

Médicaments anticancéreux par voie orale

Drs **Joëlle Klein** et Véronique Noirez

Pharmaciens

CHR de Metz-Thionville

DES de Pharmacie Hospitalière, Février 2019



Plan

- **Introduction**
- Avantages et inconvénients de la voie orale
- Médicaments concernés et mécanismes d'action
- Conditions de prescription
- Effets indésirables des chimiothérapies orales
- Interactions médicamenteuses des chimiothérapies orales
- Médicaments per os et risques associés
- Entretien pharmaceutique d'accompagnement thérapeutique
- Education thérapeutique du patient et de son entourage

Introduction

- Boom des chimiothérapies orales
 - 1960s-2020s: de 10 à 80 molécules
 - « D'ici à 2025, la proportion des anticancéreux oraux pourrait passer des 25% actuels à 50 %, et les chimiothérapies intraveineuses dans le cancer du sein diminuer de 25 %. Avec les traitements par voie orale, il sera de plus en plus possible pour le patient d'être soigné chez lui (Unicancer). »
 - Médicament « classiques » (cytotoxiques) ou Thérapies ciblées (cytostatiques)
- Préférence des patients (*Liu G et al. J Clin Oncol 1997, Janv 15(1):110-115*)
 - 90% des patients choisiraient la voie orale
- Même efficacité que la voie parentérale
- Différents schémas thérapeutiques:
 - Monothérapie, en substitution de la voie parentérale
 - Polychimiothérapies IV/*per os*, *per os*/*per os*
 - Associations RT/CT *per os*

La voie orale en questions?

- « Est-ce que c'est aussi efficace? »
- « Si le médecin m'a prescrit des cachets, c'est que je suis foutu! »
- « le médecin me renvoie à la maison avec des comprimés; il ne veut plus me voir à l'hôpital »
- « Il y a trop de comprimés à prendre tous les jours; quelquefois, je n'en prends que la moitié »
- « les gélules sont trop grosses à avaler, alors je les ouvre et les mélange à un yaourt »
- « si le médecin m'a prescrit des gélules, c'est que la maladie n'est pas trop grave, et en plus, je ne perdrai pas mes cheveux »

Plan

- Introduction
- **Avantages et inconvénients de la voie orale**
- Médicaments concernés et mécanismes d'action
- Conditions de prescription
- Effets indésirables des chimiothérapies orales
- Interactions médicamenteuses des chimiothérapies orales
- Médicaments per os et risques associés
- Entretien pharmaceutique d'accompagnement thérapeutique
- Education thérapeutique du patient et de son entourage

Avantages de la voie orale

- Traitement ambulatoire:
 - QoL: vie socioprofessionnelle normale
- Absence des risques liés à la voie parentérale
 - Pneumothorax, thrombose, risque infectieux, extravasation
- Exposition prolongée au principe actif
 - = chimiothérapie « métronomique »
- Seule forme disponible (ex: Lanvis, Purinéthol...)
- Nouveaux mécanismes d'action = **cibles identifiées**
- Réduction des coûts (hospitalisation, matériel) ...ou pas!

Avantages de la voie orale

- Chimiothérapie métronomique
 - traitement administré à doses réduites et répétées régulièrement

Tableau 1. Tableau comparatif entre les principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique.

	Chimiothérapie conventionnelle	Chimiothérapie métronomique
Mécanisme d'action	Direct par induction de mort de cellules tumorales	Indirect par blocage de l'angiogenèse tumorale Restauration de la réponse immune antitumorale Induction de la dormance tumorale
Cible	Cellules tumorales en division	Cellules endothéliales, TPS-1, HIF, Treg, cellules dendritiques
Protocole	Périodique : souvent toutes les 3 semaines	Continu : quotidien ou hebdomadaire
Dose	Dose maximale tolérée (DMT)	Petites doses (souvent 1/3 à 1/10 de DMT)
Effets secondaires	Recours aux traitements de support plus fréquent	Recours aux traitements de support moins fréquent
Évaluation	Critères d'évaluation bien établis	Critères d'évaluation en cours d'études : taux des cellules endothéliales périphériques, de TSP1, VEGF, cytokines, ADN tumoral et imagerie fonctionnelle

Avantages de la voie orale

- **Chimiothérapie métronomique:**

- Exemple: Rhabdomyosarcomes (cancers pédiatriques rares): chimiothérapie d'entretien (vinorelbine et cyclophosphamide) à faible dose en continu, augmente de 13% la survie des enfants (étude RMS2005)
- Quelques exemples d'agents anticancéreux
 - ETOPOSIDE: CBPC, sarcomes
 - CYCLOPHOSPHAMIDE: cancer du sein avancé, CBPC
 - METHOTREXATE et CYCLOPHOSPHAMIDE: cancer du sein M+
 - TEMOZOLOMIDE: glioblastome récurrent (SSP 32%, SG 56%)
 - 6-MERCAPTOPURINE: LAL (SG 6 ans = 90-94%)
 - CAPECITABINE/OXALIPLATINE équiv FOLFOX IV: colon M+
 - PACLITAXEL hebdo en néoadjuvant du Ksein > schéma J1 =J21 (SSP 5 ans > bras hebdo)
- A évaluer: échappement aux traitements, profil de tolérance au long cours, pharmacodépendance...

Limites de la voie orale

- Croyances erronées des patients
 - Moindre efficacité
 - Moindre toxicité (banalisation)
 - Administration plus simple
 - Environnement hospitalier rassurant
- Médico-économiques
- Traitement ambulatoire
 - Relais hôpital/ville: suivi?
- Risques iatrogènes spécifiques
- Interactions médicamenteuses et alimentaires
- Observance thérapeutique? Adhésion au traitement?

Observance thérapeutique

Définition d'après *Morris et Schultz* : degré avec lequel le patient suit les prescriptions médicales concernant le régime prescrit, l'exercice ou la prise de médicaments.

- Complexité du traitement
- Rythme des prises médicamenteuses
- Nombre d'unités thérapeutiques par prise
- Médicaments à marge thérapeutique étroite
- Interactions avec les aliments

- Exemple: LMC traité par Imatinib

(De Almeida et al. Importance of adherence to BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2014 Jan;36(1):54–9)

- 14,2% des patients sont parfaitement observants
- 71% prennent moins que la dose prescrite
- 14,8% en prennent plus

Observance thérapeutique

- Mesure de l'observance
 - Auto-rapportée par le patient
 - Carnet de suivi patient
 - Comptage des médicaments
 - Dosages urinaires et/ou sanguins
 - Renouvellement de traitement
 - Pilulier électronique (MEMS: Medication Event Monitoring System)



Etude sur 33 patients, pendant 6 mois

- Objectif primaire = observance à 3 thérapeutiques
- Objectif secondaire = acceptabilité d'un pilulier électronique MEMS® (Medication Event Monitoring System) comme outil de mesure

80%: très bonne intégration

40%: non encombrant

75%: aucun ressenti « d'être surveillé »

Objectif primaire: 9,18/10

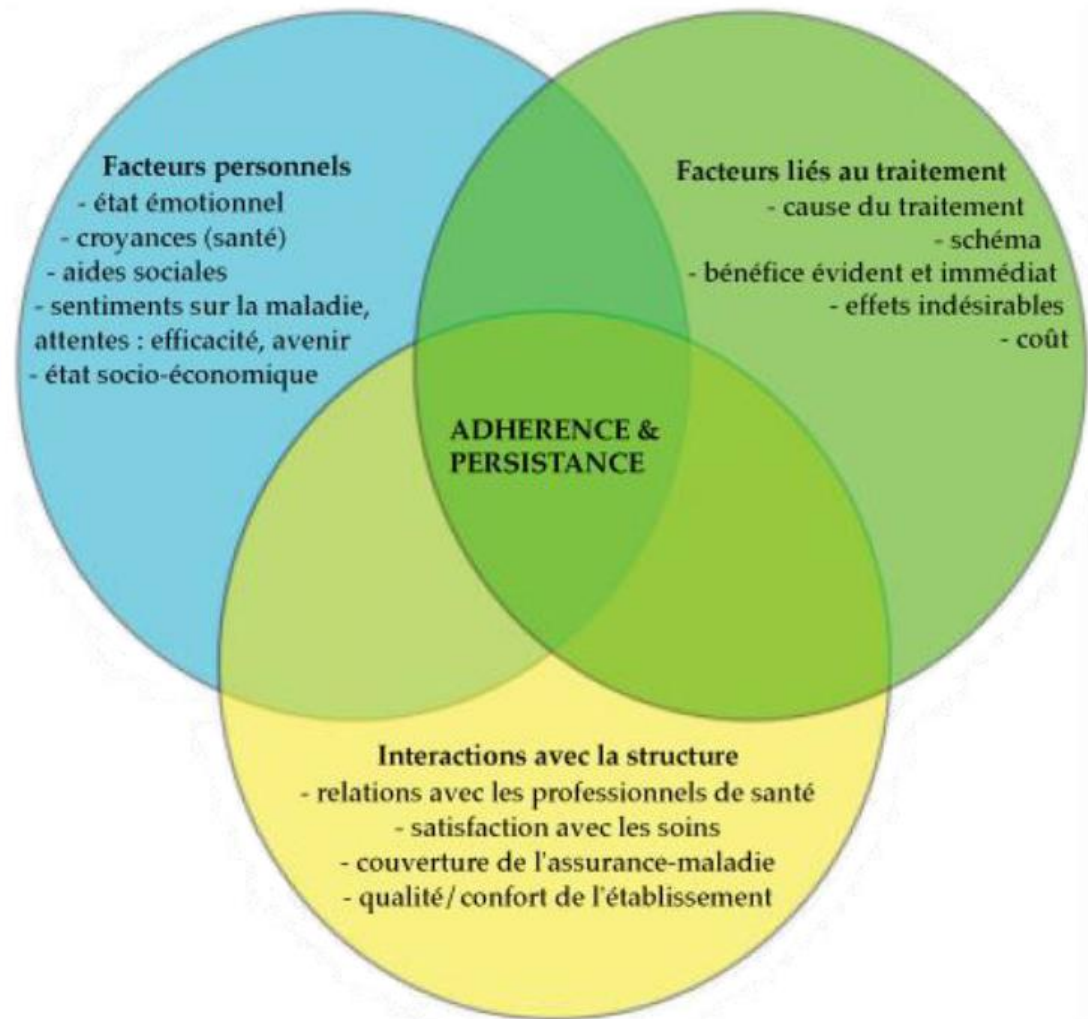
Objectif secondaire: 8,79/10

Adhésion thérapeutique/ Persistance

Définitions

- **L'adhésion** thérapeutique renvoie à une volonté et à une approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie
- La **persistance** se définit comme le respect de la durée du traitement jusqu'à son terme, et ce, sans interruption de celui-ci.

caractère le moins mesurable de l'observance



Conséquences de la non adhésion

- Une perte de chance pour le patient
- Un changement de traitement ou de posologie suite à un excès de traitement
- Echappement, résistance
- Un recours accru au système de soins
 - Consultations
 - Taux d'hospitalisation
 - Durée de séjour prolongée

Exemple d'adhésion et persistance

- 95 % de persistance sous Létrozole à 29 mois de traitement
- 15% d'arrêt sous Exemestane, 13% d'arrêt sous Tamoxifène, à 36 mois
- 24% d'arrêt sous Anastrozole et 28% d'arrêt sous Tamoxifène, après 47 mois de traitement

Quelles réponses apporter?

