un examen anal visuel, un toucher anorectal et une anoscopie, peut être réalisé par un proctologue ou un gastroentérologue. Il est systématiquement recommandé aux hommes ayant des rapports sexuels anaux, aux personnes ayant des antécédents de condylomes ano-génitaux et aux femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col de l'utérus.

⊙ De l'infection par *Helicobacter pylori* [24]

Environ 80% des cancers de l'estomac sont dus à l'action de la bactérie *Helicobacter pylori*, principalement transmise par voie orale pendant l'enfance. La surveillance des personnes à risque, la recherche puis l'éradication de cette bactérie et enfin le contrôle de son éradication le plus précocement possible permettent de limiter le développement de ce type de cancer.

Actuellement, le traitement de référence de l'éradication de cette bactérie est l'association amoxicilline (CLAMOXYL[®] AMOXICILLINE[®]), clarithromycine (ZECLAR[®] CLARITHROMYCINE[®]) et oméprazole (MOPRAL[®] OMEPRAZOLE[®]) pendant 7 jours. [25]

⊙ Du cancer de la peau [26]

Les cancers de la peau peuvent être évités si l'on suit certaines recommandations simples.

Il faut éviter de s'exposer au soleil entre 12h et 16h et privilégier l'ombre. Il faut protéger sa peau avec des vêtements couvrants, un chapeau et porter des lunettes de soleil. L'application d'une crème solaire très haute protection (l'écran total n'existe pas), à renouveler régulièrement, est indispensable. Les enfants doivent être protégés et doivent être informés des risques du soleil. Il faut également éviter d'avoir recours aux cabines de bronzage UV.

⊙ Du tabagisme [27]

Le tabagisme est le principal facteur de risque le plus important.

Les substances cancérogènes sont contenues dans la fumée de cigarette, impliquant que même une consommation passive de tabac peut provoquer des cancers.

Les risques augmentent en fonction du nombre de cigarettes consommées, de la précocité de consommation (âge de la première cigarette) et de la durée du tabagisme.

De plus, la consommation de tabac entraîne une dépendance à la nicotine contre laquelle il est difficile de lutter. Pour envisager une prise en charge efficace, il faut donc que le patient l'ait décidé et que son entourage l'aide dans sa démarche.

Le pharmacien d'officine joue un rôle très important dans l'aide au sevrage tabagique puisqu'il peut évaluer à l'officine la dépendance du patient à la nicotine du patient, grâce au

Test de Fagerström [28]. En fonction des résultats obtenus, le pharmacien propose les formes et les dosages les plus adaptés. Les substituts nicotiques, sous forme de comprimés sublinguaux, de comprimés à sucer, de dispositifs pour inhalation, de dispositifs transdermiques, de gommes à mâcher, de pastilles à sucer et de pulvérisation buccale, peuvent être pris en charge par la sécurité sociale selon un forfait annuel de 50€ (ou 150€ pour la femme enceinte et les bénéficiaires du CMU). Une ordonnance, uniquement dédiée aux substituts nicotiques, doit être rédigée par un médecin pour que la prise en charge puisse s'appliquer.

D'autre part, deux médicaments sont actuellement sur le marché et dont la seule indication est l'aide au sevrage tabagique [22] :

Bupropion ZYBAN LP[®]

Varénicline CHAMPIX[®]

La prescription de ces médicaments et des substituts nicotiques doit être de préférence accompagnée d'une thérapie cognitivo-comportementale pour aider le patient à modifier ses habitudes comportementales et à gérer ses réactions face à l'envie de fumer.

Le pharmacien peut également prendre en charge, à l'officine, les symptômes liés au sevrage tabagique, comme l'anxiété, la prise de poids...

Actuellement, la cigarette électronique ou « e-cigarette », connaît un véritable essor. Son but annoncé est de se substituer à la véritable cigarette, cependant, l'OMS n'admet toujours pas son indication dans l'aide au sevrage tabagique. La cigarette électronique n'est pas reconnue par les députés européens comme médicament, par conséquent, sa vente n'est pas autorisée en pharmacie.

De plus, aucune étude ne peut encore garantir sa totale innocuité puisque les composants et ingrédients constituant ces cigarettes ne sont pas clairement connus, qu'un grand nombre de marques existent sans normes harmonisées et qu'aucun recul n'est encore possible.

⊙ Des cancers professionnels

Le rôle du pharmacien d'officine est très limité dans la prévention des cancers professionnels, mise à part la vente de masques de protection respiratoire ou de gants de protection.

⊙ Incidences des facteurs alimentaires et nutritionnels

Un rapport américain, établi par le World Cancer Research Fund (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) [29], a mis en évidence des relations convaincantes ou probables entre des facteurs alimentaires ou nutritionnels et le risque de survenue de certains cancers et de dégager des facteurs protecteurs. [30,31]

FACTEURS ALIMENTAIRES OU NUTRITIONNELS FAVORISANTS	LOCALISATION
<p>Surpoids et obésité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perturbations métaboliques : syndrome métabolique, hyperinsulinémie, insulino-résistance - Perturbations hormonales : augmentation du taux endogène de nombreuses hormones, de facteurs de croissance et de cytokines 	<p>Œsophage +++</p> <p>Pancréas +++</p> <p>Côlon et rectum +++</p> <p>Sein en post-ménopause +++</p> <p>Endomètre +++</p> <p>Rein +++</p> <p>Vésicule biliaire +</p>
<p>Alcool</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effet mutagène du principal métabolite de l'alcool : l'acétaldéhyde - Production de radicaux libres - Consommation chronique : déficits nutritionnels en folates et vitamines - Augmentation du taux d'hormones stéroïdes circulantes - Augmentation de la perméabilité de la muqueuse digestive aux substances cancérigènes 	<p>Bouche +++</p> <p>Pharynx +++</p> <p>Larynx +++</p> <p>Œsophage +++</p> <p>Côlon et rectum (chez les hommes) +++</p> <p>Sein +++</p> <p>Foie +++</p> <p>Côlon et rectum (chez les femmes) +</p>

<p style="text-align: center;">Viandes rouges et charcuteries</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apport en sels nitrités - Synthèse de composés cancérogènes dans l'estomac et par les bactéries endogènes (molécules N-nitrosées) - Excès de fer héminique : synthèse de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires 	Côlon et rectum +++
<p style="text-align: center;">Sel et aliments salés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altération de la muqueuse gastrique - Synergie avec les molécules N-nitrosées - Aggravation si infection par <i>Helicobacter pylori</i> 	Estomac +++
<p style="text-align: center;">Compléments alimentaires à base de bêta-carotène (surtout chez les fumeurs)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Forte dose : activation des composés pro-cancérogènes du tabac - Effet pro-oxydant - Production de radicaux libres 	Poumon +++

Tableau 4 : Les principaux facteurs alimentaires ou nutritionnels responsables de cancers

FACTEURS ALIMENTAIRES OU NUTRITIONNELS PROTECTEURS	LOCALISATION
<p>Activité physique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la synthèse de facteurs de croissances et d'hormones (insuline) - Accélération du transit intestinal - Diminution du taux d'estrogènes - Stimulation de l'immunité 	<p>Côlon et rectum +++</p> <p>Sein en post-ménopause +</p> <p>Endomètre +</p>
<p>Allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la concentration sanguine en hormones sexuelles durant l'aménorrhée - Involution de la glande mammaire en fin de lactation 	<p>Sein +++</p>
<p>Fruits</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence de micronutriments antioxydants - Modulation du métabolisme des xénobiotiques - Stimulation du système immunitaire - Modulation hormonale 	<p>Bouche +</p> <p>Pharynx +</p> <p>Larynx +</p> <p>Œsophage +</p> <p>Poumon +</p> <p>Estomac +</p>
<p>Légumes non féculents</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mêmes propriétés que les fruits - Richesse en folates 	<p>Bouche +</p> <p>Pharynx +</p> <p>Larynx +</p> <p>Œsophage +</p> <p>Estomac +</p>
<p>Aliments contenant des fibres</p>	<p>Côlon et rectum +++</p>

Tableau 5 : Les principaux facteurs alimentaires ou nutritionnels protecteurs de cancers

+++ : Relation convaincante

+ : Relation probable

1.3.2. Les dépistages

L'objectif essentiel du dépistage est de poser le diagnostic le plus précocement possible afin de pouvoir choisir entre plusieurs stratégies thérapeutiques, d'accroître l'efficacité du traitement et de réduire la mortalité et les risques de rechutes. L'idéal est de détecter les lésions précancéreuses avant même l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

Le dépistage est organisé, lorsqu'il est proposé par les pouvoirs publics à une population ciblée par l'âge ou le sexe. Il est alors gratuit et devrait se faire régulièrement.

Le dépistage peut être individuel lorsque les personnes présentent des facteurs de risque ou des symptômes cliniques inquiétants.

Chaque année, un calendrier de dépistage des cancers est mis à la disposition de tous les professionnels de santé. Il présente les principaux cancers pour lesquels une démarche de dépistage est possible, à partir de quel âge le dépistage est conseillé et quelles en sont les modalités générales. [32]

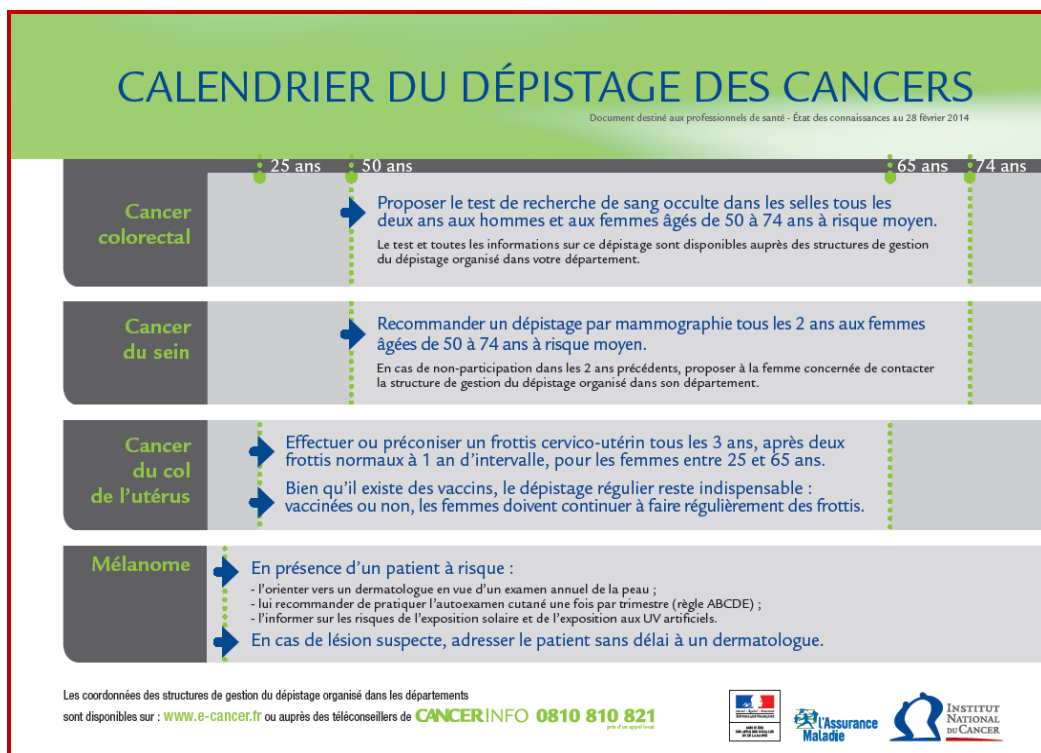


Figure 10 : Le calendrier de dépistage 2014 [32]

Le pharmacien a un rôle très important dans les campagnes de dépistage des cancers. Il met en évidence dans les officines des affiches et propose des brochures, qui vont informer les patients et les inciter à en parler et se faire dépister.

1.3.2.1. Les dépistages organisés

⊙ Du cancer du sein [33]

La campagne « Octobre Rose », proposée par l'Institut National du Cancer, le ministère chargé de la Santé et les caisses d'assurance maladie, est mise en place chaque année depuis 2004.

Ce dépistage concerne les femmes entre 50 et 74 ans, sans symptômes apparents ni facteurs de risque (antécédents personnels ou familiaux). Tous les deux ans, un radiologue agréé pratique une mammographie (deux clichés par sein) et un examen clinique des seins, dont le résultat sera par la suite confirmé par un second radiologue agréé. Les résultats définitifs sont transmis à la patiente dans les deux semaines suivant l'examen. L'ensemble de ces actes est pris en charge à 100% par l'Assurance maladie.

Le dépistage précoce du cancer du sein est très important puisqu'il permettrait de guérir 9 cas sur 10.

La patiente doit apprendre à se palper les seins régulièrement afin de détecter une éventuelle grosseur ou une modification de l'aspect de ses seins : on parle d'auto examen des seins (AES).

⊙ Du cancer colorectal [34,35]

« Mars bleu » est la campagne de dépistage organisé du cancer colorectal. Depuis 2008, il est possible d'effectuer le test HEMOCCULT II[®] qui permet de rechercher du sang dans les selles. Le mode d'emploi du test HEMOCCULT II[®] se trouve en annexe 3.

Son principe repose sur le prélèvement de selles à faire chez soi et qui est par la suite analysé dans un laboratoire.

Il est proposé tous les deux ans aux hommes et aux femmes entre 50 et 74 ans, et remis directement au patient par le médecin traitant. Ce test au gaïac et sa lecture sont pris en charge à 100% par l'Assurance maladie Ce test présente cependant des inconvénients

puisqu'il manque de sensibilité et de spécificité pour l'hémoglobine humaine et le patient doit réaliser plusieurs prélèvements sur trois selles consécutives.

Un nouveau test immunologique, plus simple (un seul prélèvement) et plus fiable, qui utilise des anticorps monoclonaux ou polyclonaux spécifiques de la partie globine de l'hémoglobine humaine, devrait être mis à la disposition des patients avant la fin de l'année 2014.[35]

1.3.2.2. Les dépistages individuels

⊙ **Du cancer du col de l'utérus** [21,37]

Le frottis cervico-utérin correspond au recueil à l'aide d'une spatule ou d'une petite brosse et à l'examen de cellules situées au niveau du col de l'utérus. Il est pratiqué depuis 1990 dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus et est recommandé chez toutes les femmes à partir de 25 ans. Les deux premiers frottis doivent être effectués dans une période maximale d'un an puis un tous les trois ans si les résultats ne révèlent pas d'anomalie. Ce test est utile jusqu'à 65 ans puisque le papillomavirus humain peut provoquer des anomalies du col se développant lentement, même après la ménopause.

⊙ **Du cancer de la prostate** [38]

Le dépistage du cancer de la prostate repose sur la réalisation d'un toucher rectal associé à un dosage sanguin de PSA (pourtant pas seulement spécifique du cancer de la prostate). Il est recommandé chez tous les hommes à partir de 50 ans.

⊙ **Du cancer de la peau** [26,39,40]

Chaque année au mois de mai, avant l'été, une Journée Nationale de Prévention et de Dépistage des Cancers de la Peau est organisée, grâce à la collaboration du Syndicat des Dermatologues et de l'Institut National du Cancer. Cet évènement permet, à toute personne, de bénéficier d'un examen de la peau et des naevus mélanocytaires (grains de beauté), lors d'une consultation gratuite et anonyme, assurée par des dermatologues bénévoles, dans des centres dédiés.

Une auto-évaluation trimestrielle de la peau est également recommandée grâce aux conseils d'un dermatologue.

L'examen, qu'il soit réalisé en consultation ou chez soi en auto-évaluation, repose sur l'analyse de tâches pigmentaires selon la règle ABCDE [39] :

A	Asymétrie
B	Bords irréguliers
C	Couleur non homogène
D	Diamètre (> 6mm)
E	Evolution (aspect variant)

Les personnes les plus à risque sont celles à peau, cheveux et yeux clairs, à tâches de rousseur, avec de nombreux grains de beauté (plus de 40) ou avec des grains de beauté atypiques. Les personnes s'exposant beaucoup au soleil ou aux cabines UV et celles aux antécédents personnels et familiaux, doivent être particulièrement surveillées. Certains individus sont plus sensibles à cause de la pratique de certaines activités ou de leur profession obligeant une exposition répétée au soleil (par exemple les agriculteurs, les ouvriers du bâtiment et certains sportifs). [40]

⊙ **Du cancer de la bouche** [41]

En prévention du cancer de la bouche, il est recommandé de se faire examiner au moins une fois par an la cavité buccale et les aires ganglionnaires de la bouche.

Des facteurs évitables favorisent la survenue de ce type de cancer, comme l'alcoolisme et le tabagisme.

Il est important de connaître les signes qui doivent alerter. Par exemple, lorsque l'un ou plusieurs de ces symptômes persistent pendant plus de dix jours :

- Une ulcération infiltrée (indolore et persistante) ;
- Une tuméfaction ;
- Un trouble de la mobilité linguale ;
- Une otalgie réflexe ;
- Une mobilité dentaire ou instabilité prothétique ;
- Une gingivorragie (saignement des gencives) ;
- Une gêne à la déglutition ;
- Une odynophagie (douleur lors de la déglutition) ;
- Une anesthésie du nerf maxillaire inférieur.

1.3.3. Les plans cancers 2009-2013 et 2014-2019

Le 24 mars 2003, le Président de la République Jacques Chirac initie un projet de lutte contre le cancer en proposant d'établir des objectifs et des mesures pour permettre une prise en charge optimale des malades, nommé « plan cancer 2003-2007 » [42]. Durant la période établie, il faut tout mettre en œuvre pour que les mesures annoncées entrent en vigueur, soient appliquées et apportent des résultats concrets et bénéfiques pour le patient. Au terme de son échéance, un compte-rendu sous forme de bilan présente un état des lieux avec les points positifs du plan et les points à améliorer.

Son successeur, Nicolas Sarkozy, a, quant à lui, intégré le cancer parmi ses trois axes prioritaires dans le domaine de la santé, aux côtés de la maladie d'Alzheimer et des soins palliatifs. Le « plan cancer 2009-2013 » est alors annoncé le 2 novembre 2009 et est élaboré par le Professeur Jean-Pierre Grünfeld. Ce plan est établi en collaboration avec Roselyne Bachelot, Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, ainsi que des membres de la commission dont, notamment, des représentants des professionnels et de la société civile. Son objectif est de poursuivre les efforts entrepris lors du précédent plan, en y apportant des améliorations et des nouveautés liées à l'évolution des progrès scientifiques.

Le 22 août 2013, le Président François Hollande reçoit le rapport final du « plan cancer 2009-2013 » [43], qui publie les résultats traités par la Direction Générale de la Santé (DGS) présidant le comité interministériel de pilotage du « plan cancer » avec l'appui de l'INCa. Ce bilan, une fois évalué par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), sert de trame pour le plan suivant.

Le troisième plan cancer, destiné à s'appliquer de 2014 à 2019, est initié par Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales et de la Santé, et Geneviève Fioraso, Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, en collaboration avec Jean-Paul Vernant, professeur d'hématologie à la Pitié Salpêtrière, qui a proposé des recommandations dans un rapport rendu le 30 août 2013 [44]. Ce dernier plan cancer présenté en février 2014, insiste sur l'engagement de l'ensemble des professionnels de santé, et notamment des pharmaciens d'officine, à avoir un rôle prépondérant dans le suivi des traitements anticancéreux en ambulatoire. Les principaux axes développés sont la prévention et le dépistage, la recherche, les métiers-formations et la pratique de la cancérologie, les parcours de soin et la vie pendant et après le cancer. L'essor des thérapies ciblées est un axe particulièrement développé dans ce plan, en les plaçant au cœur de l'arsenal thérapeutique et présenté comme source de grands espoirs. Il est également question d'un renforcement de la coopération entre les professionnels de santé, de trouver de nouveaux moyens pour améliorer la vie sociale et professionnelle des patients face à la maladie et de les aider dans la gestion de leurs traitements. La prévention face aux principaux facteurs de risque de cancers (notamment le tabagisme et l'alcoolisme) et l'accès au dépistage se voient renforcés. Le rôle du pharmacien est donc parfaitement intégré dans ce nouveau plan cancer.

⊙ **Le plan cancer 2009-2013** [42]

Le « plan cancer 2009-2013 » est bâti sur cinq axes, constitué de trente mesures et présente cent dix huit actions.

Ce sont surtout les axes prévention-dépistage, soins et vivre pendant et après le cancer qui intéressent les pharmaciens puisqu'il peut intervenir à chacune de ces étapes.

Dans chacun des axes, des mesures majeures ont pu se dégager :

AXE RECHERCHE	
Mesure 1	Le renforcement de la recherche pluridisciplinaire en labellisant cinq sites de recherche L'incitation auprès des malades à participer aux essais cliniques des nouvelles molécules de thérapies ciblées (de phase I ou II)
Mesure 3	La recherche et l'analyse des risques environnementaux et comportementaux La favorisation du séquençage complet du génome des cinq cancers les plus fréquents
AXE OBSERVATION	
Mesure 6	L'élaboration et la communication annuelles des rapports sur la répartition des cancers en France
AXE PREVENTION – DEPISTAGE	
Mesure 14	L'accès à un nombre maximum de personnes aux dépistages organisés sans inégalités régionales
AXE SOINS	
Mesure 18	Le renforcement du PPS initié par le médecin traitant, dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)
AXE VIVRE PENDANT ET APRES LE CANCER	
Mesure 25	Le renforcement du programme personnalisé de l'après cancer, correspondant à l'écoute des besoins individuels en termes de surveillance médicale, de soutien psychologique et social

⊙ Le plan cancer 2014-2019 [45]

Le « plan cancer 2014-2019 » est, quant à lui, bâti sur quatre axes et constitué de dix sept objectifs.

AXE 1 : GUERIR PLUS DE MALADES	
Objectif 1	Diagnostics précoces : réduire les inégalités face au cancer, communiquer sur l'intérêt du dépistage (campagnes d'information à l'officine lors des mois consacrés à certains dépistages)...
Objectif 2	Prise en charge sécurisée et de qualité : prise en charge précoce, prise en charge individualisée en fonction du traitement, de l'âge des patients, progression de la coordination interprofessionnelle et du relais hôpital-ville (rôle crucial du pharmacien d'officine)...
Objectif 3	Evolutions thérapeutiques et technologiques : renforcer les chimiothérapies orales (en sécurisant et améliorant la dispensation), la chirurgie ambulatoire, la radiologie interventionnelle...
Objectif 4	Création et valorisation des formations et des métiers en cancérologie : formations adaptées aux évolutions...
Objectif 5	Accélération des innovations : encourager la recherche et créer une politique globale du médicament, diffuser les innovations...
Objectif 6	Maintien du niveau élevé français en termes de médecine personnalisée : généraliser les diagnostics individualisés, rechercher de nouvelles techniques pour identifier les tumeurs...
AXE 2 : PRESERVER LA CONTINUTE ET LA QUALITE DE VIE	
Objectif 7	Prise en charge globale et personnalisée : adapter individuellement chaque parcours de soin, faciliter l'accès aux soins de support, encourager les traitements en ambulatoire ou en hébergements adaptés, inciter les démarches actives des patients face à leur maladie...
Objectif 8	Séquelles et risques d'un nouveau cancer : prévenir et prendre en charge les séquelles, prévention même après diagnostic
Objectif 9	Impact du cancer sur la vie personnelle : aider pour la poursuite d'une vie sociale et professionnelle, mieux gérer l'impact économique...
AXE 3 : INVESTIR DANS LA PREVENTION ET LA RECHERCHE	
Objectif 10	Réduction du tabagisme : lutter contre la première cigarette, faciliter l'arrêt, poursuivre la politique d'augmentation des prix...

Objectif 11	Réduction des risques de cancer : intérêt comportemental avec la lutte contre l'alcoolisme, le rôle de l'alimentation et de l'activité physique, l'imputation des hépatites virales...
Objectif 12	Cancers professionnels et environnementaux : protection des personnes à risque et recherche des causes environnementales...
Objectif 13	Recherches innovantes
AXE 4 : OPTIMISER LE PILOTAGE ET LES ORGANISATIONS	
Objectif 14	Démocratie sanitaire : rôle majeur des usagers et des associations de malades
Objectif 15	Politiques publiques : systèmes d'observation
Objectif 16	Organisations de lutte contre le cancer : pilotages régionaux (contrôlés par les ARS), nationaux et internationaux...
Objectif 17	Détermination des modes de financement

1.3.4. Les réseaux, les associations, les sites internet dédiés au cancer

☉ L'institut national du cancer (INCa)

C'est une agence de référence dans le domaine de la cancérologie en France, placé sous la tutelle du ministère des Affaires sociales et de la Santé et du ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. C'est un groupement d'intérêt public regroupant l'Etat, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'assurance maladie, les organismes de recherche et les fédérations hospitalières. Il intervient dans les domaines de la recherche, de la santé publique et des soins.

Cet institut diffuse en ligne des guides ALD, pour chaque cancer, destinés aux médecins et aux autres professionnels de santé.

Son site internet, cancer info, publie également des guides pour les patients, pouvant être utiles aux pharmaciens d'officine.

⊙ **La ligue nationale contre le cancer**

Cette association, loi 1901 à but non lucratif, créée en 1918, est un organisme non gouvernemental, indépendant et dont les fonds proviennent exclusivement des dons privés issus de la générosité de ses militants. La ligue déploie sur tout le territoire cent trois comités départementaux.

Ses engagements principaux concernent la recherche, l'information, la prévention et la promotion des dépistages. La ligue propose également des actions d'appui et de soutien pour les personnes malades et leurs proches, afin d'améliorer leur qualité de vie au quotidien.

⊙ **La fondation ARC pour la recherche sur le cancer**

Cette fondation est aujourd'hui reconnue d'utilité publique. Elle informe sur l'orientation des axes de recherche et sur les derniers traitements innovants. Elle travaille également sur les méthodes de prévention et de dépistage.

L'ensemble des travaux sont publiés sous forme de rapports médicaux et scientifiques.

⊙ **ROHLim (Réseau d'Oncologie et d'Hématologie du Limousin)**

Ce réseau régional de cancérologie (RRC), labellisé par l'INCa, agit dans la région du Limousin.

Il met à disposition des fiches, aide mémoire pour les patients et aide à la dispensation pour les pharmaciens, pour de nombreuses molécules de traitements anticancéreux oraux. Ces fiches sont toutes élaborées par des pharmaciens des établissements hospitaliers et des pharmaciens d'officine, et dont le but final est d'harmoniser les outils et les pratiques au niveau régional puis national. [46]

⊙ **Les Centres de Coordination en Cancérologie (3C)**

Ils renferment des organismes capables d'informer l'ensemble des professionnels de santé sur les traitements anticancéreux. Ils participent également aux réunions de concertation pluridisciplinaire, ainsi qu'au parcours personnalisé de soin.

1.4. Les orientations et les modalités thérapeutiques

Selon le stade du cancer et les possibilités d'intervention, différentes options thérapeutiques sont envisagées afin d'optimiser les chances de guérison du patient. Ce choix s'effectuera toujours au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) composée d'oncologues, de radiologues, de chirurgiens, de spécialistes d'organes...

Les stratégies de traitement du cancer sont variables en fonction de l'action recherchée et s'articulent autour de trois grands axes, souvent associés : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux. [3]

Les traitements médicamenteux, composés des chimiothérapies, des médicaments de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées ont une action générale. Ils peuvent agir à la fois sur la tumeur primitive, mais aussi sur les métastases, grâce à leur distribution par voie sanguine.

Concernant les procédés locaux, l'exérèse chirurgicale est plutôt indiquée pour retirer une tumeur de taille importante, tandis que la radiothérapie est plus efficace sur des tumeurs de petites tailles. Il est possible d'associer la chirurgie et la radiothérapie : la première méthode retire un maximum du volume de la tumeur et la radiothérapie permet d'éliminer les résidus tumoraux périphériques. L'association de ces deux méthodes ne peut cependant pas garantir la guérison définitive ou l'absence de rechutes.

L'avenir des traitements du cancer est très encourageant car très innovant. En effet, à l'heure actuelle, il est possible d'effectuer des tests génétiques afin de détailler le génome des cellules tumorales et d'analyser l'expression de certains bio-marqueurs, permettant ainsi de prescrire les molécules anticancéreuses au mode d'action le plus précis, ou de pratiquer des ablations préventives.

1.4.1. Les traitements loco-régionaux

1.4.1.1. La chirurgie

[3,4]

La chirurgie est actuellement la méthode majeure de la cancérologie, puisqu'elle est la plus efficace et la plus pratiquée pour traiter les tumeurs localisées. Elle est très souvent associée à la radiothérapie ou aux thérapeutiques médicamenteuses. Pour une efficacité optimale, il est important que cette intervention soit pratiquée le plus tôt possible afin qu'aucune métastase ne soit encore formée. La chirurgie est toujours possible en cas de grossesse.

La méthode la plus employée est la chirurgie d'exérèse. Le choix entre les différentes méthodes de chirurgie s'effectue selon la localisation du cancer, son degré d'extension locorégionale et le volume de la tumeur. Elle peut être large avec l'ablation en un seul bloc de la tumeur, d'une partie ou de la totalité de l'organe atteint, ou bien elle consiste à l'ablation des voies lymphatiques et des ganglions de drainage des métastases. Cependant, cette chirurgie dite radicale, totale, mutilante ou non conservatrice, ne permet pas de détruire les métastases.

La chirurgie conservatrice va, quant à elle, se limiter à l'ablation d'un volume tumoral plus petit pour conserver l'organe atteint.

Lorsque les métastases se disséminent par la voie lymphatique, les chirurgiens ont très souvent recours à une lymphadénomectomie des ganglions qui drainent la tumeur, appelée curage ou prélèvement ganglionnaire. A la suite de l'exérèse de ces ganglions, une analyse histologique va permettre de classer le cancer, de choisir la thérapeutique adaptée et d'évaluer les risques de rechute.

Pour de plus en plus de cas de cancers du sein et de certains cancers de la peau, on pratique d'abord une exérèse puis une analyse du ou des premiers ganglions de la chaîne ganglionnaire, qui se trouvent au plus proche de la tumeur initiale : on parle de la technique du ganglion sentinelle. Il faut d'abord localiser ce ou ces ganglions sentinelles par

scintigraphie après l'injection d'un produit radioactif, le technétium, et lors de l'acte chirurgical à l'œil nu après l'injection du colorant bleu patenté. Une fois que ce ou ces ganglions sont retirés, les examens anatomopathologiques déterminent s'il y a présence ou non de métastases ganglionnaires. Si les résultats de l'examen anatomopathologique se révèlent positifs, les chirurgiens pratiquent un curage ganglionnaire complet. Le principal effet indésirable du curage ganglionnaire (moins fréquemment rapporté après la technique du ganglion sentinelle) est le lymphœdème des membres supérieurs et de la face, causé par la stase lymphatique.

Moins fréquemment, il est possible de pratiquer une chirurgie cytoréductrice, moins complète que la précédente, afin d'augmenter la chimio-sensibilité de certains cancers des ovaires ou de tumeurs neuroendocrines sécrétantes.

La chirurgie prophylactique est utilisée la plupart du temps en prévention de cancers familiaux (côlon, sein, thyroïde). Cet acte doit être justifié par un risque élevé de développer un cancer et lorsque l'organe suspecté est accessible. C'est le cas pour certains cancers du sein (avec les mutations génétiques BRCA1 et BRCA2), des ovaires...

La chirurgie peut permettre également la résection de certaines métastases. Cette technique permet d'augmenter significativement la durée de vie du malade, voire de le guérir, mais n'est envisageable que lorsque le patient peut se faire opérer, que le cancer initial est contrôlé, qu'aucune autre localisation de métastases n'existe et bien entendu que les métastases puissent être réséquées par un acte chirurgical.

Il est possible également de pratiquer une chirurgie reconstructrice pour restaurer des canaux anatomiques (par exemple les voies biliaires ou pancréatiques), compenser les pertes de substances (par exemple avec la reconstruction pariétale), reconstruire un organe après son ablation (par exemple le sein) ou enfin substituer un organe (par exemple une stomie urinaire en cas de vessie continente).

La chirurgie palliative est actuellement délaissée au profit de la radiothérapie palliative. Certes, elle ne participe pas au processus de guérison puisque, dans ce cas, l'espoir est faible

voire nul. Cependant, en soulageant certains des symptômes, la chirurgie palliative peut nettement améliorer la qualité de vie du patient en fin de vie.

1.4.1.2. La radiothérapie

[3,4,47]

La radiothérapie est une méthode locorégionale très utilisée actuellement, puisque plus d'un cancer sur deux est traité par cette technique. Son objectif principal est de stériliser localement la tumeur tout en minimisant les effets secondaires liés à l'irradiation.

Les cancers pouvant actuellement être traités par radiothérapie sont :

- Les cancers du sein ;
- Les cancers gynécologiques (utérus, col de l'utérus, vagin) et urogénitaux (vessie, prostate) ;
- Les cancers de la sphère ORL (nez, oreilles, pharynx, larynx), de la bouche, certains cancers digestifs (rectum, estomac) ;
- Les tumeurs cérébrales ;
- Les cancers du poumon ;
- Les cancers du sang, de la moelle osseuse et des ganglions (leucémies, maladies de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens).

En radiothérapie, ce sont essentiellement les photons X et γ , aux propriétés ionisantes, et les électrons, particules chargées négativement, qui sont utilisés. Ces rayonnements électromagnétiques sont très énergétiques et interagissent avec les tissus, en créant à la fois d'importantes lésions génomiques par action directe sur le noyau des cellules, mais également en décomposant l'eau intracellulaire par ionisation. De plus, ces rayons produisent des radicaux libres, qui par une action indirecte, vont altérer le cytoplasme et l'ADN des cellules. Le but de la radiothérapie est, en fait, d'inhiber la capacité des cellules tumorales à se multiplier. L'unité de la dose délivrée est exprimée en Gray.

Lorsque les tumeurs sont radiosensibles, la radiothérapie a une action curative. Si l'irradiation détruit la totalité de la tumeur, on parle de radiothérapie radicale.

D'une manière générale, la radiothérapie peut être indiquée seule ou associée à d'autres méthodes thérapeutiques. En effet, soit elle précède un acte chirurgical afin de réduire la taille de la tumeur avant son exérèse, soit elle fait suite à la chirurgie en détruisant les cellules tumorales qui n'ont pas pu être éliminées. La radiothérapie peut également être associée à une chimiothérapie par l'action de certaines molécules radio-sensibilisantes afin d'augmenter la radiosensibilité de la tumeur: on nomme cette association la radio-chimiothérapie ou traitement chimio-radio-concomitant. Elle est parfois indiquée dans un but palliatif pour son action antalgique, décompressive ou hémostatique.

Trois techniques sont principalement utilisées en radiothérapie à l'heure actuelle.

Il s'agit tout d'abord de la radiothérapie externe, utilisant le Cobalt 60, et qui émet, grâce aux rayonnements X ionisants, un ensemble de faisceaux capable de traverser la peau.

La deuxième méthode est la curiethérapie ou brachythérapie, qui correspond à l'implantation à l'intérieur du corps d'isotopes radioactifs comme l'Iridium 192 ou le Césium 137, par un acte chirurgical (curiethérapie interstitielle) ou directement dans une cavité (curiethérapie endocavitaire) au plus près de la tumeur.

L'unité de l'activité de ces sources radioactives est exprimée en Becquerel.

Cette technique est utilisée pour les cancers du sein, les cancers gynécologiques (vagin, col et corps de l'utérus), urogénitaux (prostate, verge), de la langue, des amygdales, de la peau, des bronches, de l'œsophage et de l'anus. Dans ce cas, le patient est très souvent hospitalisé en chambre protégée durant plusieurs jours.

En médecine nucléaire, la radiothérapie métabolique est mise en œuvre en administrant, soit par voie orale, soit par voie intraveineuse, des substances radioactives, qui se fixent préférentiellement sur les cellules tumorales. Cette méthode est indiquée pour traiter les cancers de la thyroïde avec de l'Iode 131, la maladie de Vaquez avec le Phosphore 32 et certaines métastases osseuses avec le Strontium 90.

Les principaux effets indésirables de la radiothérapie sont liés à l'absence de spécificité des cellules irradiées. En effet, malgré d'importants progrès en termes de précision, les zones autour la tumeur, constituées de cellules saines, sont fréquemment touchées. Le type et la gravité d'effet indésirable varie selon la localisation cancéreuse, la spécificité du tissu, le

volume de tumeur irradiée, la dose administrée, la durée d'exposition, le type de rayonnement, la sensibilité du patient et son état général au cours du traitement. Chronologiquement, les effets apparaissent soit immédiatement après l'irradiation (effets immédiats, aigus ou précoces) et sont généralement temporaires, tolérables et réversibles, soit leur apparition est progressive, jusqu'à plusieurs mois après la fin de la radiothérapie (effets tardifs) et sont très souvent irréversibles et responsables de séquelles.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des atteintes cutanées au niveau du site irradié appelées radiodermites (inflammation avec œdème et érythème cutané, semblables à un coup de soleil) ainsi que des douleurs locales. Dans ce cas, il est conseillé de ne pas appliquer de produits alcoolisés ni de crèmes grasses sur la zone irradiée avant la séance car ils provoqueraient des brûlures cutanées, de porter des vêtements larges et doux sur la peau pour limiter les irritations, de se laver avec un savon surgras sans frotter directement sur la zone irradiée (faire couler de l'eau tiède sur le savon) et d'éviter l'eau trop chaude. Il ne faut pas exposer la zone à traiter aux rayonnements solaires, ou alors se protéger à l'aide de produits solaires à très haut indice de protection. Il est important de porter une vigilance particulière aux médicaments photosensibilisants (des télangiectasies peuvent alors apparaître et être responsable de couperose). Des crèmes hydratantes ou anti-irritations (par exemple trolamine BIAFINE[®] remboursable à hauteur de 17 euros par an dans la seule indication du traitement de l'érythème secondaire à des traitements radiothérapeutiques) peuvent être appliquées mais uniquement entre les séances de radiothérapie et jamais juste avant une séance.

Lors d'une irradiation au niveau de la tête, le patient peut se plaindre de céphalées, de nausées et de vomissements et d'une alopecie réversible ou non. Une inflammation des muqueuses nasales, buccales et de la gorge, parfois accompagnée d'hyposialie, est possible en cas d'irradiation dans cette zone. Lors du traitement d'une tumeur au niveau de l'œsophage et de la trachée, le patient ressent souvent une gêne à la déglutition et peut développer une trachéite (toux sèche). Ces symptômes peuvent être soulagés par les pansements œsophagiens (en sirop ou gel à boire), en conseillant de ne pas manger trop chaud et d'éviter les aliments irritants et acides.

En cas de radiothérapie dans la région du ventre et du bas ventre, des nausées voire des vomissements sont fréquents et sont souvent pris en charge par des antiémétiques (en privilégiant la voie rectale). Il est également conseillé d'attendre deux heures après la

radiothérapie avant de manger et de se rincer la bouche à l'eau froide. Le patient peut également présenter des diarrhées et des douleurs intestinales.

Lors d'irradiation au niveau pelvien, peuvent survenir des crises hémorroïdaires, des cystites, des rectites, des anites, une inflammation du vagin avec des démangeaisons ou des troubles de l'érection et de l'éjaculation. Les rapports sexuels sont déconseillés durant la période du traitement ou bien améliorés par des produits lubrifiants.

La radiothérapie peut également provoquer des malformations du fœtus, évitées par un contrôle strict d'absence de grossesse durant tout le traitement et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt (la grossesse n'est plus une contre-indication à partir de 18 mois après la dernière séance), des perturbations gynécologiques (par exemple une ménopause précoce) et des troubles sexuels. La congélation d'ovocytes et de spermatozoïdes peut être proposée chez les personnes traitées, qui sont en âge de procréer et désireuses d'enfants.

La moelle osseuse peut être également touchée avec des conséquences délétères sur les différentes lignées sanguines.

D'une manière générale, lorsque le patient est traité par radiothérapie, il doit suivre certaines recommandations afin de se protéger et de protéger son entourage. Il est indispensable de boire beaucoup d'eau et d'uriner fréquemment à la suite de l'irradiation pour éliminer les molécules radioactives de l'organisme.

L'allaitement est, dans cette situation, contre-indiqué puisque les éléments radioactifs peuvent passer dans le lait maternel (par exemple l'iode).

En cas de grossesse, la radiothérapie est théoriquement possible jusqu'au second trimestre, mais généralement repoussée après l'accouchement, pour éviter d'irradier le fœtus et de risquer qu'il développe à son tour un cancer durant l'enfance.

Il est également conseillé de garder une distance entre soi et l'entourage ou de préférer les visites courtes dans les heures suivant l'irradiation.

1.4.2. Les traitements généraux

[6,13]

Les traitements à visée curative sont administrés dans le but d'obtenir une rémission totale du cancer et d'éviter les rechutes, tandis que les traitements palliatifs sont indiqués uniquement pour soulager le patient, lorsque le cancer est à un stade avancé ou lors d'une rechute et qu'aucun espoir de guérison n'est évoqué.

Un traitement néo-adjuvant ou proto-adjuvant est établi dans le cas d'un cancer non métastatique, pour lequel aucun acte locorégional n'a encore été pratiqué. Cette méthode permet de réduire la taille de la tumeur et de faciliter le traitement local qui sera pratiqué par la suite. Il faut cependant que la tumeur soit sensible au traitement médicamenteux (chimio-sensible ou hormono-sensible), que les actes locaux ne puissent pas être envisagés en première intention et que la vitesse de prolifération de la tumeur soit rapide et importante. Le traitement doit être bref et intense et un suivi post-thérapeutique est indispensable pour surveiller l'apparition d'éventuelles résistances. A la suite de ce traitement, des actes locorégionaux sont généralement pratiqués. Ce type de traitement est, par exemple, indiqué pour traiter des cancers ORL, des cancers inflammatoires ou à croissance rapide au niveau du sein et certains sarcomes avancés.