- Sécuriser le circuit des chimiothérapies orales
 - De la prescription à l'administration, lien ville-hôpital
- Informer
 - Le patient, son entourage
 - Son médecin traitant, son infirmière, son pharmacien
 - Carnets de liaison, de surveillance, plan de prises, outils mnésiques (agendas, piluliers...)
 - Supports interactifs
- Entretiens pharmaceutiques lors de la primoprescription
- Proposer des sessions d'ETP
 - Caractéristiques de la maladie
 - Utilisation correcte du traitement, Risques et bénéfices, Surveillance des effets thérapeutiques
 - Surveillance clinique et biologique

➔ rendre le patient le plus acteur possible de son traitement

Plan

- Introduction
- Avantages et inconvénients de la voie orale
- **Médicaments concernés et mécanismes d'action**
- Conditions de prescription
- Effets indésirables des chimiothérapies orales
- Interactions médicamenteuses des chimiothérapies orales
- Médicaments per os et risques associés
- Entretien pharmaceutique d'accompagnement thérapeutique
- Education thérapeutique du patient et de son entourage

Médicaments par voie orale

- Cytotoxiques dits « classiques »
- Thérapies ciblées
- Immunomodulateurs
- Hormonothérapie
- Médicaments adjuvants
- Disponibles en ville ou à l'hôpital
- AMM ou ATU nominative et cohorte

Chimiothérapies orales en hématologie

6-thioguanine	LANVIS	LAL (hors AMM), LAM
Anagrélide	XAGRID	Thrombocytémies essentielles
Bexarotène	TARGRETIN	Lymphomes T cutanés
Bosutinib	BOSULIF	LMC (PC, PA, PB) après au moins 1 autre ITK et si imatinib, dasatinib, nilotinib contre-indiqués
Busulfan	MYLERAN	LMC
Chlorambucil	CHLORAMINOPHENE	Lymphomes hodgkiniens, Lymphomes non hodgkiniens, LLC
Cyclophosphamide	ENDOXAN	Lymphomes hodgkiniens, Lymphomes non hodgkiniens, LAL
Dasatinib	SPRYCEL	LMC, LAL (Ph+)
Etoposide	CELLTOP	Lymphomes hodgkiniens, Lymphomes non hodgkiniens, LAM
Fludarabine	FLUDARA	Lymphomes non hodgkiniens (hors AMM), LLC
Hydroxycarbamide	HYDREA	LMC, Thrombocytémies essentielles, Polyglobulies, Splénomégalie myéloïde
Ibrutinib	IMBRUVICA	Monothérapie, lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, LLC, macroglobulinémie de Waldenström

Idarubicine	ZAVEDOS	LAM (>60 ans)
Idelalisib	ZYDELIG	LLC en association avec un anti CD-20, lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures
Imatinib	GLIVEC	LMC, LAL (Ph+), SMD/SMP (PDGFR), SHE/LCE (FIP1L1-PDGFRa)
Ixazomib	NINLARO	Myélome multiple en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone
Lenalidomide	REVLIMID	Myélome, Myélodysplasies
Lomustine	BELUSTINE	Lymphomes hodgkiniens, Lymphomes non hodgkiniens, Myélome
Melphalan	ALKERAN	Myélome
Mercaptopurine	PURINETHOL	LAL, LAM
Méthotrexate	METHOTREXATE	LAL
Nilotinib	TASIGNA	LMC
Panobinostat	FARYDAK	Myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

Pipobroman	VERCYTE	Polyglobulies (maladie de Vaquez)
Pomalidomide	IMNOVID	Myélome multiple réfractaire ou récidivant, avec dexta, 3èL (après Rev/Velcade)
Ponatinib	ICLUSIG	LMC résistante au dasatinib ou nilotinib, ou intolérance au dasatinib ou nilotinib pour qui imatinib pas approprié ou mutation T315I.
Procarbazine	NATULAN	Lymphomes hodgkiniens, Lymphomes non hodgkiniens
Ruxolitinib	JAKAVI	Myélofibrose primitive (splénomégalie et autres symptômes) ou secondaire (maladie de Vaquez ou thrombocythémie essentielle)
Thalidomide	THALIDOMIDE	Myélome
Trétinoïne	VESANOID	LAM 3 (promyélocytaire)
Venetoclax	VENCLYXTO	LLC avec ou sans délétion 17p ou mutation TP53, en monothérapie, adulte inéligible ou en échec à un inhibiteur du BCR
Vorinostat	ZOLINZA	Lymphomes T cutanés

Chimiothérapies orales en oncologie (tumeurs solides)

Abémaciclib	VERZENIOS	Cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec RH positifs, et HER2 négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.
Afatinib	GIOTRIF	CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR ou CBNPC de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine
Alectinib	ALECENSA	CBNPC avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif), en 1 ^{ère} ligne
Altrétamine	HEXASTAT	Cancer de l'ovaire, Cancers bronchiques à petites cellules
Axitinib	INLYTA	Cancer du rein avancé (2ème ligne et plus, après sunitinib ou cytokine)
Cabozantinib	CABOMETYX	Carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
Capécitabine	XELODA	Cancer du sein métastatique (avec docétaxel ou monothérapie), Cancer colorectal stade III (adjuvant), métastatique, cancer gastrique avancé (avec sels de Pt)
Céritinib	ZYKADIA	CBNPC avancé ALK + chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib
Cobimétinib	COTELLIC	en association au vémurafenib, mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
Crizotinib	XALKORI	Cancer bronchique non à petites cellules (2ème ligne) ALK+
Cyclophosphamide	ENDOXAN	Cancer du sein métastatique, Cancer de l'ovaire, Cancer de la vessie
Dabrafénib	TAFINLAR	Mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600

Erlotinib	TARCEVA	Cancers bronchiques non à petites cellules EGFR+ 1ère ligne, maintenance après stabilisation. Cancers du pancréas M+ (association avec gemcitabine)
Estramustine	ESTRACYT	Cancer de la prostate hormono-résistant
Etoposide	CELLTOP	Cancer du sein métastatique, Choriocarcinomes placentaires, Cancers bronchiques non à petites cellules
Everolimus	AFINITOR	Cancer du rein avancé (2è ligne après antiVEGF), Cancer pancréas endocrine non opérable ou M+, Cancer du sein avancé RH+/HER2- associé Exemestane après 1ère L d'un inhibiteur stéroïdien de aromatase
Imatinib	GLIVEC	GIST kit (CD117)+ non résécables ou M+; GIST kit+ en adjuvant, dermatofibrosarcome protuberans (DFSP) non résécable, en rechute ou M+
Gefitinib	IRESSA	Cancers bronchiques non à petites cellules avec mutations activatrices de l'EGFR-TK
Lapatinib	TYVERB	Cancer du sein avancé ou M+, HER2+++, 2ème ligne en association avec capécitabine, ou en association au trastuzumab quand RH- , ou en association à un inhibiteur de l'aromatase quand RH+ et pas de CMT envisageable Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase
Lenvatinib	LENVIMA	Carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif
Lomustine	BELUSTINE	Cancers bronchiques à petites cellules, Mélanomes malins, Tumeurs cérébrales
Melphalan	ALKERAN	Cancer du sein métastatique Cancer de l'ovaire
Niraparib	ZEJULA	Cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA

Olaparib	LYNPARZA	Cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA, en monothérapie
Osimertinib	TAGRISSO	CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M
Palbociclib	IBRANCE	Cancer du sein localement avancé ou métastatique positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2 négatif) en association avec un inhibiteur de l'aromatase
Pazopanib	VOTRIENT	Cancer du rein avancé 1re ligne et plus Sarcome des tissus mous
Procarbazine	NATULAN	Cancers bronchiques à petites cellules, Tumeurs cérébrales
Régorafénib	STIVARGA	Cancer colorectal métastatique traités antérieurement ou non éligibles aux traitements disponibles (CMT à base de fluoropyrimidine, anti-VEGF et anti-EGFR)
Ribociclib	KISQALI	Cancer du sein localement avancé ou métastatique positif aux récepteurs hormonaux (RH) et HER2 négatif en association avec un inhibiteur de l'aromatase
Sorafénib	NEXAVAR	Cancer du rein avancé (2ème ligne après interféron ou cytokine) Carcinome hépato-cellulaire
Sunitinib	SUTENT	Cancer du rein avancé/métastatique ou en rechute, GIST 2ème ligne, tumeur neuroendocrine du pancréas non opérable, bien différenciée
Temozolomide	TEMODAL	Mélanomes malins, Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie , gliome malin (glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique) en récurrence ou en progression après un traitement standard

Topotecan	HYCANTIN	Cancers bronchiques à petites cellules (2ème L)
Tramétinib	MEKINIST	Mélanome, CBNPC
Trifluridine Tipiracil	LONSURF	Cancer colorectal métastatique
Vandétanib	CAPRELSA	Cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique (maladie localement avancée non opérable ou métastatique)
Vemurafénib	ZELBORAF	Mélanome non résécable ou métastatique BRAF V600E+
Vinorelbine	NAVELBINE	Cancer du sein métastatique, Cancers bronchiques non à petites cellules
Vismodegib	ERIVEDGE	Carcinome basocellulaire métastatique symptomatique carcinome basocellulaire localement avancé (chirurgie ou radiothérapie non appropriées)

Hormonothérapie

Abiratérone	ZYTIGA	Cancer de la prostate
Anastrozole	ARIMIDEX	Cancer du sein avancé (adjuvant, M+)
Bicatulamide	CASODEX	Cancer de la prostate
Diéthylstilbestrol	DISTILBENE	Cancer de la prostate
Enzalutamide	XTANDI	Cancer de la prostate
Exémestane	AROMASINE	Cancer du sein
Flutamide	FLUTAMIDE	Cancer de la prostate M+
Létrozole	FEMARA	Cancer du sein (adjuvant, M+), néoadjuvant chez HER2-
Mitotane	LYSODREN	Carcinome corticosurrénalien avancé/M+
Mégestrol	MEGACE	Cancer du sein (palliatif)
Nilutamide	ANANDRON	Cancer de la prostate M+ (avec castration)
Tamoxifène	NOLVADEX	Cancer du sein (adjuvant, M+)
Torémifène	FARESTON	Cancer du sein M+

Médicaments à l'hôpital (~14)

- AMM
 - BELUSTINE, FARYDAK, HEXASTAT, IMBRUVICA, IMNOVID, LANVIS, REVLIMID, TAGRISSO, TEMODAL, THALIDOMIDE, VESANOID, ZEJULA, ZYDELIG
- ATU de COHORTE
 - TALAZOPARIB
- ATU nominative
 - ZOLINZA, ALPELISIB

Mécanismes d'action pharmacodynamiques

Alkylants	ALKERAN, BELUSTINE, CHLORAMINOPHENE, ENDOXAN, HEXASTAT, MYLERAN, NATULAN, TEMODAL, VERCYTE
Intercalants	ZAVEDOS
Antimétabolites	FLUDARA, LANVIS, METHOTREXATE, PURINETHOL, UFT, XELODA
Poisons du fuseau	NAVELBINE
Inhibiteur de topoisomérases	CELLTOP, HYCANTIM
Inhibiteur du protéasome	NINLARO
Inhibiteur de la phosphorylation de l'Akt (protéine kinase B).	ZYDELIG
Inhibiteurs des tyrosine kinases (ITK) multi-cibles 1ère, 2ème, 3ème générations	GLIVEC, SPRYCEL, TASIGNA, NEXAVAR, STIVARGA, SUTENT, BOSULIF, ICLUSIG, VOTRIENT, CABOMETYX

Inhibiteurs de TK spécifiques des récepteurs du VEGF	CAPRELSA, INLYTA
Inhibiteurs de TK du récepteur de type I de l'EGFR (HER1)	IRESSA, TARCEVA, GIOTRIF
Inhibiteurs de TK du récepteur de type I de l'EGFR (HER1) et de type II (HER2)	TYVERB
Inhibiteur de TK des EGFR porteurs de la mutation activatrice et de la mutation de résistance aux ITK T790M	TAGRISSE
Inhibiteur de tyrosine kinase de type JAK 1 et JAK 2	JAKAVI
Inhibiteur des récepteurs à activité TK ALK	XALKORI, ZYKADIA, ALECENSA
Inhibiteurs de sérine-thréonine kinase BRAF activée	ZELBORAF, TAFINLAR

Immunomodulateurs	IMNOVID, REVLIMID, THALIDOMIDE
Rétinoïdes	TARGRETIN, VESANOID
Inhibiteur de l'AMP cyc phosphodiesterase III	XAGRID
Inhibiteur d'histone désacétylase	ZOLINZA
Inhibiteur des protéines kinases CD4/6	IBRANCE, VERZENIOS, KISQALI
Inhibiteur multi-kinase	LENVIMA
Inhibiteur sélectif de mTOR	AFINITOR
Inhibition de l'activation de MEK1 et 2	COTELLIC, MEKINIST
Inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines (PARP-1, 2 et 3)	LYNPARZA, ZEJULA
Inhibiteur de l'histone désacétylase	FARYDAK
Inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2	VENCLYXTO
Inhibiteur spécifique de la voie Hedgehog	ERIVEDGE
Non connu exactement	HEXASTAT

Plan

- Introduction
- Avantages et inconvénients de la voie orale
- Médicaments concernés et mécanismes d'action
- **Conditions de prescription**
- Effets indésirables des chimiothérapies orales
- Interactions médicamenteuses des chimiothérapies orales
- Médicaments per os et risques associés
- Entretien pharmaceutique d'accompagnement thérapeutique
- Education thérapeutique du patient et de son entourage

Médicaments et conditions de prescription: statuts particuliers

- **Statut de prescription:**
 - Médicaments soumis à prescription hospitalière ou prescription initiale hospitalière
 - Réservés aux spécialistes en hématologie, en oncologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
 - Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Médicaments et conditions de prescription: statuts particuliers

Financement des médicaments sous ATU

- Médicaments sous ATU administrés en hospitalisation: pris en charge par le fond de financement de l'innovation pharmaceutique.
- Pour bénéficier de ce financement, les établissements de santé déclarent l'ensemble des prescriptions des médicaments sous ATU administrés à l'hôpital à travers l'outil **FICHCOMP** du PMSI

Médicaments et conditions de prescription: statuts particuliers

Dispositif de financement post-ATU

- Médicaments antérieurement disponibles dans le cadre d'une ATU (cohorte, nominative), ayant obtenu une AMM, et dans l'attente de la finalisation de leur parcours administratif (inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, inscription éventuelle sur la liste en sus, prix).
- Le médicament peut être éligible au financement par le fond de financement de l'innovation pharmaceutique.
- Remboursement via déclaration **FICHCOMP ATU**.

Pour plus d'informations sur le financement post-ATU:

<http://www.omedit-idf.fr/financement-post-atu/>

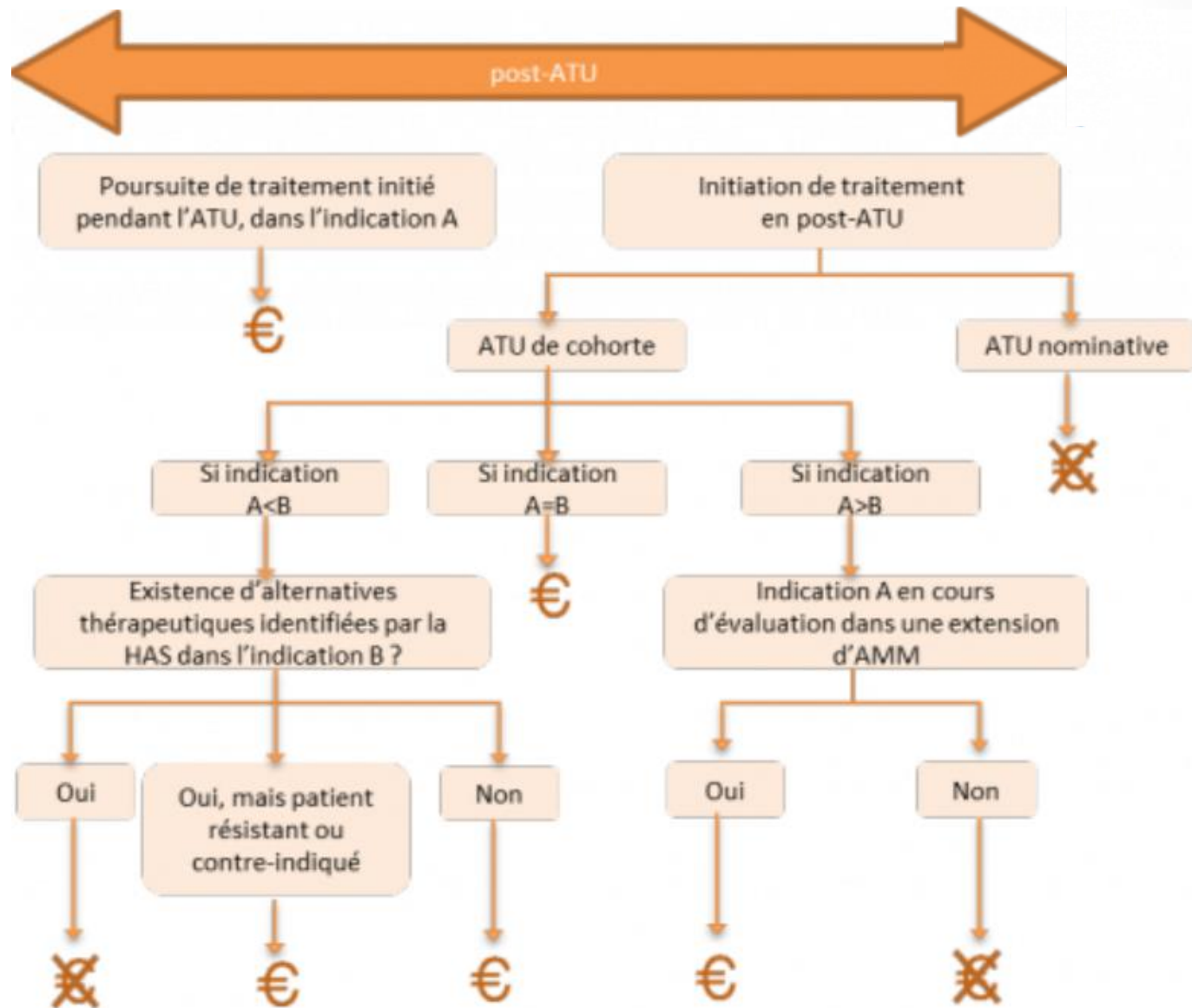
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>

Médicaments et conditions de prescription: statuts particuliers

Quels médicaments et quelles indications peuvent bénéficier d'une prise en charge dans le cadre du dispositif post-ATU ?

- En cas de **poursuite** d'un traitement engagé sous le régime des ATU : prise en charge garantie, sauf si l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de son AMM;
- En cas d'**initiation** de nouveaux traitements :
 - **Pour les ex-ATU nominatives** : l'initiation de nouveaux traitement n'est pas autorisée (sauf cas particuliers).
 - **Pour les ex-ATU de cohorte**, la prise en charge est garantie si :
 - L'indication ayant fait l'objet d'une ATUc est mentionnée dans l'AMM ou dans une extension d'AMM en cours;
 - L'indication n'a pas fait l'objet d'une ATUc mais est mentionnée dans l'AMM (= indication AMM plus large que l'ATU), à la condition qu'il n'y ait **pas d'alternatives thérapeutiques** identifiées par la HAS ou en cas d'échec ou de contre-indications à celles-ci.

Attention : Si extension d'AMM durant la période post-ATU pour une indication n'ayant pas fait l'objet d'une ATUc, cette dernière n'est pas pris en charge jusqu'à finalisation du parcours administratif de la spécialité (avis de la commission de la transparence HAS, agrément aux collectivités et éventuellement inscription sur la liste en sus et prix accordé).



Médicaments et conditions de prescription: statuts particuliers

Exemple du **Zéjula**® (Niraparib)

Indications AMM prises en charge par le dispositif post-ATU

- Cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, **sans** mutation du gène BRCA (germinale ou somatique), récidivant et sensible au platine, chez les patientes adultes en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et **non éligibles** au bévacicumab : monothérapie d'entretien.

Indications AMM non prises en charge par le dispositif post-ATU

- Cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, **sans** mutation du gène BRCA, récidivant et sensible au platine, chez les patientes adultes en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et **éligibles** au bévacicumab : monothérapie d'entretien.
- Cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, **avec** mutation du gène BRCA, récidivant et sensible au platine, chez les patientes adultes en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et **éligibles ou non** au bévacicumab : monothérapie d'entretien.