Un traitement adjuvant est, quant à lui, indiqué à la suite d'un acte local, afin de compléter l'action de la chirurgie ou de la radiothérapie et de diminuer les risques de dissémination métastatique.

Lorsque le cancer produit des métastases, les traitements vont être classés en lignes. La première ligne correspond au traitement de première intention, c'est-à-dire que le patient est, pour la première fois, traité par chimiothérapie. La deuxième ligne est évoquée lorsque le patient présente des intolérances au traitement de première intention, l'empêchant de poursuivre sa chimiothérapie, ou en cas de récurrence postérieure au premier traitement. Enfin, la troisième ligne, ou ligne de sauvetage, correspond au traitement remplaçant celui de deuxième ligne, lorsque ce dernier est mal toléré, ou lorsqu'il n'apporte pas une efficacité suffisante.

L'intensification thérapeutique, également appelée chimiothérapie massive, correspond à l'administration d'une très forte dose d'antimitotiques (deux à trois fois la dose usuelle) sur une courte durée afin de détruire un maximum de cellules souches cancéreuses. Ces fortes concentrations augmentant considérablement le risque d'atteinte des cellules saines, il est donc recommandé de procéder, en parallèle, à une autogreffe de moelle osseuse ou d'administrer un traitement par hormones de croissance ou par antibiothérapie. Cette méthode est indiquée lorsque la tumeur est chimio-sensible, dans le cas de leucémies aiguës ou pour le traitement de certaines tumeurs solides de très petites tailles, c'est à dire lorsque le patient est en rémission.

Les chimiothérapies denses correspondent, elles, à un rapprochement de l'intervalle libre entre deux cures afin d'augmenter l'efficacité du traitement.

En cas de grossesse, certains médicaments sont contre-indiqués comme tamoxifène NOLVADEX[®] et trastuzumab HERCEPTIN[®] ou déconseillés comme méthotrexate NOVATREX[®] LEDERTREXATE[®] METHOTREXATE BELLON[®] IMETH[®] METOJECT[®]. Même si les autres thérapeutiques médicamenteuses sont théoriquement administrables après le premier trimestre, le traitement anticancéreux est souvent repoussé après l'accouchement.

Les médicaments s'administrent selon des protocoles soit quotidiens (souvent pour les chimiothérapies orales et les médicaments d'hormonothérapie) soit en cures (un ou plusieurs jours successifs) selon un rythme, une durée et une posologie variables selon la molécule, la maladie et l'état général du patient. Un intervalle libre de repos est généralement respecté pour permettre aux cellules saines de se régénérer.

1.4.3. Les voies d'administration des anticancéreux

[48,49]

La voie injectable a longtemps demeuré la seule voie d'administration des médicaments anticancéreux, ce qui impliquait systématiquement des hospitalisations fréquentes et prolongées. Cependant, depuis quelques années, des progrès dans l'élaboration de nouvelles formulations galéniques ont permis à la voie orale de se développer. Soit les médicaments ont vu leur forme injectable évoluer vers des formes *per os* comme par exemple vinorelbine NAVELBINE[®], soit les médicaments ont été formulés directement en forme orale (comprimés, gélules ou capsules) comme témozolomide TEMODAL[®].

1.4.3.1. La voie orale

Avant d'envisager l'administration par voie orale d'un médicament anticancéreux, il est nécessaire de s'assurer auprès du patient de sa parfaite compréhension du traitement, ainsi que de sa capacité d'absorption. Cette voie peut relayer une administration par voie veineuse ou se révéler inéluctable, si par exemple la pose d'une chambre implantable est impossible.

Le développement de cette voie est fortement encouragé par les plans cancer successifs.

⊙ Les avantages

Le patient acquiert une véritable autonomie vis-à-vis de son traitement. En effet, l'administration de médicaments par voie orale ne nécessite pas l'intervention de personnel soignant. Il n'est pas non plus nécessaire de mettre en place un matériel de perfusion à domicile, dont l'installation et le contrôle sont règlementés et assurés par un organisme de soin ou un prestataire de service.

Une telle administration, plus rapide et plus simple, permet au patient de ne pas s'isoler. Il peut poursuivre son activité professionnelle et maintenir plus facilement des relations sociales et familiales. De plus, la qualité de vie du patient est améliorée puisqu'il ne subit pas les effets indésirables liés aux injections (douleurs, risques d'infections, extravasation...), ni les agressions liées à la mise en place des dispositifs d'accès veineux.

La préparation de ces médicaments est entièrement prise en charge et sous la responsabilité des industriels pharmaceutiques. Les unités de préparations des anticancéreux des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) n'interviennent pas. La dispensation se fait donc par le pharmacien d'officine.

⊙ Les inconvénients

Le choix de la voie orale ne supprime pas certaines problématiques. En effet, un médicament anticancéreux administré par voie orale ne présente pas une moindre toxicité que par voie injectable. Même par voie orale, ces médicaments restent à marge thérapeutique très étroite et les effets toxiques peuvent se révéler tout aussi graves.

Le problème récurrent rencontré en cas de prise d'anticancéreux en ambulatoire est l'inobservance du traitement, soit par oubli de prise, soit lorsque le patient refuse de prendre son traitement par crainte des effets secondaires. Afin d'améliorer la compliance au traitement, les patients doivent connaître suffisamment leur traitement et recevoir des conseils appropriés pour mieux gérer les effets secondaires.

La biodisponibilité d'un médicament est très variable. En effet, des modifications d'absorption peuvent apparaître en fonction de l'âge du patient, des aliments consommés simultanément (repas lipidique, riche en fibres...) ou des infections concomitantes qui peuvent faire varier le pH gastrique (par exemple *Helicobacter pylori*), en cas de variation de la vitesse de la vidange gastrique...

Le patient doit être vigilant quant à l'introduction de nouveaux médicaments, pouvant être à l'origine d'interactions médicamenteuses par compétition lors de l'absorption, pour la fixation aux protéines plasmatiques ou en cas d'implication dans des systèmes cytochromiques. Toute automédication est, de ce fait, interdite. Si le patient veut introduire une nouvelle molécule, même de phytothérapie, il doit impérativement en parler à son médecin.

La surveillance des effets indésirables est indispensable puisque des variations inter et intra individuelles peuvent modifier les profils pharmacocinétiques des molécules administrées.

1.4.3.2. La voie injectable intraveineuse

La voie injectable est incontestablement la plus utilisée en cancérologie. Les médicaments sont alors administrés par voie intraveineuse en perfusion lente ou en *bolus*.

⊙ Les avantages

L'action des médicaments apparaît plus rapidement que par voie orale puisque la molécule se retrouve directement dans le compartiment sanguin, à proximité des sites actifs.

Cette voie permet également d'atténuer les effets indésirables de certains médicaments puisqu'il est possible, dans certains cas, de les diluer dans des solvants appropriés.

Enfin, l'observance est garantie puisque l'injection est très souvent pratiquée par un professionnel soignant comme un infirmier.

⊙ Les inconvénients

Les réactions au point d'injection sont fréquentes pendant ou après la perfusion à type de douleur, rougeur, picotements et œdème.

Une inflammation voire une nécrose tissulaire peut apparaître en cas d'extravasation du produit. Des risques de sclérose sont possibles en cas de perfusion prolongée au niveau d'un même site.

En cas de perfusions répétées, l'intégrité des vaisseaux sanguins et des zones de perfusion est souvent altéré. Pour préserver le capital veineux sans endommager le bras, des cathéters peuvent être implantés et relié directement à une veine sous claviculaire ou au niveau d'une veine du cou : un cathéter simple, également appelé cathéter veineux central, ou

un cathéter à site d'injection implantable ou Port-à-Cath (PAC). Ce dernier dispositif est composé d'un réservoir stérile implanté sous la peau. [50] . Leur mise en place doit répondre à des règles strictes d'asepsie, de sécurité et de qualité.

En plus de permettre une administration rapide des médicaments de chimiothérapie, ces deux types de cathéters permettent également d'administrer des médicaments autres que des anticancéreux, des nutriments pour alimenter le patient (nutrition parentérale) ou d'effectuer des prises de sang.

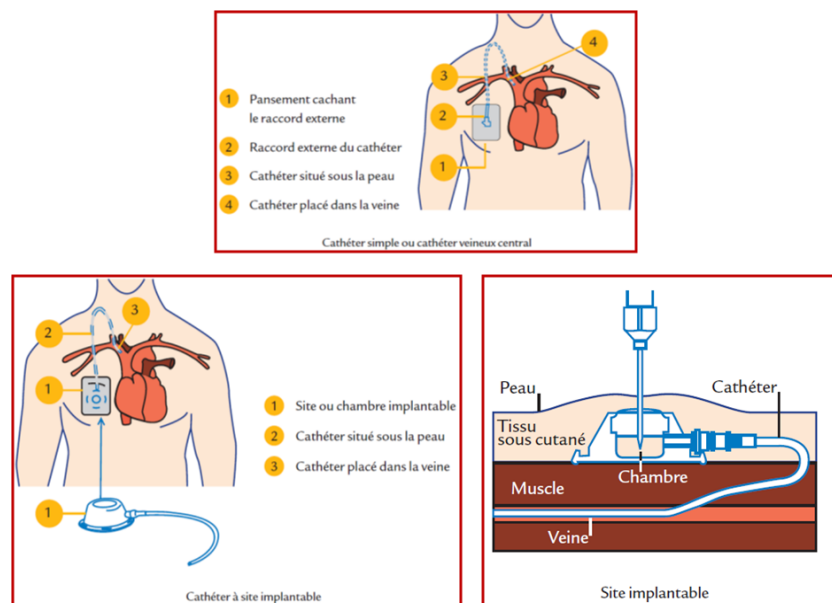


Figure 11 : Cathéter simple et cathéter à site implantable [6]

1.4.3.3. Les autres voies

Certains médicaments anticancéreux sont administrés par voie intramusculaire. Pour limiter les douleurs lors de l'injection, une crème anesthésique locale ou un patch (par exemple lidocaïne + prilocaïne EMLA[®]) peuvent s'appliquer deux heures avant l'injection ou un massage doux peut être exercé après la piqûre. En cas d'apparition d'un hématome au niveau du site de piqûre, une compresse imbibée d'alcool à 70% ou une pommade (par exemple du type polyester sulfurique de pentosane HEMOCLAR[®]) peuvent être appliquées.

Les voies suivantes nécessitent une hospitalisation avec éventuellement une anesthésie locale. On retrouve la voie intra-péritonéale, la voie intra-artérielle, la voie intra-pleurale pour traiter les épanchements pleuraux d'origine cancéreuse, la voie intra-vésicale pour traiter certaines tumeurs de la vessie, ou encore la voie intrathécale (ou intrarachidienne), directement dans le liquide céphalorachidien, indiquée pour prévenir et traiter les méningites néoplasiques développées en cas de leucémies ou de lymphomes.

1.4.4. Les interactions médicamenteuses

[51]

L'association de plusieurs médicaments expose systématiquement le patient au risque d'interactions médicamenteuses, surtout lorsque le traitement renferme des anticancéreux, qui sont tous à marge thérapeutique étroite.

En effet, la prise concomitante d'autres médicaments peut modifier la concentration et donc l'action de l'anticancéreux en agissant surtout sur sa métabolisation, à cause de l'induction ou de l'inhibition enzymatique des cytochromes, sur son élimination et parfois sur son absorption.

Les anticancéreux peuvent également modifier la concentration des autres médicaments, aux conséquences d'autant plus graves si ces derniers sont, eux aussi, à marge thérapeutique étroite.

Des interactions médicamenteuses communes aux anticancéreux cytotoxiques sont connues et doivent interpeller en cas de prescription concomitante :

- ⊙ **Avec les anticoagulants oraux : antivitaminiques K fluindione PREVISCAN[®], acénocoumarol SINTROM[®] MINISINTROM[®], warfarine COUMADINE[®]**

Les affections tumorales augmentent communément les risques d'accidents thrombotiques.

De plus, une grande variabilité de coagulation peut apparaître lors d'un cancer, avec notamment une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio).

Enfin, une hypocoagulabilité peut également survenir, occasionnée par une interaction entre l'anticoagulant et le cytotoxique.

En règle générale, dès lors qu'un anticoagulant oral est coprescrit au côté d'un traitement anticancéreux, il est fortement recommandé d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR ou de remplacer l'AVK par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

⊙ Avec la phénytoïne DIHYDAN[®] et fosphénytoïne PRODILANTIN[®]

Association contre-indiquée :

Certains cytotoxiques peuvent diminuer l'absorption digestive de ces deux médicaments antiépileptiques, susceptibles d'entraîner des crises convulsives par sous-dosage. Cet effet est principalement décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine et méthotrexate.

La phénytoïne et son dérivé présentent également un caractère inducteur enzymatique au niveau hépatique. Ils sont responsables de la perte d'efficacité du cytotoxique par diminution de sa concentration sanguine active et par augmentation de la concentration de son métabolite inactif et parfois toxique.

⊙ Avec le vaccin antiamarile STAMARIL[®]

Association contre-indiquée :

A cause de leur absence de sélectivité, de très nombreux cytotoxiques ont pour effets indésirables une hématotoxicité et plus particulièrement une leucopénie. Cette immunodépression, associée à la coprescription de ce vaccin vivant atténué en particulier, peut déclencher une maladie vaccinale généralisée à l'issue fatale.

⊙ Avec les autres vaccins vivants atténués

Association déconseillée :

Il continue de persister un risque de maladie généralisée avec ce type de vaccin, d'autant plus que les cytotoxiques diminuent généralement la réponse immunitaire de l'organisme face aux vaccins.

Il est recommandé d'attendre entre trois et six mois après la dernière prise de l'anticancéreux avant d'envisager de se faire vacciner, toujours après avis médical.

- ⊙ Avec la ciclosporine NEORAL[®], SANDIMMUN[®], le méthotrexate NOVATREX[®] LEDERTREXATE[®] METHOTREXATE BELLON[®] IMETH[®] METOJECT[®] et le tacrolimus PROGRAF[®] ADVAGRAF[®] ADOPORT[®]

Précaution d'emploi :

Il existe un risque de lymphoprolifération ou d'infection par majoration de l'immunosuppression préexistante provoquée par ces trois molécules.

- ⊙ Avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques [51,52]

Une perte d'efficacité avec les inducteurs ou une majoration de la toxicité avec les inhibiteurs est effective lorsque les anticancéreux sont co-prescrits avec ces molécules et qu'ils subissent une métabolisation par les cytochromes.

INDUCTEURS ENZYMATIQUES	INHIBITEURS ENZYMATIQUES
L'antifongique Griséofulvine GRISEFULINE [®]	Les antifongiques azolés : fluconazole, TRIFLUCAN [®] itraconazole SPORANOX [®] kétoconazole KETODERM [®] miconazole DAKTARIN [®] ...
Tous les antiépileptiques sauf le valproate de sodium DEPAKINE [®] : carbamazépine TEGRETOL [®] phénytoïne DI-HYDAN [®] fosphénitoïne PRODILANTIN [®] phénobarbital GARDENAL [®]	Un antiépileptique : valproate de sodium DEPAKINE [®]

<p>Certains antituberculeux :</p> <p>rifampicine RIFADINE®</p> <p>rifabutine ANSATIPINE®</p>	<p>Certains antibiotiques :</p> <p>tous les macrolides sauf la spiramycine ROVAMYCINE® (clarithromycine ZECLAR®, érythromycine ERYTHROCINE®, télichromycine KETEK, josamycine JOSACINE®)</p> <p>certaines fluoroquinolones (moxifloxacine IZILOX®)</p>
<p>Certains antirétroviraux :</p> <p>éfavirenz SUSTIVA®</p> <p>névirapine VIRAMUNE®...</p>	<p>Certaines anti-protéases :</p> <p>ritonavir NORVIR®...</p>
<p>En phytothérapie le millepertuis</p> <p>MILDAC®</p> <p>PROCALMIL® PROSOFT®</p> <p>ARKOGELULES Millepertuis®</p> <p>ELUSANES Millepertuis®...</p>	<p>Les antidépresseurs ISRS :</p> <p>fluoxétine PROZAC®</p> <p>fluvoxamine FLOXYFRAL®</p> <p>paroxétine DEROXAT®</p>
<p>Tabac</p>	<p>Les médicaments IMAO :</p> <p>iproniazide MARSILID®</p> <p>moclobémide MOCLAMINE®</p> <p>rasigiline AZILECT®</p> <p>selegiline DEPRENYL®</p>
<p>Alcool (en consommation chronique)</p>	<p>Jus de pamplemousse, de carambole et d'orange amère</p>
	<p>Certains médicaments cardiovasculaires :</p> <p>amiodarone CORDARONE®</p> <p>dronédarone MULTAQ®</p> <p>diltiazem TILDIEM®</p>

	vérapamil ISOPTINE®
	quinidine QUINIMAX® ...
	Un antihistaminiques-H2 :
	cimétidine STOMEDINE® CIMETIDINE®
	Certains anticancéreux :
	imatinib GLIVEC®
	lapatinib TYVERB®
	nilotinib TASIGNA®
	pazopanib VOTRIENT®
	bicalutamide CASODEX®

Tableau 6 : Les principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

2. LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DU CANCER

[3,4,13]

Les traitements généraux sont couramment indiqués pour traiter les cancers métastatiques grâce à leur diffusion sanguine, ou en traitement initial pour faciliter la résection de la tumeur.

Généralement, une polychimiothérapie est prescrite et opère selon une action additive ou synergique des molécules. Les médicaments associés ont des mécanismes d'action différents afin de majorer l'efficacité du traitement, de diminuer les doses respectives et donc de limiter les effets indésirables. Cette méthode permet également de lutter contre le développement de résistances en cours de traitement.

Des conditions sont nécessaires pour garantir l'efficacité du traitement : la tumeur doit être sensible à la molécule administrée et le volume de la tumeur ne doit pas être trop important. Les anticancéreux sont des médicaments à marge thérapeutique très étroite, ainsi, une surveillance avec éventuellement un dosage des molécules est parfois nécessaire pour éviter les effets indésirables dus à un surdosage, ou à l'inverse l'inefficacité par sous dosage. Les voies d'administration les plus souvent utilisées sont la voie orale et la voie intraveineuse, via la perfusion ou le site implantable.

2.1. La chimiothérapie cytotoxique

[6,53,54]

Les médicaments cytotoxiques sont classés en plusieurs familles car ils présentent des structures et des mécanismes d'action différents. Toutefois, ces molécules vont toutes agir à l'intérieur des cellules. La chimiothérapie cytotoxique agit soit directement sur la molécule d'ADN (les agents alkylants), soit sur les enzymes de réplication (les inhibiteurs de la topoisomérase I et II), soit sur les nucléotides (les anti-métabolites), soit sur le fuseau mitotique au niveau des microtubules (les poisons ou les inhibiteurs du fuseau).

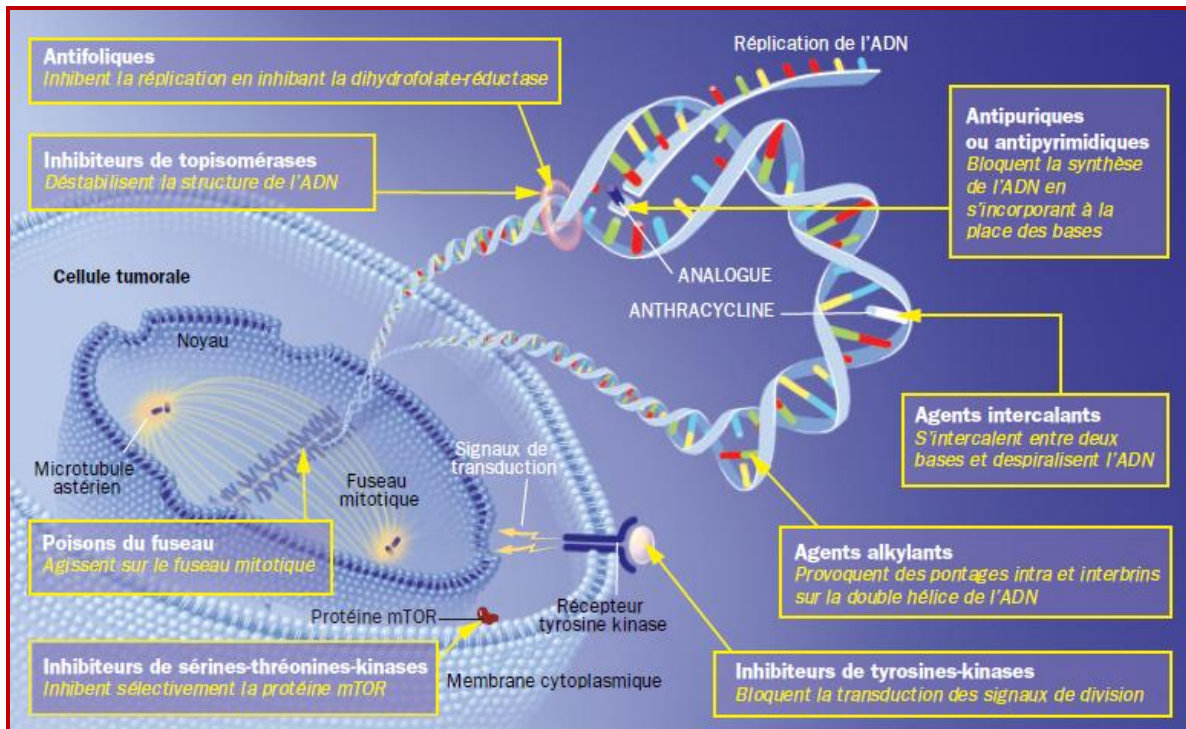


Figure 12 : Un schéma des principales molécules composant la chimiothérapie orale [55]

Certains cytotoxiques sont cycle-dépendants, c'est-à-dire qu'ils sont actifs uniquement lorsque la cellule est engagée dans un cycle cellulaire. D'autres sont phase-dépendants et n'agissent qu'au cours d'une phase particulière de la mitose.

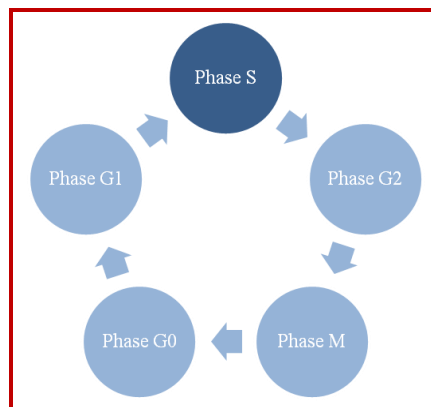




Figure 13 : Les différentes phases de la division cellulaire

 : La phase M, pour mitose, correspond à la division cellulaire au cours de laquelle la cellule mère va donner naissance à deux cellules filles. La mitose se déroule en quatre étapes successives : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

 : Ces phases forment l'interphase, qui correspond à la période entre deux mitoses.

La phase G₀, durant laquelle la cellule ne va pas proliférer, est appelée stade de repos ou stade de quiescence. La majorité des cytotoxiques sont actifs uniquement lorsque la cellule est en cours de division cellulaire et ne vont donc pas agir au cours de cette phase.

La phase G₁ est la période post-mitotique, au cours de laquelle la cellule intensifie son métabolisme. La cellule va, durant cette phase, synthétiser son ARN messager ainsi que certaines protéines.

En phase S, la cellule va répliquer son ADN.

En phase G₂, la cellule poursuit la synthèse de son ARN et d'autres protéines nécessaires au bon déroulement de la mitose.

2.1.1. Les agents alkylants et les apparentés

Ces médicaments sont cycle-dépendants ou phase-dépendants.

Ce sont des molécules électrophiles qui vont modifier la structure de l'ADN cellulaire en formant des liaisons covalentes intra ou inter-brins, selon le processus de substitution entre un radical alkyle et un proton au niveau d'une structure réactive de l'ADN.

Ils agissent selon la réaction simplifiée suivante : $R-CH_2-X + H-R' \rightarrow R-CH_2-R' + H-X$.

L'ajout de ce groupement alkyle, également appelé adduit, directement sur les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, provoque la mort cellulaire. En effet, la modification de la structure du brin d'ADN perturbe la réplication et la transcription de la cellule lésée. De plus, cette modification n'est pas réparable.

La formation d'une seule liaison covalente s'effectue entre l'agent alkylant et une base purique ou pyrimidique : on parle d'agents monofonctionnels.

La formation de deux liaisons covalentes crée un pontage entre deux bases qui se trouvent sur le même brin ou entre deux brins complémentaires : ce sont des agents bifonctionnels.

⊙ Les dérivés de la moutarde azotée

Un échange va s'effectuer entre un proton réactif de l'ADN et un groupement alkyle de l'agent alkylant, aboutissant à la formation d'une ou deux liaisons covalentes.

Melphalan ALKERAN^{® (+R)}

Chlorambucil CHLORAMINOPHENE[®]

Cyclophosphamide ENDOXAN^{® (+H)}

Ifosfamide HOLOXAN[®] IFOSFAMIDE EG[®]

Chlorméthine CARYOLYSINE[®]

⊙ Les nitroso-urées

Ces molécules, grâce à leur groupement NO (monoxyde d'azote), alkylent l'ADN ou l'ARN des cellules ou effectuent une carbamylation des protéines (la décomposition de l'urée libère l'acide isocyanique qui se fixe sur les protéines selon un processus post-translationnelle non enzymatique).

Lomustine BELUSTINE[®]

Carmustine BICNU^{®(R)} GLIADEL[®]

Fotémustine MUPHORAN^{® (+R)}

Streptozocine ZANOSAR[®]

⊙ Les organoplatinés ou dérivés du platine

Ils vont interagir avec les bases de l'ADN, à l'origine de la formation de ponts intra- et inter-caténares, en fixant un atome de platine qui va bloquer la synthèse de l'ADN. Leur action est cytotoxique et antitumorale.

Les effets indésirables spécifiques de cette classe sont des nausées et des vomissements (parfois anticipés), une myélotoxicité et une néphrotoxicité (avec fuite de magnésium au niveau tubulaire), une neurotoxicité (neuropathies sensibles périphériques, paresthésie, névrite optique et dysesthésie) et une ototoxicité (surtout pour la Cisplatine).

Carboplatine CARBOPLATINE[®]

Cisplatine CISPLATINE[®]

Oxaliplatine ELOXATINE[®] OXALIPLATINE[®]

⊙ Les autres agents alkylants

Alkyl-sulfonates : Busulfan MYLERAN[®] Pipobroman VERCYTE[®]

Triazènes : Procarbazine NATULAN[®] Dacarbazine DETICENE[®] DACARBAZINE
LIPOMED[®] Témozolomide TEMODAL[®] TEMOZOLOMIDE[®]

Aziridines et époxydes : Thiotépa THIOTEPA[®] TEPADINA[®] Mitomycine C
AMETYCINE[®]


Alkylants du sillon mineur de l'ADN : Trabectedine YONDELIS[®]

Estramustine ESTRACYT[®]


Altrétamine HEXASTAT[®]

Bendamustine LEVACT[®]

Médicaments cytotoxiques alkylants et apparentés disponibles à l'officine en 2014

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Dérivés de la moutarde azotée	Melphalan ALKERAN®	Comprimé 2 mg	K sein K ovaire Myélome multiple	Liste I	Prise 15 à 30 minutes avant les repas avec un grand verre d'eau Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos	 A l'abri de la lumière et de l'humidité	Neutropénie Thrombopénie Nausées et vomissements Diarrhée Eruption cutanée, démangeaison Ulcérations buccales	Boire beaucoup au cours du traitement Réactions allergiques possibles Ne pas associer aux séances de radiothérapie
	Chlorméthine CARYOLYSINE®	Solution à diluer pour solution injectable ou pour application cutanée	MH LCTE Psoriasis	Liste I PS ³ SP	Ampoule toujours utilisée après dilution 2 injections espacées d'une semaine par mois avec intervalle de repos 1 application quotidienne	T° < 25°C	Neutropénie Thrombophlébite Eruption cutanée Irritation locale et pigmentation en application cutanée (allergie de contact)	Application à distance de la radiothérapie Ne pas associer les applications à la Puvathérapie

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
				pendant environ un mois puis espacée progressivement			
Chlorambucil CHLORAMINOPHENE®	Gélule 2 mg	LLC MH LNH	Liste I	Prise unique (1 à 6 gélules) le matin à jeun avec un grand verre d'eau Posologie individuelle, en cure avec intervalle de repos ou en continu	T° < 25°C	Neutropénie Thrombopénie Anémie Nausées et vomissements Eruptions cutanées	
Cyclophosphamide ENDOXAN®	Comprimé 50 mg	K sein K ovaire K bronchique K vessie Sarcomes Neuroblastomes MH Myélome multiple LA	Liste I	Prise unique le matin à jeun avec un grand verre d'eau pendant et après la prise Posologie individuelle, en cure avec intervalle de repos ou en	T° < 25°C	Neutropénie Nausées et vomissements Ulcérations buccales Alopécie Cystite (parfois hémorragiques)	Boire beaucoup pendant le traitement (privilégier les eaux alcalines type eau de Vichy ou eau Saint Yorre riches en bicarbonates)

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
					continu (souvent en cycles de 1 à 14 jours toutes les 2 à 4 semaines)			
Nitrosurées	Fotémustine MUPHORAN®	Poudre pour usage parentéral	Mélanome malin disséminé Tumeurs cérébrales	Liste I PH PS ¹ SP	Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos	 A l'abri de la lumière	Thrombocytopénie	
Autres cytotoxiques	Mitomycine C AMETYCINE®	Poudre pour usage parentéral 10 et 20mg	K estomac K pancréas K côlon K rectum K sein MTT	Liste I PIH ^{6mois}	Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos	T° < 25°C A l'abri de la lumière	Thrombopénie Anémie Neutropénie (hématotoxicité dose dépendante et cumulative) Nausées et vomissements Anorexie Diarrhée Alopécie, desquamation, prurit, rash	Contrôle INR ++ Manipulation par personnel infirmier ou médical qualifié

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
		Poudre pour solution pour irrigation vésicale 40 mg	K vessie	Liste I PS ² PIH 6 mois	En cure avec intervalle de repos	A l'abri de la lumière	Pollakiurie, dysurie, hématurie, urétrite Cystite calcifiante jusqu'à la fibrose Eruption cutanée, érythème palmo-plantaire et génital	Urines stériles Hyperhydratation dans les 48h suivant l'irrigation

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Estramustine ESTRACYT®	Gélule 140 mg	K prostate	Liste I	Prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas avec un grand verre d'eau Posologie individuelle en traitement continu (souvent 2 gélules matin et soir avec un intervalle de 12 heures entre les prises)	T° < 25°C	Leucopénie Nausées et vomissements Ulcérations buccales Diarrhée Œdèmes avec rétention hydrosodée HTA TTE Alopécie	Pas de prise d'estrogènes durant le traitement (potentialisation des effets secondaires) Contraception efficace jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement Pas de prise simultanée de sels de calcium (produits laitiers, antiacides), attendre 2h

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Altrétamine HEXASTAT®	Gélule 100 mg	K ovaire K bronche	Liste I PH PS ¹ SP	Prise en 2 à 3 fois, après les repas et avant le coucher avec un grand verre d'eau Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos	T° < 25°C	Leucopénie Thrombopénie Anémie Nausées et vomissements Diarrhée Troubles neurologiques Réaction cutanée	Contrôle INR++
Busulfan MYLERAN®	Comprimé 2 mg	LMC	Liste I PH PS ¹ SP	Prise pendant ou en dehors des repas, en une ou plusieurs fois, avec un grand verre d'eau Posologie individuelle en traitement continu	T° < 25°C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Thrombopénie Neutropénie Nausées et vomissements Diarrhée Ulcérations buccales Alopécie Hyperpigmentation cutanée Insomnie, fatigue, vertiges, confusion	Boire beaucoup durant le traitement (+/- allopurinol en prévention d'une néphropathie uratique) Prudence si radiothérapie

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Procarbazine NATULAN®	Gélule 50 mg	MH LMNH K poumon Tumeurs cérébrales	Liste I	Prise pendant ou en dehors des repas avec un grand verre d'eau Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos ou en continu	T° < 25°C	Thrombopénie Neutropénie Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Ulcérations buccales Alopécie Troubles neurologiques (sommolence, confusion, vertiges, paresthésie,...) Hypersensibilité	Eviter les aliments histamino-libérateurs (certains fromages, abats...) Ne pas boire d'alcool (effet antabuse)
Pipobroman VERCYTE®	Comprimé 25 mg	Maladie de Vaquez	Liste I PH PS ⁵ SP	Prise pendant ou en dehors des repas, en une ou plusieurs fois, avec un grand verre d'eau Posologie individuelle en traitement continu	T° < 25°C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Leucopénie Thrombopénie Nausées et vomissements Diarrhée Hypersensibilité	Attendre au moins 3 mois avant de se faire vacciner Contrôle INR++

[56,57]

2.1.2. Les inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases sont des protéines enzymatiques capables de réguler la structure tridimensionnelle de l'ADN. En provoquant des coupures sur l'un ou sur les deux brins, elles permettent aux enzymes impliquées dans les processus de réplication et de transcription d'avoir accès au brin d'ADN. Ces clivages sont ensuite restaurés par ces mêmes enzymes.

Les inhibiteurs des topoisomérases vont donc stabiliser les coupures et entraîner des lésions cellulaires irréversibles et létales.

⊙ Les inhibiteurs de la topoisomérase II

La plupart de ces médicaments sont des antibiotiques et s'intercalent entre deux brins d'ADN et étirent ses hélices. La stabilisation de cette coupure double-brin par les inhibiteurs rend la cellule inapte à la réplication et à la transcription.

Ces molécules sont fréquemment responsables d'hématotoxicité, d'effets délétères sur la muqueuse digestive et présentent spécifiquement une toxicité cardiaque cumulative limitant leur emploi au long cours.

○ Les anthracyclines et apparentés : intercalants

Doxorubicine *ADRIBLASTINE*^{® (+R)} *CAELYX*[®] *DOXORUBICINE*[®] *MYOCET*[®]

Daunorubicine *CERUBIDINE*[®] *DAUNOXOME*[®]

Epirubicine *EPIRUBICINE*[®] *FARMORUBICINE*^{® (+R)}

Idarubicine *IDARUBICINE*[®] *ZAVEDOS*^{® (+H+R)}

Mitoxantrone *MITOXANTRONE*[®] *NOVANTRONE*[®]

○ Les dérivés de la podophyllotoxine

Etoposide *CELLTOP*[®] *ETOPHOS*[®] *ETOPOSIDE*[®]

- **Les autres**

Amsacrine AMSALYO[®]

- ⊙ **Les inhibiteurs de la topoisomérase I**

La topoisomérase I permet la détorsion de l'hélice de l'ADN en coupant un seul brin, pour faciliter le passage des enzymes de réplication et de transcription. Ces coupures simple-brin sont stabilisées par les inhibiteurs.


Les principaux effets indésirables sont la toxicité digestive (surtout des diarrhées) et les neutropénies.

- **Les dérivés de la camptothécine**



Irinotécan CAMPTO[®] *IRINOTECAN*[®]

Topotécan *HYCAMTIN*[®] *POTACTASOL*[®] *TOPOTECANE*[®] *TOPOTECAN*[®]

Médicaments cytotoxiques inhibiteurs des topoisomères disponibles à l'officine en 2014

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Inhibiteurs de la topoisomérase II	Doxorubicine ADRIBLASTINE®	Lyophilisat pour solution injectable 50 mg	K sein K os et parties molles MH et LMNH Tumeur solide (enfant) K poumon LA et LC K vessie K ovaire K estomac	Liste I PH PS ¹ SP	Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos	T° < 25 °C A l'abri de la lumière	Hypoplasie médullaire Ulcérations buccales Alopécie Toxicité cardiaque cumulative limitante	
	Epirubicine FARMORUBICINE®	Poudre pour solution pour perfusion 10 et 50 mg	K sein K ovaire LMNH et MH K poumon K parties molles K estomac K œsophage K pancréas K hépatocellulaire K ORL	Liste I PH PS ¹ SP	Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos	 A l'abri de la lumière	Anémie Leucopénie Thrombopénie Anorexie Nausées et vomissements Asthénie Accès fébriles Ulcérations buccales Alopécie	

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Idarubicine ZAVEDOS®	Gélule 5, 10, 25 mg	LAM LAL	Liste I PH PS ¹ SP	Prise au cours d'un repas léger, directement à partir du flacon, avec un grand verre d'eau (éviter tout contact avec la peau) Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos ou en continu (souvent une fois par semaine ou trois jours consécutifs)	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Thrombopénie Neutropénie Nausées et vomissements Diarrhée Ulcérations buccales Erythrodermie bulleuse, photosensibilisation, syndrome main-pied Alopécie Coloration rouge des urines 24 à 48 heures 24 à 48 heures après le traitement	En cas de contact avec la peau, se rincer à l'eau et au savon et avec une solution de bicarbonate de sodium La prise d'antiacides diminue son absorption Contrôle INR++
Etoposide CELLTOP®	Capsule 25, 50 mg	K testicules K bronche K placenta K sein MH et LMNH LA	Liste I PH PS ¹ SP	Prise régulière 2 à 3 fois par jour pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau Posologie	T° < 25 °C	Neutropénie Thrombopénie Nausées et vomissements Ulcérations buccales Alopécie	Contrôle INR++

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
					individuelle en cure avec intervalle de repos			
Inhibiteurs de la topoisomérase I	Topotécan HYCAMTIN®	Gélule 0,25 et 1 mg	K poumon	Liste I PH PS ¹ SP	Prise unique à heure fixe pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos (souvent 5 jours consécutifs et intervalle de trois semaines entre chaque cure)		Thrombopénie Anémie Neutropénie Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Anorexie Ulcérations buccales Alopécie Fatigue importante	Prudence si radiothérapie 

[56,57]

2.1.3. Les antimétabolites

Ces molécules vont agir, au cours de la phase S de la division cellulaire, sur les nucléotides ou sur une vitamine essentielle du système enzymatique de la réplication de l'ADN, l'acide folique. Ce sont des analogues structuraux de composés entrant dans la synthèse des bases puriques et pyrimidique de l'ADN cellulaire et qui vont soit se substituer en substrat toxique, soit inhiber les enzymes permettant la synthèse des acides nucléiques.

L'association de plusieurs médicaments de cette famille est possible mais entraîne inévitablement une potentialisation des effets et de la toxicité. Dans ce cas de figure, la surveillance des effets indésirables doit être renforcée.

Le principal effet indésirable commun à de nombreux antimétabolites est la toxicité digestive.

Les toxicités spécifiques à chaque classe sont :

- Pour les antipuriques : myélosuppression, atteinte hépatique, mucites et troubles digestifs ;
- Pour les antypyrimidiques : myélosuppression, hépatotoxicité, mucites, neuropathies, troubles digestifs et syndrome main-pied caractéristique et réversible ;
- Pour les antifolates : pneumopathies interstitielles et atteinte rénale.

⊙ Les antagonistes puriques ou antipuriques

Ces molécules sont des analogues structuraux des bases puriques (l'adénine et la guanine). Lors de leur intégration au sein de l'ADN, leurs conformations différentes vont gêner le développement normal de la cellule.

Cladribine *LEUSTATINE*[®] LITAK[®]

Nélarabine ATRIANCE[®]

Clofarabine EVOLTRA[®]

Pentostatine NIPENT[®]

Fludarabine FLUDARA^{®(+H+R)}
FLUDARABINE[®]

Thioguanine LANVIS

Mercaptopurine PURINETHOL[®]

⊙ Les antagonistes pyrimidiques ou antipyrimidiques

De la même manière que la classe précédente, les analogues structuraux des bases pyrimidiques (la cytosine, l'uracile et la thymine), une fois intégrés à l'ADN, vont bloquer la division cellulaire.