Médicaments et conditions de prescription: respecter la cible

- Cible = indispensable à mettre en évidence chez le patient
 - Pas de cible = pas de traitement
 - Exemples: RH+, JAK2, ALK, EGF-R, BCR-ABL, BRAF V600E...etc.
 - Récepteurs, mutations activatrices, gènes
 - Recherche préalable auprès d'un laboratoire agréé

Médicaments et conditions de prescription: PGR

- Plan de gestion des risques (PGR)
 - Renforcement de la surveillance post AMM
 - Approche coordonnée dans la gestion des risques médicamenteux (ANSM):
 - activités renforcées de pharmacovigilance
 - études de suivi (post-AMM)
- Doit être déposé avec le dossier d'AMM (ou après si nouvelles données de sécurité d'emploi)
- Peut s'appliquer à tout médicament quel que soit son statut

Médicaments et conditions de prescription: PGR

- **Contenu du PGR**

- Informations sur le produit (nom, dosage, forme pharmaceutique, description, indication, posologie...)
- Description des données de sécurité et présentation des données d'exposition : profil de sécurité d'emploi dans les conditions normales d'utilisation et hors du cadre de l'AMM
- Plan de pharmacovigilance et, si nécessaire, de minimisation des risques (ex. suivi de pharmacodépendance)

REVLIMID, THALIDOMIDE, TYVERB

Exemples de PGR:

- Tératogénicité (Thalidomide et Revlimid)
 - Signature d'un accord de soins et de contraception pour tous les patients traités (hommes, femmes susceptibles et femmes non susceptibles de procréer)
 - Plan de prévention des grossesses
- Suivi d'effets indésirables potentiellement graves
- Mise en place d'un observatoire des prescriptions (Thalidomide)
- Diffusion d'outils d'information et d'éducation: KIT
 - Carnet patient (sécurité d'emploi, mesures de suivi du traitement et la notice patient) → présenté à chaque consultation et délivrance
 - Accord de soins
 - Fiche de signalement de grossesse (Thalidomide et Revlimid)

Plan

- Introduction
- Avantages et inconvénients de la voie orale
- Médicaments concernés et mécanismes d'action
- Conditions de prescription
- **Effets indésirables des chimiothérapies orales**
- Interactions médicamenteuses des chimiothérapies orales
- Médicaments per os et risques associés
- Entretien pharmaceutique d'accompagnement thérapeutique
- Education thérapeutique du patient et de son entourage

Effets indésirables des chimiothérapies orales

- **Effets indésirables non spécifiques**
 - Troubles hématologiques
 - Troubles digestifs
 - Fatigue, asthénie
- **Effets indésirables spécifiques**
 - Toxicités dominantes
 - Thérapies ciblées
 - Toxicités anecdotiques

Effets indésirables des chimiothérapies orales

- Bilans préalables
- Prescription de traitements adjuvants
- Information des patients à domicile
 - Signes d'appels
 - Conduites à tenir
- Relais hôpital/ville++

Exemples de toxicités dominantes

Toxicité digestive	Diarrhées: XELODA, NEXAVAR, TARCEVA, IRESSA, GLIVEC, AFINITOR Nausées, vomissements: TEMOZOLOMIDE, ENDOXAN HD, NATULAN HD, BUSULFAN, ETOPOSIDE, LOMUSTINE, ESTRAMUSTINE, ALTRETAMINE
Myélosuppression → Lymphopénie: prophylaxie par Bactrim	AFINITOR, ALKERAN, ENDOXAN, FLUDARA, GLIVEC, HYCAMTIN, HYDREA, METHOTREXATE, NATULAN, NAVELBINE, NEXAVAR, SUTENT, TEMODAL + RTH (prophylaxie par Bactrim), XELODA
Troubles cutanés: rash, prurit, paronychie, xérose, syndrome mains-pieds	TARCEVA, TASIGNA, IRESSA XELODA, SUTENT, NEXAVAR
Troubles thrombo-emboliques	Hormonothérapie (TAMOXIFENE) LENALIDOMIDE (+Dexaméthasone) THALIDOMIDE (+Dexaméthasone)
Mucite	METHOTREXATE, ETOPOSIDE AFINITOR

Exemples de toxicités dominantes

Troubles neurologiques	THALIDOMIDE (polynévrites), HEXASTAT, BUSULFAN fortes doses (convulsions: prémédication)
Toxicité vésicale	ENDOXAN HD (cytoprotection par MESNA)
Infections	AFINITOR (dérivés de la rapamycine)
Problèmes osseux	Anti-Aromatases
Seconds cancers	Cytotoxiques TAMOXIFENE (endomètre) ZELBORAF (carcinomes de l'épithélium)
Troubles oculaires	TAFINLAR, COTELLIC, ZELBORAF, SUTENT, GLIVEC, IRESSA...

Exemples de toxicités spécifiques

Troubles métaboliques	Hyperglycémie, Hyperlipidémie (triglycérides): AFINITOR Hyperlipidémie (triglycérides): TARGRETIN, VESANOÏD Hyperlipasémies, hyperamylasémies: SUTENT, NEXAVAR, TASIGNA Baisse de la tolérance au glucose: ESTRACYT
Hypothyroïdie	SUTENT, VOTRIENT, STIVARGA
Troubles électrolytiques	GLIVEC (hyperkaliémie, hyponatrémie), SPRYCEL (hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie), TASIGNA, NEXAVAR et SUTENT (hypophosphatémie)
Toxicité pulmonaire	BUSULFAN (300 mg DT), BELUSTINE (1,4 g/m ²), IRESSA (API), AFINITOR (pneumopathie non infectieuse), TYVERB
Toxicité cardiaque	TASIGNA, TYVERB

Exemple de toxicité anecdotique

- Procarbazine : effet « antabuse » et « effet fromage »
 - Avec alcool: effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie)
 - Avec aliments riches en tyramine et histamine: effet fromage (crise hypertensive)

Plan

- Introduction
- Avantages et inconvénients de la voie orale
- Médicaments concernés et mécanismes d'action
- Conditions de prescription
- Effets indésirables des chimiothérapies orales
- **Interactions médicamenteuses des chimiothérapies orales**
- Médicaments per os et risques associés
- Entretien pharmaceutique d'accompagnement thérapeutique
- Education thérapeutique du patient et de son entourage

Interactions pharmacodynamiques

- **Additivité d'effets: effets indésirables**

- Ex: Neurotoxicité avec THALIDOMIDE associé à VELCADE dans le protocole VTD dans le myélome
- Ex: Hématologique avec METHOTREXATE
 - et Triméthoprim (anémie mégalo-blastique)
 - Toxicité dose-dépendante (≤ 20 mg ou > 20 mg/semaine) et Aspirine (antiagrégant ou anti-inflammatoire/antipyrétique), et AINS (intervalle au moins 12h)

- **Antagonisme d'action**

- Antidote: Méthotrexate et Acide folinique

NB: Patients polymédicamentés (pathologie cancéreuse et comorbidités)

Situation clinique

- Patiente de 54 ans, cancer bronchique non à petites cellules, sous TARCEVA (Erlotinib) 150 mg/jour
 - Traitée par INEXIUM (Esomeprazole)
 - Tolérance correcte au TARCEVA
 - Hospitalisation pour transfusion CGR
 - Arrêt de l'INEXIUM à l'hôpital
 - Réaction cutanée majeure
 - Arrêt du TARCEVA puis reprise à dose réduite
- Quelle analyse fait-on de ce cas?

Interactions pharmacocinétiques

Au niveau de l'absorption

- **Influence du pH sur l'absorption des ITK**
 - Diminution de la sécrétion gastrique acide par antiH2 ou IPP = modification de la solubilité pH dépendante des ITK (pH>5)
 - Baisse des concentrations plasmatiques par baisse d'absorption
 - Dasatinib, Erlotinib, Lapatinib, Nilotinib, Sorafénib, Palbociclib
 - Antiacides (hydroxydes d'Al et de Mg) et Dasatinib:
↓55 % AUC, ↓ 58 % Cmax
 - Respect impératif d'un délai: 2h avant (4h pour Erlotinib) ou 2h après les ITK
 - A préférer aux anti H2 ou IPP

Interactions pharmacocinétiques

Au niveau de la distribution

- **Glycoprotéine-P**

- Transporteur actif des médicaments à travers les membranes biologiques (intestins, barrière HE, voies biliaires, tubules rénaux)

- **Substrats de la glycoprotéine P**

- Baisse de l'absorption intestinale, augmentation de l'élimination hépatique et rénale

- **Inhibiteurs de la glycoprotéine P**

- Augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats par augmentation de l'absorption intestinale ou baisse de l'élimination

- **Inducteurs de la glycoprotéine P**

- Baisse de concentrations plasmatiques par baisse de l'absorption intestinale ou augmentation de l'élimination

Interactions pharmacocinétiques

Au niveau de la distribution

- **Substrats de la glycoprotéine P**

- Vinorelbine, Erlotinib, Nilotinib, Lapatinib, Evérolimus, Topotécan, Daunorubicine, Doxorubicine, Etoposide, Paclitaxel, Vincristine

- **Inhibiteurs de la glycoprotéine P**

- Lapatinib, Sorafénib
- Ciclosporine, Vérapamil (et Erlotinib: toxicité accrue sur SNC)
- Ciclosporine (et Topotécan: \nearrow exposition)
- Kétoconazole, Itraconazole, Quinidine, Erythromycine (et Lapatinib)
- Digoxine (et Sorafénib, Lapatinib: \nearrow conc plasmat de la digoxine)

- **Inducteurs de la glycoprotéine P**

- Rifampicine, Millepertuis

Interactions pharmacocinétiques

Au niveau de la métabolisation

Isoenzyme CYP 3A4 du Cyt P450

Quelques exemples

- **Substrats**

- APREPITANT
- BICALUTAMIDE
- DASATINIB
- ERLOTINIB
- EXEMESTANE
- EVEROLIMUS
- GEFITINIB
- IMATINIB
- LAPATINIB
- MEDROXYPROGESTERONE
- NILOTINIB

- **Inhibiteurs**

- APREPITANT
- BICALUTAMIDE
- DASATINIB
- IMATINIB
- LAPATINIB
- NILOTINIB
- SORAFENIB
- SUNITINIB
- TOREMIFENE

- **Inducteurs**

- APREPITANT
- GLUCOCORTICOÏDES (Dexaméthasone)

Interactions pharmacocinétiques

Au niveau de la métabolisation

Autres isoenzymes du Cyt P 450

Quelques exemples

- **Inhibiteurs CYP 2D6**
 - Imatinib
 - Sorafénib
- **Inhibiteurs CYP 2C9**
 - Imatinib
 - Sorafénib
 - Capécitabine
- **Inhibiteurs CYP 2C19**
 - Sorafénib
- **Inhibiteurs CYP 2C8**
 - Lapatinib
 - Sorafénib
- **Inhibiteurs CYP 2B6**
 - Sorafénib
 - Thiotépa
- **Substrats CYP 2D6**
 - Bortézomib
- **Substrats CYP 1A2**
 - Bortézomib
 - Erlotinib
- **Substrats CYP 2C8**
 - Paclitaxel
- **Substrats CYP 2B6**
 - Cyclophosphamide
 - Ifosfamide
- **Inducteurs CYP 2C9**
 - Aprépitant
- **Inducteurs CYP 1A2**
 - Erlotinib

Situation clinique

- Patiente cancer du sein RH+ non ménopausée traitée par TAMOXIFENE
 - Mauvaise tolérance: Bouffées de chaleur, anxiété
 - Traitement par PAROXETINE par la suite
 - ↓ 50 % bouffées de chaleur
 - Au bout de 2 ans de traitement, signes d'évolution de la maladie
- Quelle analyse fait-on de ce cas?

Exemple interaction CYP2D6

- **Interaction médicamenteuse**

- Paroxétine et Tamoxifène
- Tamoxifène: actif après métabolisation en 4 Hydroxy-tamoxifène et 4 hydroxy-N desméthyl-tamoxifène (= endoxifène) par CYP2D6
- Paroxétine = inhibiteur de CYP2D6
- Diminution de la formation des métabolites actifs du Tamoxifène

Information de l'ANSM du 22/06/2010

Tamoxifène et fluoxétine ou paroxétine : pourquoi il est déconseillé de les associer - Point d'information

→ [à lire](#)

Inducteurs enzymatiques

Cytochrome P450 non spécifiques

- **Antiépileptiques:**
 - PHÉNYTOÏNE, PHÉNOBARBITAL, CARBAMAZÉPINE, PRIMIDONE
- **Antibactériens:**
 - RIFAMPICINE, RIFABUTINE
- **Antirétroviraux:**
 - EFAVIRENZ, ETRAVIRINE, NEVIRAPINE
- **BOSENTAN**
- **APREPITANT**
- **DEXAMÉTHASONE**
- **HYPERICUM PERFORATUM ou MILLEPERTUIS**
 - Arkogélules Millepertuis, ELUSANDES, MILDAC, PROCALMIL, PROSOFT
- **ALCOOL en prise chronique**

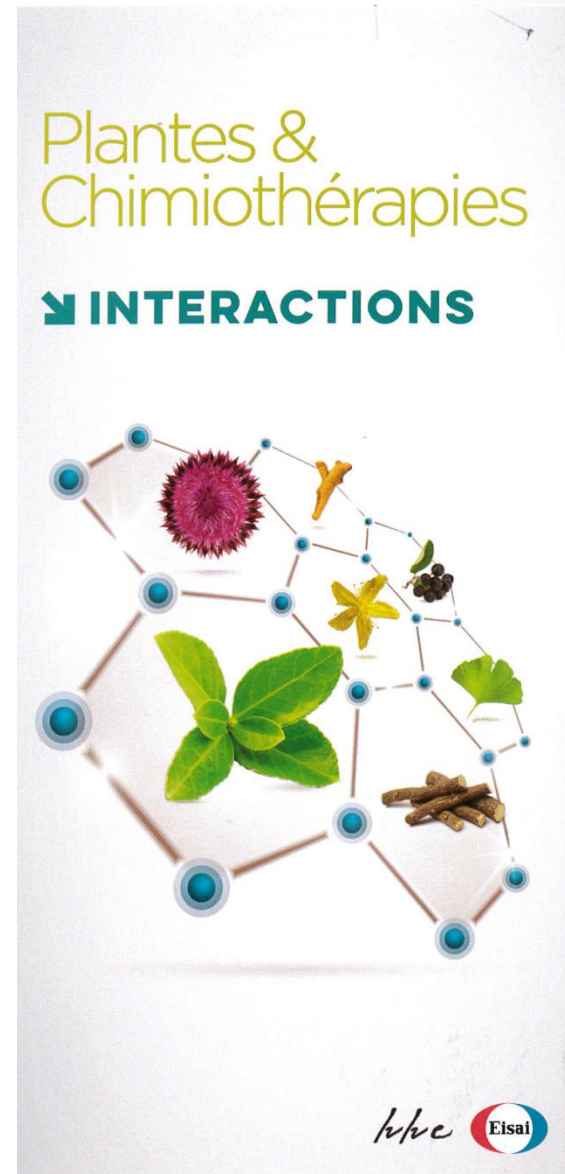
Exemples d'Inhibiteurs du CYP 3A4

- AMIODARONE, VERAPAMIL, DILTIAZEM
- Macrolides (sauf Spiramycine)
 - ÉRYTHROMYCINE, CLARITHROMYCINE, TÉLITHROMYCINE
- Antifongiques azolés
- Antiprotéases (ritonavir, nelfinavir)
- CIMETIDINE
- Jus de pamplemousse

Interactions Plantes et chimiothérapies



Pas qu'avec le
millepertuis et le
pamplemousse





➤ INTRO

Cet outil est le fruit d'un travail de compilation bibliographique.

Il s'appuie sur la confrontation des données de la littérature disponible en termes d'impact pharmacocinétique des plantes étudiées sur les voies métaboliques de différents médicaments, anticancéreux ou non, aux propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques disponibles concernant les anticancéreux.

Les interactions sont interprétées au sens le plus large du terme, les sources bibliographiques ne précisant pas toujours la préparation ou partie de plante concernée (extrait, macérât, feuilles, graines, etc...)

Ce travail se veut le plus exhaustif possible même s'il se limite à un nombre restreint de plantes.

Cet outil permet au clinicien d'évaluer l'impact de l'automédication par les plantes pour les patients traités par chimiothérapie ou thérapie ciblée. Cependant, tout problème de tolérance ou de réponse au traitement anticancéreux doit conduire à la réévaluation de l'intérêt de ces plantes même si une interaction apparaît peu probable ou sans risque dans cet outil.



➤ LES AUTEURS

POURROY BERTRAND¹
LETELLIER CAMILLE²
HELVIG ALIX³
DECROZALS FRANÇOISE⁴
CHANET BRIGITTE⁴
ALESSANDRA CHRISTINE⁵

➤ MODE D'EMPLOI



Interaction prouvée ou fort risque d'interaction



Interaction possible



Pas d'interaction



Absence de données



PLANTES

MILLEPERTUIS
(*Hypericum Perforatum*)

CHARDON MARIE
(*Silybum Marianum*)

AIL*
(*Allium Sativum*)

GINKGO
(*Ginkgo Biloba*)

**ÉCHINACÉE
OU RUBÉXIA POURPRE**
(*Echinacea Purpurea*)

GINSENG
(*Panax Ginseng*)

CURCUMA
(*Curcuma Longa*)

RÉGLISSE
(*Glycyrrhiza Glabra*)

ARONIE NOIRE
(*Aronia Melanocarpa*)

RHUBARBE
(*Rheum Sp.*)

THÉ VERT
(*Camellia Sinensis*)

CHIMIO

A

ABIRATÉRONE	✗	●	●	●	●	●					
ACIDE 5 - AMINOLÉVULINIQUE											
AFLIBERCEPT	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗			
ALITRÉTINOÏNE	✗	●	●	●	●	●					
ALTRÉTAMINE					●						
AMSACRINE					●						
ANAGRÉLIDE					●						
ANASTROZOLE				✓							
ARSENIC TRIOXYDE					●						
ASPARAGINASE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
AXITINIB	✗	●	●	●	●	●		✗			
AZACITIDINE					●						

B

BENDAMUSTINE					●						
BÉVACIZUMAB	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✗			
BEXAROTÈNE	✗	●	●	●	●						
BICALUTAMIDE	✗	●	●	●		●					
BLÉOMYCINE					●						
BORTÉZOMIB	✗	●	●	●	●	●					
BOSUTINIB	✗	●	✗	●	●	●	✗	✗			
BRENTUXIMAB VÉDOTIN	✗	●	✗	●	●	●	✗				
BUSÉRÉLINE											

* Les interactions avec l'ail s'entendent lorsqu'à lieu une supplémentation en ail dépassant l'usage culinaire classique et habituel du patient.



PLANTES

MILLEPERTUIS
(*Hypericum perforatum*)

CHARDON MARIE
(*Silybum Marianum*)

AIL*
(*Allium Sativum*)

GINKGO
(*Ginkgo Biloba*)

ÉCHINACÉE
OU RUDECKIA POUPIRE
(*Echinacea Purpurea*)

GINSENG
(*Panax Ginseng*)

CURCUMA
(*Curcuma Longa*)

RÉGLISSE
(*Glycyrrhiza Glabra*)

ARONIE NOIRE
(*Aronia Melanocarpa*)

RHUBARBE
(*Rheum Sp.*)

THÉ VERT
(*Camellia Sinensis*)

CHIMIO

C											
BUSULFAN					●						
CABAZITAXEL	✗	●	✗	●	●	●	✗				
CAPÉCITABINE	✗	●		●	●	●					
CARBOPLATINE					●						
CARMUSTINE					●						
CATUMAXOMAB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
CÉTUXIMAB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
CHLORAMBUCIL					●						
CHLORMÉTHINE					●						
CISPLATINE					●						
CLADRIBINE					●						
CLOFARABINE					●						
CRIZOTINIB	✗	●	●	●		●					
CYCLOPHOSPHAMIDE	✗	●	●	●	●	●					
CYCLOPHOSPHAMIDE (Voie Orale)	✗	●			●						
CYTARABINE					●						
D											
DABRAFÉNIB	✗	●	●	●		●					
DACARBAZINE			●		●		●				
DACTINOMYCINE	✗		✗		●						
DASATINIB	✗	●	✗	●		●	✗				
DAUNORUBICINE	✗				●		●				
DAUNORUBICINE LIPOSOMALE	✗				●		●				

* Les interactions avec l'ail s'entendent lorsqu'a lieu une supplémentation en ail dépassant l'usage culinaire classique et habituel du patient.



PLANTES

MILLEPERTUIS
(Hypericum Perforatum)

CHARDON MARIE
(Silybum Marianum)

AIL*
(Allium Sativum)

GINKGO
(Ginkgo Biloba)

ÉCHINACÉE
OU RUDECKIA POURPRE
(Echinacea Purpurea)

GINSENG
(Panax Ginseng)

CURCUMA
(Curcuma Longa)

RÉGLISSE
(Glycyrrhiza Glabra)

ARONIE NOIRE
(Aronia Melanocarpa)

RHUBARBE
(Rheum Sp.)

THÉ VERT
(Camellia Sinenis)

CHIMIO

											
DÉCITABINE					●						
DÉGARÉLIX											
DOCÉTAXEL	✗	●	✗	●	●	●	●				
DOXORUBICINE	✗				●	●	●				
DOXORUBICINE CHLORHYDRATE LIPOSOMALE PÉGYLÉE					●	●	●				
E ENZALUTAMIDE	✗	●				●					
ÉPIRUBICINE	✗				●		●				
ÉRIBULINE	✗	●		●	●	●					
ERLOTINIB	✗	●	✗	●		●	✗				
ESTRAMUSTINE					●						
ÉTOPOSIDE	✗	●	●	●	●	●	✗				
ÉTOPOSIDE (Voie Orale)	✗	●	●	●	●	●	✗				
ÉTOPOSIDE PHOSPHATE	✗	●	●		●	●	✗				
ÉVÉROLIMUS	✗	●	✗	●	●	●	✗	✗			
EXÉMESTANE	✗	●	●	●		●					
F FLUDARABINE					●						
FLUOROURACILE					●						
FLUTAMIDE											
FOTÉMUSTINE					●						
FULVESTRANT	✗	●	●	●		●					
G GÉFITINIB	✗	●	✗	●		●	✗				

* Les interactions avec l'ail s'entendent lorsqu'a lieu une supplémentation en ail dépassant l'usage culinaire classique et habituel du patient.



PLANTES

MILLEPERTUIS
(Hypericum Perforatum)

CHARDON MARIE
(Silybum Marianum)

AIL*
(Allium Sativum)

GINKGO
(Ginkgo Biloba)

ÉCHINACÉE
OU RUBÉCA POUVRÉ
(Echinacea Purpurea)

GINSENG
(Panax Ginseng)

CURCUMA
(Curcuma Longa)

RÉGLISSE
(Glycyrrhiza Glabra)

ARONIE NOIRE
(Aronia Melanocarpa)

RHUBARBE
(Rheum Sp.)