Azacitidine VIDAZA[®]

Capécitabine XELODA[®] CAPECITABINE[®]

Cytarabine ARACYTINE^{®(+H)} CYTARABINE^{®(+H)} DEPOCYTE[®]

Décitabine DACOGEN[®]

Fluorouracil FLUOROURACIL[®]

Gemcitabine GEMCITABINE[®] GEMZAR[®]

⊙ Les antagonistes foliques ou antifoliques


L'acide folique, ou vitamine B9, est un substrat essentiel de la transcription de l'ADN en ARN cellulaire, puisqu'il est nécessaire à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Méthotrexate LEDERTREXATE[®] METHOTREXATE BELLON[®] METHOTREXATE BIODIM[®] METHOTREXATE[®]

Pemetrexed ALIMTA[®]

Raltitrexed TOMUDEX[®]

Médicaments cytotoxiques antimétaboliques disponibles à l'officine en 2014

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils Généraux
Antipuriques	Cladribine LITAK®	Solution injectable SC 2 mg/mL	Leucémie à tricholeucocytes	PIH PS ¹	Injection SC dans la face antérolatérale de la cuisse, dans la ceinture abdominale, dans le quadrant supéroexterne de la fesse, dans la face antérolatérale du bras Contraception efficace (homme et femme) jusqu'à 6 mois après arrêt du traitement En cure unique Auto-infection SC possible si le patient a été formé		Réaction au point d'injection Fièvre, fatigue, frissons Œdème, malaise, douleur Eruption cutanée érythémateuse localisée, hypersudation Neutropénie Immunodépression Anémie Thrombopénie Risque de pancytopénie Perte d'appétit Nausées et vomissements Diarrhées ou constipation Toxicité cardiaques Toxicité pulmonaire	Prudence si association à un immunosuppresseur ou corticoïde car risque augmenté d'infection Ne pas associer antiviraux et inhibiteurs de la recapture de l'adénosine Contraception efficace jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement (pour homme et femme)

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils Généraux
Fludarabine FLUDARA®	Comprimé 10 mg	LLC	Liste I PIH 6 mois PS ¹	Prise à jeun ou au cours du repas, avec un grand verre d'eau Posologie individuelle en cure avec intervalle de repos (souvent 5 jours consécutifs tous les 28 jours)	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Neutropénie Thrombopénie Nausées et vomissements Diarrhée Ulcérations buccales Œdèmes et rétention hydrosodée Neurotoxicité (troubles visuels, confusion) Alopécie	Contraception efficace jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement (pour homme et femme) Contrôle INR++
Mercaptopurine PURINETHOL®	Comprimé 50 mg	LAL LAM LMC	Liste I	Prise 15 à 30 minutes avant les repas, avec un grand verre d'eau Posologie individuelle	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Thrombopénie Neutropénie Nausées et vomissements Diarrhée	Contrôle INR++ Boire beaucoup

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils Généraux
Antipyrimidiques	Capécitabine XELODA®	Comprimé 150 et 500 mg	K côlon K rectum K estomac K sein	Liste I PH PS ¹ SP	Deux prises par jour, le matin et le soir, avec un grand verre d'eau dans les 30 minutes après la fin des repas (12 heures d'intervalle) Traitement de 14 jours avec un intervalle de repos de 7 jours ou traitement continu de 21 jours	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Neutropénie Nausées et vomissements Diarrhée Douleurs abdominales Ulcérations buccales Syndrome main-pied Perte d'appétit, anorexie Perte de poids Altération du goût Fatigue	Attendre au moins de 3 mois avant de se faire vacciner Contrôle INR++ Augmentation des effets indésirables de l'acide folique et sorivudine et ses apparentés (brivudine) Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Diminution de son efficacité si association à l'Allopurinol
	Cytarabine ARACYTINE®	Poudre et solvant pour	LAL LAM LMC	Liste I	En cure avec intervalle de repos	T° < 25°C	Neutropénie Anémie Thrombopénie	Contrôle INR ++

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils Généraux
	CYTARABINE®	solution injectable Solution injectable	Myélodysplasie	Liste I PH PS ¹ SP			Nausées et vomissements Anorexie Ulcérations buccales Alopécie totale	
Antifoliques	Méthotrexate LEDERTREXATE® METHOTREXATE BIODIM®	Solution injectable 50mg/2mL Solution injectable 5 mg/2ml et 25 mg/mL	K placenta K sein K ovaire K bronche K voies aérodigestives supérieures K vessie K méninges LAL LMNH Ostéosarcome	Liste I	En cure avec intervalle de repos	T° < 25°C A l'abri de la lumière	Thrombopénie Anémie Neutropénie Nausées et vomissements Diarrhée Ulcérations buccales Alopécie Hypersensibilité	Ne pas associer au BACTRIM®, aspirine et AINS (potentialisation des effets indésirables) Contraception efficace jusqu'à 3 mois après arrêt du traitement pour la femme et 5 mois pour

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils Généraux
METHOTREXATE BELLON®	Comprimé 2,5 mg	LAL		Prise unique 1 seule fois par semaine (toujours le même jour et au même moment) à noter sur l'emballage, pendant ou en dehors des repas			l'homme (effet tératogène et mutagène) Toxicité limitée par l'hydratation et l'administration d'acide folique 24 à 36h après la prise de MTX

[56,57]

2.1.4. Les poisons du fuseau

C'est une protéine intracellulaire, la tubuline, qui va se polymériser pour former des microtubules constituant le fuseau mitotique. A la fin de chaque division, les microtubules doivent se dépolymériser afin de donner naissance à deux cellules filles.

Les poisons du fuseau agissent spécifiquement sur le cytosquelette cellulaire au moment de la mitose

⊙ Les poisons du fuseau ou vinca-alcaloïdes et les analogues

Dérivées de la pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, de la famille des APOCYNACEES, ces molécules agissent sur la formation du fuseau chromatique qui permet normalement de séparer les chromosomes au cours de la mitose. En se liant spécifiquement à la tubuline, elles inhibent sa polymérisation et bloquent la division cellulaire en métaphase. La cellule ne peut donc pas se diviser et meurt.

Les effets indésirables spécifiques de cette classe sont une toxicité neurologique et hématologique.

Navelbine NAVELBINE^{®(+R)}

Vinblastine VELBE[®]

Vincristine ONCOVIN[®] VINCRISTINE[®]

Vindésine ELDISINE[®]

Vinflunine JAVLOR[®]

Vinorelbine NAVELBINE^{®(+H+R)} VINOVELBINE[®]

⊙ Les stabilisants du fuseau ou taxanes

Ces molécules dérivent d'alcaloïdes naturels cytotoxiques, les taxines, trouvés dans l'écorce et les aiguilles de l'If d'Europe, *Taxus baccata*, conifère de la famille des TAXACEES.




Les stabilisants du fuseau bloquent la division cellulaire au stade de la dépolymérisation des microtubules .Les effets indésirables majeurs sont une atteinte des phanères (alopécie et atteinte unguéale), des neuropathies, une aplasie et des œdèmes.


Cabazitaxel JEVANA[®]

Docetaxel DOCETAXEL[®] TAXOTERE[®]

Paclitaxel ABRAXANE[®] TAXOL[®]

Médicaments cytotoxiques poisons du fuseau disponibles à l'officine en 2014

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Poisons du fuseau	Vinblastine VELBE®	Poudre pour solution injectable 10 mg	MH LMNH K testicules Sarcomes de Kaposi Choriocarcinomes K ovaire K sein K rein K vessie Histiocytose	Liste I	Injection IV exclusive		Neutropénie Thrombopénie Constipation Anorexie Neuropathies périphériques (fourmillements, perte de sensibilité, troubles visuels et auditifs...) Alopécie	Contrôle INR++
	Vincristine ONCOVIN® VINCRISTINE®	Solution injectable 1 mg	LAL MH et LMNH K poumon Myélome K sein K col de l'utérus Rhabdomyosarcomes Neuroblastome Néphroblastome Tumeurs embryonnaires de l'enfant	Liste I PH PS ¹	Injection IV exclusive En cure avec intervalle de repos		Constipation Douleurs abdominales Toxicité neurologique (fourmillements, perte de sensibilité) Alopécie	Contrôle INR++ 

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
		Sarcome d'Ewing et ostéosarcomes					
Vinorelbine NAVELBINE®	Capsule molle 20 et 30 mg	K poumon K sein	Liste I PIH PS1 SP	Prise unique hebdomadaire, à jour fixe après un même repas léger ou collation, avec un grand verre d'eau (meilleure tolérance le soir) Délivrance de la capsule sans toucher le comprimé	 72 heures à température ambiante A l'abri de la lumière	Neutropénie Thrombopénie Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Alopécie	Contrôle INR++

[56,57]

2.1.5. Les antimitotiques locaux

[58] Les médicaments de cette famille traitent les lésions dermatologiques d'origine cancéreuse. Grace à leur action directe et ciblée, la dose à administrer est faible et les effets indésirables sont plus rares que par voie systémique.

De plus, leur administration peut se faire par le malade lui-même à son domicile, lorsqu'il est précisément informé des effets indésirables cutanés possibles et parfaitement formé sur les contraintes d'application.

Chlorméthine CARYOLYSINE[®]

Fluorouracile EFUDIX[®]

Alitrétinoïne PANRETIN[®]

Podophylline CONDYLINE[®]

2.1.6. L'inhibiteur des protéasomes

Les protéasomes sont des complexes enzymatiques indispensables du cycle cellulaire.

Bortézomid VELCADE[®]

2.1.7. Les autres cytotoxiques

Anagrélide XAGRID[®]

Bléomycine BLEOMYCINE BELLON[®] *BLEOMYCINE*[®]

Dactinomycine COSMEGEN[®]


Eribuline HALAVEN[®]

Hydroxycarbamide HYDREA[®]

L-asparaginase KIDROLASE[®]

Mitotane LYSODREN[®]

Médicaments autres cytotoxiques disponibles à l'officine en 2014

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Anagrélide XAGRID®	Gélule 0,5 mg	Thrombocytémie essentielle	Liste I PIH ^{1an} PS ¹	Posologie à 1mg/jour en deux prises au moins la première semaine puis adaptation		Anémie Nausées et vomissements Diarrhée Œdèmes périphériques et rétention hydrique Céphalées Vertiges Eruptions cutanées Fatigue Palpitations et tachycardie	
Bléomycine BLEOMYCINE BELLON®	Poudre pour solution injectable 15 mg	Carcinome épidermoïde Lymphome hodgkinien et non hodgkinien Carcinome testiculaire	Liste I PH PS ¹ SP	Administration IV directe, perfusion continue, IM ou SC 10 à 20 mg/m² 1 à 2 fois par semaine (dose maximale cumulative 300 mg)		Hyperthermie Lésions cutanéomuqueuses Pigmentation cutanée Alopécie Fibrose pulmonaire Accidents thromboemboliques Syndrome de Raynaud	Contrôle INR++

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Hydroxycarbamide HYDREA®	Gélule 500 mg	LMC	Liste I	Une à plusieurs prises par jour en fonction de la dose administrée Dispersion de la gélule possible dans un peu d'eau	T° < 25 °C	Dépression médullaire Leuconeutropénie Anémie Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Affections buccales Anorexie Eruptions cutanées Céphalées, vertiges, hallucination Hyperuricémie	Contrôle INR++ Boire beaucoup pendant le traitement (privilégier les eaux alcalines type eau de Vichy ou eau Saint Yorre riches en bicarbonates) Médicament radiosensibilisant

[56,57]

2.2. L'hormonothérapie

[59,60]

L'hormonothérapie est un traitement médicamenteux qui va inhiber la prolifération tumorale en perturbant les hormones endogènes, soit en limitant leur action, soit en diminuant leur synthèse. Ce type de traitement peut être assimilé à de la thérapie ciblée puisque ces médicaments vont agir spécifiquement contre des cellules dont l'hormone est le facteur de croissance. En effet, l'hormonothérapie va être efficace seulement sur les cancers hormonosensibles, c'est-à-dire sur toutes les cellules tumorales exprimant des récepteurs hormonaux, à type de récepteurs à l'estradiol (RE) ou à la progestérone (RP) pour le cancer du sein ou du corps de l'utérus (endomètre) et à type de récepteurs à la testostérone pour le cancer de la prostate par exemple.

L'hormonothérapie peut également traiter les cancers de la thyroïde, certains cancers neuroendocriniens surrenaliens, le cancer du pancréas et le cancer parathyroïdien.

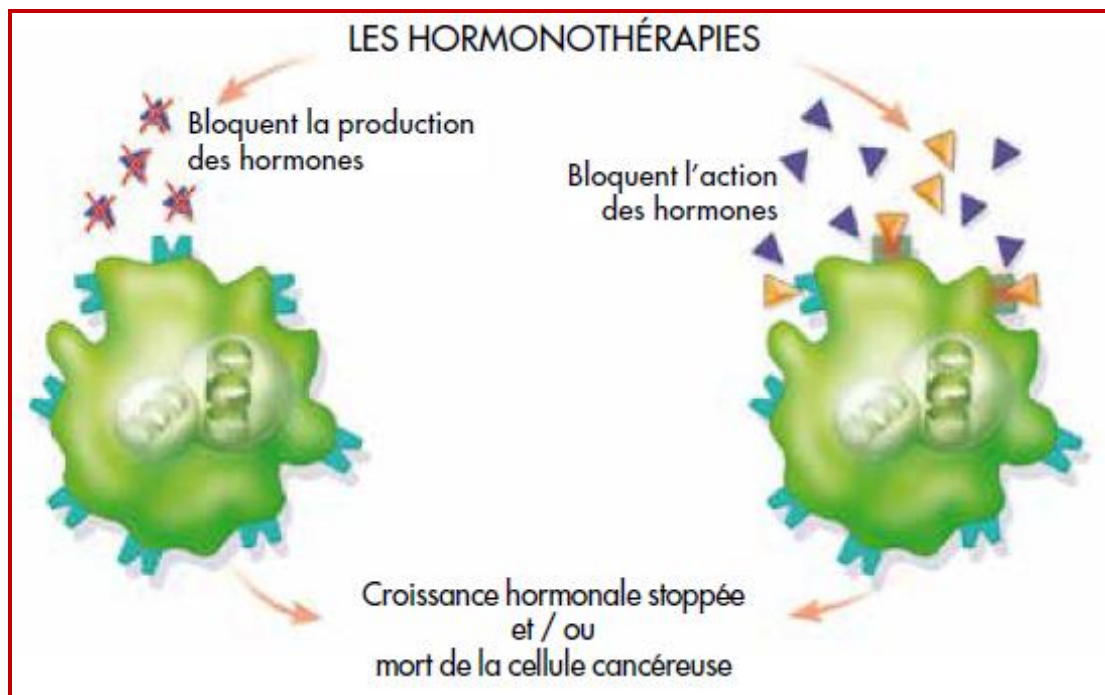


Figure 14 : Les mécanismes d'actions simplifiés de l'hormonothérapie [59]

L'hormonothérapie regroupe des médicaments agissant selon trois mécanismes.

Les substances antiprolifératives sont capables de déclencher un rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc d'empêcher la synthèse des hormones par une action centrale. Ce processus complexe inhibe la libération physiologiquement et pulsatile de la GnRH (Gonadolibérine) par l'hypothalamus qui, dans les conditions normales, stimule la production par la glande endocrine hypophysaire des gonadotrophines, la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculo-stimulante). Ces deux hormones sont normalement libérées par la suite dans la circulation générale pour agir sur les gonades (l'ovaire pour la femme et le testicule pour l'homme), lieu de synthèse des hormones sexuelles. On parle d'**hormonothérapie additive**.

Certaines molécules inhibent la synthèse du dérivé actif de l'hormone : il existe les anti-aromatases qui vont entrer en compétition avec l'aromatase (ou aromasine), enzyme responsable de la synthèse des estrogènes (cancer féminin) et la 5- α -réductase, enzyme responsable de la synthèse de la dihydrotestostérone (cancer masculin) : c'est l'**hormonothérapie suppressive**.

Les **antihormones**, par une action compétitive au niveau des récepteurs hormonaux, vont prendre la place de l'hormone et ne pas générer d'effets : ce sont les anti-estrogènes ou les anti-androgènes.

Les effets secondaires communs aux médicaments de l'hormonothérapie sont liés à la privation hormonale, se manifestant généralement par des bouffées de chaleur, une rétention d'eau, une prise de poids, des nausées et des vomissements, de l'ostéoporose, des troubles de l'érection, une diminution de la libido, un gonflement et une sensibilité au niveau de la poitrine, une irritabilité...

2.2.1. L'hormonothérapie du cancer du sein

[59–61]

Chez les femmes non ménopausées, les hormones estrogéniques sont principalement sécrétées au niveau des ovaires, sous la dépendance de la sécrétion pulsatile de Gn-RH au niveau hypothalamique. Après la ménopause, les estrogènes sont essentiellement synthétisés par la glande surrénale et au niveau des tissus adipeux, à partir des androgènes.

L'objectif de l'hormonothérapie dans le cancer du sein est de perturber l'environnement hormonal de la tumeur, soit en diminuant la concentration en estrogènes circulants, soit en empêchant leur synthèse.

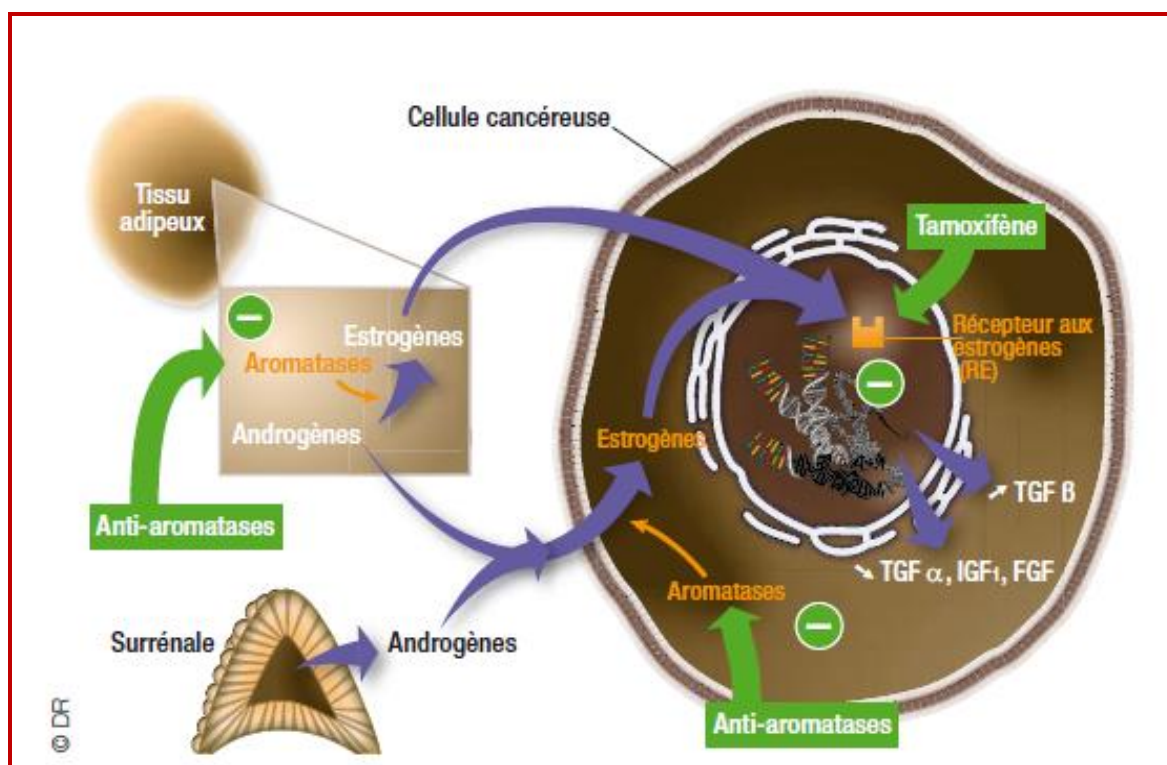


Figure 15 : Les cibles en hormonothérapie [60]

L'hormonothérapie du cancer du sein est administrée comme traitement adjuvant en phase métastatique ou néoadjuvant avant un acte chirurgical ou une radiothérapie.

☉ Les anti-estrogènes

Les anti-estrogènes inhibent l'action des estrogènes par une action compétitive au niveau des récepteurs cellulaires hormonaux du sein. Ces médicaments sont généralement indiqués chez la femme non ménopausée.

Tamoxifène NOLVADEX® TAMOXIFENE®

Torémifène FARESTON®

Fulvestrant FASLODEX®

Ces molécules appartiennent à la famille des SERM, modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes, qui ont la particularité de posséder une activité à la fois agoniste et antagoniste estrogénique en fonction du tissu cible :

- Activité antagoniste : protection du tissu mammaire ;
- Activité agoniste : protection du tissu osseux avec une diminution du risque d'ostéoporose, réduction du taux de « mauvais cholestérol » (LDL-cholestérol) mais augmentation du risque de cancer de l'endomètre et d'accidents thromboemboliques.

☉ Les anti-aromatases

Dans le cas d'un cancer du sein hormonodépendant, la tumeur a besoin d'un environnement hormonal favorable, riche en estrogènes, pour pouvoir proliférer. Ces hormones sont partiellement obtenues lors de la conversion des androgènes (androstènedione) en estrone puis en estradiol par l'enzyme aromasine ou aromatase. Cependant, ce processus ne s'effectue pas exclusivement au niveau des organes sexuels, mais également au niveau des surrénales, des tissus adipeux, du foie, des muscles, des follicules pileux et dans les cellules tumorales elles-mêmes, ce qui explique un taux sanguin d'estrogènes jamais nul, même après une castration ovarienne ou en période de ménopause. Les anti-aromatases entrent en compétition avec l'enzyme et inhibent son activité, empêchent ainsi l'aromatation hormonale aux niveaux de ces différents tissus et donc la production d'estrogènes.

Ils ne sont indiqués qu'en cas de cancer mammaire hormonodépendant chez la femme ménopausée.

Anastrozole ARIMIDEX® ANASTROZOLE®

Létrozole FEMARA® LETROZOLE®

Exemestane AROMASINE® EXEMESTANE®

⊙ Les analogues de la Gn-RH

Lors de l'administration d'analogues de la Gn-RH, la stimulation initiale provoque une augmentation transitoire du taux sanguin d'estrogènes, appelé effet flare-up.

Mais lorsque l'administration est continue et prolongée, l'hypophyse se désensibilise et diminue sa production de gonadotrophines. La synthèse d'estrogènes est donc réversiblement stoppée et leurs taux circulants restent faibles.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées et chaleur et une hypersudation.

Leuproréline ENANTONE LP®

Goséréline ZOLADEX®

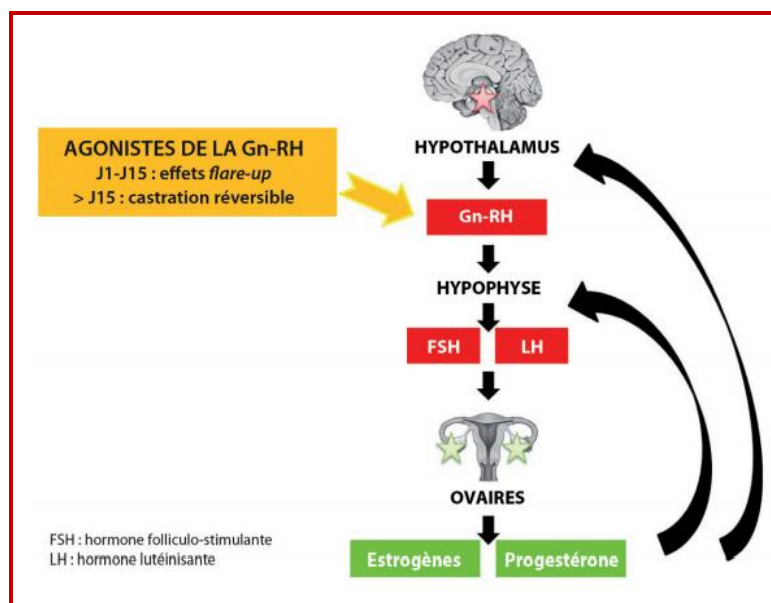


Figure 16 : L'axe hypothalamo-hypophyse-gonades et l'action des agonistes de l'hormone libératrice de gonadotrophines [62]

⊙ **Les progestatifs**

Les progestatifs, grâce à leur propriété anti-estrogénique, provoquent une diminution des concentrations d'estrogènes, de LH et de FSH.

Médroxyprogestérone DEPO-PRODASONE[®]

Mégestrol MEGACE[®]

2.2.2. L'hormonothérapie du cancer de la prostate

[38,59,60]

Le cancer de la prostate est dit hormono-sensible lorsque les cellules tumorales ne peuvent se développer qu'en présence d'hormones masculines. La principale hormone impliquée est la testostérone, androgène sécrété par les cellules de Leydig au niveau testiculaire. La sécrétion pulsatile de Gn-RH au niveau hypothalamique déclenche la production hypophysaire des hormones LH et de FSH capables de stimuler les testicules.

⊙ **Un estrogène**

Ce médicament est un estrogène de synthèse qui bloque la sécrétion de Gn-RH au niveau hypothalamique.

Diéthylstilbestrol DISTILBENE[®]

⊙ **Les anti-androgènes**

Les anti-androgènes sont des antihormones qui vont agir en compétition avec la testostérone au niveau des récepteurs hormonaux.

○ **Les anti-androgènes stéroïdiens**

Abiratérone ZYTIGA[®]

Cyprotérone ANDROCUR[®] ACETATE DE CYPROTERONE[®]

○ **Les anti-androgènes non stéroïdiens**

Bicalutamide BICALUTAMIDE[®] CASODEX[®] ORMANDYL[®]

Enzalutamide ENZALUTAMIDE[®] XTANDI[®]

Flutamide FLUTAMIDE[®]

Nilutamide ANANDRON[®]

◎ **Les analogues et les antagonistes de la Gn-RH**

Le mécanisme d'action des analogues de la Gn-RH repose sur la désensibilisation hypophysaire qui freine, par conséquent, la synthèse de FSH et de LH en aval. S'il n'y a plus de FSH et de LH au niveau des testicules, la testostérone n'est plus synthétisée. Lors de l'instauration d'un traitement par un analogue de la Gn-RH, il convient d'administrer simultanément un anti-androgène durant au moins un mois pour éviter des complications causées par l'hyperstimulation hypothalamo-hypophysaire primitive.

Buséréline BIGONIST[®] SUPREFACT[®]

Goséréline ZOLADEX[®]

Histréline VANTAS[®]

Leuproréline ELIGARD[®] ENANTONE LP[®]

Triptoréline DECAPEPTYL[®] GONAPEPTYL[®]

Les antagonistes de la Gn-RH agissent en bloquant directement et immédiatement les récepteurs de la Gn-RH. Lors de l'instauration du traitement par un antagoniste, aucun traitement anti-androgénique n'est administré puisque ces médicaments inhibent directement la sécrétion de Gn-RH sans provoquer de pic de testostérone.

Dégarélix FIRMAGON[®]

2.2.3. Les autres hormonothérapies

Il existe d'autres molécules qui vont agir comme des antihormones de croissance et dont les structures sont analogues à la somatostatine naturelle.

Lanréotide SOMATULINE LP®

Octréotide SANDOSTATINE® SIROCTID® *OCTREOTIDE*®

Les médicaments d'hormonothérapie disponibles à l'officine en 2014

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Estrogènes	Diéthylstilbestrol DISTILBENE®	Comprimé 1 mg	K prostate	Liste II	Prise quotidienne, avec un grand verre d'eau	T° < 25 °C	Nausées et vomissements Jambes lourdes, TTE artériel ou veineux Hyperlipidémie Prise de poids HTA Diabète Céphalées, migraines, troubles de la vision (irritation par les lentilles de contact)	Contre-indication en cas d'antécédents cardiovasculaires ou facteurs de risques cardiovasculaires Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques
Progestatifs	Médroxyprogestérone DEPOPRODASONE®	Suspension injectable IM 250mg/mL et 500mg/3,3 mL	K sein K endomètre Endométriose	Liste I	Administration hebdomadaire ou mensuelle	T° < 25 °C A l'abri de la lumière	Effet corticoïde-like Nausées et vomissements TTE Céphalées, troubles visuels, vertiges Eruptions cutanées,	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques



Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
						chloasma, augmentation de la pilosité, acné, prurit Métrorragie, mastodynie, tension mammaire,	
Mégestrol MEGACE®	Comprimé 160 mg	K sein	Liste I	Prise unique quotidienne de 1 comprimé, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau	T° < 25 °C	Nausées et vomissements Œdèmes et rétention hydrique Prise de poids HTA TTE Métrorragie, mastodynie, gynécomastie, bouffées de chaleur, variabilité d'humeur, céphalées Troubles cutanés	Efficacité à évaluer tous les 2 mois Contrôle glycémique ++ Eviter les expositions au soleil Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Anti-androgènes	Abiratérone ZYTIGA®	Comprimé 250 mg	K prostate	Liste I PIH ^{1an} PS ¹	Prise unique quotidienne (souvent 4 comprimés), en dehors des repas (1 heure avant ou 2 heures après), avec un grand verre d'eau (ne pas ingérer d'aliments dans l'heure suivant sa prise)	T° < 25 °C A l'abri de l'humidité	Infections urinaires, Rétention hydrique et œdèmes périphériques Hypertriglycéridémie Troubles hépatobiliaires Troubles cardiovasculaires liés à l'hypokaliémie HTA	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Contrôle INR++
	Bicalutamide CASODEX® ORMANDYL® BICALUTAMIDE®	Comprimé 50 mg	K prostate	Liste I	Prise unique quotidienne, toujours à la même heure, pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau Posologie individuelle (50 à	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Diarrhée Gynécomastie et sensibilité mammaire Bouffées de chaleur Baisse de la libido, impuissance Prise de poids	Ne pas consommer d'alcool durant tout le traitement (effet antabuse) Contrôle INR++

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
				150mg/jour)		Asthénie	
Cyprotérone ANDROCUR® CYPROTERONE®	Comprimé 50 et 100 mg	K prostate	Liste I	Prise quotidienne, pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau Posologie individuelle (200 à 300mg/jour)	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Atteinte hépatobiliaire Céphalées Variation de poids TTE Inhibition de la spermatogenèse, gynécomastie, impuissance, baisse de libido	Contrôle glycémique ++ Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques
Enzalutamide XTANDI®	Capsule molle 40 mg	K prostate	Liste I PIH ^{1an} PS ¹	Prise unique (4 comprimés) quotidienne, à heure fixe (de préférence le matin), pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau		Diarrhée Perte d'appétit Bouffées de chaleur Œdèmes périphériques Céphalées Troubles cognitifs, de la mémoire,	Puissant inducteur enzymatique Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Contrôle INR++

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
						hallucinations visuelles, anxiété HTA Sècheresse cutanée, prurit	Prudence en cas d'antécédents de convulsion
Flutamide PROSTADIREX® FLUTAMIDE®	Comprimé 250 mg	K prostate	Liste I	Prise quotidienne, trois fois par jour (intervalle de 8 heures entre les prises), au moment des repas avec un grand verre d'eau	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Diarrhée Bouffées de chaleur Diminution de la libido, impuissance Gynécomastie, sensibilité mammaire	Contrôle INR++
Nilutamide ANANDRON®	Comprimé 50 et 150 mg	K prostate	Liste I	Prise quotidienne avec dose d'attaque (300mg/jour pendant 4 semaines) et dose d'entretien (150mg/jour), pendant ou en dehors des	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Bouffées de chaleur, hypersudation Gynécomastie, sensibilité mammaire Impuissance et baisse de la	Contrôle INR++ Ce médicament peut retarder l'élimination de certains médicaments Ne pas boire d'alcool durant le

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
					repas, en une ou plusieurs prises, avec un grand verre d'eau Posologie individuelle		libido Troubles visuels	traitement (effet antabuse)

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Anti-estrogènes	Fulvestrant FASLODEX®	Solution injectable 250mg/5mL	K sein	Liste I	1 injection IM mensuelle en continu (2 injections à 2 semaines d'intervalle en initiation) dans le muscle fessier		Atteinte hépatique Asthénie Nausées et vomissements Diarrhées Anorexie Réaction au site d'injection Douleurs dorsales TTE veineux Bouffées de chaleur Infection urinaire Eruption cutanées, hypersensibilité Céphalées	 Pas de prescription si femme non ménopausée



Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Tamoxifène NOLVADEX® TAMOXIFENE®	Comprimés 10 et 20 mg	K sein	Liste I	1 à 2 prises par jour, à la même heure et de la même manière (pendant ou en dehors des repas) avec un grand verre d'eau Broyage du comprimé possible	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Rétention hydrique et œdèmes Accident cardiovasculaire ou TTE Hypertriglycéridémie Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses Troubles de la vision Bouffées de chaleur, aménorrhées, irrégularité menstruelles, métrorragies	Contrôle INR++ Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Suivi gynécologique avant et pendant le traitement (risque d'hyperplasie utérine et de cancer de l'endomètre) Contraception efficace jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement


Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Torémifène FARESTON®	Comprimé 60 mg	K sein	Liste I	Prise unique quotidienne (1 comprimé), pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Rétention hydrique, œdèmes périphériques Bouffées vasomotrices Hypersudation Leucorrhées, saignements vaginaux Eruptions cutanées, urticaire Dépression, fatigue, étourdissements, vertiges	Risque torsadogène car augmentation de l'intervalle QT Contrôle INR++ Surveillance gynécologique avant et pendant le traitement (risque d'hyperplasie utérine et de cancer de l'endomètre) Pas de prescription si femme non ménopausée


	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole ARIMIDEX® ANASTROZOLE®	Comprimé 1 mg	K sein femme ménopausée	Liste I	Une prise unique quotidienne (1 comprimé) à heure fixe, pendant ou en dehors des repas avec un grand verre d'eau. Broyage des comprimés possible	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Hypercholestérolémie Bouffées de chaleur Œdèmes périphériques Hypersudation Alopécie Céphalées Somnolence Arthralgie, raideur articulaire Ostéoporose, douleurs osseuses	Contre-indication avec les médicaments estrogéniques Risque de fractures lors de chutes (fragilisation osseuse)

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Exemestane AROMASINE® EXEMESTANE®	Comprimé 25 mg	K sein femme ménopausée	Liste I	Une prise unique quotidienne (1 comprimé) à heure fixe, après le repas avec un grand verre d'eau.	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Œdèmes périphériques Céphalées Fatigue, insomnie, vertiges Bouffées de chaleur Hypersudation Eruption cutanée Alopécie Douleurs, arthralgie, douleurs musculosquelettiques Risque d'ostéoporose	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Risque de fractures lors de chutes (fragilisation osseuse)


Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Létrozole FEMARA® LETROZOLE®	Comprimé 2,5 mg	K sein femme ménopausée	Liste I	Une prise unique quotidienne (1 comprimé) à heure fixe, pendant ou en dehors des repas avec un grand verre d'eau.	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Constipation Œdèmes périphériques Hypercholestérolémie Céphalées Douleurs, arthralgies, myalgies Fatigue Bouffées de chaleur, sudation Alopécie Eruption cutanée maculopapuleuse ou vésiculeuse Risque d'ostéoporose	Contre-indication avec les médicaments estrogéniques Risque de fractures lors de chutes (fragilisation osseuse)


	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux		
Agonistes de la GnRH	Buséréline BIGONIST®	Implant SC 6,3 mg	K prostate	Liste I	Forme injectable (jusqu'à 0,5mg 3 fois par jour pendant 7 jours en SC) puis forme nasale (2 pulvérisations dans chaque narine 3 fois par jour)	T° < 25 °C	Troubles du goût et enrouement (pour la forme nasale) Communs à tous les agonistes de la GnRH : Nausées Troubles de l'humeur Céphalées	Primo-utilisation de la forme nasale : amorcer la pompe en appuyant plusieurs fois afin d'obtenir un nuage régulier Renouvellement de l'implant tous les deux mois 		
	Goséréline ZOLADEX®	Implant SC 3,6 et 10,8 mg	K prostate K sein femme préménopausée	Liste I					T° < 25 °C	Œdèmes Eruption cutanée, acné Douleurs osseuses, myalgies, arthralgies
	Histréline VANTAS®	Implant	K prostate	Liste I					Déminéralisation osseuse	Pose pour 12 mois sous la peau dans la face interne du bras

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Leuproréline ELIGARD®	Poudre pour solution injectable 7,5 mg, 22,5 mg, 45 mg	K prostate	Liste I	Selon le dosage, une injection SC mensuelle, trimestrielle ou semestrielle	 A l'abri de l'humidité, dans son emballage	Gynécomastie, sensibilité mammaire (homme) Bouffées de chaleur, sueurs, diminution de la libido (femme)	
ENANTONE®	Poudre pour suspension injectable LP IM ou SC 3,75 mg, 11,25 mg, 30 mg	K prostate Endométriose K sein femme préménopausée	Liste I	Une injection SC ou IM renouvelée toutes les 4 semaines ou tous les 6 mois (dosage à 30mg)	T° < 25 °C A l'abri de lumière et de la chaleur	Prise de poids Fatigue, troubles du sommeil	

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
<p>Triptoréline DECAPEPTYL®</p> <p>GONAPEPTYL®</p>	<p>Poudre et solvant pour solution injectable SC 0,1 mg IM forme LP 11,25mg, 22,5 mg, 3mg</p> <p>Poudre pour suspension injectable à LP (seringue pré-remplie) 3,75mg</p>	<p>K prostate</p> <p>K prostate Endométriose</p>	Liste I	<p>Injection SC quotidienne pendant 7 jours puis relais avec la forme IM à LP</p> <p>Une injection toutes les quatre semaines en SC (abdomen, fesse ou cuisse) ou IM profonde</p>	<p>T° < 25 °C</p> 		

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Antagonistes de la GnRH	Dégarélix FIRMAGON®	Solution injectable 80 et 120 mg	K prostate	Liste I	Injection SC dans la région abdominale : dose d'attaque (2 injections de 120mg) puis relais avec la dose d'entretien mensuelle (1 injection de 80mg) Ne pas agiter le flacon		Anémie Nausées Diarrhée Prise de poids Insomnie Vertiges, céphalées Bouffées de chaleur, gynécomastie, atrophie testiculaire, dysfonction érectile Hyperhidrose (surtout nocturne), rash Douleur et gêne musculosquelettiques Réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal, frissons, fièvre, fatigue	Risque torsadogène car augmentation de l'intervalle QT

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Analogues de la somatostatine	Lanréotide SOMATULINE®	Solution injectable LP 30, 60, 90, 120 mg	Tumeurs carcinoïdes Adénomes thyroïdiques primitifs	Liste I PIH ^{1an}	Injection IM dans le quadrant supéroexterne de la fesse Posologie individuelle		Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Douleurs abdominales Flatulences Douleur, rougeur, prurit, induration au site d'injection Hypoglycémie Céphalées, vertiges Fatigue Alopécie Lithiases ou dilatation biliaires	Contrôle glycémique++

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
<p>Octréotide SANDOSTATINE®</p> <p>SIROCTID®</p>	<p>Solution injectable 50µg/mL, 100µg/ML LP 10, 20 et 30 mg</p> <p>0,05mg/mL, 0,1mg/mL, 0,5mg/mL</p>	<p>Tumeurs endocrines digestives Adénome thyroïdienne Adénomes non fonctionnels Adénomes corticotropes Adénomes gonadotropes fonctionnels</p>	Liste I PIH ^{1an}	<p>En dehors des repas de midi et du soir (1 à 2 heure après)</p> <p>Posologie individuelle</p>	 <p>2 semaines à T° < 30 °C</p>	<p>Nausées et vomissements Diarrhée Flatulences Hyperglycémie ou hypoglycémie Céphalées Douleur, rougeur, prurit, induration au site d'injection</p>	Contrôle glycémique++

[56,57]

2.3. L'immunothérapie

[5,13]

L'immunothérapie agit en mobilisant ou en renforçant les défenses immunitaires naturelles de l'organisme, grâce à des cytokines immunostimulantes.

Ces molécules vont aider l'organisme à retrouver une capacité efficace de défense contre les cellules tumorales et accroître leur élimination.

⊙ Les interférons

Les interférons sont des cytokines dont le mode d'action n'est pas spécifique. En effet, ils agissent sur l'activité globale du système immunitaire et expriment des propriétés immunomodulatrices (l'activité phagocytaire des macrophages et la cytotoxicité spécifique des lymphocytes sont augmentées), antiprolifératives et antivirales.

Ces molécules sont produites par les macrophages et les lymphocytes non T et non B. Ce sont les interférons α -2a et α -2b qui sont utilisés en cancérologie.

Interféron α -2b INTRONA[®]

Interféron α -2a ROFERON-A[®]

⊙ L'interleukine-2

L'interleukine-2 est un facteur de croissance des lymphocytes T, au mode d'action spécifique, puisqu'elle apprend aux cellules de l'organisme à reconnaître et à détruire les cellules cancéreuses. On parle de vaccination thérapeutique ou d'immunothérapie active.




Aldesleukine PROLEUKIN[®]


⊙ La BCG-thérapie

La BCG-thérapie traite uniquement les cancers vésicaux, en activant les défenses immunitaires des parois dans lesquelles le produit est injecté.

BCG-MEDAC[®] IMMUCYST[®]

Les médicaments d'immunothérapie disponibles à l'officine en 2014

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Interférons	Interféron α -2b INTRONA®	Solution injectable SC ou perfusion IV 10MUI/1mL 18MUI/mL Solution injectable SC 18MUI/1,2mL 30MUI/1,2mL 60MUI/1,2mL	Leucémie à tricholeucocytes LMC Myélome multiple Lymphomes folliculaires Tumeurs carcinoïdes Mélanome malin	Liste I PIH ^{1an}	Une injection quotidienne, tous les deux jours ou hebdomadaire	 7 jours à T° < 25 °C 28 jours entre +2°C et +8°C après ouverture	Neutropénie Thrombopénie Nausées et vomissements Diarrhée Anorexie Sd pseudo-grippal Asthénie Dépression Troubles visuels	Sortir le stylo du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection Rotation des sites d'injection (face externe du bras, face antérolatérale de la cuisse, ceinture abdominale)
	Interféron α -2a ROFERON-A®	Solution injectable	Leucémie à tricholeucocyte Sarcome de Kaposi LMC Lymphome cutané Lymphome folliculaire non hodgkinien K rein Mélanome malin	Liste I PIH ^{1an}	Injection quotidienne ou hebdomadaire	 A l'abri de la lumière	Alopécie Hypersensibilité, réaction au point d'injection	

	Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
BCG-thérapie	BCG-MEDAC® IMMUCYST®	Poudre pour suspension intra-vésicale	Carcinome urothélial non invasif de la vessie	Liste I PIH ^{6mois} PS ²	Administration intra-vésicale exclusive, en milieu hospitalier Dose d'attaque et dose d'entretien	 A l'abri de la lumière et de l'humidité	Cystite Irritation vésicale	Restriction hydrique dans les huit heures précédant l'instillation. Vider sa vessie avant l'instillation. Ne pas uriner dans les deux heures suivant l'instillation. Hyperhydratation pendant 48 heures suivant l'instillation. Uriner en position assise Se laver les mains et la région génitale après chaque miction. Utiliser un préservatif pendant une semaine.

[56,57]

2.4. Les thérapies ciblées

[5,6,13]

Les médicaments qui, aujourd'hui, sont source de grand espoir dans la lutte contre le cancer et qui se placent au cœur de nombreux travaux de recherche médicale, sont les médicaments des thérapies ciblées.

Ces molécules ne sont pas dirigées contre l'ADN des cellules comme les cytotoxiques, mais agissent sur des cibles particulières impliquées dans la cancérogenèse, qui sont, en fait, des anomalies moléculaires spécifiques des cellules tumorales responsables de la transformation ou de la prolifération néoplasique.

Les médicaments de thérapies ciblées sont dirigés contre des protéines ou des récepteurs de surface, quiescents tant qu'ils ne sont pas activés, ayant subi une mutation responsable d'une activation constitutive ou d'une surexpression des récepteurs. Par exemple, l'anomalie moléculaire de certains cancers du sein est la surexpression des récepteurs HER. Une autre anomalie, concernant la grande majorité des leucémies myéloïdes chroniques, est une translocation entre le chromosome 22 du gène BCR et le chromosome 9 de la tyrosine-kinase ABL, également appelée chromosome Philadelphie. Ce défaut patho-génétique perturbe la signalisation intracellulaire qui amplifie la prolifération tumorale et favorise la perte de résistance à l'apoptose.

Les éléments contre lesquels certaines thérapies ciblées peuvent également agir sont des récepteurs de facteurs de croissance :

- VEGFR : inducteur du processus d'angiogenèse, qui favorise la prolifération des cellules endothéliales, augmente la perméabilité vasculaire et garantit la survie cellulaire ;
- PDGFR : stimulant de la croissance, de la prolifération et de la différenciation cellulaire ;
- EGFR ou HER : stimulant de la division cellulaire, inhibiteur de l'apoptose, inducteur de la capacité de formation des métastases et activateur des VEGF.

Par exemple, l'action des thérapies ciblées contre les VEGFR, au niveau des cellules endothéliales vasculaires, se traduit par une perturbation de l'environnement de la tumeur : ces molécules sont appelées agents antiangiogènes ou antiangiogéniques. Ils empêchent la formation de néo-vaisseaux sanguins autour de la tumeur à partir de ceux des cellules saines environnantes et inhibent l'apport en oxygène et en nutriments jusqu'aux cellules cancéreuses. Ces dernières se trouvent dans un état d'hypoxie qui freine leur croissance.

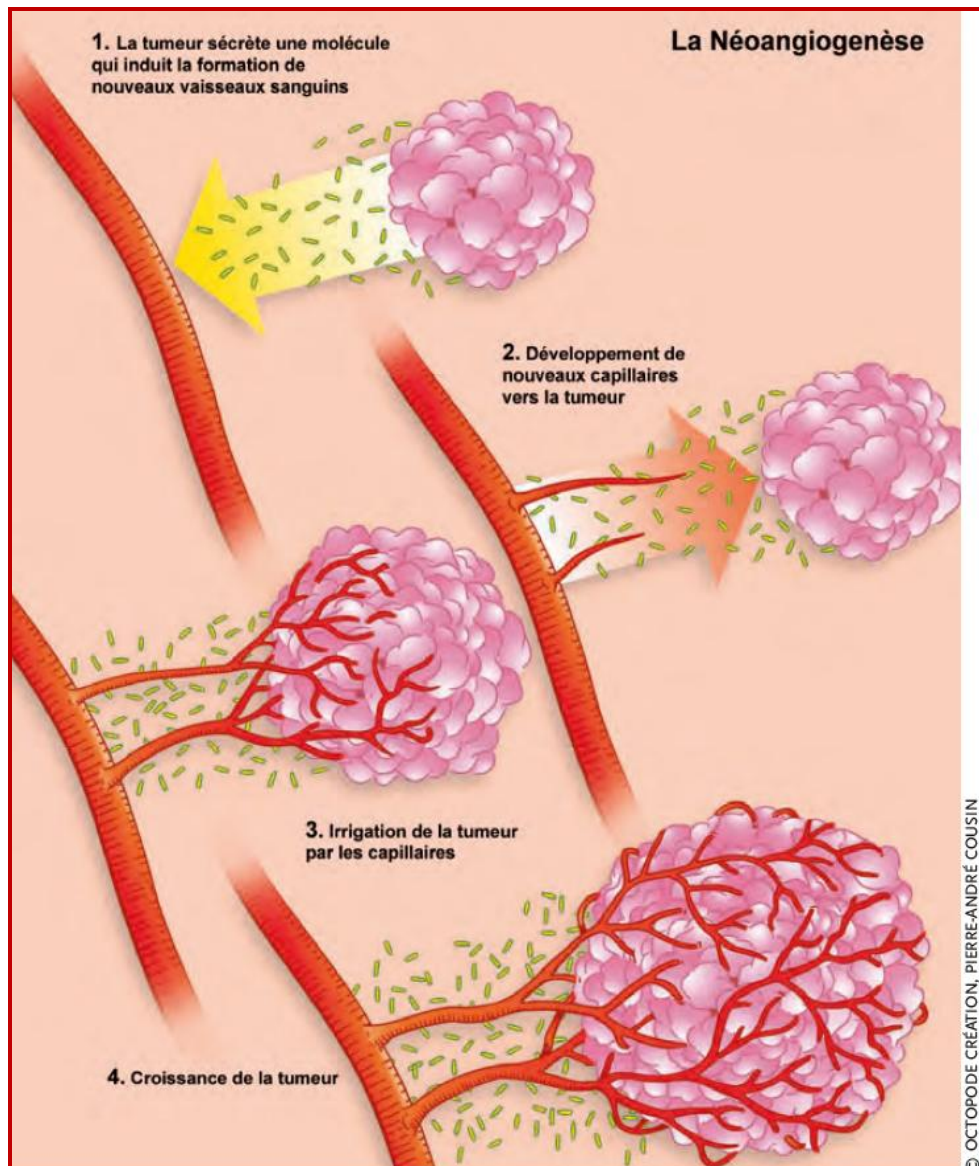


Figure 17 : La néoangiogenèse [7]

Actuellement sont regroupés sous l'appellation de thérapies ciblées des anticorps monoclonaux humanisés et des molécules inhibitrices de protéines particulières.

⊙ Les anticorps monoclonaux humanisés

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines spécifiques, directement dirigées contre des protéines situées à la surface des cellules cancéreuses, selon la réaction antigène-anticorps.

Ces grosses molécules ciblent essentiellement des processus extracellulaires en :

- Inactivant le ligand extracellulaire : par exemple, bévacizumab AVASTIN[®] bloque le ligand VEGF, empêchant l'activation de son récepteur et stoppant l'angiogenèse ;
- Bloquant le domaine extracellulaire du récepteur : par exemple, trastuzumab HERCEPTIN[®] bloque le récepteur HER-2, qui est surexprimé dans certains cancers du sein.

Ces médicaments servent actuellement à traiter les cancers du sein, du côlon et de la sphère ORL.

La dénomination des anticorps se termine toujours par le suffixe *-mab* et sont uniquement disponibles à l'hôpital.

Bevacizumab AVASTIN[®]

Ofatumumab ARZERRA[®]

Brentuximab ADCETRIS[®]

Panitumumab VECTIBIX[®]

Catumaxomab REMOVAB[®]

Pertuzumab PERJETA[®]

Cétuximab ERBITUX[®]

Rituximab MABTHERA[®]

Ibritumomab ZEVALIN[®]

Trastuzumab HERCEPTIN[®]

Ipilimumab YERVOY[®]

⊙ Les inhibiteurs des protéines-kinases [63]

Les traitements inhibiteurs, plus complexes, bloquent quant à eux l'activité de protéines enzymatiques particulières, indispensables à l'activation d'autres protéines partenaires impliquées dans les processus intracellulaires de la cancérogenèse. Ils agissent sur la croissance et la prolifération cellulaire, la résistance à l'induction d'apoptose, l'angiogenèse ou la diffusion métastatique.

Les tyrosine-kinases sont des enzymes, sous forme de protéines intracellulaires ou transmembranaires au niveau de récepteurs, faisant partie intégrante du processus de signalisation intracellulaire qui permet, en aval, d'activer des facteurs de croissance et de faire survivre la tumeur. Cette activité tyrosine-kinase permet le transfert d'une molécule d'ATP vers une autre protéine activatrice de la régulation cellulaire.

Lorsque les récepteurs ou les protéines à activité tyrosine-kinase sont activés, les voies de signalisation intracellulaire s'activent.

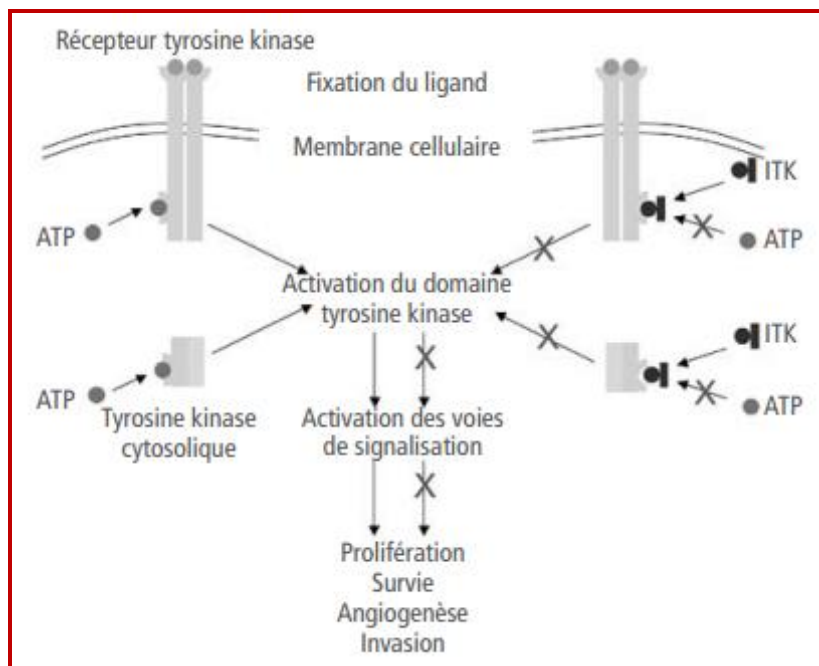


Figure 18 : Le mode d'action simplifié des ITK [63]

Les IPK se fixe de manière compétitive au niveau des sites de liaisons de l'ATP, et inhibent la phosphorylation des récepteurs ou des protéines tyrosine-kinase-dépendantes.

Les sérine-thréonine-kinases, sont essentiellement des récepteurs enzymatiques dont l'activation par phosphorylation est indispensable pour activer certaines voies de signalisation intracellulaire. En plus de perturber la transmission des signaux cellulaires, les inhibiteurs des sérine-thréonine-kinases vont inhiber sélectivement la protéine intracellulaire m-TOR qui, à l'état normal, régule la division cellulaire et intervient dans la synthèse du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire VEGF.

La dénomination des ITK se termine toujours par le suffixe *-inib* et des inhibiteurs des sérines-thréonine-kinases m-TOR par *-olimus* et sont en majorité disponibles à l'officine.

Les effets indésirables rapportés pour les médicaments de thérapies ciblées sont différents de ceux de la chimiothérapie classique puisque ces médicaments n'agissent pas sur les cellules saines. Par exemple, les antiangiogènes provoquent plutôt une hypertension artérielle, tandis que les anticorps sont parfois responsables de réactions d'hypersensibilité ou de troubles cardiaques.

Afatinib GIOTRIF[®]

Axitinib INLYTA[®]

Bosutinib BOSULIF[®]

Crizotinib XALKORI[®]

Dabrafénib TAFINLAR[®]

Dasatinib SPRYCEL[®]

Erlotinib TARCEVA[®]

Everolimus AFINITOR[®] VOTUBIA[®]

Géfitinib IRESSA[®]

Imatinib GLIVEC[®]

Lapatinib TYVERB[®]

Nilotinib TASIGNA[®]

Pazopanib VOTRIENT[®]

Ponatinib ICLUSIG[®]

Régorafénib STIVARGA[®]

Ruxolitinib JAKAVI[®]

Sorafénib NEXAVAR[®]


Sunitinib SUTENT[®]


Temsirolimus TORISEL[®]

Vandétanib CAPRELSA[®]

Vémurafénib ZELBORAF[®]

Les thérapies ciblées disponibles à l'officine en 2014

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Axitinib INLYTA®	Comprimé 1 et 5 mg	K rein	Liste I PH PS ¹ SP	En deux prises quotidiennes (12 heures d'intervalle), au cours ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau	T° < 25 °C	Nausées et vomissements Diarrhée Ulcérations buccales Perte d'appétit Dysgueusie Dysphonie Syndrome main-pied, sécheresse cutanée Asthénie HTA Hypothyroïdie	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques  Contraception efficace jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement
Crizotinib XALKORI®	Gélule 200 et 250 mg	K poumon	Liste I PH PS ¹ SP	Deux prises de 250 mg par jour, pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau	T° < 25 °C	Neutropénie Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Perte d'appétit Dysgueusie Œdèmes Fatigue Neuropathie	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Risque torsadogène par augmentation de l'intervalle QT

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
						Troubles visuels Troubles hépatiques Kystes rénaux Toux, dyspnée, douleur thoracique, épistaxis	Contraception efficace jusqu'à 3 mois après l'arrêt 
Dasatinib SPRYCEL®	Comprimé 20, 50, 70, 100, 140 mg	LMC LAL	Liste I PIH ^{6mois} PS ¹ SP	Prise unique ou en deux prises quotidienne régulière, le matin ou le soir, pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau Posologie individuelle	T° < 25 °C	Neutropénie Thrombopénie Nausées et vomissements Diarrhée Anorexie Céphalées Dyspnée Eruption cutané Arthralgie, myalgie Rétention hydrique, œdèmes	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Les IPP ou antiacides modifient son absorption
Erlotinib TARCEVA®	Comprimé 25, 100, 150 mg	K bronche K pancréas	Liste I PH PS ¹ SP	Prise quotidienne à une heure avant ou deux heures après un repas (de préférence le matin à jeun),	T° < 25 °C	Nausées et vomissements Diarrhée Anorexie Eruption cutanée, prurit, sécheresse	Puissant inhibiteur enzymatique Contrôle INR++

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
				avec un grand verre d'eau		cutanée, acné Conjonctivite, kératite Dyspnée, toux Epistaxis Asthénie Céphalées Alopécie	Contraception efficace jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement
Géfitinib IRESSA®	Comprimé 250 mg	K bronche	Liste I PH PS ¹ SP	Prise unique quotidienne à heure fixe pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau Dispersion possible dans un demi-verre d'eau puis rincer avec un autre demi-verre d'eau et le boire	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Diarrhée Anorexie Ulcérations buccales Conjonctivite, sécheresse oculaire Eruption cutanée, prurit, sécheresse cutanée, acné Dyspnée, toux, fièvre, douleurs thoraciques Asthénie Alopécie	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Les médicaments modifiant le pH gastrique peuvent modifier son absorption
Imatinib	Comprimé 100, 400 mg	LMC LAL	Liste I PIH ^{6mois}	Prise unique ou biquotidienne au	T° < 25 °C A l'abri de	Neutropénie Thrombopénie	Interactions avec les

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
GLIVEC®		Sd myélodysplasique Sd hyperéosinophilique K stromal gastro-intestinal Dermatofibrosarcome <i>protuberans</i>	PS ⁴	cours des repas, en position assise de préférence, avec un grand verre d'eau Dispersion possible dans un verre d'eau	la lumière et de l'humidité	Anémie Nausées et vomissements Diarrhée Troubles du goût Anorexie Céphalées, vertiges Insomnie, fatigue Eruptions cutanées, rash, prurit, sécheresse cutanée, érythème Alopécie Augmentation des sécrétions lacrymales, conjonctivite Crampes, spasmes musculaires, douleurs musculosquelettiques, Œdèmes Prise ou perte de poids Dyspnée, toux, épistaxis	inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Pas de prise de paracétamol durant le traitement (inhibiteur de la O-glucuronocouplage du paracétamol)


Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Lapatinib TYVERB®	Comprimé 250 mg	K sein	Liste I PH PS ¹ SP	Prise unique quotidienne (5 ou 6 comprimés), au moins une heure avant ou après un repas	T° < 25 °C	Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Ulcérations buccales Anorexie Céphalées Insomnie Fatigue Syndrome main-pied Eruptions cutanées Toux, douleur thoracique	Eviter toute vaccination jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Les médicaments modifiant le pH gastrique peuvent modifier son absorption Contrôle INR++


Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Nilotinib TASIGNA®	Gélule 150, 200 mg	LMC	Liste I PIH ^{6mois} PS ¹ SP	Deux prises quotidiennes (12 heures d'intervalle entre les prises), en dehors des repas. Ne rien consommer dans les deux heures précédents ou dans l'heure suivant sa prise Dispersion du contenu de la gélule possible dans une cuillère à café de compote de pomme	T° < 25 °C A l'abri de l'humidité	Neutropénie Thrombopénie Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Eruptions cutanées Myalgie, arthralgie, spasmes douleurs musculaires Céphalées Rétention hydrique, œdèmes	Eviter toute vaccination jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Risque torsadogène par augmentation de l'intervalle QT Contrôle INR++
Pazopanib VOTRIENT®	Comprimé 200, 400 mg	K rein Sarcome des tissus mous	Liste I PH PS ¹ SP	Prise unique quotidienne, au moins une heure ou deux heures après un repas	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Nausées et vomissements Diarrhée Perte d'appétit, anorexie Hypoglycémie HTA	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Arrêt du traitement au

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
						Modification de la couleur des cheveux, hypopigmentation de la peau Syndrome main-pied Eruption cutanée, difficulté de cicatrisation Arthralgie, myalgie Hépatotoxicité Fatigue	moins 7 jours avant une intervention chirurgicale
Ruxolitinib JAKAVI®	Comprimé 5, 15, 20 mg	Myélofibrose primitive Myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez Myélofibrose liée à une thrombocytémie essentielle	Liste I PH PS ⁵ SP	Deux prises par jour (12 heures d'intervalle entre les prises) à heure fixe, au cours ou en dehors des repas	T° < 25 °C	Neutropénie Thrombopénie Anémie Infections urinaires Zona Saignements, hémorragie intracrânienne et digestive, ecchymose Prise de poids Hypercholestérolémie Etourdissement, céphalées HTA Troubles hépatiques	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Inhibiteur du cytochrome 2C9 : contrôle INR++

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Sorafénib NEXAVAR®	Comprimé 200 mg	K hépatocellulaire K rein (K thyroïde)	Liste I PH PS ¹ SP	Deux prises quotidiennes (2 comprimés matin et soir à 12 heures d'intervalle), en dehors des repas ou avec un repas non riche en graisses ou au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas riche en graisses, avec un grand verre d'eau Dissolution possible dans un verre d'eau (2 comprimés dans 60mL) puis le rincer avec 180mL d'eau et le boire	T° < 25 °C	Neutropénie Thrombopénie Anémie Nausées et vomissements Diarrhée Ulcérations buccales Anorexie Alopécie Syndrome main-pied Erythème, prurit Alopécie Asthénie HTA	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Inhibiteur des cytochromes 2C9, 2B6 et 2C8 : contrôle fréquent de l'INR++

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Sunitinib SUTENT®	Gélule 12,5, 25, 50 mg	K stromale gastro-intestinale K rein K pancréas	Liste I PH SP ¹ SP	Prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives puis fenêtre thérapeutique de 2 semaines, pendant ou en dehors des repas		Neutropénie Thrombocytopénie Hypothyroïdie Nausées et vomissements Diarrhée Anorexie Ulcération buccale Modification du goût (métallique) Perte d'appétit Syndrome main-pied Sécheresse cutanée, rash Décoloration des cheveux ; jaunissement ou dépigmentation de la peau, altération des ongles (stries noires sous les ongles) Arthralgies, myalgie Asthénie Œdème périorbitaire, palpébrale HTA	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Vandétanib CAPRELSA®	Comprimé 100, 300 mg	K thyroïde	Liste I PH PS ¹ SP Une seule délivrance par prescription	Prise quotidienne unique de préférence à heure fixe, pendant ou en dehors des repas Dispersion du comprimé possible dans un demi-verre d'eau	T° < 25 °C	Nausées et vomissements Diarrhée Douleur abdominale Dysgueusie Epistaxis Toux, dyspnée Vision trouble, changement structurel de la cornée, troubles de la vision, conjonctivite, sécheresse oculaire Photosensibilité, éruption et réactions cutanées Syndrome main-pied Alopécie Céphalées, paresthésie, vertiges, insomnie Arthralgie HTA	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Risque torsadogène par augmentation de l'intervalle QT 

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Afatinib GIOTRIF®	Comprimé 20, 30, 40, 50 mg	K bronche	Liste I PH PS ¹ SP	Prise unique quotidienne (souvent 40mg) à distance des repas (ne pas ingérer d'aliments 3 heures avant ou 1 heures après la prise), avec un grand verre d'eau Dispersion possible dans 100mL d'eau puis rincer avec un autre verre d'eau et le boire	A l'abri de l'humidité et de la lumière	Diarrhée Ulcérations buccales Perte d'appétit Dysgueusie Perte de poids Conjonctivite, sécheresse oculaire, augmentation des sécrétions lacrymales Epistaxis, rhinorrhée Eruption cutanée, dermatite acnéiforme, prurit, sécheresse cutanée Asthénie Paronychie, cystite Atteinte hépatique	

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Everolimus AFINITOR® VOTUBIA®	Comprimé 2,5, 5, 10 mg	K sein K pancréas K rein	Liste I PH PS ¹ SP	Prise unique quotidienne (10mg), au cours ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau Dissolution possible du comprimé dans 30mL d'eau puis rincer avec un autre verre d'eau et le boire	T° < 25 °C A l'abri de la lumière et de l'humidité	Neutropénie Anémie Thrombopénie Nausées et vomissements Diarrhée Ulcérations buccales Dysgueusie Anorexie Hyperglycémie Hypercholestérolémie Rash, prurit Syndrome main-pied Pneumopathie, épistaxis, toux, dyspnée Fatigue Œdèmes palpébrales	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Contraception efficace jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Dabrafénib TAFINLAR®	Gélule 50, 75 mg	Mélanome	Liste I PH PS ¹ SP	Deux prises quotidiennes (12 heures d'intervalle), au moins une heure avant ou deux heures après un repas avec un grand verre d'eau		Nausées et vomissements Diarrhée Perte d'appétit Eruptions cutanées Syndrome main-pied Alopécie Arthralgie, myalgie, douleur des extrémités Fièvre, frissons Syndrome pseudo-grippal Toux Céphalées Fatigue	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Contraception efficace jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement Les IPP ou antiacides modifient son absorption

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Vémurafénib ZELBORAF®	Comprimé 240 mg	Mélanome	Liste I PH PS ¹ SP	Deux prises quotidiennes (4 comprimés/prise), au cours ou en dehors des repas, toujours de la même manière, avec un grand verre d'eau	A l'abri de l'humidité	Nausées et vomissements Diarrhée Perte d'appétit Anorexie Dysgueusie Céphalée Toux Photosensibilité Eruptions cutanées Alopécie Arthralgie, myalgie Fatigue Œdèmes périphériques Atteintes oculaires	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques Contrôle INR++ Contraception efficace jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement Risque torsadogène par augmentation de l'intervalle QT

[56,57]

2.5. Les autres antinéoplasiques

⊙ Les agents différenciateurs

Béxarotène TARGRETIN[®]

Trétinoïde VESANOID[®]

⊙ Les agents photo-sensibilisants

Méthoxsalène UVADEX[®]

Porfimère PHOTOFRIN[®]

Méthyle aminolévulinate METVIXIA[®]

⊙ Les antiangiogènes

Lénalidomide REVLIMID^{® (+H)}

Pomalidomide IMNOVID[®]

Thalidomide THALIDOMIDE CELGENE[®]

⊙ Les inhibiteurs de l'angiogénèse

Aflibercept ZALTRAP[®]


⊙ Arsenic trioxyde

TRISENOX[®]

⊙ L'inhibiteur de la voie Hedgehog

Vismodégib ERIVEDGE ZALTRAP[®]

Les autres néoplasiques disponibles à l'officine en 2014

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
Béxarotène TARGRETIN®	Capsule molle 75 mg	Manifestations cutanées des LCTE	Liste I PH PS ¹ SP	Une prise unique quotidienne au cours d'un repas (généralement 300 mg/m²)	T° < 25 °C	Leucopénie Hyperlipidémie Hypercholestérolémie Hypothyroïdie Céphalée Prurit Asthénie Eruptions cutanées Dermatite exfoliative Douleurs	Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques
Méthyle aminolévulinate METVIXIA®	Crème 168 mg/g	Carcinome basocellulaire Cancer intraépidermique	Liste I	Une application quotidienne, renouvelable si nécessaire au bout de trois mois	 Conservation 7 jour maximum au réfrigérateur après ouverture	Douleur et inconfort cutanés (brûlure, piqûre, érythème, encroûtement...)	Avant d'appliquer la crème, éliminer les squames et les croûtes pour rendre la surface de la peau rugueuse La crème s'applique à l'aide d'une spatule sur un rayon de 5 à 10 mm autour de la lésion pour une épaisseur d'un mm, qu'un

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
							<p>pansement occlusif recouvre pendant 3 heures avant la séance de thérapie photodynamique</p> <p>Après les 3 heures, la peau est nettoyée avec une solution saline</p> <p>Pas d'exposition solaire</p>
Lénalidomide REVLIMID®	Gélule 2,5 mg 5 mg 10 mg 15 mg 25 mg	Myélome multiple Syndrome myélodysplasique	Liste I PH PS ¹ SP Accord de soin	<p>Prise quotidienne toujours à la même heure, au cours ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau</p> <p>Posologie strictement individuelle répartie dans une cure de 28 jours</p>		<p>Neutropénie Thrombopénie Anémie Troubles hémorragiques Nausées et vomissements Diarrhée ou constipation Douleur abdominale Hypothyroïdie Anorexie Neuropathies périphériques</p>	<p>Interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques</p> <p>Contraception efficace dans les 4 semaines précédant le début du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement</p>

Médicaments	Formes et dosages	Principales indications	Conditions de délivrance	Modalités d'administration et posologies	Conservation	Principaux effets indésirables	Conseils généraux
			d'un test de grossesse négatif dans les trois jours précédents la consultation Délivrance autorisée si présentation de l'ordonnance dans les 7 jours suivant la date de rédaction			Vision trouble TTE Pneumonie, dyspnée Infections bactériennes, virales et fongiques Eruptions cutanées, sécheresse, prurit Myalgies et arthralgies Douleurs osseuses et gêne musculo-squelettique Fatigue Syndrome pseudo-grippal Tératogénicité	

[56,57]

3. La toxicité des thérapeutiques médicamenteuses et les soins de support

3.1. Les principaux effets indésirables des anticancéreux

Les médicaments anticancéreux renferment tous de forts potentiels toxiques. La spécificité des molécules de chimiothérapie vis-à-vis des cellules cancéreuses n'étant pas totale, elles touchent également les cellules saines, surtout celles à renouvellement rapide comme les cellules de la muqueuse digestive, des phanères, les tissus hématopoïétiques et les gonades.

Certains effets délétères sont communs à plusieurs classes médicamenteuses et d'autres sont spécifiques à certaines familles. Les effets indésirables sont également classés en fonction de leur délai d'apparition : on distingue alors les toxicités aiguës et tardives.

En plus de devoir supporter les symptômes liés au cancer, les patients doivent très souvent faire face aux effets indésirables des traitements anticancéreux. Le rôle du pharmacien d'officine est donc de rassurer le patient sur son traitement et de l'aider à gérer les effets indésirables grâce à une prise en charge spécifique, pour garantir la meilleure observance au service de l'efficacité thérapeutique.

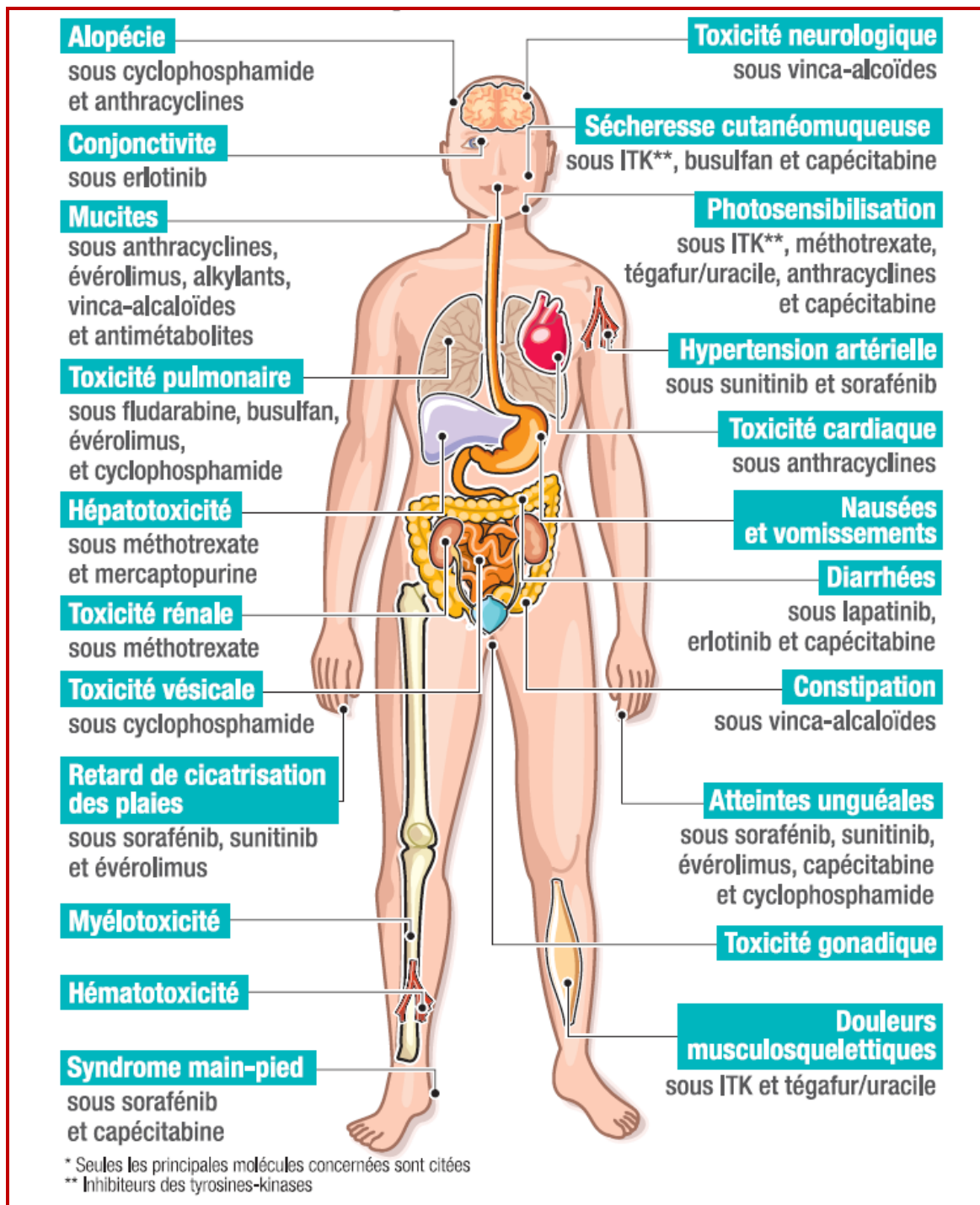


Figure 19 : Les principaux effets indésirables des anticancéreux oraux [55]

Les effets indésirables sont toujours classés par grade selon leur sévérité. La classification suivante est établie par le Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) [64] et tient compte de la toxicité et des délais d'apparition.

GRADES DES EFFETS INDESIRABLES	
Grade 1	Léger Symptomatique ou symptômes légers Diagnostic à l'examen clinique uniquement Traitement non nécessaire
Grade 2	Modéré Nécessité d'un traitement minimum, local ou non-invasif Perturbation des activités de la vie quotidienne
Grade 3	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital Hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation Invalidant Perturbation des activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital Prise en charge en urgence
Grade 5	Décès lié à l'effet indésirable

3.1.1. Les principales toxicités aiguës

3.1.1.1. La toxicité hématologique

[6,65]

Les médicaments anticancéreux ont pratiquement tous une action délétère sur les cellules sanguines. L'atteinte des leucocytes, des érythrocytes et des plaquettes entraîne une diminution de leurs nombres aux conséquences parfois très graves pour le patient. Les effets cliniques attribués à l'atteinte des souches hématopoïétiques apparaissent après un laps de temps variant de quelques jours à plusieurs semaines en fonction de la vitesse de renouvellement cellulaire et sont parfois cumulatifs.

Lorsque les trois lignées sont atteintes, on parle d'aplasie médullaire. Cette toxicité est réversible en deux à quatre semaines après le nadir (concentration la plus basse en globules observée), est non cumulative et dose-dépendante.

La Numération Formule Sanguine (NFS) est un hémogramme permettant de compter les cellules sanguines et de déterminer le grade de myélotoxicité. Les plaquettes ne pouvant être analysées par cet examen, une numération des plaquettes est systématiquement associée à la NFS.

Ces examens sont très régulièrement pratiqués, avant, pendant et après chaque cure d'anticancéreux. En fonction des résultats, le traitement est poursuivi, la posologie est modifiée, le traitement est différé ou un traitement complémentaire est prescrit.

⊙ La leuco-neutropénie

Valeur leucopénie : [GB] < 4 G/L chez l'adulte

Valeur neutropénie : [PNN] < 1,5 G/L chez l'adulte

Valeur agranulocytose : [PNN] < 0,5 G/L chez l'adulte [66]

Le rôle des leucocytes, et notamment des polynucléaires neutrophiles, est de lutter contre les infections. Par conséquent, une chute importante de leur concentration sanguine augmente le risque infectieux, notamment par des bactéries opportunistes.

Dans le cas d'une neutropénie trop importante, l'administration du médicament anticancéreux peut être différée voire annulée.

✍ En cas d'atteinte de la lignée blanche et afin de minimiser les risques d'infection, le patient doit : [6]

- Limiter le contact avec les personnes malades ou les éléments pourvoyeurs d'agents infectieux et ne pas se rendre dans les lieux collectifs ou sources d'infection (transports en commun, piscine, animaux domestiques, plantes et fleurs fraîches...);
- Avoir une excellente hygiène corporelle : prendre une douche ou un bain tous les jours, se laver les mains plusieurs fois par jour, surtout après les toilettes et avant les repas, avoir une bonne hygiène buccale ;
- Il est souvent recommandé de contrôler sa température avant la prise d'un médicament anticancéreux afin d'écarter les suspicions d'infections ;

- Ne pas tomber malade soi-même : se couvrir pour sortir ;
- Eviter les aliments pouvant contenir des germes : les crustacés, le lait cru, le fromage au lait cru, les œufs durs, la charcuterie à la coupe, les pâtisseries à la crème, les légumes et les fruits crus (sauf s'ils s'épluchent et s'ils sont préparés au dernier moment) et cuire suffisamment la viande et le poisson ;
- Eviter toute coupure ou irritation : ne pas se blesser en se coupant les ongles, utiliser le rasoir électrique, porter des chaussures larges, jardiner et faire le ménage avec des gants de protection ;
- Eviter les activités à fort risque de chutes ou de blessures (vélo, ski,...) ;
- Pour soigner une plaie : rincer d'abord abondamment à l'eau et au savon puis désinfecter soigneusement et protéger avec un pansement ;
- Eviter les lavements, l'administration de suppositoires, la prise de température par voie rectale, ainsi que tout traitement dentaire (sauf avis favorable du médecin) ;
- Ne pas se faire vacciner, en évitant surtout les vaccins à base de virus vivants atténués.

☛ Il est nécessaire de surveiller les signes et les symptômes évocateurs d'une infection [6] :

- Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ depuis 24h ou $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 36,5^{\circ}\text{C}$;
- Frissons ;
- Sueurs surtout nocturnes ;
- Au niveau cutané : rougeur, douleur ou œdème et suppuration au niveau d'une coupure ou d'une irritation ;
- Au niveau du cathéter : rougeur, écoulement, douleur ;
- Ulcérations de la bouche avec plaques blanchâtres ;
- Toux, expectoration, essoufflement, douleur à la poitrine ;
- Douleur ou brûlure mictionnelle ou urines malodorantes ;
- Diarrhée persistante.

Pour soigner les infections, des antibiotiques à large spectre peuvent être prescrits par voie injectable (généralement amoxicilline/acide clavulanique AUGMENTIN® + ciprofloxacine CIFLOX®) et il est possible qu'une hospitalisation soit requise pour surveiller l'état du patient. [67]

Pour limiter les risques d'infection, des facteurs de croissance médullaire, des G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) ou « grastim », peuvent être prescrits.

Toutefois, ces facteurs de croissance peuvent provoquer un « syndrome grippal », dont les principales manifestations sont une fièvre et des douleurs musculaires et osseuses. [67]

⊙ L'anémie

Valeur anémie : [Hb] < 120 g/L chez la femme adulte

[Hb] < 130 g/L chez l'homme adulte [66]

☛ Les symptômes manifestés par un patient anémié sont [6] :

- Pâleur de la peau et des muqueuses ;
- Fatigue excessive ;
- Vertiges ;
- Hypotension ;
- Difficultés à l'effort (essoufflement) ;
- Sueur ;
- Dyspnée ;
- Bourdonnements d'oreilles.

Ces signes correspondent à la perturbation du transport d'oxygène dans l'organisme. La concentration en hémoglobine dans le sang devient insuffisante pour subvenir aux besoins de l'organisme.

✍ Des recommandations préconisent :

- De consommer des aliments riches en fer (légumes verts, foie et viandes rouges) ;
- De se faire supplémenter en fer ou en acide folique.
- D'éviter de se fatiguer dans les tâches quotidiennes ;

Lorsque l'anémie est trop sévère, des transfusions sanguines peuvent être réalisées.

L'autre alternative est l'injection d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), comme l'érythropoïétine (EPO), par voie intraveineuse ou sous-cutanée : EPREX[®] NEORECORMON[®] ARANESP[®]... Les signes de surdosage sont à surveiller, comme les céphalées ou une hypertension artérielle, et certains contrôles doivent être renforcés, comme la prise de tension.

⊙ La thrombocytopénie

Valeur thrombopénie : [plaquettes] < 150G/L chez l'adulte [66]

Une thrombocytopénie est une diminution de la concentration sanguine de plaquettes, provoquant une hypocoagulabilité sanguine, responsable d'hémorragies.

🔴 Les signes d'un déficit en plaquettes sont [67] :

- Ecchymose, purpura ou pétéchies sur la peau ;
- Coupure entraînant un saignement excessif ou ininterrompu même après compression ;
- Saignement des gencives (gingivorragie), du nez (épistaxis), sang dans les urines (hématurie), dans les selles (rectorragie, méléna), métrorragie voire ménorragie.

✍ Des mesures de précautions recommandent au patient [6] :

- D'utiliser une brosse à dents souple et de ne pas utiliser de fil dentaire ;
- De se rincer la bouche après chaque repas à l'aide d'une solution bicarbonatée dosée à 1,4% (ou ½ cuillère à café dans un verre d'eau) ;
- D'éviter les bains de bouche contenant de l'alcool qui assèchent la bouche et peuvent occasionner des saignements ;
- D'humecter souvent ses lèvres ou d'utiliser un baume pour éviter les fissures ;
- De boire fréquemment de l'eau ou du jus de fruit (sauf du pamplemousse) pour éviter de dessécher la bouche ;
- Pendant les menstruations, d'éviter les tampons et de préférer les serviettes hygiéniques ;
- En cas de douleur ou de fièvre, de ne pas prendre d'anti-inflammatoires non stéroïdiens : aspirine ou ibuprofène par exemple et de préférer le paracétamol dénué de propriété antiagrégante plaquettaire.

En cas d'hémorragie, il faut presser la plaie pendant au moins 5 minutes jusqu'à ce que le saignement s'arrête. Si le saignement persiste, le patient doit se rendre aux urgences.

La transfusion de plaquettes est possible dans les cas les plus sévères, mais n'a qu'un intérêt transitoire car les thrombocytes ont une durée de vie courte, limitée de 48 heures.

⊙ Le syndrome de lyse tumorale

Lorsque les cellules cancéreuses sont détruites rapidement et massivement, les produits de dégradation cellulaire se retrouvent en concentration importante dans la circulation sanguine, exposant le patient au syndrome de lyse tumorale. Les complications métaboliques se manifestent par une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie, une hypercalcémie et une hyperuricémie, potentiellement graves, et peuvent altérer le rein (hématurie et insuffisance rénale aiguë) et le muscle cardiaque (troubles du rythme ventriculaire). Elles sont parfois

prévenues, avant les premières cures, par une hyperhydratation et l'administration de médicaments hypo-uricémiants.

Une surveillance biologique de l'ensemble de ces paramètres doit être périodiquement réalisée tout au long du traitement.