THÉ VERT
(Camellia Sinensis)

CHIMIO

											
GEMCITABINE					●						
GOSÉRÉLINE											
H HISTRÉLINE											
HYDROXYCARBAMIDE	●		●	●	●	●					
I IDARUBICINE	●		●	●	●	●					
IFOSFAMIDE	✗	●	●	●	●	●					
IMATINIB	✗	●	●	●	●	✗	●				
IPIILIMUMAB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
IRINOTÉCAN	✗	✓	●	●	●	●	●				
L LAPATINIB	✗	●	●	●	●	●	●				
LÉTROZOLE	✗	●	●	✓	●	●					
LEUPRORÉLINE											
LOMUSTINE	●		●	●	●	●					
M MÉDROXYPROGESTÉRONE											
MÉGESTROL											
MELPHALAN					●						
MERCAPTOPYRINE					●						
MÉTHOTREXATE	●		●		●		●			●	
MÉTHYLE AMINOLÉVULINATE											
MITOMYCINE	✗		●		●						
MITOTANE	✗		●								
MITOXANTRONE	●		●		●						

* Les interactions avec l'ail s'entendent lorsqu'a lieu une supplémentation en ail dépassant l'usage culinaire classique et habituel du patient.



PLANTES

MILLEPERTUIS
(Hypericum Perforatum)

CHARDON MARIE
(Silybum Marianum)

AIL*
(Allium Sativum)

GINKGO
(Ginkgo Biloba)

ÉCHINACÉE
OU RUBÈRE POURPRE
(Echinacea Purpurea)

GINSENG
(Panax Ginseng)

CURCUMA
(Curcuma Longa)

RÉGLISSE
(Glycyrrhiza Glabra)

ARONIE NOIRE
(Aronia Melanocarpa)

RHUBARBE
(Rheum Sp.)

THÉ VERT
(Camellia Sinensis)

CHIMIO

N	NÉLARABINE											
	NILOTINIB	✗	●	●	●	●	●					
	NILUTAMIDE											
O	OFATUMUMAB	✓	✓	✓	✓	●	✓	✓				
	OXALIPLATINE					●						
P	PACLITAXEL	✗	●	✗	●	●	●	✗				
	PACLITAXEL ALBUMINE	✗	●	✗		●	●	✗				
	PANITUMUMAB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
	PAZOPANIB	✗	●	●	●	●	●	●	✗			
	PÉMÉTREXED					●		●				
	PENTOSTATINE					●						
	PIPOBROMAN	●		●	●	●	●					
	PONATINIB											
	PORFIMÈRE											
	PROCARBAZINE	●		●	●	●	●					
R	RALTITREXED	●		●	●	●	●					
	RÉGORAFÉNIB	✗	●	●	●	●	●		✗			
	RITUXIMAB	✓	✓	✓	✓	●	✓	✓				
	RUXOLITINIB	✗	●	●	●	●	●	●				
S	SORAFÉNIB	✗	●		●	●	●					
	STREPTOZOCINE					●						
	SUNITINIB	✗	●	●	●	●	●	●				●

* Les interactions avec l'ail s'entendent lorsqu'a lieu une supplémentation en ail dépassant l'usage culinaire classique et habituel du patient.



PLANTES

MILLEPERTUIS
(Hypericum Perforatum)

CHARDON MARIE
(Silybum Marianum)

AIL*
(Allium Sativum)

GINKGO
(Ginkgo Biloba)

ÉCHINACÉE
(Echinacea Purpurea)

GINSENG
(Panax Ginseng)

CURCUMA
(Curcuma Longa)

RÉGLISSE
(Glycyrrhiza Glabra)

ARONIE NOIRE
(Aronia Melanocarpa)

RHUBARBE
(Rheum Sp.)

THÉ VERT
(Camellia Sinensis)

CHIMIO

T	TAMOXIFÈNE	✗	●	●	✓	●	●					
	THALIDOMIDE	●	●			●	●					
	TÉMOZOLOMIDE					●						
	TEMSIROLIMUS	✗		✗	●	●	●	●	✗			
	THIOTÉPA	✗		●	●	●	●					
	TIOGUANINE	●		●	●	●	●					
	TOPOTÉCAN	●		●		●		●				
	TOPOTÉCAN (Voie Orale)	✗	●	✗		●		✗				
	TORÉMIFÈNE	●		●	●	●	●					
	TRABECTÉDINE	✗		●	●	●	●	●		✗		
	TRASTUZUMAB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
	TRÉTINOÏNE	✗		●	●	●	●					
	TRIPTORÉLINE**											
V	VANDÉTANIB	●	●	●	●	●	●	●	✗			
	VÉMURAFÉNIB	✗	●	●	●	●	●	●	✗			
	VINBLASTINE	✗	●	✗	●	●	●	✗				
	VINCRIStINE	✗	●	✗	●	●	●	✗				
	VINDÉSINE	✗	●	●	●	●	●					
	VINFLUNINE	●	●	●	●	●	●					
	VINORELBINE	●	●	●	●	●	●					
	VISMODÉGIB	✗	●	●	●	●	●	✗				

* Les interactions avec l'ail s'entendent lorsqu'a lieu une supplémentation en ail dépassant l'usage culinaire classique et habituel du patient.

** Les résultats concernent les 3 sels : acetate, pamoate et embonate.

Exemples de liens pour rechercher les interactions

- DDI Predictor
- Drug interaction checker
- Epocrates
- Thériaque/Hedrine (pour les plantes)
- Vidal
- Thésaurus ANSM

Epocrates

Clear All	Interaction Check	Done
no interactions found >		
pantoprazole		×
palbociclib		×
+	Interaction Check	e
no interactions found >		
ranitidine		>
palbociclib		>
Edit List		

Plan

- Introduction
- Avantages et inconvénients de la voie orale
- Médicaments concernés et mécanismes d'action
- Conditions de prescription
- Effets indésirables des chimiothérapies orales
- Interactions médicamenteuses des chimiothérapies orales
- **Médicaments per os et risques associés**
- Entretien pharmaceutique d'accompagnement thérapeutique
- Education thérapeutique du patient et de son entourage

Médicaments per os et risques associés

- Risque cytotoxique
 - Pour l'environnement, pour les professionnels de santé, pour le patient et son entourage
- Risques iatrogènes
 - liés au médicament
 - liés aux professionnels de santé
 - liés aux patients



Recommandations internationales

- A destination des fabricants
 - Emballage approprié: alerte ! Agent cytotoxique
 - Nombre d'unités par conditionnement adapté à un cycle
 - Conditionnement unitaire (si possible!)
 - Développer des formes liquides adaptées à tous patients

**Goodin S, Griffith N, Chen B et al. J Oncol Practice 2011;7(1):17-21.*

** Meier K, Griffith N, Goodin S et al. EJOP 2011;5:4-10.*

Recommandations internationales

- A destination des professionnels de santé
 - Formation aux risques et CAT
 - Stockage et manipulations
 - Femmes enceintes
 - Nettoyage des surfaces
 - Démarche active auprès des patients
 - Obtenir un accord du patient
 - S'assurer de son observance et de sa capacité à gérer les médicaments per os et leur toxicité
 - Analyser les interactions
 - CAT en cas d'oubli ou de vomissements
 - Attention aux renouvellements d'ordonnances

Recommandations internationales

- A destination des **patients et de leur entourage**
 - Suivi des effets indésirables et CAT
 - CAT vis-à-vis de l'élimination du médicament dans les liquides biologiques Ex: ENDOXAN 3-4 j (urines) et 6-7 j (selles), HYDREA 2 j (urines):
 - Tirer 2 fois la chasse d'eau des toilettes pendant 4 à 7 jours après la CMT, et nettoyer après utilisation
 - Voies d'élimination: sueur, salive, urine, selles (5 à 7 ½ vies)
 - Manipulations des vêtements, du linge des patients traités (gants, lavage séparé)
 - CAT pour l'élimination des déchets en contact avec les produits
 - CAT pour l'élimination des médicaments excédentaires

INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LES ANTICANCÉREUX ORAUX



Ne pas laisser les traitements à la portée des enfants



Se laver les mains avant et après chaque manipulation.



Ne pas jeter les traitements inutilisés ou les emballages à la poubelle.
Les apporter à votre pharmacien



- * Ne prendre aucun autre médicament que ceux prescrits
- * En cas d'oubli ne jamais doubler la prise suivante et ne pas augmenter le nombre de prises.
- * Si par erreur il a été pris trop de médicaments, contacter rapidement le médecin.
- * En cas de vomissements, ne pas reprendre de médicaments. Attendre la prochaine prise



Respecter la température de conservation du médicament



Recommandations générales

CONSEILS PRATIQUES / RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.



Ce médicament ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement. femmes enceintes.



Lors du traitement, il est fortement déconseillé de s'exposer au soleil.



Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



Respectez les règles d'hygiène lors de la prise de votre traitement.



Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants.



Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement.



Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.



Nécessite une surveillance biologique.



En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous ce traitement.

Réseau ONCO NORD PAS-DE-CALAIS

Bonnes pratiques d'administration

- **Générales**

- Avaler les comprimés, gélules, capsules avec un grand verre d'eau (technique de déglutition)
- CAT en cas de vomissement: sous/surdosage

- **Individuelles**

- En dehors ou au moment des repas, topiques gastro-intestinaux
- Associations médicamenteuses: avis médical!
- Alcool, conduite automobile

Bonnes pratiques d'administration

Conseils d'utilisations destinés au **personnel soignant**

- Manipuler les gélules, comprimés, capsules **avec des gants**
- Ne pas ouvrir les gélules, capsules, ne pas broyer les comprimés
- Si emballage unitaire dans un blister, administrer directement au patient à partir de cet emballage. Si pas le cas, les mettre dans un gobelet.
- Ne jamais déconditionner les médicaments à l'avance
- En cas de **contact éventuel** avec les mains, procéder à **un lavage** au savon suivi d'un rinçage abondant
- Si la gélule est abîmée, ne pas la toucher avec les doigts, utiliser une paire de gants et un papier humidifié, absorber le contenu en évitant la dispersion, puis jeter dans une poubelle DASRI après l'avoir soigneusement emballée
- En cas de vomissement du patient sous chimiothérapie orale, revêtir une tenue de protection (gants+masque+surblouse) pour procéder au nettoyage
- Retourner les médicaments à la pharmacie lorsque le patient n'est plus hospitalisé

Bonnes pratiques d'administration

Conseils d'utilisations destinés au **patient**

- Avaler les gélules, capsules ou comprimés avec **un grand verre d'eau**, sans les croquer, mâcher ou sucer
- Respecter les modalités de prises par rapport aux repas
- Ne pas déconditionner les médicaments dans des piluliers: laisser dans les emballages d'origine jusqu'à l'administration
- Si emballage unitaire dans un blister, administrer directement dans la bouche à partir de cet emballage. Si pas le cas, les mettre dans un gobelet ou verre.
- Se **laver les mains** avant et après chaque manipulation
- Si problème de déglutition, contacter le pharmacien pour trouver une alternative (autre forme galénique, préparation magistrale)
- En cas de vomissement, ne pas reprendre une nouvelle prise du médicament, attendre la prise suivante.
- En cas d'oubli, ne pas doubler la prise suivante et ne pas augmenter le nombre de prises
- Si contact accidentel du médicament avec la peau ou les yeux, se rincer abondamment avec de l'eau ou du sérum physiologique (yeux)