3.1.1.2. La toxicité gastro-intestinale

[6,68]

⊙ Les nausées et les vomissements

Les nausées, à composante subjective, et les vomissements font partie des symptômes les plus redoutés par le patient, alors que leur intensité n'est pas liée à la sévérité du pronostic. Un traitement préventif ou curatif permet de soulager les personnes les plus sensibles et de limiter les complications métaboliques graves comme la dénutrition, les ulcérations ou les hémorragies digestives. [67]

Certains paramètres sont prédictifs de la survenue de nausées et de vomissements [67] :

- Personnes jeunes, de moins de 50 ans ;
- Sexe féminin ;
- Tempérament anxieux ;
- Antécédents de nausées gravidiques ;
- Mal des transports, notamment dans l'enfance ;
- Dégout alimentaire avant le traitement ;
- Certaines pathologies associées ;
- Nausées et vomissements au cours des cures précédentes.

Ces manifestations sont traitées différemment selon leur délai d'apparition.

Les antiémétiques sont indiqués pour traiter les nausées et les vomissements chimio-induits, qu'ils soient aigus (dans les 24 heures) ou retardés (entre un et cinq jours après la chimiothérapie).

Les nausées et les vomissements anticipés, liés à l'anxiété, surviennent dans les jours précédents la cure, et sont soulagés par des médicaments anxiolytiques (benzodiazépines et neuroleptiques).

✍ Certains conseils peuvent aider les patients à limiter les nausées et les vomissements [6] :

- Boire lentement et par petites gorgées, entre les repas, des boissons légèrement fraîches ou à température ambiante (éviter les boissons trop chaudes et privilégier les boissons gazeuses et fraîches ainsi que celles à base de Cola qui peuvent diminuer les nausées) ;
- Privilégier les aliments froids ou tièdes, moins odorants que les chauds ;
- Manger lentement et faire plusieurs petits repas légers pour faciliter la digestion ;
- Eviter les aliments lourds à digérer, comme les aliments frits, gras ou épicés ;
- Eviter de fumer ;
- Eviter de respirer des odeurs fortes, de fumée de cigarettes, de parfums ou d'eaux de toilette ;
- En cas de vomissements, se rincer la bouche à l'eau froide et attendre une à deux heures avant de manger. Concernant les formes médicamenteuses, privilégier les formes sublinguales, les suppositoires ou les formes intraveineuses ;
- Si les symptômes persistent au-delà de 48h, le patient doit en informer le médecin qui pourra, le cas échéant, prescrire des anti-nauséux ou des antiémétiques pour le soulager.

En prenant connaissance du caractère plus ou moins émétisant des anticancéreux, le pharmacien peut prévenir le patient et le rassurer. Les médicaments antiémétiques les plus fréquemment prescrits sont aprépitant EMEND® et ondansétron ZOPHREN®, parfois en association.

⊙ La diarrhée

Le symptôme diarrhéique, caractérisée par au moins trois selles quotidiennes, doit être traité rapidement puisqu'il peut provoquer, à plus ou moins long terme, une déshydratation par perte en eau et en minéraux, une dénutrition par déficit de nutriments, un amaigrissement et une asthénie.

✍ Les conseils hygiéno-diététiques à suivre sont [6] :

- Boire au minimum 2 litres par jour (eau, thé, tisane, eau de riz, cola, bouillon ou jus de légumes, boisson gazeuse) à température ambiante de préférence, pour lutter contre la déshydratation et favoriser la reminéralisation de l'organisme ;
- Privilégier les féculents (riz blanc, pâte, pomme de terre cuite à l'eau...), la gelée de coing, le fromage à pâte cuite, les biscottes, les carottes et les bananes mûres (pauvres en fibres ou riches en protéines, calories et potassium) ;
- Privilégier les modes de cuisson sans matière grasse, à la vapeur ou en papillote ;
- Eviter le café et les boissons glacées (qui accélèrent le transit), le lait ou autres produits laitiers (parfois mal digérés) et l'alcool (irritant le tube digestif) qui peuvent aggraver la diarrhée ;
- Eviter les fruits et légumes crus, les céréales et le pain complet (riches en fibres).

Des médicaments anti-diarrhéiques et antispasmodiques sont souvent prescrits en cas de persistance, comme par exemple lopéramide IMODIUM[®] ou racécadopril TIORFAN[®].

⊙ La constipation

Certains médicaments anticancéreux, mais surtout les antalgiques opioïdes, anticholinergiques et imipraminiques, parfois associés à un manque d'activité physique sont responsables de constipation.

✍ La constipation peut être évitée lorsque le patient suit certaines instructions [6] :

- Pratiquer régulièrement une activité physique, adaptée à l'état général du patient ;
- Privilégier les aliments riches en fibres (compote de pruneaux, fruits et légumes frais) ;
- Boire au moins 2 litres d'eau par jour, ce qui hydrate les selles, réhydrate le patient et reminéralise l'organisme ;
- Boire un verre d'eau glacée ou un jus de fruit frais au réveil
- Privilégier les eaux riches en magnésium, naturellement laxatives comme l'eau d'Hépar ;
- Eviter les aliments qui aggravent la constipation comme le chocolat, certains fromages ou les œufs.

Des laxatifs ou des lavements, uniquement prescrits par le médecin ou sur avis médical, peuvent être pris après chaque cure afin de soulager le patient si les conseils hygiéno-diététiques ne suffisent plus. Il est préférable que le patient ait recours aux laxatifs lubrifiants, osmotiques ou de lest, plutôt qu'aux laxatifs stimulants ou irritants, responsables de la « maladie des laxatifs ». Si aucune amélioration n'est constatée dans les 24h, le patient doit contacter son médecin.

La constipation liée à la prise de dérivés opioïdes (codéine, morphine...) résiste souvent aux traitements laxatifs habituels, surtout en cas d'administration de doses importantes. Le bromure de méthylnatrexone RELISTOR® [22], administré par voie sous-cutanée, peut dans ce cas être prescrit chez les adultes.

⊙ Les affections buccales [69,70]

La radiothérapie et certains traitements médicamenteux sont très souvent responsables de l'inflammation des muqueuses du tube digestif, appelées mucites. Lorsque l'inflammation se localise uniquement au niveau buccal, on parle plutôt de stomatite.

Au niveau de la bouche, cette affection se manifeste par un érythème accompagné de desquamations, puis par une sécheresse buccale aboutissant à la formation d'ulcérations, appelées aphtes. Ces atteintes peuvent entraîner une altération rapide de l'état général du patient à cause de douleurs à la déglutition (pouvant être soulagées par un anesthésique local), d'une dysphagie (avec risque de dénutrition), d'une modification du goût ou d'une dysphonie. De plus, l'irritation de la muqueuse buccale facilite la pénétration de germes bactériens ou mycosiques (par exemple *Candida albicans* responsable de candidose ou de muguet).

Avant toute instauration de traitement, la dentition du patient doit être contrôlée, remise en état si nécessaire, puis surveillée régulièrement tout au long du traitement.

✍ Véritable porte d'entrée infectieuse, il est recommandé de suivre quelques conseils afin de préserver l'intégrité de la muqueuse buccale [6,67] :

- Boire au moins 2 litres d'eau par jour ;
- Préférer la nourriture et les boissons froides ;
- Plusieurs fois par jour, faire un bain de bouche à base de bicarbonate de soude (dosé à 1,4% soit une demi cuillère à café de poudre de bicarbonate de sodium dans un verre d'eau) après chaque repas ou à distance des repas. En cas de douleur et d'infection, la préparation peut associer un antiseptique, et/ou un antibiotique, et/ou un antifongique FUNGIZONE[®], et/ou un antiviral valaciclovir ZELITREX[®], et/ou un antalgique, et/ou un anesthésique PROCAINE[®]. Les bains de bouche antiseptique, sans alcool (PAROEX[®]) ni chlorhexidine qui assèchent et brûlent la muqueuse, peuvent être utilisés.

Les bains de bouche médicamenteux se conservent généralement trois jours à température ambiante ou cinq jours au réfrigérateur à l'abri de la lumière. Il est important de rester à jeun vingt minutes après le gargarisme ;

- Avoir une hygiène buccodentaire rigoureuse, en se lavant les dents avec une brosse à dents souple, après chaque repas, au moins 3 fois par jour, sans utiliser de dentifrice à base de menthol ;
- Maintenir la bouche humide : sucer des glaçons, des glaces ou des sorbets, des bonbons à la menthe et s'humidifier régulièrement les lèvres et la bouche à l'aide d'un vaporisateur. En cas d'hyposialie, de la salive artificielle (chlorure de potassium, sodium, magnésium, calcium et phosphate mono et dipotassique ARTISIAL[®]) ou un médicament sialagogue (anétholtrithione SULFARLEM[®]) sont parfois prescrits ;
- Eviter de consommer des aliments susceptibles de provoquer des aphtes (le gruyère, l'ananas, les noix, la peau des fruits...) et des aliments acides (agrumes, cornichons, tomates), épicés ou trop agressifs (le jus de citron, la vinaigrette, la moutarde), croquants (céréales, chips) et secs (pain, gâteaux) ;
- Supprimer la consommation d'alcool et de tabac.

3.1.1.3. La toxicité cutanéomuqueuse et dermatologique

⊙ L'alopecie

[6]

Les médicaments anticancéreux s'attaquent souvent aux cellules des follicules pileux car leur vitesse de renouvellement est très rapide, entraînant une chute progressive des cheveux, des cils et des sourcils.

L'alopecie est un symptôme très redouté par les patients, notamment par les femmes, et aux répercussions physiques et psychologiques souvent difficiles à accepter. Certains patients, dès lors qu'ils sont informés des risques de chute de leurs cheveux, décident de se les couper plus courts, parfois ras, pour anticiper cette modification physique. L'alopecie est un symptôme fréquent, qui apparaît dans les deux à trois semaines après l'initiation d'un traitement alopeciant. Cet effet est très souvent réversible à l'arrêt du traitement même si la structure du cheveu (plus fin) et sa couleur (blancheur accentuée) sont souvent modifiés. Il est possible que la chute de cheveux entraîne des picotements ou des douleurs au niveau du cuir chevelu pendant plusieurs jours.

✍ Il est néanmoins possible de limiter cette chute ou d'apprendre à mieux l'accepter [6] :

- Ne pas se brosser les cheveux le jour de la cure ;
- Traiter délicatement les cheveux en utilisant des shampooings doux en petite quantité, en rinçant à l'eau tiède, en séchant à l'air ou à basse température et en se brossant les cheveux à l'aide d'une brosse à poils souple ou d'un peigne à larges dents ;
- Eviter d'agresser le cheveu avec des teintures, des mises en plis, des brushings, des permanentes et l'usage du sèche-cheveux ;
- Le port d'une prothèse capillaire ou le dessin des sourcils par une esthéticienne peut redonner confiance aux patientes. Une partie des frais de perruque est prise en charge par l'Assurance Maladie (forfait de 125€) lorsque le médecin rédige une prescription et si la patiente se la fait confectionner dans des centres agréés. Les perruques sont à laver une fois par semaine, à l'eau froide et avec un savon spécifique, puis séchées à l'air libre. Sinon les patiente peuvent choisir de porter des foulards, bandeaux, chapeaux ou casquettes, plus doux sur le crâne ;
- Un casque réfrigérant est parfois utilisé pour ralentir la chute des cheveux en réduisant l'afflux de sang au niveau du cuir chevelu, ce qui limite la diffusion des médicaments dans les cellules capillaires. Il doit être utilisé préférentiellement sur cheveux courts, 15 minutes avant le début de la perfusion et jusqu'à 2 heures après, pendant au moins 30 minutes, sur cheveux mouillés. Cependant, cet appareil n'est pas dénué d'effets secondaires (maux de tête et douleurs cervicales) et son efficacité n'est que modérée.

La chute des cils, qui ont un rôle protecteur contre la pénétration de poussières dans l'œil, nécessite souvent la prescription de collyre ou de larmes artificielles et le port de lunettes.

⊙ Les affectons unguéales

[6,68]

Certaines molécules anticancéreuses ont pour effet indésirable une atteinte unguéale, se manifestant par des cassures, un décollement voire une chute, une modification de la couleur et des douleurs au niveau des ongles.

✍ Quelques recommandations peuvent être abordées pour protéger les ongles :

- Couper les ongles court pour éviter toute fissuration ou décollement ;
- Appliquer la veille ou le jour du traitement deux couches de vernis au silicium et deux couches de vernis foncé non nacré. En cas d'écaillage, retirer le vernis à l'aide d'un dissolvant sans acétone et renouveler la pose, et ce, durant toute la durée du traitement (par exemple EVONAIL[®] peut être appliqué en préventif ou en curatif jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement anticancéreux).

⊙ Les atteintes cutané-muqueuses

[6,71]

La peau et les muqueuses peuvent devenir très sèches, surtout après l'administration de thérapies ciblées : on parle alors de xérodermie. Ce phénomène entraîne, à terme, la formation de fissures ou de crevasses parfois très douloureuses.

✍ Afin de prévenir et de lutter contre cette xérodermie médicamenteuse, plusieurs solutions existent [6] :

- Utiliser des crèmes émoullientes (par exemple dexpanthénol BEPANTHENE[®]) ;
- Boire suffisamment pour hydrater la peau ;
- Protéger les plaies avec des pansements ;
- Si une infection survient au niveau du site de la plaie, un traitement antibiotique local sous forme de crème peut être prescrit par le médecin ;
- En cas de sécheresse vaginale, il est recommandé d'utiliser des lubrifiants pour faciliter les rapports sexuels et éviter qu'ils soient douloureux.

En cas d'éruption cutanée, il est recommandé de se laver sans savon ou au savon doux, de ne pas s'exposer au soleil et d'utiliser une prophylaxie solaire avec un écran très haute protection. Sur le visage, privilégier simplement une crème de jour hydratante ou un maquillage hypoallergénique, sans parfum, spécialement formulé pour les peaux sensibles.

Certains médicaments peuvent entraîner une réaction de photosensibilité au soleil. Il faudra alors éviter toute exposition aux UV naturels et artificiels, se protéger la peau avec un écran solaire très haute protection, ou porter des vêtements couvrants et un chapeau.

Comme tous les médicaments, les cytotoxiques sont susceptibles, en fonction de la sensibilité individuelle, de provoquer des réactions allergiques qui se manifestent par une éruption cutanée, un érythème et dans les cas les plus graves par un choc anaphylactique potentiellement mortel (Syndrome de Lyell ou de Steven-Johnson). Une prémédication, avec des antihistaminiques H1 injectables (par exemple dexchlorphéniramine POLARAMINE®) et/ou des corticoïdes, est parfois prescrite en cas de risques avérés. [67]

Lorsque les anticancéreux sont administrés par voie injectable, les risques de réaction au niveau du site d'administration sont très fréquents. Le patient peut ressentir localement une douleur, une irritation et une inflammation. En cas d'extravasation du produit, la peau peut s'ulcérer voire se nécroser. [67] Certains médicaments cytotoxiques peuvent également ralentir le processus de cicatrisation.

⊙ **Le syndrome main-pied**

[6,71]

Ce syndrome, également appelé érythème acral ou érythrodysesthésie palmoplantaire, est une inflammation cutanée qui touche uniquement la paume des mains et la plante des pieds et provoque à ces niveaux rougeur, picotement, gonflement, sècheresse et formation de phlyctènes. Son aggravation entraîne des ulcérations cutanées, des fissures de la pulpe des doigts et des cals ou des cors.

Dans certains cas, les médicaments de thérapie ciblée ont pour effet indésirable un syndrome main-pied associé à une hyperkératose (épaississement de la peau).

✍ Lors de l'apparition du syndrome main-pied, les conseils pour limiter son aggravation sont [6] :

- Eviter toute exposition au soleil et à la chaleur ;
- Prendre des douches ou des bains frais ou tièdes ;
- Trempez les mains et les pieds dans une eau froide ou les placer au contact d'une poche de glace ;
- Sécher les mains et les pieds sans friction ;
- Hydrater les mains et les pieds à l'aide d'une crème émolliente ;
- Utiliser un savon doux sans parfum pour se laver ;
- Porter des vêtements et chaussures amples pour limiter les frottements contre la peau ;
- Eviter d'effectuer les tâches ménagères et les travaux irritants pour la main ;
- Eviter les pansements adhésifs.

3.1.1.4. Les toxicités rénale et vésicale

Les reins peuvent être affectés par les traitements anticancéreux, puisque ces derniers sont majoritairement éliminés par cette voie.

La cristallisation d'acide urique dans le rein, à la suite d'une destruction cellulaire massive, est souvent à l'origine d'une néphropathie uratique, responsable, à terme, d'une insuffisance rénale.

La vessie peut être également atteinte et des cystites, parfois sévères, peuvent apparaître, comme des cystites hémorragiques. [67]

✍ Certaines recommandations peuvent limiter ces toxicités [6] :

- Une hyperhydratation, soit par perfusion de liquide physiologique soit en buvant de grande quantité d'eau, avant et pendant le traitement, permet de diluer le médicament au niveau du rein et au niveau de la vessie et donc de diminuer sa toxicité à ces niveaux ;

- L'alcalinisation urinaire est parfois recommandée : boire des boissons de type Vichy ou Saint-Yorre, riches en bicarbonates de soude ;
- Diurèse forcée, au moins toutes les 4 heures ;
- Boire suffisamment, de préférence de l'eau, du potage, du lait, des jus de fruits ou de légumes ;
- Eviter les boissons caféinées, alcoolisées et épicées ;
- Eviter de fumer.

L'état du rein est régulièrement contrôlé, notamment avant chaque cure, lors d'une prise de sang, en se basant sur la valeur de créatininémie (concentration de créatinine dans le sang) et surtout sur le calcul de la clairance de la créatinine. Les valeurs à partir desquelles un ajustement de posologie ou un arrêt du traitement s'impose sont variables en fonction de la molécule.

La valeur normale de la clairance de la créatinine est comprise entre 80 et 120 mL/min et en dessous de cet intervalle, le patient est insuffisant rénal, classé en plusieurs stades de gravité).

Certains médicaments peuvent colorer les urines.

La suspicion d'une infection urinaire peut être évoquée devant une hématurie et une turbidité des urines.

Une hyperhydratation, pendant et après l'administration des médicaments, permet de limiter leur néphro- et leur uro-toxicité.

3.1.1.5. La toxicité neurologique

Des neuropathies périphériques peuvent être ressenties par le patient, telles qu'une paresthésie (sensation de fourmillements au niveau des mains, des pieds et de la face), une perte des réflexes ostéo-tendineux, des douleurs (brûlantes, à type de décharges électriques ou élancées), des engourdissements, une diminution de la sensibilité, des vertiges, des tremblements, des crampes ou des faiblesses musculaires. Le patient a l'impression de marcher sur du coton et a des difficultés pour effectuer des gestes fins (par exemple boutonner des vêtements).

Une atteinte des nerfs crâniens, oculaires ou faciaux est également possible, entraînant des troubles de l'équilibre et de l'audition ou une paralysie faciale. [6]

Enfin, les nerfs autonomes sont parfois touchés, entraînant généralement des douleurs abdominales liées à une constipation, une rétention urinaire, une hypotension orthostatique ou une dysphagie.

Une neurotoxicité centrale est possible et se traduit par des crises convulsives généralisées. Des signes d'encéphalopathie peuvent également apparaître, comme des hallucinations, une confusion, une agitation anxieuse, voire un coma.

Des examens neurologiques sont régulièrement pratiqués chez les patients souffrant de ces symptômes.

3.1.1.6. La toxicité hépatique

[13]

Certaines molécules sont hépatotoxiques, notamment celles métabolisées par le foie. L'atteinte hépatique peut se manifester par une augmentation de la concentration sanguine des enzymes hépatiques, comme les transaminases ASAT (aspartate aminotransférase) et ALAT (alanine aminotransférase), l'apparition d'un ictère ou jaunisse (excès de bilirubine dans le sang responsable d'une coloration jaune des téguments et des muqueuses), des nausées et des vomissements, des douleurs abdominales, des urines foncées, un prurit, une anorexie, une forte asthénie. Ces signes peuvent révéler une insuffisance hépatique ou une hépatite

cytolytique. Dès lors que le patient ressent ces effets, il est indispensable d'en informer le médecin car cette atteinte grave doit être prise en charge le plus rapidement possible.

Avant l'instauration du traitement, puis régulièrement, et dès qu'un signe suspect est décelé, le dosage sanguin des enzymes hépatiques et de la bilirubine est pratiqué.

3.1.1.7. L'asthénie

[72,73]

Le patient va très fréquemment ressentir une fatigue physique et psychique, dont les causes sont nombreuses et diverses. L'asthénie, qui est une fatigue généralisée, non calmée par le repos, peut être principalement consécutive au cancer lui-même, à l'anxiété ressentie par le patient face aux examens, à la douleur, aux traitements, aux effets secondaires du traitement (anémie, anorexie, nausées, vomissements, infections, douleur...) ou à une infection.

Il est essentiel de dépister et de prendre en charge le plus précocement possible cet effet afin d'éviter la survenue d'une dépression.

Pour traiter ce symptôme, il faut généralement traiter les causes : traitements contre l'anémie, contre la douleur, des anxiolytiques, des hypnotiques ou des compléments alimentaires.

✍ Quelques conseils pour atténuer la fatigue :

- Se reposer en prévoyant des moments de repos, en faisant des siestes ;
- Déléguer certaines tâches au travail, et au domicile ;
- Pratiquer une activité physique modérée et adaptée à l'état général du patient, comme le vélo, la marche, la gymnastique douce... ;
- Lutter contre la fonte musculaire par la pratique d'exercices physiques réguliers ;
- Privilégier une alimentation équilibrée pour prévenir la dénutrition ;
- Être très prudent en cas de conduite de véhicules.

3.1.1.8. La douleur

La douleur n'est pas proportionnelle à la gravité de la pathologie.

Elle a des origines, des mécanismes d'actions et des expressions très variées. [67]

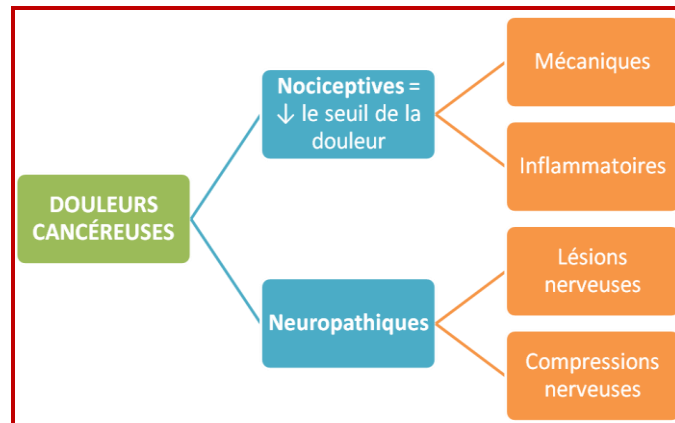


Figure 20 : Les différentes douleurs cancéreuses

Les douleurs d'origine nociceptive, après agression tissulaire, sont généralement soulagées par les antalgiques, dont les doses sont adaptées en fonction de l'amplitude ressentie par le patient.

La douleur peut se mesurer grâce, par exemple, à l'échelle visuelle analogique (EVA) qui se comprend comme un thermomètre : de « pas de douleur » (10) à « douleur maximale imaginable » (0).

Les douleurs neuropathiques ou neurogènes sont plus difficiles à calmer puisque, dans ce cas-là, ce sont les nerfs qui sont touchés ou lésés par le cancer ou le traitement. Lorsque le système nerveux, périphérique ou central, est touché, les signes ressentis sont des brûlures, des picotements ou des décharges électriques.

Les manifestations douloureuses sont soit transitoires ou paroxystiques (en crise) soit chroniques. La prise en charge précoce de ces douleurs permet de les prévenir et de les soulager plus rapidement.

Des protocoles antalgiques sont généralement établis sur une journée complète.

Les douleurs chroniques sont traitées par des antalgiques à longue durée d'action, dont la prise se fait à heure fixe afin d'éviter la chronicisation de la douleur et d'anticiper l'anxiété susceptible d'y être associée.

A l'inverse, les accès douloureux sont traités par des antalgiques à durée d'action rapide et à action immédiate.

Utilisé principalement en soin palliatif, le dispositif PCA, pour « patient controlled analgesia », est une pompe de perfusion sous cutanée ou intraveineuse miniaturisée, portée en bandoulière et capable de délivrer de la morphine. Un premier programme délivre un débit continu et un second des *bolus* en cas de pics douloureux par auto-administration.



Figure 21: L'analgésie autocontrôlée par le patient [74]

3.1.2. Les principales toxicités tardives

3.1.2.1. La toxicité hématologique

Les anticancéreux, eux même, peuvent être responsables de leucémies iatrogènes, apparaissant généralement dans les 3 à 10 ans après le dernier traitement.

3.1.2.2. La toxicité vasculaire et cardiaque

[13]

En plus du fait que les traitements anticancéreux peuvent entraîner une chute de la concentration sanguine de globules rouges, les cancers sont, par eux même, susceptibles de modifier la coagulation.

Des risques importants de troubles thromboemboliques justifient parfois la prescription, en parallèle de l'anticancéreux, d'un traitement préventif à base d'aspirine ou d'un traitement curatif anticoagulant ou antiagrégant. La coprescription d'AVK impose de renforcer la surveillance de l'INR. Ces troubles sont également favorisés les antécédents familiaux et par certains facteurs, comme l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'obésité ou le diabète, généralement contrôlés avant chaque cure.

Le cœur est un organe rarement atteint puisqu'il est constitué de cellules à renouvellement lent. Toutefois, lors de l'administration de certaines molécules, des troubles myocardiques peuvent apparaître, comme une hypertension artérielle, un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme responsable de torsades de pointes, et de fibrillations ventriculaires graves, ou encore une insuffisance cardiaque sévère.

En cas d'hypertension artérielle avérée, un contrôle de la pression artérielle doit être régulièrement pratiqué et des traitements antihypertenseurs peuvent être prescrits.

Pour éviter la survenue de torsades de pointe, la kaliémie doit être contrôlée et l'hypokaliémie corrigée. En cas d'association à d'autres médicaments torsadogènes, bradycardisants ou hypokaliémisants, la surveillance cardiaque du patient doit être renforcée.

3.1.2.3. Les perturbations sexuelles et l'atteinte des fonctions gonadiques

[53,75]

Les traitements anticancéreux peuvent indirectement perturber le désir sexuel ou la capacité physique du patient, à cause de certains de leurs effets indésirables comme la fatigue, les nausées, les vomissements...

De plus, les fonctions de reproductions peuvent être dégradées par certains médicaments. Chez l'homme, certains anticancéreux peuvent entraîner un dysfonctionnement érectile ou diminuer le nombre de spermatozoïdes (oligospermie ou azospermie) jusqu'à aboutir à une stérilité, réversible ou irréversible. Chez la femme, le cycle menstruel peut devenir irrégulier, peut s'interrompre temporairement ou définitivement (aménorrhée). La patiente va ressentir les mêmes symptômes que ceux de la ménopause, à type de bouffées de chaleur, de sécheresse cutanéomuqueuse surtout vaginale et de douleurs vaginales. Lorsque le cancer n'est pas hormonodépendant et que la patiente ne présente pas de contre-indication, un traitement hormono-substitutif (THS) peut être proposé pour atténuer ces symptômes.

✍ Pour limiter les bouffées de chaleur :

- S'hydrater suffisamment ;
- Rester dans des endroits frais et aérés ;
- Privilégier les vêtements légers ;
- Limiter la consommation d'alcool, de café, de chocolat et d'aliments chauds et épicés ;
- S'éloigner des endroits chauds et des sources de chaleur ;
- Éviter le stress ;

Pour les patients désirant des enfants, des solutions existent. Lorsqu'une ménopause chimio-induite est évoquée, les femmes en âge de procréer peuvent conserver leurs ovocytes ou leurs embryons, avant de débuter le traitement. Pour les hommes, il est possible de réaliser un prélèvement de sperme et de procéder à une cryoconservation dans une banque de sperme.

Enfin, il est indispensable de maintenir une contraception efficace durant tout le traitement anticancéreux, et même, dans certains cas, jusqu'à plusieurs mois après son arrêt à cause de la tératogénicité (avortement ou malformations graves du fœtus) de nombreuses molécules ou de l'absence évidente d'études sur les femmes enceintes et les fœtus.

De plus, l'allaitement est contre-indiqué durant tout le traitement à cause du passage dans le lait maternel.

3.1.2.4. La toxicité pulmonaire

[13]

Certaines molécules sont toxiques pour les poumons et peuvent provoquer, dans les cas les plus graves, des fibroses pulmonaires ou des pneumopathies interstitielles, obligeant l'arrêt du traitement.

Une radiographie des poumons est pratiquée dès qu'un signe suspect est détecté.

Une dyspnée (d'effort ou non), une hyperthermie ou une toux, peuvent être le signe d'une infection ou d'une atteinte pulmonaire, et doivent être signalée au médecin.

3.1.2.5. Les variations de poids et le risque de dénutrition

Le poids du malade peut fluctuer tout au long du traitement. Un amaigrissement peut être causé par une anorexie, une perte d'appétit d'origine psychologique ou par une gêne à la déglutition (parfois causée par des mucites). La dénutrition, révélée par une chute du taux d'albumine dans le sang, diminue la tolérance et l'efficacité des traitements. Cet état entraîne souvent une prolongation de la durée des hospitalisations mais également une augmentation de la morbidité et de la mortalité hospitalière.

A l'inverse, une prise de poids peut être imputée au stress ou à une diminution de l'activité physique causée par la fatigue, les douleurs ou le traitement lui-même.

Une rétention hydrique peut également provoquer la formation d'œdèmes périphériques, toutefois limités par la prise de diurétiques. Il est important, dans ce cas, pour le patient, de contrôler quotidiennement son poids, de surélever ses jambes, de limiter sa consommation de sel et de ne pas porter de vêtements trop serrés.

✍ Il est donc important de normaliser son poids avec :

- Une alimentation suffisante et équilibrée tout au long du traitement ;
- La pratique d'une activité physique régulière et adaptée.

En cas de dénutrition avérée, lorsque les conseils hygiéno-diététiques seuls sont insuffisants, des compléments nutritionnels oraux sont prescrits : CLINUTREN[®], FORTIMEL[®], FRESUBIN[®]... Ce sont des aliments diététiques hypercaloriques et hyperprotéiques, inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR), composés de protéines, lipides, glucides, fibres, minéraux, oligo-éléments et vitamines, et proposés sous différentes formes : boisson, crème, yaourt, potage, poudre...

Afin de réduire les écœurements et les nausées, il est recommandé de les consommer frais et de fractionner leurs prises dans la journée.

La primo-prescription ne doit pas dépasser un mois, au terme duquel, le prescripteur doit évaluer l'observance, la tolérance et l'efficacité de cette supplémentation. Il pourra, par la suite, renouveler sa prescription pour une durée de trois mois maximum.

La posologie habituelle est de une à trois prises par jour, à prendre en dessert ou en dehors des repas pour ne pas se couper l'appétit.

3.2. Les soins de support en cancérologie

En plus de devoir subir les symptômes généraux liés au cancer, les patients doivent faire face aux effets secondaires des traitements anticancéreux. Le rôle du pharmacien d'officine est donc de rassurer le patient sur son traitement et de l'aider à gérer chaque symptôme iatrogène, grâce à une prise en charge spécifique, rapide et efficace, avec les soins de support.

Ces traitements complémentaires vont agir sur différents aspects de la pathologie cancéreuse : physique, psychique et social.

✍ De plus, afin de limiter les risques d'accidents iatrogènes, il est important de rappeler les principales règles de bases [68]:

- Ne pas laisser de médicaments ni de boîtes de médicaments à la portée des enfants ;
- Respecter les températures de conservation des médicaments et ne pas les congeler ;
- Se laver les mains avant et après chaque manipulation d'anticancéreux et porter des gants ;
- Etre observant : respecter les modes, les rythmes et les horaires de prise indiqués sur l'ordonnance et ne pas modifier ou arrêter le traitement sans avis médical ;
- Ne pas écraser les comprimés ni ouvrir les gélules ni les capsules (dispersion atmosphérique favorisée et toxicité par contact direct) sans avis médical ;
- Ne pas laisser une femme enceinte ou allaitante manipuler les médicaments ;
- Porter des gants lors de chaque manipulation d'excrétas (urines ou vomissements) ;
- Afin de limiter les contaminations accidentelles, il est recommandé d'uriner en position assise ;
- En cas d'oubli ou de vomissements, ne pas doubler la prise, noter l'oubli sur le carnet de suivi et attendre la prochaine prise ou contacter le médecin (par exemple, dans certains cas, un oubli de moins de 12 heures autorise la prise immédiate de la dose oubliée) ;

- Respecter le calendrier des examens et des bilans de suivi et de surveillance du traitement ;
- Toute automédication est interdite, même concernant les compléments alimentaires, la phytothérapie (par exemple, le millepertuis) ou certains aliments (comme le jus de pamplemousse) ;
- Les emballages, ainsi que les médicaments endommagés, périmés ou inutilisés, doivent être ramenés à la pharmacie dans un sac fermé y compris les emballages. Un protocole strict de destruction de ces déchets est instauré selon la circulaire interministérielle n°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 du 13 février 2006 [76] ;
- Laver en machine séparément le linge potentiellement contaminé (draps et vêtements), à haute température (à 60-90°C), du reste du linge.

3.2.1. Les antiémétiques

Les nausées et les vomissements sont pris en charge par des classes pharmacologiques différentes selon le délai d'apparition et la durée des effets et le potentiel émétisant des anticancéreux.

En cas de risque élevé, les antiémétiques traditionnels sont associés à des corticoïdes (méthylprednisolone MEDROL[®], *déxaméthasone* NEODEX[®]) pour potentialiser l'effet antiémétisant. Leur administration sur une courte période n'entraîne pas de prise de poids et n'oblige pas le patient à adopter un régime sans sel.

⊙ Les antagonistes des récepteurs de la sérotonine (5-HT₃) ou sétrons

Médicaments	Formes et dosage	Conditions de délivrance	Modalités d'utilisation	Effets indésirables les plus fréquents
Granisétron KYTRIL[®] GRANISETRON[®]	Comprimé 1 et 2 mg Solution injectable 3mg/3mL	Médicament d'exception Liste I	Administration dans l'heure qui précède le début de la chimiothérapie ou de la	Céphalées Constipation Hypotension artérielle

	Solution injectable 3mg/mL		radiothérapie	
Ondansétron ONDANSETRON	Comprimé pelliculé 4 et 8mg Comprimé orodispersible 4 et 8 mg		Voie orale et rectale : à prendre 2 heures avant la chimiothérapie émétisant ou la radiothérapie	Céphalées Constipation Bouffées de chaleur et flush
ZOPHREN®	+ Sirop 4mg/5mL Suppositoire 16mg Solution IV 2mg/mL		Comprimés orodispersibles : placer le comprimé sur le bout de la langue puis dissolution en quelques secondes ou dissolution dans de l'eau	En cas de dépassement de la posologie maximale par voie IV (16 mg) : allongement de l'intervalle QT
SETOFILM®	Film orodispersible 4 et 8 mg		Film orodispersible : Ouvrir le sachet avec précaution puis le placer sur une langue vide avec un doigt sec (désintégration avec la salive) Durée maximale de traitement : 5 jours	

Palonosétron ALOXI® médicament d'exception, liste I, non disponible en pharmacie de ville.

⊙ Les neuroleptiques antagonistes de la dopamine (récepteurs D₂)

Médicaments	Formes et dosage	Conditions de délivrance	Modalités d'utilisation	Effets indésirables les plus fréquents
Métoclopramine PRIMPERAN [®]	Comprimé 10mg Solution injectable 10mg/2mL Suppositoire 10 mg Solution buvable 0,1%	Liste I	Voie orale et rectale : prise avant les repas, en respectant un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises Durée maximale : 5 jours	Somnolence, vertiges, céphalées, insomnies Diarrhées Asthénie Troubles extrapyramidaux Hypotension Dépression Pour la voie injectable : risque important de bradycardie sévère et d'arrêt cardiaque
ANAUSIN LP [®]	Comprimé 15mg	Liste II		
Alizapride PLITICAN [®]	Comprimé 50mg Solution injectable 50mg/2mL	Liste II	Durée maximale de traitement : 1 semaine	Symptômes extrapyramidaux Somnolence, vertiges, céphalées, insomnies Diarrhées Troubles endocriniens Hypotension orthostatique Réaction allergique
Halopéridol HALDOL [®]	Solution buvable 2mg/mL Solution injectable IM 5mg/mL	Liste I		Agitation, insomnie, dépression, troubles psychotiques Trouble extrapyramidal, hyperkinésie, céphalées Troubles visuels Hypotension Constipation, bouche sèche, hypersialorrhée,

				nausées, vomissements Troubles hépatiques Rash Rétention urinaire Troubles de l'érection Prise ou perte de poids
Métopimazine VOGALENE®	Solution injectable 10mg/mL	Liste II	Plusieurs injections IM ou perfusions IV par jour, la première de préférence avant la thérapeutique anticancéreuse	

Ces neuroleptiques sont des agonistes de la dopamine et peuvent entraîner des symptômes extrapyramidaux aigus, surtout chez le jeune adulte ou en cas de surdosage. Dans le cas d'un traitement prolongé, des dyskinésies tardives, parfois irréversibles, peuvent survenir. Le risque de survenue de ces effets augmente en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulative, d'où une limitation de prescription recommandée de trois mois pour ces molécules.

⊙ Un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 ou substance P

Il existe un seul médicament actuellement sur le marché.

C'est un médicament d'exception appartenant à la liste I des substances vénéneuses.

Aprépitant EMEND® : gélule 80 et 125 mg

A J1 : 125 mg → 1 prise unique, 1 heure avant la chimiothérapie

A J2 et J3 : 80 mg → 1 prise unique le matin

Ses effets indésirables les plus fréquents sont une perte d'appétit, des céphalées, un hoquet, une constipation, une dyspepsie et une fatigue.

Il est toujours prescrit en association, avec un corticoïde ou avec un antagoniste aux récepteurs dopaminergiques D₂.

⊙ **Les benzodiazépines**

Cette classe médicamenteuse n'est prescrite qu'en cas de nausées ou de vomissements anticipés. L'effet antiémétique est uniquement dû à la propriété anxiolytique des benzodiazépines. La prise s'effectue généralement la veille de la cure de chimiothérapie.

Clorzébate dipotassique TRANXENE[®]

Bromazépam LEXOMIL[®]

Alprazolam XANAX[®]

3.2.2. Les antalgiques

[74]

Après évaluation de l'intensité de la douleur, un traitement antalgique est mis en place, en adaptant progressivement la dose et en choisissant la voie d'administration la plus adaptée. La prescription d'antalgiques doit être personnalisée, en privilégiant en premier lieu la voie orale (lorsqu'aucune contre-indication n'est détectée), en établissant un schéma thérapeutique précis, et en prévoyant les intervalles de prises pour permettre une couverture antalgique continue sur 24 heures. [67]

D'après l'OMS, les antalgiques sont classés en trois paliers, selon l'intensité de la douleur à traiter [25,77]:

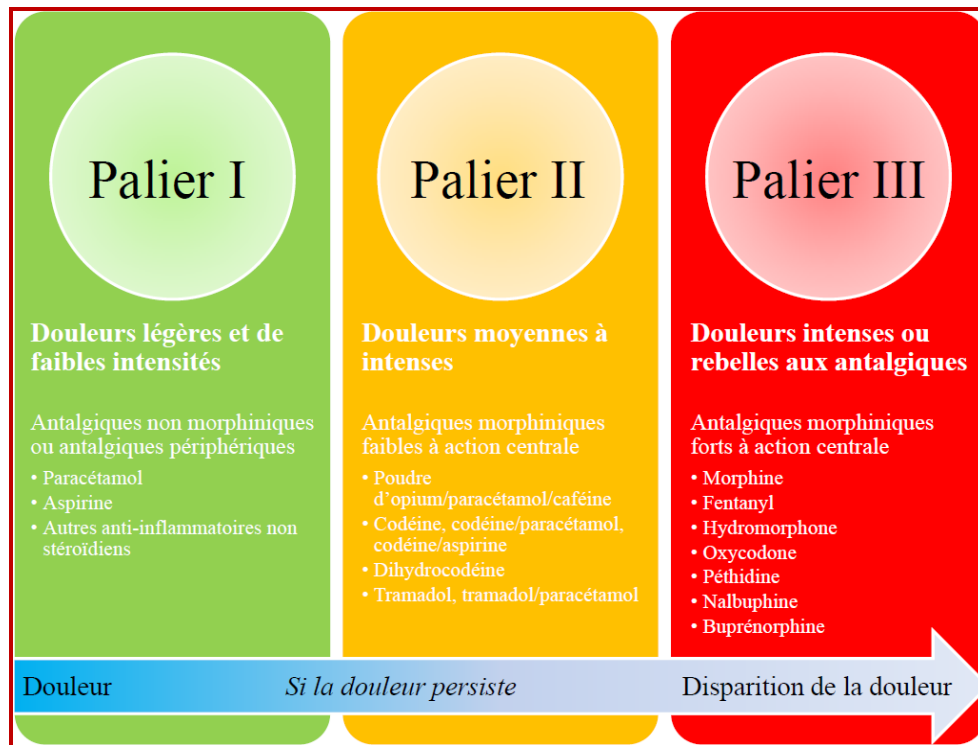


Figure 22: L'échelle thérapeutique de la douleur selon l'OMS

A chaque palier peuvent être associés des coantalgiques, renfermant des anesthésiques locaux, des antidépresseurs, des anxiolytiques, des antiépileptiques, des corticoïdes, des antispasmodiques, les bisphosphonates...

Les dérivés morphiniques, antalgiques de palier II et III, ont comme effets indésirables fréquents des nausées et des vomissements temporaires (surtout en début de traitement), une somnolence transitoire, un prurit et systématiquement une constipation, souvent prise en charge préventivement par des laxatifs osmotiques co-prescrits sur la même ordonnance (par exemple macrogol FORLAX[®]). L'association d'antalgiques de palier II et III n'est pas indiquée car elle diminue l'antalgie et augmente les effets indésirables. Les opioïdes forts n'ont pas de posologies usuelles ni maximales ; leur dose peut être augmentée tant que les effets indésirables sont contrôlés.

Tous les dérivés morphiniques prescrits pour traiter les douleurs cancéreuses sont des stupéfiants. Concernant leur prescription et leur dispensation, des mentions supplémentaires doivent être obligatoirement apposées sur l'ordonnance médicale. De plus, pour que la totalité du traitement puisse être délivrée, la prescription doit être présentée à l'officine dans les trois jours suivant sa rédaction. Au-delà de ce délai, le pharmacien ne pourra délivrer que la quantité correspondant à la durée restant à courir. Le déconditionnement est donc autorisé dans ce cas puisque la délivrance doit se faire à l'unité thérapeutique près.

En annexe 3, se trouve le tableau publié par l'ANSM indiquant les durées maximales de prescription des médicaments stupéfiants [78].

Ces antalgiques forts sont classés en fonction de leurs formes galéniques et de leurs délais d'action. Le traitement de fond de la douleur est assuré par les formes à libération prolongée, tandis que les douleurs paroxystiques sont prises en charge par les formes à libération rapide.

Pour le traitement de fond de la douleur cancéreuse :

- Formes orales à libération prolongée : oxycodone OXYCONTIN[®], morphine ACTISKENAN[®] ORAMORPH[®] SEVREDOL[®], hydromorphone SOPHIDONE[®]
- Dispositifs transdermiques : fentanyl DUROGESIC[®] FENTANYL[®] MATRIFEN[®]
- Voie injectable : morphine MORPHINE AGHETTANT[®] MORPHINE RENAUDIN[®] MORPHINE LAVOISIER[®], péthidine PETHIDINE RENAUDIN[®]

Pour traiter les accès douloureux, nécessitant généralement une association à un traitement de fond :

- Formes orales à libération immédiate (comprimés, gélules ou solution buvable) : oxycodone OXYNORM[®] OXYNORMORO[®], morphine SKENAN[®] MOSCONTIN[®]
- Comprimés sublinguaux : fentanyl ABSTRAL[®] RECEVIT[®]
- Film orodispersible : fentanyl BREAKYL[®]
- Comprimés gingivaux : fentanyl EFFENTORA[®]
- Comprimés avec applicateur buccal : fentanyl ACTIQ[®]
- Pulvérisations nasales : fentanyl INSTANYL[®] PECFENT[®]

Les douleurs neuropathiques sont, quant à elles, plus difficiles à soigner par les traitements antalgiques classiques, même opioïdes, et sont plutôt soulagées par des molécules modulant la conduction de l'influx nerveux des nerfs lésés : ce sont des antiépileptiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques.

Gabapentine NEURONTIN[®] (hors AMM : douleurs neuropathiques diabétiques et névralgies post-zostérienne)

Prégabaline LYRICA[®]

Carbamazépine TEGRETOL[®]

Imipramine TOFRANIL[®]

Clomipramine ANAFRANIL[®]

Amitryptiline LAROXYL[®]

Lidocaïne VERSATIS[®] (hors AMM : douleurs neuropathiques post-zostériennes)

La douleur peut également être atténuée par des méthodes non thérapeutiques : psychothérapie, relaxation, yoga, hypnose, acuponcture...

3.2.3. Les chimioprotecteurs

Les médicaments chimioprotecteurs vont préserver les cellules saines, et par conséquent, un ou plusieurs organes, des effets cytotoxiques des anticancéreux. Aucun n'est disponible à l'officine et tous s'administrent par voie injectable. [67]

Amifostine ETHYOL[®] (protecteur du rein)

Dexrazoxane CARDIOXANE[®] *CYRDANAX*[®] *SAVENE*[®] (protecteurs du muscle cardiaque)

Mesna UROMITEXAN[®] *MESNA*[®] (protecteurs vésicaux)

Palifermine KEPIVANCE[®] (protecteur contre les mucites buccales)

Rasburicase FASTURTEC[®] (indication dans l'hyperuricémie aiguë, donc protecteur rénal)

3.2.4. Les inhibiteurs de la résorption osseuse

☉ Les bisphosphonates

Acide clodronique *CLASTOBAN*[®] : comprimé 800 mg (+solution injectable) et *LYTOS*[®] : comprimé 520 mg

Acide ibandronique *BONDRONAT*[®] : solution à diluer pour perfusion 2 mg et 6 mg

Acide pamidronique *OSTEPAM*[®] : solution à diluer pour perfusion 15mg/mL et *PAMIDRONATE DE SODIUM* 3mg/mL (+ 6 et 9mg/mL)

Acide zolédronique *ZOMETA*[®] solution pour perfusion 4mg/100mL et *ACIDE ZOLEDRONIQUE*[®] solution pour perfusion 4mg/5mL et 4mg/100mL

Ils agissent en inhibant l'activité ostéoclastique au niveau de la trame osseuse. Par conséquent, ces médicaments préviennent certaines complications de la résorption osseuse à type de douleur, fracture ou hypercalcémie, et retardent l'apparition des métastases osseuses.

Des apports en calcium et en vitamine D sont systématiquement associés au traitement par bisphosphonates et sont toujours à prendre à plus de deux heures des autres médicaments.

Il est également très important de rappeler au patient les contraintes d'administration de ces médicaments. En effet, le médicament doit être pris par voie orale, à jeun (au moins deux heures avant ou après un repas), avec un grand verre d'eau (du robinet ou faiblement minéralisée) ou de jus de fruits.

Leur absorption est diminuée en cas de prise trop rapprochée de lait ou d'aliments riches en calcium et en fer, de topiques gastro-intestinaux et de médicaments antiacides.

Quelle que soit la forme, l'effet indésirable le plus caractéristique de cette classe médicamenteuse est l'ostéonécrose de la mâchoire, souvent associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale. Il est donc conseillé d'éviter tout acte dentaire invasif durant le traitement par bisphosphonates.

☉ Un anticorps monoclonal

Dénosumab PROLIA[®] solution injectable SC 60 mg

XGEVA[®] solution injectable SC 120mg

Ces médicaments appartiennent tous les deux à la liste I des substances vénéneuses.

PROLIA[®] peut être prescrit par n'importe quel médecin, tandis que XGEVA[®] nécessite une prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou compétents en cancérologie et aux rhumatologues. Ils sont tous les deux à conserver au réfrigérateur entre +2 et +8 °C, à l'abri de la lumière, et jusqu'à 30 jours à température ambiante.

Cet anticorps monoclonal, l'IgG2, protège les os, en agissant spécifiquement contre l'activité des ostéoclastes, selon un mécanisme antagoniste au niveau de leurs récepteurs de

surface. Les ostéoclastes n'étant plus synthétisés et ne pouvant plus agir normalement, la résorption osseuse et les risques de fractures sont diminués.

La posologie de PROLIA[®] est une injection SC, tous les six mois, au niveau de la cuisse, de l'abdomen ou du haut du bras. Ses effets indésirables les plus fréquents sont des infections urinaires et des voies respiratoires supérieures, une sciatique, une cataracte, une constipation, une gêne abdominale, une éruption cutanée, un eczéma, et surtout une douleur des membres.

La posologie de XGEVA[®] est une injection SC toutes les quatre semaines au niveau des mêmes précédentes zones citées. Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie, une dyspnée, une diarrhée, l'extraction dentaire, l'hyperhidrose et l'ostéonécrose de la mâchoire (limitée par une bonne hygiène buccale) [79].

Ces traitements doivent toujours être associés à un apport suffisant en calcium et en vitamine D.

3.2.5. Les modulateurs de l'activité des antimétabolites

Les folinates sont des molécules capables de prévenir et de limiter l'hématotoxicité provoquée par les cytotoxiques de la classe des antifoliques, grâce à leur action biochimique antagoniste.

A l'officine, il est possible de délivrer des folinates destinées à la voie orale et injectable. Ces médicaments ne sont pas listés.

☉ Par voie orale

Folinate de calcium FOLINORAL[®] : gélule 5 et 25 mg

LEDERFOLINE[®] : gélule 5, 15 et 25 mg

☉ Par voie injectable

Lévofolinate de calcium ELVORINE[®] : solution injectable de 25mg/2,5mL, 50mg/5mL, 100mg/10mL et 175mg/1,75mL

Folinate de calcium FOLINATE DE CALCIUM[®] : poudre pour solution injectable de 50, 100, 200 et 350 mg

Ces médicaments n'entraînent que très rarement des effets indésirables. C'est seulement dans le cas d'un protocole les associant au 5-fluorouracile que peuvent fréquemment apparaître des nausées et des vomissements, une atteinte des muqueuses et une diarrhée.

3.2.6. Les stimulants de l'hématopoïèse

3.2.6.1. La prévention de la neutropénie

[80,81] Afin de réduire la durée et l'incidence des neutropénies fébriles, les facteurs de croissance granulocytaires G-CSF, également appelés « grastim », sont prescrits car ils agissent directement sur les précurseurs des leucocytes.

Ce sont tous des médicaments de liste I nécessitant une prescription initiale hospitalière de 3 mois.

De très nombreux dosages existent pour ces médicaments, qui s'administrent tous par voie injectable.

La majorité est à conserver entre +2°C et +8°C avant l'ouverture (sauf lénograstim GRANOCYTE[®]) et à l'abri de la lumière. Une fois ouvert, leur conservation est limitée à 72 heures au maximum à température ambiante (< 30°C).

Ces molécules sont généralement administrées dans les 24 à 72 heures après la fin de l'administration du cytotoxique.

Lénograstim GRANOCYTE[®] : la dose quotidienne de 150µg/m² de surface corporelle s'administre en SC pour une durée maximale de 28 jours.

Filgrastim NEUPOGEN[®] ZARZIO[®] NIVESTIM[®] RATIOGRASTIM[®]

TEVAGASTRIM[®] : leur administration est quotidienne en SC ou en IV (dilution dans une solution de glucose à 5% pendant 30 minutes).

Pegfilgrastim NEULASTA[®] : une injection unique par cycle qui s'administre environ 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique en SC.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés par les patients sous grastim sont des douleurs osseuses et dorsales, des céphalées, de la fatigue, parfois accompagnées de nausées, de vomissements ou de douleurs thoraciques.

Ils sont également hépatotoxiques donc le foie est un organe particulièrement surveillé durant cette période.

3.2.6.2. La prévention de l'anémie

[82,83]

Lorsque le taux sanguin de globules rouges est trop faible, des agents stimulants de l'érythropoïèse, parfois associés à une supplémentation en fer par voie IV, sont administrés, avant de réaliser des transfusions sanguines réservées aux cas les plus sévères. Ces facteurs de croissance vont stimuler les précurseurs des érythrocytes afin de favoriser leur maturation et leur différenciation. Ces médicaments s'administrent par voie SC, selon des schémas posologiques décidés par les oncologues.

Leurs principaux effets indésirables, souvent liés à l'augmentation de la concentration sanguine d'hémoglobine, sont une hypertension artérielle dose-dépendante (apparition ou aggravation), des crises convulsives, un syndrome pseudo-grippal, une allergie cutanée (crash, érythème), des douleurs et des œdèmes au niveau du site d'injection. Une hyperviscosité sanguine, dont l'origine est généralement un surdosage d'EPO, peut provoquer des accidents thromboemboliques.

Les EPO sont tous des médicaments d'exception, nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle.

Ils sont à conserver au réfrigérateur entre +2 et +8°C et à l'abri de la lumière avant leur utilisation. S'il se présente sous forme d'une seringue préremplie, l'injection doit être SC ou IV, tandis que le stylo prérempli impose une injection en SC.

Il est nécessaire d'alterner les sites d'injection (abdomen, bras, cuisse) et d'injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.

Epoétine alpha EPREX[®] 2000UI/mL 4000UI/mL 10000UI/mL) BINOCRIT[®]
(10000UI/mL 1000UI/0,5mL 20000UI/0,5mL 2000UI/mL 30000UI/0,75mL
3000UI/0,3mL 40000UI/mL 4000UI/0,4mL 5000UI/0,5mL 6000UI/0,6mL
8000UI/0,8mL

Epoétine bêta NEORECORMON[®] 500UI/0,3mL 2000UI 3000UI 4000UI 5000UI
6000UI 10000UI/mL 20000UI/mL 30000UI/mL

Epoétine thêta EPORATIO[®] 20000UI/mL 30000UI/mL

Epoétine zêta RETACRIT[®] 1000UI/0,3mL 2000UI/0,6mL 3000UI/0,9mL
4000UI/0,4mL 5000UI/0,5mL 6000UI/0,6mL 8000UI/0,8mL 10000UI/mL
20000UI/0,5mL 30000UI/0,75mL 40000UI/1mL

Darbépoétine ARANESP[®] 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500µg

3.2.6.3. L'autre immunostimulant

Cet androgène stimule l'immunité afin de lutter contre l'aplasie médullaire induite par les traitements antinéoplasiques. Ce médicament, inscrit sur la liste II des substances vénéneuses, nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle.

Noréthandrolone NILEVAR[®]

3.3. Les soins palliatifs

[84,85]

L'accès aux soins palliatifs, depuis le 9 juin 1999, est devenu un droit encadré par le Code de la Santé Publique : « Les soins palliatifs sont des soins actifs et continus pratiqués par une équipe interdisciplinaire en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage » (Art. L1110-10 du CSP).

L'objectif des soins palliatifs est donc de soulager les symptômes désagréables, à l'aide de moyens médicamenteux ou non médicamenteux, lorsque le patient est atteint d'une pathologie cancéreuse, chronique ou évolutive, sans rechercher d'action curative sur la maladie. Dans le cas du cancer, ils agissent en complément des traitements anti-tumoraux afin d'améliorer la qualité de vie du patient et de l'accompagner, lui, sa famille ou ses proches, durant cette période difficile, parfois jusqu'au décès. Les soins palliatifs sont poursuivis même lorsque les traitements curatifs sont abandonnés, c'est-à-dire lorsque que la maladie échappe au traitement curatif et que l'issue ne peut être que fatale.

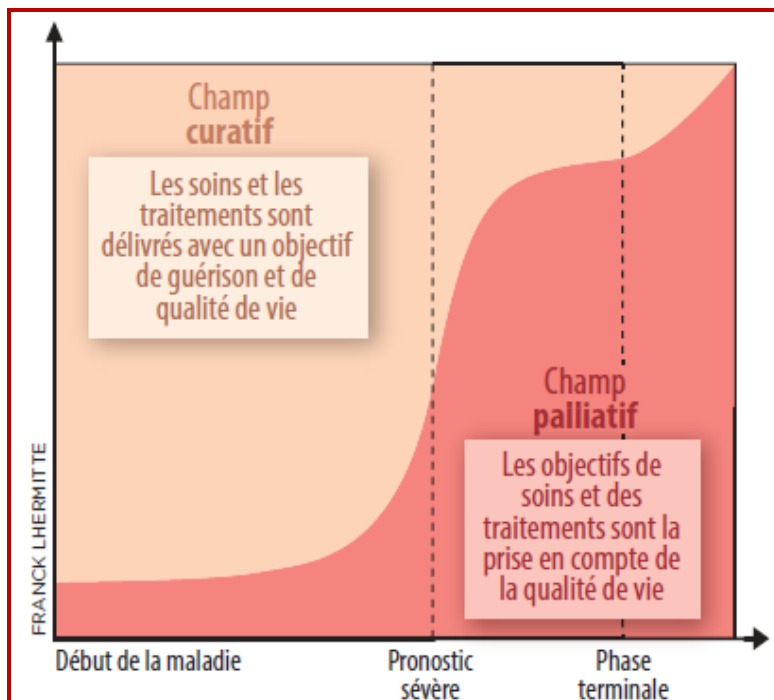


Figure 23 : Les champs curatifs et palliatifs [84]

Grace à une prise en charge globale et pluridisciplinaire, impliquant des professionnels de santé complémentaires, les soins palliatifs sont établis de façon strictement individuelle, et atténuent les souffrances ressenties par le patient et son entourage.

ATTEINTES	SYMPTOMES	SOLUTIONS
Physiques	Douleurs Nausées et vomissements Perte d'appétit ...	Traitements de support spécifiques pour chaque symptôme
Psychiques ou morales	Fatigue Anxiété Insomnie Tristesse Colère Dépression ...	Relaxation Massage Hypnose Groupes d'entraide Psychothérapie
Sociales	Désorganisation familiales Difficultés financière ...	Aides financières Aides au domicile Aide pour la constitution de dossiers d'aide sociale

Les soins palliatifs prennent très souvent en charge les manifestations physiques du cancer, comme les douleurs, les conséquences de la compression des organes adjacents, la fatigue, mais également les troubles digestives (par exemple une sècheresse buccale), les difficultés respiratoires (dyspnée éventuelle), les conséquences d'un alitement prolongé (la prévention et le traitement des escarres) ou la perte d'appétit responsable de dénutrition.

Le pharmacien joue un réel rôle à ce stade de la pathologie lorsque le patient reçoit des soins palliatifs au domicile, soit en HAD, soit lorsqu'il a recours à un réseau de soins palliatifs. Généralement, les HAD font intervenir les pharmacies d'officine pour la dispensation des médicaments et les dispositifs médicaux nécessaires pour prodiguer ces soins.

D'après certaines classifications, plusieurs catégories de médicaments peuvent être intégrées dans ces soins :

⊙ **Médicaments traitant les occlusions intestinales**

Scopolamine SCOBUREN[®]

⊙ **Traitement médicamenteux du rôle agonique (excès salivaire encombrant les voies respiratoires supérieures)**

Scopolamine SCOPOLAMINE COOPER[®] SCOPODERM[®] SCOPOLAMINE
RENAUDIN[®]

⊙ **Produits radiopharmaceutiques qui soulagent les douleurs osseuses (métastatiques)**

Samarium lexidronam QUADRAMET[®]

Chlorure de strontium METASTROM[®]

4. La prescription et la délivrance d'un traitement du cancer

4.1. L'ordonnance de chimiothérapie

Le rôle majeur du pharmacien d'officine dans la pratique est d'analyser l'ordonnance médicale et de dispenser les médicaments. Cependant, les anticancéreux sont des médicaments particuliers puisque ce sont des substances vénéneuses, molécules pouvant poser des problèmes de sécurité sanitaire en entraînant des effets secondaires défavorables même à posologie usuelle, et dont les règles de prescription et de dispensation sont règlementées et complexes.

Des mentions obligatoires doivent être apposées sur l'ordonnance, qui doit donc indiquer lisiblement :

- L'identité du prescripteur : nom, qualité (voire la qualification, le titre ou la spécialité), un identifiant s'il existe ainsi que son adresse. Le prescripteur doit renseigner la date de rédaction et apposer sa signature manuscrite (immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ou en rendant inutilisable l'espace laissé libre entre la dernière ligne et la signature). Si le médicament est à prescription initiale hospitalière, le nom de l'établissement de santé ou du service doit être indiqué ;
- L'identité du patient : nom et prénoms, sexe, âge au minimum. Dans le cas d'une prescription d'anticancéreux, il faut rajouter la taille et le poids du patient ;
- Les renseignements sur les médicaments prescrits : dénomination, posologie et voie d'administration avec le mode d'emploi ;
- Les renseignements sur le traitement : durée, nombre de renouvellement de la prescription. Lorsque le médicament est à prescription initiale hospitalière, le prescripteur doit indiquer la date du prochain rendez-vous, déterminant la fin de la validité de la prescription du médicament. Lorsque le médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement, il faut préciser la nature, la fréquence ou les dates d'exécution des examens nécessaires à la poursuite du traitement.

La prescription de médicaments anticancéreux, quelle que soit leur voie d'administration, est établie selon un protocole thérapeutique spécifique en fonction du type et du stade du cancer, de la présence de récepteurs à la surface de la tumeur et de l'état général et des résultats d'analyses du patient. Le traitement est administré en cycles ou en cures, entrecoupés de période de repos. Les protocoles de chimiothérapie doivent préciser le type de molécule, le dosage et la posologie de chaque médicament, la voie d'administration, la durée du traitement avec le rythme et le nombre de cycles. Il existe actuellement de nombreux protocoles pour traiter les cancers, composés d'un ou plusieurs médicaments.

Le dosage des molécules ainsi que leur posologie se calculent très souvent en fonction de la surface corporelle du patient. Des abaques poids/taille facilitent ce calcul :

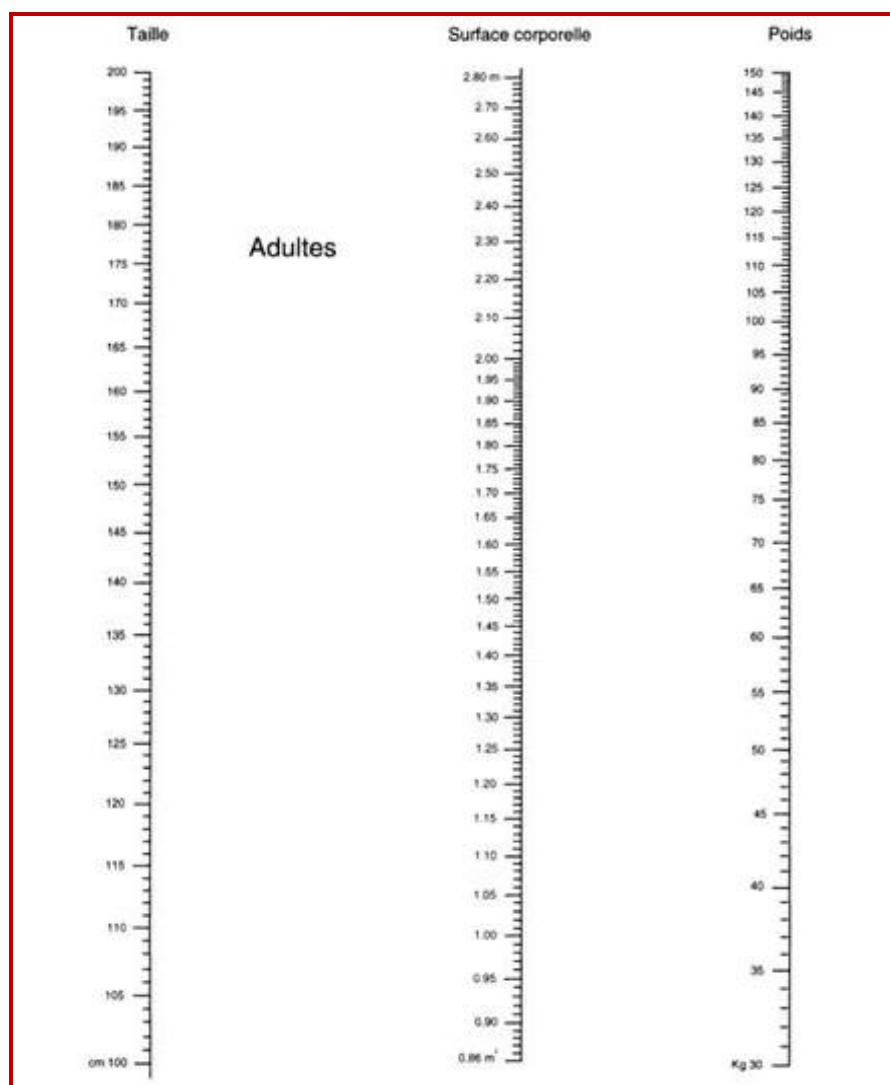


Figure 24 : L'abaque de surface corporelle [86]

4.2. La validité

4.2.1. L'analyse pharmaceutique au plan réglementaire

Les anticancéreux sont des médicaments à prescription restreinte, tous soumis à de nombreuses contraintes à cause de leur caractère toxique.

La majorité de ces traitements est à usage hospitalier, nécessitant donc une prescription hospitalière et doit être dispensée par la Pharmacie à Usage Intérieur de l'établissement de santé dans lequel le patient est hospitalisé.

Lorsque le patient reçoit des soins ambulatoires, peuvent lui dispenser ses médicaments soit la PUI si ceux-ci sont rétrocédables ou l'officine de ville en cas d'autorisation.

Certains soins de support se trouvent dans la catégorie des médicaments d'exception car ils sont particulièrement coûteux et prescrits pour des indications précises. Leur prescription doit s'établir sur des ordonnances particulières (Cerfa n°12708*02) et ils doivent être dispensés en conformité avec leur fiche d'indication thérapeutique (FIT).

L'ordonnance s'analyse tout d'abord sur le plan réglementaire. En effet, le pharmacien doit vérifier la capacité de prescription du médecin. Seuls les médecins sont habilités à prescrire des anticancéreux et parfois plus spécifiquement des spécialistes comme les oncologues, les hématologues, les spécialistes d'organes... L'ordonnance doit comporter de nombreuses mentions obligatoires et précise la durée de la prescription et le nombre des renouvellements éventuels. Lorsqu'un médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement, il est nécessaire de vérifier que le patient a bien effectué les examens mentionnés, que la date de chaque examen est annotée sur l'ordonnance ou sur un carnet de suivi et que les résultats n'excluent pas la poursuite du traitement.

Concernant les médicaments à prescription particulière, le pharmacien peut s'aider du site MEDDISPAR (MEDicaments à DISpensation PARTiculière), élaboré par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, permettant un accès rapide et clair aux différentes

dispositions réglementaires des médicaments particuliers, parmi lesquels on retrouve les anticancéreux et certains soins de support.

4.2.2. L'analyse pharmaceutique au plan technique

D'un point de vue technique, quels que soient les médicaments prescrits, l'ordonnance doit respecter des règles strictes pour être conforme aux textes qui la réglementent.

L'analyse technique de l'ordonnance tient compte du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque molécule. Il est donc nécessaire de vérifier l'adéquation entre le type de cancer, les indications thérapeutiques du médicament et la posologie prescrite. Il est nécessaire d'écartier toutes les contre-indications d'usage (âge, sexe, grossesse, allaitement...) et de détecter les associations à risque. Le pharmacien doit également déceler les interactions médicamenteuses indésirables et attirer l'attention du prescripteur sur les dangers éventuels, tout particulièrement chez les patients souffrant de polyopathologies traitées par différents spécialistes et non connues de l'oncologue par exemple. La création du dossier pharmaceutique pour ces patients est un moyen supplémentaire de sécuriser la dispensation.

4.3. La validation et la dispensation

Une fois que les analyses réglementaires et techniques de l'ordonnance sont conformes aux exigences de sécurité et de santé, le pharmacien peut délivrer les médicaments, en respectant toujours le secret professionnel.

La délivrance est un geste technique irréversible. Le pharmacien est le dernier professionnel de santé capable d'alerter sur une erreur de prescription et d'éviter la iatrogénie.

L'article R.4235-48 du Code de la Santé Publique décrit de quelle manière le pharmacien d'officine doit effectuer l'acte de dispensation [87]:

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;

2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;

3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

Il doit également renseigner sur les conditions de transport des médicaments jusqu'au domicile et les règles de conservation des médicaments.

4.4. La déclaration de Pharmacovigilance

La survenue d'effets indésirables, rapportée à l'officine, oblige le pharmacien à le déclarer à son Centre Régional de Pharmacovigilance le plus rapidement possible. Cette pratique est définie par l'Article L.5121-25 du Code de la Santé Publique [88] :

« Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont ils ont connaissance.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L. 5121-1 dont ils ont connaissance. »

L'article L.5121-1 du CSP se trouve en annexe 5.

Le domaine de la pharmacovigilance est encadré par l'Article R51-21-150 :

« La pharmacovigilance s'exerce :

1° Pour les médicaments et pour les produits devant faire l'objet de l'autorisation de mise sur le marché prévue par l'article L. 5121-8, après la délivrance de cette autorisation ;

2° Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-12, après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments à l'article R. 5121-169 ;

3° Pour les médicaments homéopathiques mentionnés à l'article L. 5121-13, après l'enregistrement prévu par cet article ;

4° Pour les médicaments traditionnels à base de plantes mentionnés à l'article L. 5121-14-1, après l'enregistrement prévu à cet article ;

5° Pour les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 après leur délivrance ;

6° Pour les allergènes, préparés spécialement pour un seul individu, mentionnés à l'article L. 4211-6, après la délivrance de l'autorisation prévue par cet article ;

7° Pour les médicaments dérivés du sang et pour les autres médicaments d'origine humaine, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments par le 14° de l'article L. 5121-20 ;

8° Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-9-1 après la délivrance de l'autorisation prévue à ce même article. »

Les missions des Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont décrites dans l'article R5121-167 [89] :

« Les centres régionaux de pharmacovigilance sont chargés :

1° De recueillir les déclarations que leur adressent les professionnels de santé en application de l'article R. 5121-170 ainsi que les signalements que peuvent leur adresser les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients ;

2° De recueillir les informations relatives aux effets indésirables des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150 qui doivent leur être communiquées par les établissements publics de santé, par les centres antipoison et par les établissements de santé privés qui assurent une ou plusieurs des missions de service public mentionnées à l'article L. 6112-1 ou sont associés à son fonctionnement ;


3° De réunir les informations de même nature qui leur sont transmises par les autres établissements de santé, les syndicats inter-hospitaliers et les groupements de coopération sanitaire autorisés en vertu des articles L. 6132-2, dans sa rédaction antérieure à la publication de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, et L. 6133-7 à assurer les missions de ces établissements ou, à titre individuel, par les membres de professions de santé ;

4° De transmettre au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les informations recueillies en application des 1°, 2° et 3°, celles qui concernent des effets indésirables graves devant lui être transmises sans délai ;

5° De remplir auprès du ministre chargé de la santé et du directeur général de l'agence une mission d'expertise, en conduisant les études et travaux qui leur sont demandés par ces autorités et en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables ;

6° De contribuer au développement des connaissances sur les méthodes de la pharmacovigilance et sur la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150. »

La déclaration d'effet indésirable se rédige sur une fiche de Pharmacovigilance certifiée Cerfa (n°10011*03) [90] :




Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.



N° 10011*03

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

Patient traité

Nom (3 premières lettres)

Prénom (première lettre)

Sexe F M

Département de résidence

Date de naissance

ou

Age

Poids

Taille

S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :

par le nouveau-né

lors de l'allaitement

par la mère durant sa grossesse.

Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3

Cachet du Praticien déclarant

ou

du Médecin désigné par le patient

Antécédents / Facteurs favorisants :

Produits

1	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
2						
3						
4						
5						
6						

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?

Sans information Non Oui N* N* N* N* N* N*

Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?

Sans information Non Oui N* N* N* N* N* N*

Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?

Sans information Non Oui N* N* N* N* N* N*

Réapparition de la réaction après réintroduction ?

Sans information Non Oui N* N* N* N* N* N*

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ▶ indiquer son N°

Nom du prescripteur

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Numéro de lot du produit

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

Effet

Département de survenue

Date de survenue

Durée de l'effet

Nature et description de l'effet :
utiliser le cadre CI-APRES

Gravité

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

Incapacité ou invalidité permanente

Mise en jeu du pronostic vital

Décès

Evolution

Guérison sans séquelle

Décès dû à l'effet

Décès sans rapport avec l'effet

Sujet non encore rétabli

Guérison avec séquelles

Décès auquel l'effet a pu contribuer

Inconnue

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121-170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

Les modalités à remplir par le pharmacien lorsqu'il rapporte un effet indésirable sont :

- Les informations relatives au patient : son nom et son prénom (à défaut les premières lettres ou ses initiales), sa date de naissance (à défaut son âge), son sexe, si possible son poids et sa taille et ses antécédents médicaux ;
- Les informations relatives au pharmacien déclarant : son nom et son prénom, ses fonctions, ses coordonnées, le département d'exercice ;
- Les informations relatives aux médicaments : tout le traitement du patient au moment de la survenue de l'effet, même les médicaments non suspectés (DCI, nom de spécialité, si générique ou princeps, dosage et posologie), date et durée des traitements et indication pour chacun des médicaments ;
- Les informations relatives à l'effet indésirable : description clinique et/ou biologique, son évolution, si atténuation ou annulation après l'arrêt de certains médicaments...

4.5. L'exemple du XELODA®

4.5.1. La version Meddispar

Capécitabine XELODA® 150mg et 500mg

Concernant son identité :

- Principe actif ;
- Code CIP/ACL ;
- Conditionnement ;
- Laboratoire ;
- Disponibilité en ville ;
- Conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C ;
- Liste I.

Concernant sa prescription :

- Médicament à prescription hospitalière ;
- Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes : cancérologie, hématologie et oncologie médicale ;
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ;
- Le traitement doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux ;
- Durée maximale de prescription de 1an, délai de présentation dans les 3 mois et conditions de renouvellement ;
- Liens utiles.

Identité	Prescription	Première délivrance	Renouvellement	En lien
Dénomination commune : CAPECITABINE				
Principe actif : capécitabine				
Code CIP/ACL : 3400936574564				
Conditionnement : Boîte de 60 comprimés pelliculés				
Disponibilité : En ville				
Laboratoire : Roche 52 bd du parc 92521 NEUILLY SUR SEINE CEDEX Tél.: 01 46 40 50 00				
Conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C				
Liste : Liste 1				
Groupe générique : CAPÉCITABINE 150 mg - XELODA 150 mg, comprimé pelliculé				

Identité	Prescription	Première délivrance	Renouvellement	En lien	
----------	--------------	---------------------	----------------	---------	--

Prescription hospitalière

Prescription réservée à certains médecins spécialistes

- en cancérologie
- en hématologie
- en oncologie médicale

Surveillance pendant le traitement

Les patients présentant des diarrhées sévères doivent être surveillés attentivement.

Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours du traitement.

Durée maximale de prescription

1 an

Identité	Prescription	Première délivrance	Renouvellement	En lien	
----------	--------------	---------------------	----------------	---------	--

Support de prescription

Ordonnance hospitalière établie par certains spécialistes (voir l'onglet prescription)

Le traitement doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Délai de présentation de l'ordonnance

3 mois

Durée de traitement délivrable

4 semaines ou 30 jours

Mentions sur l'ordonnance

- timbre de l'officine
- numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- dénomination du médicament
- date d'exécution
- quantité délivrée

Transcriptions ou enregistrement

- nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la PH
- nom, adresse et spécialité du prescripteur
- nom et adresse du patient
- date de délivrance
- dénomination du médicament
- quantité délivrée

Identité	Prescription	Première délivrance	Renouvellement	En lien	
Identique à la première délivrance					

Identité	Prescription	Première délivrance	Renouvellement	En lien	
 <p>Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux arrêté du 24/08/2009 extension d'indication (JORF du 28/08/2009)</p>  <p>répertoire des spécialités pharmaceutiques</p>  <p>avis de la commission de transparence</p>					

4.5.2. La version ROHLim

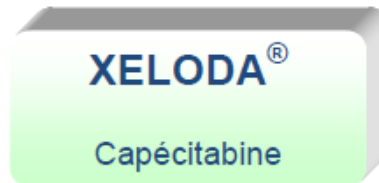
Le réseau ROHLim (Réseau d'Oncologie et d'Hématologie du Limousin) a élaboré des fiches d'aide à la dispensation pour les pharmaciens, couplées à des fiches conseils destinées aux patients. Celles-ci ont été mises en ligne sur le site du ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. D'autres régions ont émis des recommandations semblables et une harmonisation nationale centralisée par est en cours de développement afin de lutter contre les inégalités territoriales en matière d'information sur les traitements oraux du cancer.

Chaque fiche va présenter un médicament anticancéreux oral toujours selon le même plan :

- Formes et présentations ;
- Conditions de prescription et de délivrance ;
- Classe pharmacologique ;
- Indications de l'AMM ;
- Posologie ;
- Mode d'administration ;
- Précautions d'emploi ;
- Interactions médicamenteuses ;
- Contre-indications ;
- Effets indésirables fréquents associant pour chacun les mesures préventives et la conduite à tenir en cas de survenue.

La fiche concernant l'anticancéreux XELODA[®] est [91] :

Aide à la dispensation pour :



Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Formes/Présentations

- Comprimés pelliculés de couleur pêche claire avec inscription :
 - « 150 » pour Xeloda[®] 150 mg sur une face et « Xeloda » sur l'autre face,
 - « 500 » pour Xeloda[®] 500 mg sur une face et « Xeloda » sur l'autre face.
- 2 présentations :
 - Boîte de 60 comprimés dosés à 150 mg sous plaquettes thermoformées.
 - Boîte de 120 comprimés dosés à 500 mg sous plaquettes thermoformées.




Conditions de prescription et délivrance

- Liste I.
- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Remettre au patient le carnet de suivi qui est à demander au grossiste répartiteur ou au laboratoire.

Document actualisé le 15/11/2011

Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Fiche validée par le réseau 

Posologie la plus fréquente en administration continue :

625 mg/m², 2 fois par jour. La posologie peut être diminuée pour toxicité et chez les patients de plus de 65 ans.

Une fois la dose réduite, celle-ci ne devra pas être réaugmentée ultérieurement.

Mode d'administration

2 prises par jour, le matin et le soir avec un verre d'eau, dans les 30 minutes après le petit déjeuner et le dîner.

Précautions d'emploi

- Toxicités dose-limitantes : syndrome mains-pieds, diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, stomatites.
- Surveillance chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme ou d'angine de poitrine.
- Surveillance accrue de l'INR pour les patients sous anticoagulants coumariniques.
- Risque d'hypo ou d'hypercalcémie.
- Surveillance clinique, biologique : bilan hépatique, fonction rénale
- NFS, plaquettes avant et après chaque cure.

Interactions médicamenteuses

- Anticoagulants coumariniques (augmentation de l'action anticoagulante),
- Phénytoïne (augmentation de la concentration plasmatique de la phénytoïne).
- Acide folinique (augmentation de l'action du 5 FU).
- Antiacides (augmentation légère de l'action du 5 FU).
- Allopurinol (diminution de l'action du 5 FU).
- Interféron alpha (augmentation de l'action du 5 FU).
- Sorivudine et apparentés (augmentation de la toxicité par inhibition de la DPD).

Contre-indications

- Hypersensibilité au produit, à un excipient ou au 5 FU.
- Déficit connu ou suspecté à la dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère.
- Traitement par la sorivudine ou analogues chimiques comme la brivudine.
- Leucopénie, neutropénie ou thrombocytopenie sévères.

Classe pharmacologique

Agent antinéoplasique de la famille des antimétabolites.

Prodrogue nécessitant plusieurs étapes enzymatiques pour être transformée en 5 Fluoro-uracile (5FU) : agent cytotoxique.

Le 5FU provoque l'inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines entraînant des déséquilibres de croissance et la mort cellulaire.

Indications de l'AMM

- **Cancer du colon** de stade III (stade C de Dukes) après résection en traitement adjuvant.
- **Cancer colorectal métastatique** en 1^{er} ligne.
- **Cancer gastrique avancé**, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine en 1^{ère} ligne.
- **Cancer du sein localement avancé ou métastatique, en association** :
 - avec le docétaxel, après échec à une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline.
 - avec le bevacizumab (Avastin®) en 1^{ère} ligne, si impossibilité de traiter avec une chimiothérapie à base de taxanes ou d'anthracyclines et les patients ne doivent pas avoir reçu de chimiothérapie à base de taxanes ou d'anthracyclines en traitement adjuvant au cours des 12 derniers mois.
- **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 est contre-indiquée.

Posologie : exprimée en mg/m² de surface corporelle (en fonction du poids et de la taille du patient)

Posologie et durée variables en fonction de l'indication et du traitement en monothérapie ou en association.

La posologie la plus fréquente en monothérapie :

1250 mg/m², 2 fois par jour (matin et soir), soit 1 dose quotidienne totale de 2500 mg/m² pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours.

Les posologies les plus fréquentes en association (posologie réduite) varient de 800 à 1000 mg/m², 2 fois par jour (matin et soir) pendant 14 jours, suivies d'une période sans traitement de 7 jours,

Effets indésirables fréquents Prévention et conduite à tenir en cas de :

Syndrome mains-pieds

Savon neutre pour ne pas agresser la peau.
Eviter le soleil, la chaleur, les vêtements et chaussures trop serrés.
Eviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains (jardinage).
Sécher les mains et pieds sans frotter.
Appliquer une crème hydratante.

Diarrhées : très fréquentes

Prévention = Surveiller l'alimentation.
Que faire ? Boire suffisamment (2 litres d'eau par jour), limiter la consommation de lait, de café.
Eviter l'alcool, les boissons gazeuses, les matières grasses, les aliments riches en fibres (légumes verts, céréales, fruits...).
Privilégier les viandes blanches, les poissons maigres, le riz, les féculents, les pommes de terre, les carottes, les bananes...
Conseiller des anti-diarrhéiques (Lopéramide, etc).
Si la diarrhée persiste, contacter le médecin traitant.
Surveiller le bilan rénal et la kaliémie régulièrement (recherche de déshydratation).

Nausées, vomissements, anorexie, perte ou altération du goût

Prévention = Antiémétiques, repas légers et fractionnés (5 à 6 par jour).
Que faire ? Antiémétiques, boire fréquemment de l'eau fraîche, du cola dégazéifié, par petites gorgées, renutrition/réhydratation.
Même surveillance que lors des diarrhées.

Mucite

Prévention : éviter les aliments acides, épicés et irritants.
Maintenir une bonne hygiène buccale (bains de bouche au bicarbonate de sodium).
Eviter les bains de bouche alcoolisés.
Se brosser les dents avec une brosse souple avant et après chaque repas.
Eviter les dentifrices mentholés.

Infections, neutropénies

Surveillance des signes évocateurs (fièvre +++).
NFS.