MODALITES PRATIQUES D'UTILISATION: horaires de prises

A JEUN	EN DEHORS DES REPAS	AU COURS DU REPAS
CHLORAMINOPHENE 1 prise le matin	ALKERAN Prises fractionnées	CELLTOP 2 à 3 prises par jour
ENDOXAN 1 prise le matin	ESTRACYT 2 prises voire 3 prises	GLIVEC 1à 2 (800 mg) prises/j
LANVIS 1 prise le matin	METHOTREXATE 1 heure avant le repas	BOSULIF : 1 prise/j
	NEXAVAR 1h avant ou 2h après	NAVELBINE 1 prise par jour
	PURINETHOL 30 mn avant le repas	TARGRETIN 1 prise par jour
TEMODAL En dehors des repas (2h avant ou 1h après). Si association avec RT, adm 1h avant séance ->plan de prise à personnaliser	TARCEVA 1 h avant ou 2h après	VESANOID 2 prises par jour
	TAFINLAR : 2 prises/j 1h avant ou 2h après	ZAVEDOS (repas léger) 1 prise par jour
	VOTRIENT : 1 prise/jour 1h avant ou 2h après	ZOLINZA (repas riche en graisses): 1 prise par jour

MODALITES PRATIQUES D'UTILISATION: horaires de prises

APRES LES REPAS	LE SOIR OU AU COUCHER	SANS PRECISION
BELUSTINE 3 h après le repas du soir (coucher): 1 prise		HYDREA 2 à 3 prises par jour
HEXASTAT 3 ou 4 prises/j	NATULAN 1 prise	IRESSA 1 prise par jour
XELODA 2 prises (dans les 30 mn)/j	THALIDOMIDE 1 prise	MYLERAN 1 prise par jour
STIVARGA: 1 prise/j (après repas léger)	AU COURS OU EN DEHORS DES REPAS	
A JEUN, AU COURS OU EN DEHORS DES REPAS	AFINITOR 1 prise/j HYCAMTIN: 1 prise/j CAPRELSA: 1 prise/j INLYTA: 2 prises/j ZELBORAF: 2 prises/j (plutôt au cours)	JAKAVI: 2 prises/j ICLUSIG: 1 prise/j ERIVEDGE: 1 prise/j XALKORI: 2 prises/j
ZYDELIG: 2 prises à 12h d'intervalle		
FLUDARA: 1 prise/j	SPRYCEL: 1 prise/j	TYVERB 1 prise/j (1h avant ou 2h après)
XAGRID 2 à 3 prises/j	SUTENT 1 prise/j	REVLIMID, IMNOVID 1 prise/j

Médicaments per os et risques associés: risques iatrogènes liés au médicament

- Index thérapeutique souvent étroit
 - Profils des patients (âge, insuffisance rénale ou hépatique, hypoalbuminémie,.....)
 - Interactions médicamenteuses: CYP.....
 - Variations pharmacocinétiques (âge, sexe...): ex ETOPOSIDE
- Unités posologiques variables
 - mg/m², mg/kg, mg
- Mécanisme d'action du médicament
 - Toxicités et contre-indications spécifiques
- Profils de toxicité différents
 - Entre cytotoxiques classiques et thérapies ciblées
 - Entre 2 thérapies ciblées (ex: SUTENT et VOTRIENT, SUTENT et AFINITOR)

Médicaments per os et risques associés: risques iatrogènes liés au médicament

- Des schémas d'administration complexes
 - MP THAL, VRD, TYVERB/XELODA...
- Des schémas d'administration variables selon les indications
- Modalités d'administration
 - Impact de l'alimentation sur les concentrations plasmatiques et sur la toxicité
 - Variables selon les molécules
 - SUTENT et NEXAVAR: NEXAVAR en 2ème ligne après SUTENT dans la même indication de carcinome rénal
 - TYVERB et AROMASINE ou XELODA: traitement concomitant
- Des conditionnements inadaptés
 - XELODA 150 mg boîte de 60 cps, 500 mg boîte de 120 cps
 - FLUDARA 10 mg boîte de 15 ou de 20 comprimés

Intolérance liée à l'alimentation

- Influence des aliments
 - Nilotinib (Tasigna[®]) et aliments: \nearrow conc plasmat par \nearrow absorption \rightarrow Toxicité, donc en dehors de la prise d'aliments
 - Nilotinib (Tasigna[®]) et Jus de pamplemousse: \nearrow conc plasmat par inhibition du métabolisme \rightarrow A éviter
 - Lapatinib (Tyverb[®]) et repas riche en graisses : biodisponibilité x 4 \rightarrow 1h avant ou 1h après un repas
 - Témозоломиде (Temodal[®]) et repas: \downarrow 33% Cmax et \downarrow 9 % ASC \rightarrow à jeun ou en dehors des repas



Plan de prise et conseils pour administration ++

Intoxication liée aux unités posologiques

→ Situation clinique

- Un patient de 62 ans, 56 kg, 1m65
 - Surface corporelle = $1,61 \text{ m}^2$
- Début de traitement par SUTENT pour un cancer du rein métastatique
 - À raison de 75 mg/jour, pendant 4 semaines puis repos 2 semaines
- Au bout de 2 semaines, le patient est très fatigué et consulte pour fièvre et une toux productive



SURDOSAGE

Confusion entre 50mg/j et 50mg/m²

latrogénie liée au mécanisme d'action

➡ Situation clinique

- Patient traité depuis 3 mois par GLIVEC pour une GIST
 - Relais par SUTENT en raison d'une intolérance au GLIVEC
 - Patient à faible mobilité
 - Ulcères variqueux qui ne cicatrisent pas
 - Pour quelle raison?

iatrogénie liée à l'indication

➡ Situation clinique

- Patient traité par SUTENT pour un cancer du rein métastatique
 - 1ère phase de traitement : 50 mg/jour, cycle de 4 semaines sur 6
 - Bonne tolérance, régression tumorale
 - Chirurgie
 - 2ème phase de traitement: 37,5 mg/jour pendant 4 semaines
 - Pharmacie délivre traitement pour un mois
 - Sur ordonnance non noté « repos de 2 semaines puis reprise »
 - Patient non revenu pour la poursuite du traitement
 - Plainte du patient pour perte de chance

iatrogénie liée au schéma thérapeutique

Exemple d'un schéma thérapeutique complexe

- VRD pour un myélome multiple
- V = Velcade, R = Revlimid,
D = Dexaméthasone
- Velcade 1,3 mg/m² = J1, J4, J8, J11
- Revlimid 25 mg: J1 à J14
- Dexaméthasone 20 mg: J1, J2, J4, J5, J8, J9, J11, J12

 Plan de prise++

Médicaments per os et risques associés: risques iatrogènes liés aux professionnels

➔ Situation clinique

- Patiente traitée par Radio-Chimiothérapie selon le protocole de STUPP (6 semaines en continu de TEMOZOLOMIDE à 75 mg/m², associé à 5 séances/semaine de RTH pdt 6 semaines)
- Patiente en SSR
- Troubles de mémoire, tremblements
- Bilan biologique:
 - 30 000 plaquettes (diminution)
 - ASAT 60, ALAT 254, GGT 617 (augmentation)

Médicaments per os et risques associés: risques iatrogènes liés aux professionnels

- Médecin généraliste du SSR
 - renouvelle 6 semaines de TEMOZOLOMIDE
- Pharmacien hospitalier
 - dispense le médicament
- Demande d'avis onco: ARRET!!!!
- CONCLUSION: la patiente a reçu 2 mois ½ de TEMOZOLOMIDE au lieu de 1 mois ½!

Médicaments per os et risques associés: risques iatrogènes liés aux professionnels

➡ Situation clinique

- Patiente de 74 ans, 56 kg, myélome multiple
- 1ère cure d'un protocole MP-THAL en hospitalisation, puis relais en service de long séjour pour la cure suivante
- Prescription du médecin hématologue pour le relais
 - M = Melphalan à raison de 0,25 mg/kg/jour soit 14mg/j
 - P = Prednisone à raison de 2 mg/kg/jour
 - Pendant 4 jours de J1 à J4
 - THAL = Thalidomide 200 mg/jour en continu
 - Toutes les 4 à 6 semaines
- Neutropénie au bout de 12 jours à 700 PNN/mm³, sans fièvre, mais avec baisse de l'état général (PS3)

Médicaments per os et risques associés: **risques iatrogènes liés aux professionnels**

- Transcription de la prescription par le médecin du service de long séjour
 - Prednisone = sur 4 jours
 - Melphalan et Thalidomide en continu sur 4 semaines
- Melphalan = responsable de la neutropénie
- Dose reçue = 168 mg!!!
- Pour mémoire: dose de protocole de conditionnement de greffe
 - = 140 ou 200 mg/m²

Médicaments per os et risques associés: risques iatrogènes liés au patient

➡ Situation clinique

- Mme T 50 ans, cancer du sein métastatique
- 1ère cure de Capécitabine 1000 mg/m² x 2/jour
- A J5, diarrhées profuses (>7/jour) puis pancytopénie avec neutropénie fébrile
- Choc septique à point de départ digestif
- Décès 48 h après son admission en réanimation
- Diagnostic: déficit partiel en DPD (DihydroPyrimidineDéshydrogénase)
- CAT: diminution de 50% de la posologie habituelle

**Pour détecter en pratique ce déficit, l'INCa et la HAS
recommandent aujourd'hui la réalisation d'un examen :
la mesure de l'uracilémie**

Médicaments per os et risques associés:

risques iatrogènes liés au patient

- **Sensibilité individuelle**

- Déficits enzymatiques (ex: 5-FU)
- Pharmacogénétique (ex: Régorafénib interagit avec substrat de UGT1A1 = Irinotécan/SN38, donc augmente expo systémique et effets indésirables)

- **Facteurs de risque spécifiques**

- Mucite, malnutrition, infection: altération de l'**absorption** des médicaments
- Concentration sérique des protéines de liaison diminuée et oedèmes: variabilité des volumes de **distribution**
- Insuffisance rénale ou hépatique: altération de l'**excrétion** des médicaments

Médicaments per os et risques associés: risques iatrogènes liés au patient

Adaptation posologique en fonction:

- Age
 - **XELODA** (75 % de la dose pour patients ≥ 60 ans)
- Insuffisance rénale
 - ALKERAN, BELUSTINE, **REVLIMID**, CHLORAMINOPHENE, **FLUDARA**, HYDREA, METHOTREXATE, **XELODA**, ZAVEDOS...
- Insuffisance hépatique
 - GLIVEC, PURINETHOL, METHOTREXATE, STIVARGA, SPRYCEL, TYVERB, XAGRID, XELODA, AFINITOR, ZYTIGA...

Médicaments per os et risques associés:

risques iatrogènes liés au patient

- Observance/Adhésion.....Persistance
 - Quels facteurs facilitateurs ou freinateurs?
 - Patients non observants, patients sur-observants



sous-dosage



surdosage

- INFORMATION +++
 - ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE
 - EDUCATION THERAPEUTIQUE

Erreurs médicamenteuses liées à la chimiothérapie orale

- Revue large de la littérature/mésusage et risques associés → capécitabine, imatinib, mercaptopurine, témozolomide
- Novembre 1999-Novembre 2007: 508 incidents décrits dans la littérature scientifique
 - 99 événements indésirables
 - 322 aléas
 - 87 erreurs médicales à risque mineur
- Manque de règles de sécurité pour la prescription, la dispensation, l'administration des chimiothérapies orales/IV

Erreurs médicamenteuses liées à la chimiothérapie orale

- Erreurs par type d'incident

Table 3. Medication Errors by Type of Incident

Medication Error	Adverse Drug Event		Near Miss		Error With Low Risk of Harm		Total No.
	No.	Row %	No.	Row %	No.	Row %	
Wrong or extra dose	35	17.8	137	69.5	25	12.7	197
Wrong drug	17	24.6	48	69.6	4	5.8	69
Wrong no. of days supplied	22	39.3	30	53.6	4	7.1	56
Missed dose or nonadherence	9	17.6	12	23.5	30	58.8	51
Failure to check treatment parameters	1	3.1	31	96.9	0	0.0	32
Wrong instructions	3	17.6	11	64.7	3	17.6	17
Wrong frequency	1	7.7	12	92.3	0	0.0	13
Incomplete prescription	0	0.0	9	69.2	4	30.8	13
Wrong time/delay	2	16.7	1	8.3	9	75.0	12
Protocol breach	1	8.3	7	58.3	4	33.3	12
Wrong patient	2	18.2	8	72.7	1	9.1	11
Order system error	0	0.0	7	70.0	3	30.0	10
Dispensing error	3	33.3	6	66.7	0	0.0	9
Other ^a	3	50.0	3	50.0	0	0.0	6

^a Other indicates wrong administration, failure to recognize drug interaction, or do not know/need more information.

Erreurs médicamenteuses liées à la chimiothérapie orale

- Erreurs selon le niveau du processus (prescription/dispensation/administration)
 - Manque de précision au niveau de la prescription et manque de consignes d'administration

Table 4. Medication Errors by Stage of Medication Process

Medication Error	Ordering		Dispensing		Administration		Monitoring and Follow-up	
	No.	Row %	No.	Row %	No.	Row %	No.	Row %
Wrong or extra dose	117	59.4	26	13.2	54	27.4	0	0.0
Wrong drug	14	20.3	2	2.9	53	76.8	0	0.0
Wrong no. of days supplied	23	41.1	18	32.1	15	26.8	0	0.0
Missed dose or nonadherence	3	5.9	39	76.5	9	17.6	0	0.0
Failure to check treatment parameters	22	68.8	0	0.0	0	0.0	10	31.3
Wrong instructions	13	76.5	2	100.0	2	11.8	0	0.0
Wrong frequency	12	92.3	0	0.0	1	7.7	0	0.0
Incomplete prescription	13	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Wrong time/delay	2	16.7	6	50.0	4	33.3	0	0.0
Protocol breach	12	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Wrong patient	4	36.4	1	16.7	6	54.5	0	0.0
Order system error	3	30.0	2	40.0	5	50.0	0	0.0
Dispensing error	0	0.0	0	0.0	9	100.0	0	0.0
Other ^a	2	33.3	4	66.7	0	0.0	0	0.0

^a Other indicates wrong administration, failure to recognize drug interaction, or do not know/need more information.

Erreurs médicamenteuses liées à la chimiothérapie orale

- Erreurs de doses
 - Témzolomide: dose/m² au lieu de dose/j
 - Capécitabine: confusion entre 150 et 500 mg
- Erreurs de médicaments
 - Métoclopramide/mercaptopurine
 - Purinéthol/Propylthiouracile
- Erreurs de durée
 - Lomustine: 190 mg/jour pendant 6 semaines au lieu de 190 mg en prise unique toutes les 6 semaines
 - Méthotrexate: 10 mg/jour au lieu de 10 mg/semaine

Plan

- Introduction
- Avantages et inconvénients de la voie orale
- Médicaments concernés et mécanismes d'action
- Conditions de prescription
- Effets indésirables des chimiothérapies orales
- Interactions médicamenteuses des chimiothérapies orales
- Médicaments per os et risques associés
- **Entretien pharmaceutique d'accompagnement thérapeutique**
- Education thérapeutique du patient et de son entourage

Entretien pharmaceutique

- Prise de rendez-vous avec le patient (même jour que consultation médicale si possible)
- Préparation de l'entretien:
 - Prise de connaissance du patient (identité, bilan biologique...) et de ses traitements anticancéreux et autres → recherche interactions
 - Préparation des documents nécessaires (fiche de recueil, supports d'information, livret de suivi patient...)
- Déroulement de entretien:
 - Accueil du patient, se présenter et présenter le contenu et la durée prévisionnelle de l'entretien
 - S'enquérir des coordonnées de sa pharmacie, MT +/- IDE libérale
 - Demander son accord pour adresser un CR de l'entretien au pharmacien d'officine

Entretien pharmaceutique: contenu


- Modalités de prise → plan de prises, bonnes pratiques d'adm
- Mesures de protection
- Effets indésirables les plus fréquents et mesures préventives
 - Notion de grading → conduites à tenir
- Effets indésirables rares mais graves
 - Conduites à tenir
- Analyse des interactions médicamenteuses +/- Alimentation +/- Médecines alternatives et complémentaires
 - Rapports bénéfiques/risques
 - Alternatives thérapeutiques
- Quoi faire en cas d'oubli?
- Réponses aux questions du patient

Entretien pharmaceutique: comment le préparer?

Lien vers fiches médicaments

- <http://oncolien.sfpo.com/>
- http://www.oncauvergne.fr/index.php?option=com_content&view=category&id=38&layout=blog&Itemid=44
- http://www.omedit-hautenormandie.fr/chimiotherapies_orales_412.htm
- <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/chimiotherapie-vo-fiches-a-l-attention-des-professionnels-de-sante,370,88749.html>
- <http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/traitements-anti-cancereux-fiches-d-informations/voie-orale.html>
- <http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/cancer/boite-outil/chimio-per-os>
- <http://rohlim.fr/professionnels-de-sante/fiches-conseils/fiches-conseils-medicaments-anticancereux-oraux>

Entretien pharmaceutique: comment les préparer?

- Pour vous évaluer:  e-learning
- http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES_web_gen_web/co/web.html
- [http://www.omedit-centre.fr/ATKVO/co/module BP chimio orales.html](http://www.omedit-centre.fr/ATKVO/co/module_BP_chimio_orales.html)

Plan

- Introduction
- Avantages et inconvénients de la voie orale
- Médicaments concernés et mécanismes d'action
- Conditions de prescription
- Effets indésirables des chimiothérapies orales
- Interactions médicamenteuses des chimiothérapies orales
- Médicaments per os et risques associés
- Entretien pharmaceutique d'accompagnement thérapeutique
- **Education thérapeutique du patient et de son entourage**

Qu'est-ce que l'ETP?

«une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient..... »

- Rapport OMS Europe **1996**, traduit en français en 1998
- **« L'éducation thérapeutique du patient vise à *aider le patient à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec une maladie chronique.* »**
 - Fait partie **intégrante et permanente** de la prise en charge du patient
 - Les aider à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, **dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.**

Qu'est-ce que l'ETP?

- **Loi HPST:**

- Titre III: La prévention et la santé publique
- L'ETP comme **priorité nationale**
 - Art. L. 1161-1. – et suivants
 - « *L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle n'est pas opposable au malade et ne peut conditionner le taux de remboursement de ses actes et des médicaments afférents à sa maladie.....*

- **Références HAS**

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/en/education-therapeutique-du-patient-etp

Programme d'ETP au CHR Metz-Thionville: TAO

5 ateliers

- **Connaissance de sa maladie**
- **Effets indésirables : que peut-il se produire ?**
- **Gestion de mon traitement**
- **Soigner mon assiette**
- **Mesure de la tension artérielle et lecture du bilan sanguin**

Exemple

- Patiente de 35 ans atteinte d'un cancer du sein
- Mariée, 2 enfants de 8 ans et de 12 ans
- Chirurgie conservatrice
- Chimiothérapie adjuvante pendant 6 cycles, suivi de RTH et hormonothérapie
- Femme au foyer, très investie au niveau de l'école maternelle de ses enfants
- Poursuite de ses activités?

Compétences à développer par le patient	Exemple de notre patiente
Formuler ses besoins, déterminer des buts en collaboration avec les soignants	Pouvoir continuer à encadrer des enfants à la bibliothèque de l'école chaque jeudi
Comprendre, s'expliquer	Comprendre les effets de la chimiothérapie sur les globules blancs (neutropénie): éviter le contact avec des enfants susceptibles d'être malades
Repérer, analyser, mesurer	Surveillance de la fièvre
Faire face, décider	Prendre un traitement antibiotique prescrit à l'avance. Consulter le médecin si la fièvre ne baisse pas

- NEUTROPENIE:

De quoi parle-t-on?



Quels messages éducatifs?

Comprendre le rôle des GB dans les défenses de l'organisme vis-à-vis des infections

Connaître l'impact des traitements anticancéreux sur les globules blancs

Comprendre l'importance de suivre sa fièvre comme signe d'appel d'une infection en cas de neutropénie

Connaître les mesures de précautions liées au risque de neutropénie

Savoir adapter son comportement par rapport à ces mesures de précautions (bonne hygiène corporelle et bucco-dentaire, lavage fréquent des mains, éviter le contact avec des personnes enrhumées, mettre des gants pour manipuler des excréta d'animaux, des déchets végétaux, éviter l'eau stagnante des fleurs coupées, etc)

Savoir expliquer à son entourage les risques liés à la neutropénie et les adaptations de comportement à adopter

Comprendre la nécessité d'effectuer des prises de sang de contrôle régulièrement



HÉMATOLOGIE > Neutropénie

Température > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires

ASTUCES

- Consultation médicale
- Prendre sa température
- Faire les prises de sang (prescrites)
- Se laver fréquemment les mains (ex : toilettes, repas)
- Désinfecter soigneusement les plaies
- Hygiène bucco-dentaire
- Laver les fruits et légumes
- Porter des gants lors des travaux ménagers, de bricolage, de jardinage
- S'hydrater
- Respecter la prescription du médecin
- Avoir une bonne hygiène corporelle (douche quotidienne)
- Consommer les viandes bien cuites

À ÉVITER

- Être en contact avec des personnes malades
- Se soigner seul
- Aller dans les lieux publics (hypermarché, parc, piscine, cinéma)
- Se blesser
- Aller chez le dentiste (sauf en cas d'urgence)
- Se faire vacciner (vaccins vivants contre-indiqués. Autres vaccins à différer)
- Manger des fruits de mer, des crustacés, des poissons crus
- Nettoyer les litières des animaux
- Manger des fromages au lait cru
- Consommer sa viande bleue ou rosée
- Décorer avec des fleurs coupées (eau stagnante)
- Prendre du paracétamol ou de l'ibuprofène (non prescrits)

Conclusion

Un nouveau métier à
promouvoir

EDUCATEUR THERAPEUTIQUE

Formez-vous!