Toxicité cardiaque

Surveillance des oedèmes des membres inférieurs.


Asthénie, vertiges : fréquents

Que faire ? Recommander une bonne hygiène de vie et du repos.
Prudence en cas de conduite de véhicule et d'utilisation de machine.

Alopécie très exceptionnelle

Que faire ? Prothèse capillaire.

Document actualisé le 15/11/2011
Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Fiche validée par le réseau


5. L'exemple de la prise en charge à l'officine d'une patiente atteinte d'un cancer du sein



Cancer du sein



De son dépistage à sa rémission :

Histoire thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein

Interventions du pharmacien d'officine tout au long de sa maladie



RÔLE DU PHARMACIEN



Prise en charge globale et suivi thérapeutique efficace du patient cancéreux

- Inciter au dépistage
- Accompagner le patient au moment de l'annonce du cancer, l'écouter et le rassurer
- Faciliter l'accès aux réseaux de soin (HAD), aux associations de patients...
- L'aider pour les soins post-chirurgie et post-radiothérapie
- Contrôler la prescription des médicaments
- Délivrer et rappeler les modes d'action et d'administration des molécules
- Surveiller la bonne observance du traitement et rappeler les règles de bon usage des médicaments
- Informer sur les effets indésirables attendus, leur prévention et leur prise en charge avec les soins de support
- Créer un dossier pharmaceutique pour éviter les interactions



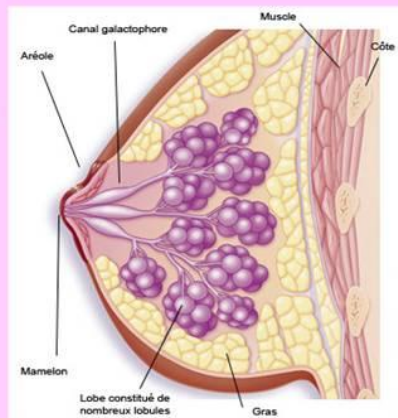
2



CANCER DU SEIN

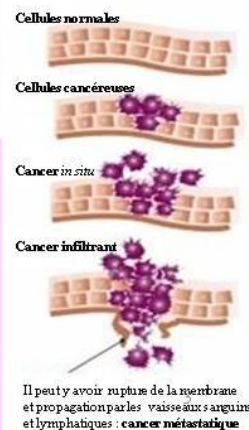
Localisation initiale des cancers du sein (adénocarcinomes)

- **Canalaire** au niveau des canaux galactophores
- **Lobulaire** au niveau des lobules



Stades du cancer

- **In situ** : présence uniquement dans les canaux ou dans les lobules du sein
→ Cancer débutant
- **Invasif ou infiltrant** : franchissement de la membrane basale avec risque de dissémination
→ « Vrai » cancer
- **Métastatique**
→ Envahissement des ganglions axillaires, os, foie, poumons et ganglions lymphatiques éloignés





CANCER DU SEIN

Épidémiologie en France

- 1^{er} cancer féminin
- 1^{ère} cause de décès chez les femmes entre 50 et 69 ans
- Nouveaux cas en 2012 : 54245 femmes
- 1% des cancers du sein affecte les hommes

Différents facteurs impliqués dans la survenue de cancer du sein

Facteurs de risque	Facteurs favorisants	Facteurs protecteurs
Age (> 50ans)	Surpoids et obésité	Activités physiques
Antécédents personnels	Sédentarité	Allaitement
Antécédents familiaux (mutations génétiques BRCA1 et BRCA2)	Alcool	
Règles précoces (< 12 ans)		
Ménopause tardive (> 55 ans)		
Nulliparité		
Pas d'allaitement		
1 ^{ère} grossesse après 30 ans		
THS prolongé		

La patiente a 51 ans et est ménopausée depuis 2 ans

4



DÉPISTAGES

Dépistage organisé : Octobre rose

- Mammographie + examen clinique tous les deux ans
- Concerne les femmes de 50 à 74 ans, sans symptôme apparent ni facteur de risque
- Examen réalisé par un radiologue agréé dans un centre de radiographie agréé
- Double lecture des radiographies normales par deux médecins différents



Dépistage individuel

- Mammographie + examen clinique
- Concerne les femmes de n'importe quel âge présentant des symptômes apparents ou des facteurs de risque
- Examen réalisé par le médecin traitant ou le gynécologue

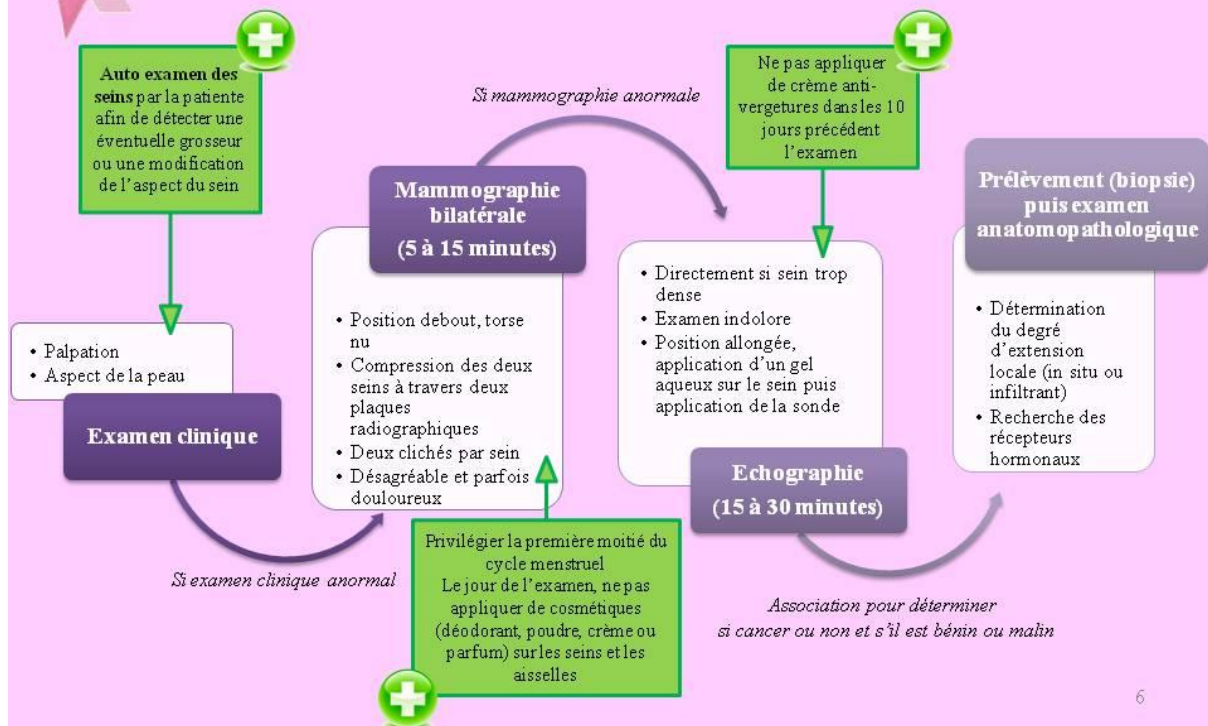
Signes cliniques à signaler d'urgence !

- Grosseur ou induration au niveau du sein ou de l'aisselle
- Déformation, ulcération ou rétractation de la peau ou du mamelon
- Écoulement anormal du mamelon
- Peau d'orange sur le sein, chaleur, érythème, œdème → sein inflammatoire
- Eczéma → maladie de Paget

La patiente a entendu parler de la campagne « Octobre Rose » à l'officine. Ayant reçu son invitation au dépistage l'année de ses 50 ans, elle a suivi les conseils de son pharmacien et a pris rendez-vous pour une mammographie.

5

DIAGNOSTIC

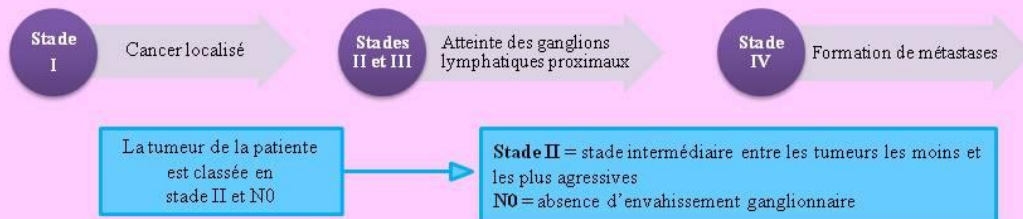


6

CLASSIFICATION

Classification TNM du cancer du sein

- T pour la taille de la tumeur → de Tx (évaluation impossible) à T4
- N pour nodule déterminant le degré d'envahissement ganglionnaire → Nx (évaluation impossible) à N3
- M pour métastase → Mx (impossibilité de classer les métastases à distance), M0 (absence de métastase) et M1 (présence de métastase)



Présence ou absence de récepteurs sur les cellules cancéreuses

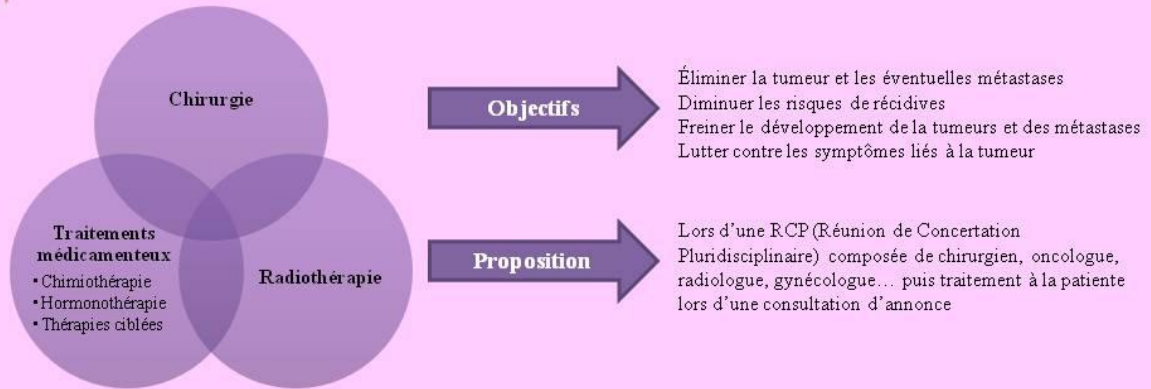
- Récepteurs aux hormones estrogènes (RE+ ou -)
 - Récepteurs aux hormones progestérone (RP+ ou -)
 - Récepteur au facteur de croissance HER2 (HER2+ ou -)
- **Cancer hormono-dépendant** si expression de l'un ou des deux types de récepteurs
- **Cancer non hormono-dépendant** si expression de ce type de récepteur



7



ORIENTATIONS ET MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES



Le choix entre les différentes stratégies thérapeutiques ou leur association se fait en se basant sur les recommandations de bonne pratique et selon de nombreux critères :

Localisation	Uni ou multi focalité	Examen histologique	Degré d'extension (stade)	Degré d'agressivité (grade)
Hormonosensibilité	Dépendance aux facteurs de croissance	Age de la patiente	Patiente ménopausée ou non	Antécédents médicaux et chirurgicaux
Antécédents familiaux	État de santé global	Contre-indications	Choix de la patiente	...



CHIRURGIE

Mastectomie

- **Partielle ou chirurgie conservatrice** (toujours suivie d'une radiothérapie)
 → Suivie de la proposition de prothèses mammaires externes
- **Totale**
 → Suivie de la proposition d'une reconstruction mammaire si absence de radiothérapie ou chimiothérapie postopératoire ou de prothèses mammaires externes



⚠ Effets indésirables les plus fréquents

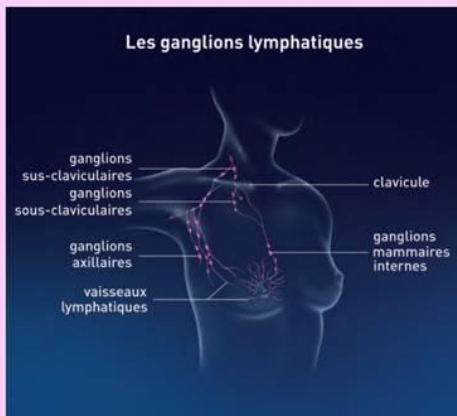
- Fatigue liée à l'anesthésie, la perte de sang et l'anxiété
- Douleurs
- Troubles de la cicatrisation : hématome, rougeur et infections
- Séquelles esthétiques : modification de l'image corporelle et de l'estime de soi, cicatrice disgracieuse
- Sensation de déséquilibre statique
- Sein fantôme : sensation que le sein enlevé est toujours présent



CHIRURGIE

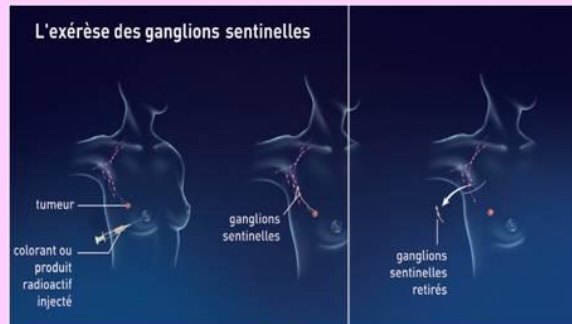
Curage axillaire

- Exérèse de 8 à 10 ganglions lymphatiques qui irriguent le sein
- Localisation axillaire du côté de la tumeur
- Puis examen anatomopathologique



Technique du ganglion sentinelle

- Exérèse du ou des premiers ganglions de la chaîne ganglionnaire les plus proche de la tumeur, à la sortie du sein
- Produit radioactif (technétium) détectable par scintigraphie + colorant bleu patenté
- Puis examen anatomopathologique
 - Si envahissement par les cellules tumorales : curage ganglionnaire complet
 - Si pas d'envahissement : pas de curage ganglionnaire



Pour éviter les phlébites après l'intervention :

- Souvent prescription d'un anticoagulant
- Port de bas de contention
- Pas d'alitement et lever rapide



10



CHIRURGIE

⚠ Effets indésirables les plus fréquents

- Douleurs
- Troubles sensitifs : fourmillements, insensibilité pectorale, sensation de froid
- Raideur de l'aisselle
- **Lymphœdème** du bras ou de la main « gros bras »



Préventif :
Drainage lymphatique manuel par un kinésithérapeute

Curatif :
Drainage lymphatique manuel et port quotidien de bandages compressifs ou d'un manchon de compression, au moins du matin au soir
ENDOTELON® extrait de pépins de raisin



Précautions à prendre du côté du bras opéré :

- Porter des gants en caoutchouc pour jardiner et cuisiner
- Se désinfecter immédiatement en cas de blessure, piqûre, coupure ou brûlure
- Éviter le port de charges lourdes et les mouvements répétitifs sur une longue durée
- Éviter les prises de sang, de tension et les injections
- Éviter certains sports comme l'aviron, le tennis, le golf, le ski de fond...



11



LES PROTHÈSES MAMMAIRES

Reconstruction mammaire (généralement après une chirurgie mammaire non conservatrice)

- Prise en charge à 100% dans le cadre de l'ALD
- Soit en même temps que la chirurgie du cancer (**reconstruction immédiate**) soit après la fin des traitements (**reconstruction différée ou secondaire**)
- Si radiothérapie programmée ou tumeur trop volumineuse → reconstruction toujours différée
- **2 à 3 interventions avec 3 à 6 mois d'intervalle**

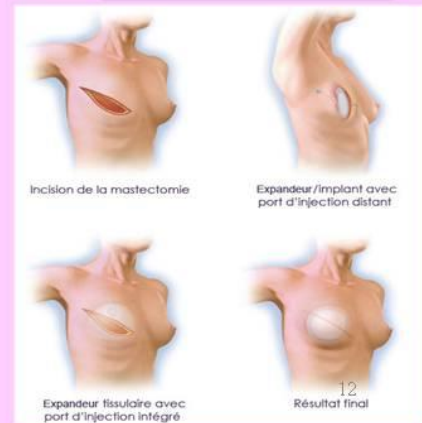


Trois techniques de reconstruction mammaire

1. Prothèse interne ou implant mammaire

→ Enveloppe en silicone souple et contenu en sérum physiologique ou en gel de silicone

⚠ Fibrose autour de la prothèse, suintement ou rupture de la prothèse, déplacement ou plissement de l'implant



LES PROTHÈSES MAMMAIRES

2. Reconstruction par lambeaux ou reconstruction autologue

→ Lambeau du muscle grand dorsal, du muscle grand droit de l'abdomen ou lambeau libre (peau et graisse prélevées au niveau de l'abdomen)

⚠ Infection, hématome, lymphorrhée, nécrose du lambeau, éventration si reconstruction par lambeau de l'abdomen



3. Lipolifting

→ Aspiration et réinjection de la graisse

	Implant	Lambeau
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simple ▪ Hospitalisation courte ▪ Pas de cicatrice supplémentaire car la prothèse est introduite par la même cicatrice de la chirurgie de la tumeur 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspect naturel du sein
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Résultat figé ▪ Altération de la prothèse au bout de quelques années nécessitant son remplacement 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervention complexe et longue ▪ Cicatrice supplémentaire



LES PROTHÈSES MAMMAIRES

Prothèses mammaires externes fabriquées par AMOENA ANITA THUASNE en France

- Application 1 à 2 mois après l'intervention : plaie cicatrisée et œdème résorbé
- Souvent étape de transition avant la reconstruction mammaire
 - **Prothèse adhésive** ou adhérente à accoler directement sur la peau, au moins trois mois après la fin de la dernière séance de radiothérapie ou de la chimiothérapie
 - **Prothèse non adhésive** à glisser dans le soutien-gorge muni d'une poche spécialement conçue à cet effet
 - Prix : 70 à 200 €
- Remboursement forfaitaire de 69,75 €/an par l'Assurance Maladie, renouvellement possible si mention sur une nouvelle prescription médicale d'un changement de morphologie (prise ou perte de poids) ou de l'apparition d'un lymphœdème nécessitant une nouvelle prothèse
- La seule prothèse remboursée à 100% par l'Assurance Maladie (160 €) une fois par an sur prescription médicale : AMOENA Contact® (adhésive)



Taille de soutien gorge - prise de mesures :

- Tour de buste (cm) → taille du soutien-gorge
- Demi-tour de poitrine (cm) x 2 → profondeur du bonnet
- Taille de la prothèse correspondance à l'aide de tableaux
- Choix de la forme et du galbe de la prothèse
- Essayages

Entretien :

- Lavage à la main à l'eau claire ou à l'eau savonneuse
- La moindre piqûre détériore irrémédiablement la prothèse



RADIOTHÉRAPIE

Deux techniques possibles

- Radiothérapie externe (accélérateur de particules)
- Radiothérapie interne (curi thérapie) moins fréquente pour traiter les cancers du sein

Radiothérapie adjuvante post-chirurgie pour détruire les cellules cancéreuses ayant échappé au geste chirurgical ou pour traiter les métastases osseuses ou cérébrales

- Irradiation mammaire et du lit tumoral → après mastectomie partielle
- Irradiation de la paroi thoracique ou ganglionnaire → après mastectomie totale
- Irradiation des ganglions de la chaîne mammaire et des ganglions sus-claviculaires

Si association aux autres thérapeutiques

- Radiothérapie dans les 5 semaines après la chimiothérapie ou dans les 6 mois après la chirurgie

Déroulement de la séance de radiothérapie

- Le plus souvent :
 - Séance quotidienne de 15 à 20 minutes
 - 5 jours par semaine (du lundi au vendredi)
 - Durée de 5 à 7 semaines




15



RADIOTHÉRAPIE

△ Effets indésirables les plus fréquents

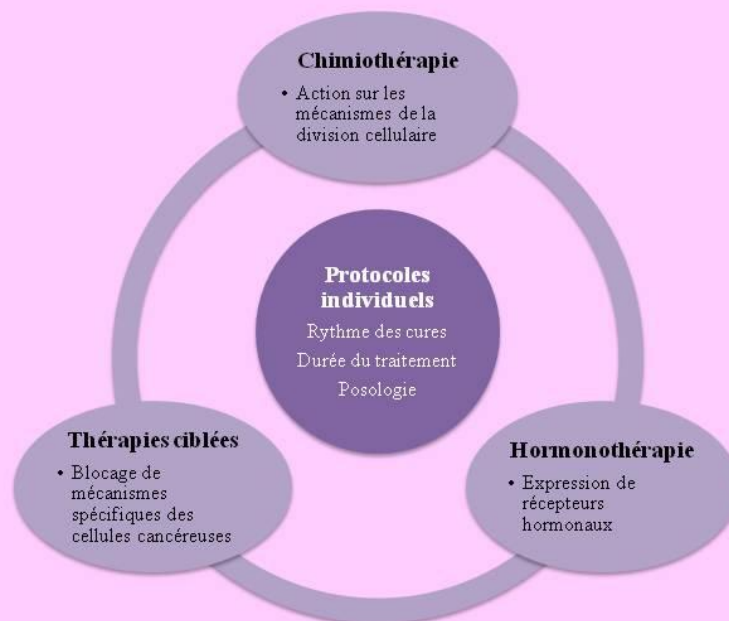
- Érythème cutané puis brunissement de la peau +/- desquamation dans le sillon sous mammaire
- Œdème transitoire du sein voire de l'œsophage (dysphagie)
- Douleur
- Fatigue physique et morale

- 
- Utiliser un savon surgras sans toucher la zone irradiée
 - Éviter les douches ou les bains trop chauds
 - Se sécher la peau par tamponnement, sans frotter
 - Préférer les vêtements en coton plutôt que les matières synthétiques irritantes
 - Appliquer une crème hydratante entre les séances
 - Ne pas appliquer de crème juste avant une séance
 - Ne pas appliquer de parfum, alcool, déodorant, talc ou crème sur la peau irradiée
 - Ne pas s'exposer au soleil au moins jusqu'à un an après la fin de la dernière séance de radiothérapie

16



TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX



17



CHIMIOTHÉRAPIE

Les cytotoxiques utilisés dans le cancer du sein

- **Agents alkylants et apparentés** : Melphalan ALKERAN® Cyclophosphamide ENDOXAN® Mitomycine C AMETYCINE®
- **Inhibiteurs des topoisomérases ou agents intercalants** : Doxorubicine ADRIBLASTINE® Epirubicine FARMORUBICINE® Etoposide CELLTOP®
- **Antimétabolites** : Capécitabine XELODA® Méthotrexate LEDERTREXATE® METHOTREXATE BIODIM®
- **Poisons du fuseau** : Vinblastine VELBE® Vincristine ONCOVIN® VINCRISTINE® Vinorelbine NAVELBINE®
- **Stabilisants du fuseau ou taxanes** : docétaxel TAXOTERE® paclitaxel TAXOL®

Les principaux protocoles utilisés dans le cancer du sein

- **FAC ou FEC** : 5-fluorouracile + doxorubicine ou épirubicine + cyclophosphamide
- **AC** : doxorubicine + cyclophosphamide
- **FEC 100-TAXOTERE** : 5-Fluorouracile + épirubicine + cyclophosphamide + TAXOTERE®
- **TAC** : TAXOTÈRE® + doxorubicine + cyclophosphamide
- **AC-TAXOL** : doxorubicine + cyclophosphamide + TAXOL®
- **CMF** : cyclophosphamide + méthotrexate + 5-fluorouracile



18



CHIMIOTHÉRAPIE

Effets indésirables les plus fréquents et recommandations générales

- **Toxicité hématologique** : neutropénie, thrombopénie, anémie
- **Toxicité digestive** : nausées et vomissements, diarrhée...
- **Perte d'appétit**
- **Atteintes buccales** : stomatite, aphte...
- **Alopécie**

En cas de nausées :

- Boire lentement et par petites gorgées entre les repas
- Boissons légèrement fraîches ou à température ambiante (par exemple : gazeuses à base de Cola)
- Manger lentement et faire plusieurs petits repas légers
- Aliments froids ou tièdes
- Eviter de fumer

En cas de vomissements :

- Se rincer la bouche à l'eau froide et attendre une à deux heures avant de manger

En cas de diarrhée :

- Boire au minimum 2 litres par jour
- Privilégier les aliments pauvres en fibres (féculents, carottes, gelée de coings, banane mûre, biscotte...)
- Privilégier les modes de cuisson sans matières grasses à la vapeur ou en papillote
- Eviter le café et les boissons glacées, le lait ou autres produits laitiers et l'alcool

Prévention :

- Ne pas se brosser les cheveux le jour de la cure
- Traiter délicatement les cheveux (shampoings doux, en rinçant à l'eau tiède, en séchant à l'air ou à basse température et se brosser les cheveux à l'aide d'une brosse à poils souples ou avec un peigne à larges dents)
- Eviter les teintures, les mises en plis, les brushings et les permanentes
- Casque réfrigérant
- **Chute de cheveux :**
- Port d'une prothèse capillaire (forfait de 125€) ou le dessin des sourcils par une esthéticienne
- Port de foulards, bandeaux, chapeaux ou casquettes

- Boire au moins 2 litres d'eau par jour
- Préférer la nourriture et les boissons froides
- Après les repas, faire le bain de bouche prescrit (sans alcool)
- Hygiène buccodentaire rigoureuse
- Brosse à dents souple
- Maintenir la bouche humide : sucer des glaçons, des glaces ou des sorbets, des bonbons à la menthe et s'humidifier régulièrement les lèvres et la bouche
- Eviter de consommer des aliments susceptibles de provoquer des aphtes (le gruyère, l'ananas, les noix, la peau des fruits, ...) et des aliments acides, épicés ou trop agressifs (le jus de citron, la vinaigrette, la moutarde), croquants et secs
- Supprimer l'alcool et le tabac

19



CHIMIOTHÉRAPIE

- Perturbations du cycle menstruel
- Troubles de la fertilité
- Neuropathies périphériques
- Toxicité cutanée : rash, syndrome main-pied
- Toxicité unguéale : modification de la couleur, fragilisation de la structure
- Douleurs musculaires et articulaires
- Réactions d'hypersensibilité

- Eviter toute exposition au soleil et à la chaleur
- Prendre des douches ou des bains frais ou tièdes
- Trempez les mains et les pieds dans une eau froide ou au contact d'une poche de glace
- Sécher les mains et les pieds sans friction
- Hydrater les mains et les pieds à l'aide d'une crème émolliente
- Utiliser un savon doux sans parfum pour se laver
- Porter des vêtements et chaussures amples pour limiter les frottements contre la peau notamment des mains et des pieds
- Eviter d'effectuer les tâches ménagères et les travaux irritants pour la main
- Eviter les pansements adhésifs et les bandages serrés

- Appliquer la veille ou le jour de la chimiothérapie deux couches de vernis au silicium et 2 couches de vernis foncé non nacré en prévention ou pour renforcer les ongles et favoriser leur régénération

20

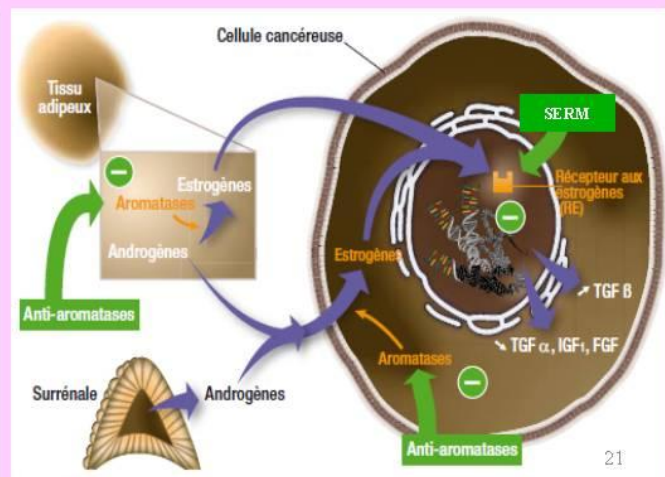
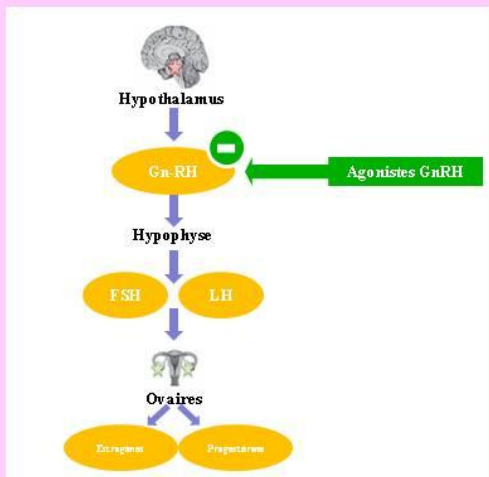


HORMONOTHÉRAPIE

Seulement en cas de cancer hormonosensible

- Expression de protéines particulières présentes à la surface des cellules tumorales : récepteurs aux œstrogènes RE+ et/ou à la progestérone RP+

Mécanisme d'action des médicaments d'hormonothérapie



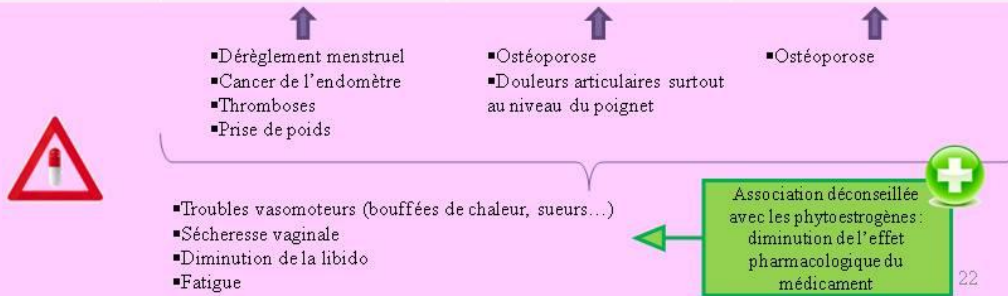
21



HORMONOTHÉRAPIE

Les médicaments d'hormonothérapie utilisés dans le cancer du sein

	SERM	Anti-aromatases	Agonistes Gn-RH
	Tamoxifène NOLVADEX® Torémifène FARESTON® Fulvestrant FASLODEX®	Anastrozole ARIMIDEX® Exemestane AROMASINE® Létrozole FEMARA®	Goseréline ZOLADEX® Leuproréline ENANTONE®
Femme non ménopausée	5 ans de traitement	Contre-indication	Au cas par cas 3 à 5 ans de traitement
Femme ménopausée	2 à 3 ans de traitement puis relais par un inhibiteur de l'aromatase (5 ans de traitement au total)	5 ans de traitement Ou 2 ans de traitement puis relais par le tamoxifène (5 ans de traitement au total)	Aucune indication



HORMONOTHÉRAPIE

Grossesse et cancer

- La majorité des médicaments anticancéreux sont contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement de par leur caractère tératogène et mutagène



Contraception et hormonothérapie



- Contre-indication
- Autorisation



THÉRAPIES CIBLÉES

• Action sur des cibles particulières affectant le développement de la cellule cancéreuse

- **Agents angiogènes** → blocage de la synthèse de vaisseaux sanguins nourrissant les cellules
- **Facteurs de croissance** → blocage de la division cellulaire

	Anticorps monoclonal	Inhibiteurs des tyrosine-kinases
	Trastuzumab HERCEPTIN® Bévacizumab AVASTIN®	Lapatinib TYVERB® Evérolimus AFINITOR®
Voie d'administration	Injectable	Orale
Disponibilité	Hôpital	Officine

△ Effets indésirables les plus fréquents

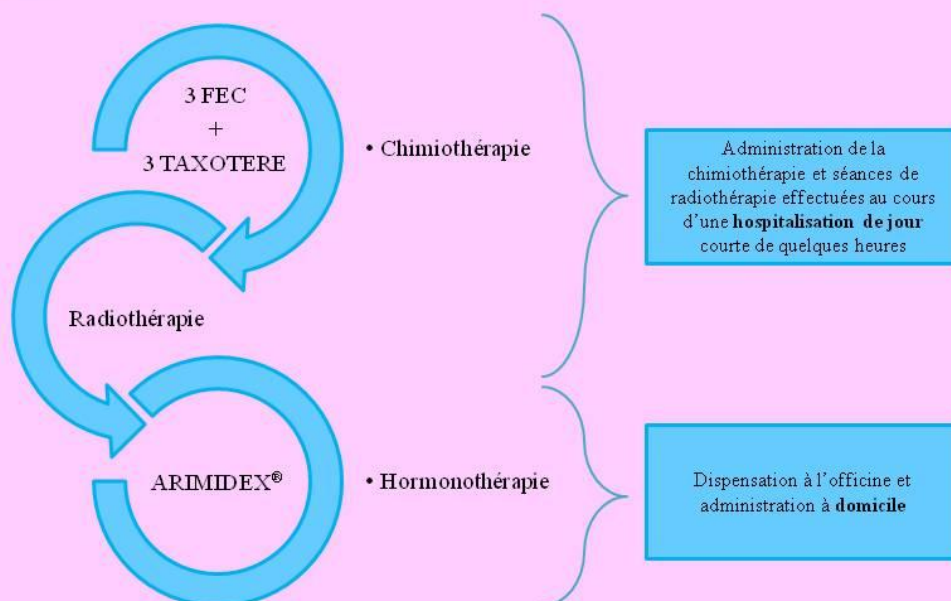
- Fatigue
- Fièvre
- Céphalées
- Douleurs abdominales
- Troubles cardiaques
- Hépatites
- ...



24



TRAITEMENT DE LA PATIENTE

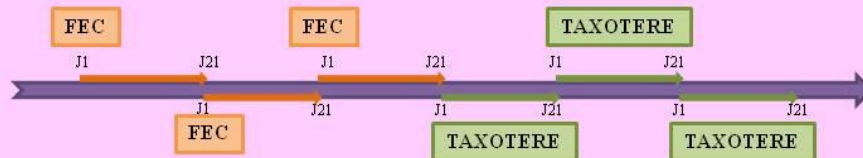


25



TRAITEMENT DE LA PATIENTE

✦ **Chimiothérapie** : 3 cycles de 21 jours de FEC 100 suivis de 3 cycles de 21 jours de TAXOTERE®



Molécules	Fluorouracile	Epirubicine	Cyclophosphamide	TAXOTERE
Mode d'administration	Perfusion IV courte	Injection tubulaire	Perfusion IV courte	Perfusion IV
Durée d'administration	30 minutes	15 minutes	30 minutes	60 minutes
Posologie	500 mg/m ²	100 mg/m ² (dose cumulative maxi 900 mg/m ²)	500 mg/m ²	100 mg/m ² (dose cumulative maxi 800 mg/m ²)
Traitement associé systématique recommandé	Antiémétique ■J1 → sétron + aprépitant + corticoïde ■J2-J3 → aprépitant			Antiémétique ■J1 → corticoïde

26



TRAITEMENT DE LA PATIENTE

⚠ **Effets indésirables les plus fréquents du protocole FEC**

- Leuco-neutropénie
- Nausées et vomissements
- Alopécie
- Toxicité cutanée et unguéale
- Aménorrhée et ménopause chimio-induite
- Asthénie
- Ulcérations buccales : mucites
- Toxicité cardiaque : troubles du rythme, cardiomyopathie

- Une NFS est effectuée avant chaque cure
- En cas de fièvre, des antibiotiques pourront être prescrits par le médecin

- Des antiémétiques sont généralement co-prescrits avec les anticancéreux en prévention
- Recommandations générales

- Des esthéticiennes spécialement formées peuvent améliorer l'aspect physique modifié
- Recommandations générales

- Application d'un vernis afin de consolider l'ongle (par exemple EVONAIL®)
- Recommandations générales pour prévenir et traiter les réactions cutanées

- Bains de bouche prescrits par le médecin pouvant contenir du bicarbonate de soude, un antifongique (fluconazole TRIFLUCAN®), un antiviral
- Prise d'antalgiques
- Recommandations générales

- Un ECG est effectué régulièrement afin de surveiller l'état cardiaque

27



TRAITEMENT DE LA PATIENTE

△ Effets indésirables les plus fréquents du protocole TAXOTERE

- Leuco-neutropénie
- Alopécie
- Aménorrhée
- Asthénie
- Arthralgies et myalgies
- Toxicité cutanée et unguéale
- Œdèmes

▪ Choisir et continuer des activités, même celles pratiquées avant la maladie
 ▪ Prévoir des moments de repos
 ▪ Ne pas faire d'activités trop intenses
 ▪ Déléguer certaines tâches
 ▪ Supplémentation en vitamine D3 et aliments riches en vitamine D (huile de foie de morue, hareng cru, saumon, sardines...)

▪ Les antalgiques et les antipyrétiques doivent être pris uniquement après avis médical
 ▪ Ne pas abuser du paracétamol car il peut masquer une fièvre qui peut être le signe d'une infection
 ▪ Si les douleurs persistent ou s'aggravent ou si le patient veut prendre un autre antalgique, il faut en parler au médecin

▪ Une prise de poids quotidienne doit être faite pour surveiller l'évolution des œdèmes
 ▪ Des bas de contention peuvent être prescrits afin de prévenir et de diminuer les œdèmes
 ▪ Un ECG est régulièrement effectué afin de surveiller la fonction cardiaque



TRAITEMENT DE LA PATIENTE

👤 Hormonothérapie : Anastrozole ARIMDEX®

- Mode d'action des anti-aromatases ou inhibiteurs de l'aromatase





TRAITEMENT DE LA PATIENTE

- **Forme et dosage de l'ARIMDEX®**
 - Comprimé
 - 1 mg
- **Indications**
 - Traitement adjuvant ou à un stade avancé du cancer du sein chez la femme ménopausée
- **Contre-indications**
 - Femme enceinte ou allaitante
 - Hypersensibilité à l'un des constituants
- **Conditions de délivrance**
 - Liste I des substances vénéneuses
 - Prescription possible par un médecin de ville ou un médecin hospitalier sans contraintes particulières de prescription ni de dispensation
- **Posologie et modalité de prise**
 - Prise quotidienne d'un seul comprimé, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas, avec un grand verre d'eau
 - Broyage du comprimé possible en cas de difficulté à avaler
 - Durée du traitement : 5 ans
 - En cas d'oubli, ne pas prendre le comprimé et attendre la prise suivante (le lendemain) sans doubler la dose
- **Suivi gynécologique annuel**



30



TRAITEMENT DE LA PATIENTE

- **Effets indésirables les plus fréquents de l'ARIMDEX®**

→ Nausées et vomissements

→ Bouffées de chaleur et hypersudation

→ Myalgies, arthralgies et douleurs osseuses

→ Ostéoporose et risque de fractures osseuses

→ Asthénie

→ Céphalées

→ Hypercholestérolémie

→ Alopécie

▪ La prise le soir minimise les risques

Préventif

▪ Éviter l'alcool, la caféine, le chocolat, les aliments chauds et épicés, le stress et la chaleur

Curatif

▪ Pratiquer une activité physique régulière
▪ S'hydrater suffisamment
▪ Rester au frais
▪ Porter des vêtements légers

▪ Pratique d'une activité physique régulière
▪ Prise d'antalgiques ou d'AINS

Ostéodensitométrie effectuée régulièrement pour évaluer la densité minérale osseuse

▪ Vigilance particulière en cas de conduite de véhicules ou de machines
▪ Recommandations générales

Contrôle régulier de la concentration sanguine de cholestérol

31

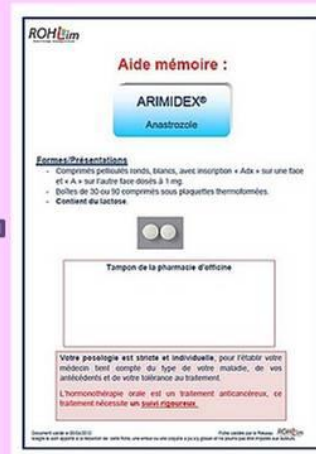


TRAITEMENT DE LA PATIENTE

- Le réseau ROHLim met à la disposition des patients et des pharmaciens ou autres professionnels de santé des fiches respectives d'aide mémoire et d'aide à la dispensation pour un grand nombre de médicaments anticancéreux oraux

Points essentiels du traitement

- Améliorer la compliance au traitement
- Rappeler les effets indésirables les plus fréquents



Synthèse du traitement

- Parfaire l'accompagnement du patient
- Rappeler les effets indésirables les plus fréquents et leur gestion

32



SOINS COMPLÉMENTAIRES HOMÉOPATHIQUES POUVANT ÊTRE PROPOSÉS PAR LE PHARMACIEN

Anxiété

- Avec inhibition → GELSEMIUM SEMPERVIRENS 15CH 5 granules matin et soir, à renouveler si besoin
- Avec agitation → ARGENTUM NITRICUM 15CH 5 granules matin et soir, à renouveler si besoin
- Sentiment d'injustice → STAPHYSAGRIA 15CH 1 dose
- Hypersensibilité → IGNATIA AMARA 15CH 5 granules matin et soir, à renouveler si besoin
- Crise de panique → ACONITUM NAPELLUS 30CH 1 dose, à renouveler 2 heures après si besoin

Biopsie diagnostic

- Avant → ARNICA MONTANA 15CH 1 dose 1 heure avant
- Après → LEDUM PALUSTRE 9CH 5 granules matin et soir
 - ⊕ Sibiopsie du sein → BELLIS PERENNIS 5CH 5 granules 3 fois par jour pendant 1 semaine
 - ⊕ Dans les autres cas → ARNICA MONTANA 9CH 5 granules 3 fois par jour pendant 1 semaine



Radiothérapie

- Radio dermite → le 1^{er} jour des rayons APIS MELIFICA 15CH + BELLADONNA 9CH 5 granules de chaque avant et après chaque séance de radiothérapie, à répéter jusqu'à 6 fois par jour dès la douleur rougeur
 - ⊕ À poursuivre 1 mois après la fin de la radiothérapie RADIUM BROMATUM 15CH 5 granules par jour
- Localement → CICADERMA pom m a de après chaque séance de radiothérapie et 1 à 2 fois par jour les jours sans radiothérapie

Douleurs musculo-squelettiques

- Dans tous les cas → RHUS TOXICODENDRON 9CH + RUTA GRAVEOLENS 9CH 5 granules de chaque par jour
 - ⊕ Si aggravation la nuit → RADIUM BROMATUM 15CH 5 granules par jour

Mucites

- KALIUM BICHROMICUM 9CH + MERCURIUS CORROSIVUS 9CH 5 granules de chaque 3 à 5 fois par jour

Nausées et vomissements

- Pendant 3 jours et renouveler à chaque chimiothérapie → NUX VOMICA 9CH 5 granules à la demande + COCCULINE 1 dose matin et soir ou 2 comprimés 3 fois par jour

33



BIBLIOGRAPHIE

- « Le bon usage des chimiothérapies orales : fiches patients - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes ». In : www.sante.gouv.fr [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sante.gouv.fr/le-bon-usage-des-chimiotherapies-orales.html> >
- « Les données - Institut National Du cancer ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles.html> >
- CAULIN C., VIDAL SA. *Vidal Recos recommandations en pratique, 2014 : 175 stratégies thérapeutiques*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. ISBN : 9782850912047 2850912042.
- FAURE S. « L'hormonothérapie anticancéreuse ». *Actual. Pharm.* 2010. Vol. 49, n°496, p. 49–52.
- FONDATION ARC. *Le cancer*. 2013.
- FONDATION ARC. *Les traitements*. 2009.
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de l'ovaire Guide Affection Longue Durée* [En ligne]. janvier 2010. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portal/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald30_gm_k_ovaire_vd_2010-02-11_15-00-56_15.pdf >
- INSTITUT NATIONAL DU CANCER, LA LIGUE CONTRE LE CANCER. *Les traitements des cancers du sein*. 2013.
- INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Bilan de la campagne d'information Octobre rose 2012 pour le dépistage organisé du cancer du sein* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. (Bilans d'activité et évaluations / Information). Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/publications/58-information/691-bilan-de-la-campagne-d-information-octobre-rose-2012-pour-le-depistage-organise-du-cancer-du-sein> >
- LETARTE N. « L'éducation thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein ». *Actual. Pharm.* 2012. Vol. 25, p. 2-
- LIGUE CONTRE LE CANCER, INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Comprendre la radiothérapie* [En ligne]. Cancer info [s.l.] : [s.n.], 2009. 106 p. (Guides patients). Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/publications/81-les-traitements/479-comprendre-la-radiotherapie> >
- LIGUE CONTRE LE CANCER, INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Comprendre la chimiothérapie* [En ligne]. Cancer info [s.l.] : [s.n.], 2008. 126 p. (Guides patients). Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chimiotherapie> >
- RABIER N. *ARIMDEX : aide à la dispensation* [En ligne]. 2012. Disponible sur : < <http://www.sante-limousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/rohlim/fiches-conseils-medicaments/80a4840c9e4151c8094ee19bacdcbd66> >
- RABIER N. *ARIMDEX : aide mémoire* [En ligne]. 2012. Disponible sur : < <http://www.sante-limousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/rohlim/fiches-conseils-medicaments/7c62f251914726b32ecc64510095ba50> >
- SICARD J., MINIGHETTI P., BUXERAUD J. « Cancer Officine 2012 : que retenir pour la pratique officinale ? ». *Actual. Pharm.* 2012. n°519, p. 24-30.
- TALBERT M., WILLOQUET G., GERVAIS R., CALOP J. *Le guide pharmaco-clinique*. Nouvelle édition. Rueil-Malmaison (Hauts-de-Seine) : Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2013. ISBN : 9791090018426.
- BOIRON M., ROUX F. *Homéopathie et prescription officinale 43 situations cliniques*. [Toulouse] : Similia, 2008. ISBN : 9782842510411 2842510410.

[1,5–7,13,17,25,33,46,47,60,61,92–96]

Conclusion

Le cancer est actuellement une pathologie devenue chronique, qui touche encore beaucoup trop de personnes à travers le monde, mais dont les perspectives de traitement et de guérison suscitent toutefois de vifs espoirs. En effet, l'espérance de vie se voit prolongée et la qualité de vie des patients cancéreux améliorée grâce, entre autres, à la précocité des diagnostics, aux progrès des techniques médicales, aux prises en charge plus complètes et à l'association systématique à des soins de support. Par ailleurs, de nombreuses innovations permettent de mettre sur le marché chaque année de nouvelles molécules comme les thérapies ciblées sur lesquelles de grands espoirs sont fondés et de nouvelles formes pharmaceutiques orales.

La loi HPST ainsi que les plans cancers successifs ont fait de la prise en charge des cancers une priorité nationale. Cela a permis de faire naître de nouvelles formes de coordination thérapeutique, de coopération interprofessionnelle et de participation des patients, avec le développement de programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP). Désormais, ces démarches permettent au patient d'être, non plus simple spectateur, mais acteur de sa maladie en s'intégrant dans une démarche dynamique et active, lui permettant d'acquérir une autonomie et d'améliorer sa qualité de vie et celle de ses proches.

Pour que sa relation avec le patient s'inscrive dans une véritable démarche d'aide, le pharmacien d'officine doit perpétuellement consolider et actualiser ses connaissances afin de pouvoir répondre aux interrogations du patient cancéreux en ce qui concerne le dépistage, le diagnostic et la thérapeutique. Tels étaient les objectifs de cette thèse : récapituler les connaissances actuelles concernant les cancers et leurs traitements, et adapter leur application au domaine officinal.

Le pharmacien peut également intervenir lors de nombreuses étapes de la maladie cancéreuse, depuis le diagnostic, lors de chaque dispensation médicamenteuse, et jusqu'à la rémission ou la guérison. Cela pourrait se formaliser à l'avenir sous forme d'entretiens pharmaceutiques, comme avec les patients sous AVK ou les patients asthmatiques, où la plus-value du pharmacien est indéniable.

Références bibliographiques

- [1] « Les données - Institut National Du cancer ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles.html> > (consulté le 3 septembre 2013)
- [2] *Code de la santé publique - Article L5125-1-1* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690016&dateTexte=&categorieLien=cid> > (consulté le 31 août 2013)
- [3] SCOTTÉ F., COLONNA P., ANDRIEU J.-M. *Cancérologie*. Nouvelle édition. Paris : Ellipses, 2008. (Réussir l'ECN). ISBN : 978-2-7298-3663-4.
- [4] CABARROT É., LAGRANGE J.-L., ZUCKER J.-M. *Cancérologie générale*. 2e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2007. (Abrégés, 10) ISBN : 978-2-294-01953-1.
- [5] FONDATION ARC. *Le cancer*. 2013.
- [6] LIGUE CONTRE LE CANCER, INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Comprendre la chimiothérapie* [En ligne]. Cancer info.[s.l.] : [s.n.], 2008. 126 p.(Guides patients). Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chimiotherapie> >
- [7] FONDATION ARC. *Les traitements*. 2009.
- [8] LIGUE CONTRE LE CANCER. *Cancers d'origine professionnelle Comment les repérer, les déclarer, les faire reconnaître, les faire indemniser...* [En ligne]. 2008. Disponible sur : < <http://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/cancers-professionnels.pdf> > (consulté le 3 septembre 2013)
- [9] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Téléphone mobile et risques de cancer*. 2011.
- [10] *Diéthylstilbestrol (D.E.S.) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®) et risque de complications génitales et obstétricales*.
- [11] « Effets du diéthylstilbestrol ou DES (Distilbène, Stilboestrol Borne) sur trois générations : lancement de l'étude du Réseau DES France soutenue par l'ANSM - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Effets-du-diethylstilbestrol-ou-DES-Distilbene-Stilboestrol-Borne-sur-trois-generations-lancement-de-l-etude-du-Reseau-DES-France-soutenue-par-l-ANSM-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Effets-du-diethylstilbestrol-ou-DES-Distilbene-Stilboestrol-Borne-sur-trois-generations-lancement-de-l-etude-du-Reseau-DES-France-soutenue-par-l-ANSM-Point-d-information/(language)/fre-FR) > (consulté le 4 septembre 2013)
- [12] CLINICAL CANCER RESEARCH IN EUROPE. *Cancer Code* [En ligne]. Disponible sur : < http://ec.europa.eu/health/archive/ph_information/dissemination/diseases/docs/cancerco_de_fr.pdf > (consulté le 31 août 2013)

- [13] TALBERT M., WILLOQUET G., GERVAIS R., CALOP J. *Le guide pharmacoclinique*. Nouvelle édition. Rueil-Malmaison (Hauts-de-Seine) : Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2013. ISBN : 9791090018426.
- [14] SCOAZEC J.-Y., SABOURIN J.-C. « 2010 : septième édition de la classification TNM ». *Ann. Pathol.* [En ligne]. février 2010. Vol. 30, n°1, p. 2-6. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.annpat.2009.12.001> > (consulté le 8 septembre 2013)
- [15] BIOPSIQUES P. « 3.6. Biopsie chirurgicale ». *Cancer Sein Situ*. 2009. p. 18.
- [16] BODIC M.-F. L., CASSAGNAU E. « Facteurs histopronostiques du carcinome colorectal ». *Hépto-Gastro*. 8 janvier 1998. Vol. 5, n°1, p. 15-19.
- [17] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de l'ovaire Guide Affection Longue Durée* [En ligne]. janvier 2010. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald30_gm_k_ovaire_vd_2010-02-11_15-00-56_15.pdf > (consulté le 31 août 2013)
- [18] BINDER-FOUCARD F, BELOT A, DELAFOSSE P, REMONTET L, WORONOFF AS, BOSSARD N. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012*. [s.l.] : [s.n.], 2013.
- [19] FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J, ROSSO S, COEBERGH JWW, COMBER H, FORMAN D, BRAY F. « Fiches EUCAN Hommes | France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=250#block-table-m> > (consulté le 31 août 2013)
- [20] FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J, ROSSO S, COEBERGH JWW, COMBER H, FORMAN D, BRAY F. « Fiches EUCAN Femmes | France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=250#block-table-m> > (consulté le 31 août 2013)
- [21] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus* [En ligne]. 2013. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-luterus?xtmc=&xtcr=12 >
- [22] « eVIDAL ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/home.html> > (consulté le 7 septembre 2013)
- [23] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Le proctologue-gastroentérologue, acteur de la prévention du cancer de l'anus auprès des patients atteints par le VIH*. 2012.
- [24] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Médecins traitants : acteurs prévention cancer estomac* [En ligne]. 2013. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/publications/53-guides-ald-patients/333-la-prise-en-charge-du-cancer-de-lestomac> >

- [25] CAULIN C., VIDAL SA. *Vidal Recos recommandations en pratique, 2014 : 175 stratégies thérapeutiques*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. ISBN : 9782850912047 2850912042.
- [26] *Détection précoce des cancers de la peau - Publications - Institut National Du Cancer* [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.e-cancer.fr/publications/76-depistage/423-detection-precoce-des-cancers-de-la-peau> > (consulté le 3 septembre 2013)
- [27] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. « Sevrage tabagique et prévention des cancers ». *Etat Connaiss. En Date 24 Mai 2011* [En ligne]. 2011. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/publications/75-prevention/433-sevrage-tabagique-et-prevention-des-cancers> >
- [28] ADDICTLIM. *Test de Fagerström complet* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.sante-limousin.fr/travail/reseaux-de-sante/addictlim/fichiers/Fagertsroem.pdf> > (consulté le 13 septembre 2013)
- [29] AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, WORLD CANCER RESEARCH FUND. *Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective: a project of World Cancer Research Fund International*. Washington, D.C : American Institute for Cancer Research, 2007. 517 p. ISBN : 9780972252225.
- [30] ANCELLIN R., BARRANDON É., DRUESNE-PECOLLO N., LATINO-MARTEL P. *Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations*. [s.l.] : [s.n.], 2009.
- [31] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Nutrition et Prévention des cancers*. 2009.
- [32] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Calendrier du dépistage des cancers* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/publications/84-outils-medecins-traitants/675-calendrier-du-depistage-des-cancers> > (consulté le 31 août 2013)
- [33] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Bilan de la campagne d'information Octobre rose 2012 pour le dépistage organisé du cancer du sein* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].(Bilans d'activité et évaluations / Information). Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/publications/58-information/691-bilan-de-la-campagne-dinformation-octobre-rose-2012-pour-le-depistage-organise-du-cancer-du-sein> >
- [34] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Dépistage et prévention du cancer colorectal* [En ligne]. 2013. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623732/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-colorectal?xtmc=&xtcr=13 >
- [35] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Bilan de la campagne d'information Mars bleu 2011 pour le dépistage organisé du cancer colorectal* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].(Bilans d'activité et évaluations / Information). Disponible sur : < <https://www.e-cancer.fr/publications/58-information/362-bilan-de-la-campagne-dinformation-mars-bleu-2011-pour-le-depistage-organise-du-cancer-colorectal> > (consulté le 3 septembre 2013)

- [36] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Programme national de dépistage organisé du cancer colorectal : Synthèse relative aux modalités de migration vers l'utilisation des tests immunologiques de dépistage* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2011. (Rapports et synthèse). Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-colorectal/espace-professionnels-de-sante/du-test-au-gaiac-au-test-immunologique> >
- [37] *Dépliant d'information sur le dépistage du cancer du col de l'utérus - Publications - Institut National Du Cancer* [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.e-cancer.fr/publications/51-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus/687-depliant-dinformation-sur-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus> > (consulté le 3 septembre 2013)
- [38] « LE CANCER DE LA PROSTATE ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.wk-pharma.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2997/le-cancer-de-la-prostate.html> > (consulté le 9 décembre 2013)
- [39] « Jeudi 30 mai : Journée nationale de prévention et de dépistage des cancers de la peau - Un cancer de la peau doit être détecté rapidement, et particulièrement le mélanome - Presse - Institut National Du Cancer ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/presse/7549-jeudi-30-mai-journee-nationale-de-prevention-et-de-depistage-des-cancers-de-la-peau-un-cancer-de-la-peau-doit-etre-detecte-rapidement-et-particulierement-le-melanome> > (consulté le 3 septembre 2013)
- [40] « Journée de Prévention et Dépistage des Cancers de la Peau ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.syndicatdermatos.org/journee-de-prevention-et-depistage-des-cancers-de-la-peau-69.html> > (consulté le 3 septembre 2013)
- [41] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Depliant pour le dépistage des cancers de la bouche* [En ligne]. Disponible sur : < https://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9868-depliant-pour-le-depistage-des-cancers-de-la-bouche > (consulté le 6 septembre 2013)
- [42] MINISTÈRE EN CHARGE DE LA SANTÉ. *Plan cancer 2009-2013* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.plan-cancer.gouv.fr/> > (consulté le 31 août 2013)
- [43] CHAUVET C., MÉNARD C., PARIS C., TORDJMAN I., VERGER P., FONTAINE M., MALADRY P., RUETSCH M. *Plan Cancer 2009-2013 - Rapport final au Président de la République juin 2013* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177587851200954X> > (consulté le 9 septembre 2013)
- [44] VERNANT J.-P. *Recommandations pour le troisième plan cancer* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/10686-recommandations-pour-le-troisieme-plan-cancer-rapport-vernand > (consulté le 4 septembre 2013)
- [45] MINISTÈRE EN CHARGE DE LA SANTÉ. *Plan cancer 2014-2019*. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].
- [46] « Le bon usage des chimiothérapies orales : fiches patients - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes ». In : www.sante.gouv.fr [En ligne].

- [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sante.gouv.fr/le-bon-usage-des-chimiotherapies-orales.html> > (consulté le 15 septembre 2014)
- [47] LIGUE CONTRE LE CANCER, INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Comprendre la radiothérapie* [En ligne]. Cancer info.[s.l.] : [s.n.], 2009. 106 p.(Guides patients). Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/publications/81-les-traitements/479-comprendre-la-radiotherapie> >
- [48] GIULIETTI L. *Accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux: quel (s) outil (s) pour les professionnels de santé en ville?* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2010. Disponible sur : < <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593121/> > (consulté le 8 septembre 2013)
- [49] MEDQUAL. *Guide de bon usage des médicaments anticancéreux à l'intention des pharmaciens d'officine de la région des pays de loire - Recherche Google* [En ligne]. avril 2007. Disponible sur : < <https://www.google.fr/search?q=guide+de+bon+usage+des+m%C3%A9dicaments+anticanc%C3%A9reux+%C3%A0+l'intention+des+pharmaciens+d'officine+de+la+r%C3%A9gion+des+pays+de+loire&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:fr:official&client=firefox-a&channel=fflb> > (consulté le 3 juillet 2013)
- [50] LABORATOIRE PAUL HARTMANN. « La perfusion à domicile ». *Rev. Prof. Soins À Domic.* [En ligne]. octobre 2009. Disponible sur : < www.perfusion.fr/soins-service-oct2009.pdf >
- [51] CHIRAC P. *Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider – Le guide 2014.* [s.l.] : [s.n.], 2013. (La Revue Prescrire, 362 (supplément))
- [52] ANSM : AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. « Interactions médicamenteuses et cytochromes ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1) > (consulté le 21 septembre 2014)
- [53] « InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Chimiothérapie conventionnelle ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie.html> > (consulté le 14 septembre 2013)
- [54] CHAUVERGNE J., HOERNI B. *Chimiothérapie anticancéreuse.* Paris etc., France : Masson, 1992. 97 p.(ABC ... (Collection), ISSN 0399-5488). ISBN : 2-225-82781-8.
- [55] TEKNETZIAN. « Chimiothérapie orale en ville ». *Le moniteur des pharmacies* [En ligne]. 2010. Vol. 2835, n°2,. Disponible sur : < <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2835/chimiotherapie-orale-en-ville.html> >
- [56] VIDAL. « eVIDAL ». [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/home.html> > (consulté le 17 mars 2014)

- [57] BERTHOZAT C., BOULIEU R., CHARBONNEL J.-F., DUMONT J., VALLET E. *Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en l'officine*. Le moniteur des pharmacies.[s.l.] : [s.n.], 2014. 377 p.(Pro-Officina). ISBN : 979-10-9001871-6.
- [58] THÉRAPEUTIQUE DERMATOLOGIQUE. « Chimiothérapies locales ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1350&var_recherche=chimioth%C3%A9rapie > (consulté le 20 août 2014)
- [59] FONDATION ARC. *Soigner un cancer par hormonothérapie* [En ligne]. 2013. Disponible sur : < <http://www.fondation-arc.org/Telecharger-document/335-fiche-hormonotherapie> >
- [60] FAURE S. « L'hormonothérapie anticancéreuse ». *Actual. Pharm.* 2010. Vol. 49, n°496, p. 49–52.
- [61] INSTITUT NATIONAL DU CANCER, LA LIGUE CONTRE LE CANCER. *Les traitements des cancers du sein*. 2013.
- [62] GALLARD F., COMBY F., DESMOULIÈRE A. « Quelle prise en charge pour l'endométriome ? ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. septembre 2014. Vol. 53, n°538, p. 20-26. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2014.06.005> > (consulté le 21 septembre 2014)
- [63] MERLIN J.-L. « Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie ». *Lett. Pharmacol.* 2008. Vol. 22, n°2, p. 51–62.
- [64] U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4*. 2009.
- [65] BERTHÉLÉMY S. « L'hémogramme ou numération-formule sanguine ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. septembre 2014. Vol. 53, n°538, p. 53-55. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2014.06.011> > (consulté le 17 septembre 2014)
- [66] FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER. *Hémogramme : indication et interprétation* [En ligne]. 2013. Disponible sur : < http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Referentiel_national_Hemato/316.pdf > (consulté le 14 septembre 2013)
- [67] FAURE S. « Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse ». *Actual. Pharm.* 2008. Vol. 47, n°470, p. 10–20.
- [68] BOHEC C., MOUAZÉ A., GRUDÉ F. *Guide de bonnes pratiques Voies orales anticancéreuses* [En ligne]. octobre 2011. Disponible sur : < http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Guide_Anticancereux-oraux_Janvier-2013.pdf > (consulté le 7 septembre 2013)
- [69] ONCORA. *Fiche pratique sur la mucite* [En ligne]. 2006. Disponible sur : < <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/Forms/AllItems.aspx?RootFolder=http%3a%2f%2fespacecancer.sante-ra.fr%2fRessources%2ferentiels&FolderCTID=0x0120002F6E1AA5B1D2E74AB0039BDC5C3E3FE5> >

- [70] *Mucites et candidoses* [En ligne]. 2010. Disponible sur : < <http://www.santelimousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/rohlim/referentiels-et-recommandations/323e76c04b345135186652b4a84df6e2> >
- [71] OMEDIT HAUTE NORMANDIE. *Quelques conseils pour manipuler les comprimés ou gélules et pour bien gérer les effets indésirables* [En ligne]. 2012. Disponible sur : < http://www.omedit-hautenormandie.fr/chimiotherapies_orales_412.htm >
- [72] *Fatigue et cancer* [En ligne]. 2010. Disponible sur : < <http://www.santelimousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/rohlim/referentiels-et-recommandations/323e76c04b345135186652b4a84df6e2> >
- [73] FÉDÉRATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER (FRANCE), LIGUE NATIONALE FRANÇAISE CONTRE LE CANCER. *Fatigue et cancer guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches* [En ligne]. Paris : FNCLCC, 2005. Disponible sur : < http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CEEQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F9479-fatigue-et-cancer&ei=ixE3Usq6C4bR7Aa9yoHQBw&usq=AFQjCNGNFW7a8yzUttDMUe9ANA Kk2orSg&bvm=bv.52164340,d.ZGU > ISBN : 2913495206 9782913495203.
- [74] PENET E., JAVERLIAT M., TERRIER G. « Prise en charge médicamenteuse de la douleur cancéreuse ». *Actual. Pharm. Hosp.* 2011. n°27, p. 18-30.
- [75] *Cancer, vie et santé sexuelle* [En ligne]. 2010. Disponible sur : < <http://www.santelimousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/rohlim/referentiels-et-recommandations/323e76c04b345135186652b4a84df6e2> >
- [76] *Circulaire interministérielle n°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 du 13 février 2006*. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].
- [77] RICHARD D., DEJEAN C. « Les antalgiques ». *Le moniteur des pharmacies*. 2013. Vol. 2977, n°2,.
- [78] ANSM : AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. *Durée maximale de prescription des médicaments classés comme stupéfiants*. Avril 2013.
- [79] MEDDISPAR. *XGEVA (denosumab) - lettre aux professionnels de santé* [En ligne]. 2014. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/content/download/66711/852933/version/1/file/DHPC_140902_+Xgeva_Sept2014.pdf >
- [80] FAURE S. « Facteurs de croissance granulocytaires ». *Actual. Pharm.* 2011. Vol. 50, n°502, p. 53–55.
- [81] UNIVERSITÉ PAUL SABATIER FACULTÉS DE MÉDECINE DE TOULOUSE. *Les neutropénies et les agranulocytoses* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module10/laurent/143_neutropenies_agranulocytoses.pdf > (consulté le 14 septembre 2013)

- [82] FAURE S. « Érythropoïétines ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. mai 2013. Vol. 52, n°526, p. 51-54. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2013.02.032> > (consulté le 17 septembre 2014)
- [83] LÉVY-CHAVAGNAT D. « Traitement de l'anémie du patient cancéreux par un agent stimulant l'érythropoïèse ». *Actual. Pharm.* 2011. Vol. 50, n°506, p. 17-18.
- [84] COLLIN A.-H., BONTEMPS F. « Les soins palliatifs ». *Le moniteur des pharmacies.* 2014. Vol. 3037, n°2,.
- [85] FONDATION ARC. *Les soins palliatifs.* 2009.
- [86] BERGERAT J.-P. *Onco-hématologie.* [s.l.] : Heures de France, 1996. 500 p. ISBN : 9782853851695.
- [87] *Code de la santé publique - Article R4235-48* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913703&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081224> > (consulté le 18 septembre 2013)
- [88] *Code de la santé publique - Article L5121-25* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=A1D0759ECB5412DA9625C6AE6E0A062F.tpdjo04v_1?idArticle=LEGIARTI000025086413&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130524 > (consulté le 8 septembre 2013)
- [89] *Code de la santé publique - Article R5121-167* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914922&dateTexte=&categorieLien=cid> > (consulté le 8 septembre 2013)
- [90] ANSM. *Fiche de pharmacovigilance cerfa 10011-03* [En ligne]. 2013. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/%28offset%29/4> >
- [91] RABIER N. *XELODA : aide à la dispensation* [En ligne]. 2012. Disponible sur : < <http://www.sante-limousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/rohlim/fiches-conseils-medicaments/e801dc3b50517f5ad35260ac81f20bfb> > (consulté le 24 septembre 2013)
- [92] LETARTE N. « L'éducation thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein ». *Actual. Pharm.* 2012. Vol. 25, p. 2-5.
- [93] RABIER N. *ARIMIDEX : aide à la dispensation* [En ligne]. 2012. Disponible sur : < <http://www.sante-limousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/rohlim/fiches-conseils-medicaments/80a4840c9e4151c8094ee19bacdcdbd66> >
- [94] RABIER N. *ARIMIDEX : aide mémoire* [En ligne]. 2012. Disponible sur : < <http://www.sante-limousin.fr/professionnels/reseaux-de-sante/rohlim/fiches-conseils-medicaments/7c62f251914726b32ecc64510095ba50> >

- [95] SICARD J., MINIGHETTI P., BUXERAUD J. « Cancer Officine 2012 : que retenir pour la pratique officinale ? ». *Actual. Pharm.* 2012. n°519, p. 24-30.
- [96] BOIRON M., ROUX F. *Homéopathie et prescription officinale 43 situations cliniques*. [Toulouse] : Similia, 2008. ISBN : 9782842510411 2842510410.

Table des annexes

Annexe 1. Les classifications de Dukes et d'Aster-Coller du cancer colo-rectal	252
Annexe 2. La classification FIGO du cancer de l'ovaire	253
Annexe 3. Le mode d'emploi du test HEMOCCULT II®	254
Annexe 4. La durée maximale de prescription des médicaments classés comme stupéfiants	256
Annexe 5. L'article L5121-1 du Code de la Santé Publique.....	258

Annexe 1. Les classifications de Dukes et d'Aster-Coller du cancer colo-rectal

Stade A	Cancer limité à la paroi colique
Stade B	Cancer étendu aux tissus péri-coliques sans atteinte ganglionnaire
Stade C	Envahissement ganglionnaire
Stade D	Envahissement d'un organe de voisinage ou métastases à distance

Tableau 7 : La classification de Dukes

Stade A	Atteinte muqueuse et sous muqueuse
Stade B1	Atteinte musculuse
Stade B2	Atteinte musculuse avec atteinte sous-séreuse ou séreuse ou au-delà
Stade C1	B1 + envahissement ganglionnaire proximal
Stade C2	B2 + envahissement ganglionnaire distal
Stade D	Métastases

Tableau 8 : La classification d'Aster-Coller

Annexe 2. La classification FIGO du cancer de l’ovaire

I	Tumeur limitée à l’ovaire
I A	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte
I B	Tumeur des 2 ovaires, capsules intactes
I C	Rupture capsulaire ou végétations exokystiques ou cellules malignes dans le liquide d’ascite ou de lavage péritonéal
II	Tumeur ovarienne étendue au pelvis
II A	Extension à l’utérus et/ou aux trompes
II B	Extension aux autres organes pelviens
II C	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d’ascite ou de lavage péritonéal
III	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales (inguinaux, iliaques, lombo-aortiques)
III A	Métastases péritonéales microscopiques
III B	Métastases macroscopiques < 2cm
III C	Métastases macroscopiques > 2cm et/ou adénopathies métastatiques régionales
IV	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)

Tableau 9 : La classification FIGO

Annexe 3. Le mode d'emploi du test HEMOCCULT II®



TEST DE RECHERCHE DE SANG DANS LES SELLES



MODE D'EMPLOI

ATTENTION : Il est IMPÉRATIF d'identifier le test sur l'arrière de la plaquette (étape 3) et sur la pochette de protection plastifiée (étape 14). Les tests non identifiés ne pourront pas être analysés par les laboratoires.



1. Rassemblez la lettre d'invitation, les étiquettes autocollantes, la pochette de test, la feuille d'identification et l'enveloppe T.



2. Ouvrez la pochette de test. Elle contient une pochette plastique, une plaquette avec trois volets, six bâtonnets et du papier pour recueillir les selles.



3. Identifiez la plaquette en collant une étiquette sur la face arrière de la plaquette ou complétez les informations demandées.



4. Utilisez le papier fourni pour le recueil des selles (matières fécales). Placez-le sur la cuvette en le coinçant sous la lunette.



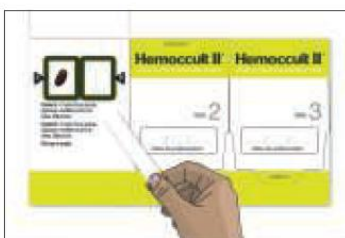
5. Attention : Pour garantir l'efficacité du test, la selle ne doit pas entrer en contact avec un liquide (eau, urine, javel).



6. Vous pouvez aussi utiliser un récipient propre et sec : sac plastique, cuvette, papier journal, etc.



7. Avec un bâtonnet, prélevez un petit échantillon de selle de la taille d'une lentille ou d'un grain de riz.

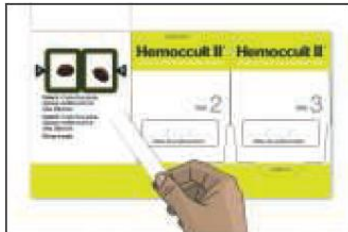


8. Soulevez la languette nommée « selle 1 » et déposez l'échantillon sur le cadre A de la plaquette.

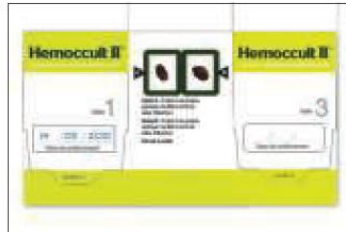


9. Avec un autre bâtonnet, prélevez un deuxième échantillon de même taille à un autre endroit de la même selle.

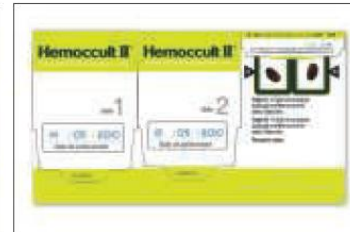
Retrouvez le mode d'emploi animé sur le site www.e-cancer.fr, rubrique dépistage.



10. Appliquez cet échantillon sur le cadre B, sous la même languette.



11. Refermez le volet, indiquez la date de prélèvement et posez la plaquette dans un endroit sec. Cette opération est à réaliser sur trois selles successives.



12. Chaque prélèvement doit être réalisé avec un nouveau bâtonnet. Si vous allez à la selle en oubliant d'effectuer un prélèvement, vous pouvez faire le prélèvement sur la selle suivante.



13. Si vous ne l'avez pas déjà fait, identifiez la plaquette de prélèvements en collant une étiquette sur la face arrière ou en complétant les informations demandées.



14. Collez également une étiquette ou inscrivez vos coordonnées sur la pochette de protection plastifiée. Attention, un délai de 10 jours maximum doit être respecté entre le premier prélèvement et l'envoi du test.



15. Remplissez la fiche d'identification jointe.



16. Avant de glisser la plaquette avec les prélèvements dans la pochette de protection, vérifiez que vous avez bien collé l'étiquette.



17. Placez la pochette fermée et la feuille d'identification dans l'enveloppe T.



18. Postez l'enveloppe sans affranchir.

RÉSULTAT NÉGATIF (97% DES CAS)

Cela signifie qu'aucun saignement n'a été détecté dans les selles.

Il arrive que certains polypes ou cancers ne soient pas détectés par le test s'ils ne saignent pas au moment des prélèvements.

Vous serez invité(e) à renouveler le test dans deux ans.

Dans l'intervalle, si des troubles digestifs apparaissent (présence de sang dans les selles, modification soudaine du transit, douleurs abdominales persistantes), consultez votre médecin.

RÉSULTAT POSITIF (3% DES CAS)

Cela ne signifie pas que vous avez un cancer mais que du sang a été détecté dans vos selles.

Pour en identifier l'origine, votre médecin vous prescrira une coloscopie réalisée par un gastroentérologue.

Annexe 4. La durée maximale de prescription des médicaments classés comme stupéfiants



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Durée maximale de prescription des médicaments classés comme stupéfiants

Durée de prescription	D.C.I.	Liste	Formes pharmaceutiques	Voie d'administration
30 jours prescription renouvelable	Buprenorphine ⁴	Liste I	Comprimé sublingual	Orale
28 jours	Méthylphénidate ¹	Stupéfiant/ PIH	Comprimé et comprimé à libération prolongée	Orale
	Morphine ¹ sous forme de préparations à libération prolongée	Stupéfiant	Gélule à libération prolongée/ Comprimé à libération prolongée /	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable
	Morphine ⁷ sous forme de préparations orales autres que les formes à libération prolongée	Stupéfiant	Solution buvable / Comprimé/ Gélule /	Orale
	Hydromorphone ⁷	Stupéfiant	Gélule	Orale
	Oxycodone ¹⁰	Stupéfiant	Comprimé à libération prolongée / Gélule	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable
Clorzébate dipotassique ¹¹	Liste I	Comprimé	Orale	
Oxybate de sodium	Stupéfiant	Solution buvable	Orale	
28 jours mais fractionnement pour 14 jours	Fentanyl ⁹	Stupéfiant	Dispositif transdermique et transmuqueux	Transdermique
28 jours mais fractionnement pour 7 jours	Buprénorphine ³	Liste I	Comprimé	Orale
	Fentanyl ⁹	Stupéfiant	Dispositif transmuqueux	Transmuqueux
14 jours mais fractionnement	Méthadone ^{5 et 6}	Stupéfiant	Sirop	Orale

pour 7 jours	Flunitrazépam ⁸	Liste I	Comprimé	Orale
7 jours	Alfentanyl ²	Stupéfiant / RH	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
			Solution injectable (Ampoule / Réserve hospitalière)	
	Morphine ² sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Pentazocine ² sous forme de préparations injectables	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Péthidine ²	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Phénopéridine ²	Stupéfiant / RH	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Oxycodone ¹⁰ sous forme de préparations par voie rectale	Stupéfiant	Suppositoires	Rectale
	Oxycodone ¹⁰ sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Rémifentanyl ²	Stupéfiant / RH	Lyophilisat pour solution injectable (réserve hospitalière)	Injectable
	Sufentanyl ²	Stupéfiant / RH	Solution injectable (réserve hospitalière)	Injectable

Annexe 5. L'article L5121-1 du Code de la Santé Publique

« On entend par :

1° Préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament,, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-2 ;

2° Préparation hospitalière, tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-2. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ;

3° Préparation officinale, tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ;

4° Produit officinal divisé, toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur, telle que définie au chapitre VI du présent titre ;

5° a) Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ;

b) Groupe générique, le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. Toutefois, une spécialité remplissant les conditions pour être une spécialité de référence, qui présente la même composition qualitative en substance active, la même composition quantitative en substance active ou, à défaut, une fraction thérapeutique active identique dans les limites prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/ CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et la même forme pharmaceutique qu'une spécialité de référence d'un groupe générique déjà existant, et dont la bioéquivalence avec cette spécialité est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées, peut aussi figurer dans ce groupe générique, à condition que ces deux spécialités soient considérées comme relevant d'une même autorisation de mise sur le marché globale, définie par voie réglementaire et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes. Pour l'application du présent b, sont inscrites au répertoire des groupes génériques les spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la

spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de forme pharmaceutique à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ;

Pour l'application du présent b, sont inscrites, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, au répertoire des spécialités génériques les spécialités dont le principe actif est d'origine végétale ou minérale qui présentent la même composition quantitative que ce principe actif et qui ont une activité thérapeutique équivalente à celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ;

6° Médicament immunologique, tout médicament consistant en :

a) Allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;

b) Vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;

7° Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;

8° Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;

9° Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;

10° Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;

11° Médicament homéopathique, tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes ;

12° Préparation de thérapie génique, tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, servant à transférer du matériel génétique et ne consistant pas en des cellules d'origine humaine ou animale. Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Elles font l'objet d'une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour une indication thérapeutique donnée. Cette autorisation peut être assortie de conditions particulières ou de restrictions d'utilisation. Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée ;

13° Préparation de thérapie cellulaire xénogénique, tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques, y compris les cellules servant à transférer du matériel génétique, quel que soit leur niveau de transformation. Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Elles font l'objet d'une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour une indication thérapeutique donnée. Cette autorisation peut être assortie de conditions particulières ou de restrictions d'utilisation. Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée. L'Agence de la biomédecine est informée des décisions relatives à ces préparations prises en application du présent alinéa ;

14° Médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ;

15° Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ;

16° Médicament à base de plantes, tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. »

Table des illustrations

Figure 1 : La perte de contrôle de la cellule cancéreuse [5].....	21
Figure 2 : La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse [6]	23
Figure 3 : Le processus métastatique simplifié	24
Figure 4 : Les réactions cellulaires face aux facteurs extrinsèques [7].....	26
Figure 5 : Le code européen contre le cancer [12].....	32
Figure 6 : L'incidence et la mortalité des cancers par âge en 2012 [18].....	35
Figure 7 : L'estimation de l'incidence et de la mortalité des différents cancers en France chez les hommes en 2012 [19]	37
Figure 8 : L'estimation de l'incidence et de la mortalité des différents cancers en France chez les femmes en 2012 [20]	38
Figure 9 : Le nombre de cas et de décès en France selon l'année [18].....	38
Figure 10 : Le calendrier de dépistage 2014 [32].....	45
Figure 11 : Cathéter simple et cathéter à site implantable [6].....	67
Figure 12 : Un schéma des principales molécules composant la chimiothérapie orale [55] ..	74
Figure 13 : Les différentes phases de la division cellulaire	74
Figure 14 : Les mécanismes d'actions simplifiés de l'hormonothérapie [59].....	104
Figure 15 : Les cibles en hormonothérapie [60]	106
Figure 16 : L'axe hypothalamo-hypophyse-gonades et l'action des agonistes de l'hormone libératrice de gonadotrophines [62].....	108
Figure 17 : La néoangiogenèse [7]	134
Figure 18 : Le mode d'action simplifié des ITK [63].....	136
Figure 19 : Les principaux effets indésirables des anticancéreux oraux [55]	158
Figure 20 : Les différentes douleurs cancéreuses.....	178
Figure 21: L'analgésie autocontrôlée par le patient [74]	179
Figure 22: L'échelle thérapeutique de la douleur selon l'OMS.....	190
Figure 23 : Les champs curatifs et palliatifs [84].....	199
Figure 24 : L'abaque de surface corporelle [86]	204

Table des tableaux

Tableau 1 : Les principaux cancers professionnels	28
Tableau 2 : Les principaux cancers radio-induits.....	29
Tableau 3 : Les principaux cancers induits par les virus.....	30
Tableau 4 : Les principaux facteurs alimentaires ou nutritionnels responsables de cancers ...	43
Tableau 5 : Les principaux facteurs alimentaires ou nutritionnels protecteurs de cancers	44
Tableau 6 : Les principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques	72
Tableau 7 : La classification de Dukes.....	252
Tableau 8 : La classification d'Aster-Coller	252
Tableau 9 : La classification FIGO	253

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Le cancer à l'officine

Connaissances nécessaires au pharmacien pour participer activement à la prise en charge du patient atteint de cancer

Résumé :

Le cancer est une prolifération incontrôlée de cellules, qui se développent anormalement au sein de différents tissus de l'organisme, et qui touche actuellement plusieurs millions de personnes à travers le monde. Toutefois, pour certains types de cancer, soit la guérison est envisageable, soit l'espérance de vie est prolongée, grâce à l'éviction de certains facteurs de risque, aux dépistages organisés ou individuels, à la précocité des diagnostics et à l'essor de nouvelles thérapeutiques. Trois types de traitements peuvent être utilisés seuls ou associés entre eux : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux. Ces derniers regroupent la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées, et sont responsables de nombreux effets indésirables, généralement prévenus ou limités par des soins de supports spécifiques. Chaque cancer étant unique, la prise en charge doit être appropriée et personnalisée, ce qui est illustré par la présentation de la prise en charge à l'officine d'une patiente atteinte d'un cancer du sein.

Mots-clés : cancer – anticancéreux – prévention – dépistage – traitement – effets indésirables – toxicité – soins de support – cancer du sein – pharmacien – officine

Abstract :

The cancer is an uncontrolled proliferation of cells, which develop abnormally within various tissues of the body, and affects currently millions of people worldwide. However, for certain types of cancer, either the cure is possible, or the life expectancy is extended, thanks to the elimination of risk factors, to the organized or individual screenings, to the precocity of diagnoses and to the development of the new therapeutics. Three types of treatments can be only used alone or associated in combination with others: surgery, radiotherapy and medicinal treatments. The latter include the chemotherapy, the hormone therapy, the immunotherapy and the targeted therapies, and are responsible for several side effects, generally expected or limited by specific care. Every cancer being unique, care must be well adapted and personalized, what is illustrated by the presentation of the pharmacist care of a patient affected by a breast cancer.

Keywords : cancer – cancer drug – prevention – screening – treatment – sides effects – toxicity – supportive care – breast cancer – pharmacist – pharmacy