

# LE MONITEUR des pharmacies



FORMATION

E-LEARNING  
DPC

Cahier 2 - n° 3407 du 5 mars 2022

IATROGÉNIE

ISSN0026-9689 - Ne peut être vendu séparément - photo : Shutterstock

# Les anticancéreux

Avec l'aimable relecture du Dr Florian Slimano,  
pharmacien MCU-PH à Reims (Marne) et secrétaire général adjoint  
de la Société française de pharmacie oncologique (SFPO)

Réalisé en  
collaboration avec



SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

P. 3 EFFETS INDÉSIRABLES | P. 9 OBSERVANCE | P. 11 PHARMACOLOGIE  
P. 17 PROFILS PARTICULIERS | P. 18 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Retrouvez nos formations en ligne [lemoniteurdespharmacies.fr](http://lemoniteurdespharmacies.fr)



# Hautement émétisant

Pierre J., 18 ans, est atteint d'un lymphome de Hodgkin. Lors d'échanges précédents avec ses parents, le pharmacien a appris qu'il était traité par le protocole Beacopp. Il va débiter prochainement un nouveau cycle. Sa mère présente une ordonnance de procarbazine (Natulan) 200 mg pendant 7 jours, prednisone 70 mg pendant 14 jours (Cortancyl) et métoclopramide (Primpéran) 10 mg par jour, ainsi qu'une ordonnance d'exception d'ondansétron (Zophren) 8 mg le 1<sup>er</sup> jour et aprépitant (Emend) 80 mg les 3 premiers jours. Elle est angoissée car Pierre a très mal supporté sa dernière cure de chimio et a vomi pendant plusieurs jours. En consultant l'historique du patient, le pharmacien constate que la précédente prescription ne contenait pas de métoclopramide.

## Analyse du cas

- La physiopathologie des vomissements est expliquée par la libération de sérotonine, de dopamine et de substance P provoquée par les anticancéreux stimulant le centre du vomissement au niveau du bulbe rachidien.
- Quatre niveaux de risque émétique sont définis, différenciant les molécules hautement émétisantes (fréquence de vomissements sans antiémétiques supérieure à 90 %), moyennement émétisantes (fréquence entre 30 et 90 %), faiblement émétisantes (risque de 10 à 30 %) et très faiblement émétisantes (inférieur à 10 %).
- Le protocole Beacopp fait appel à différents cytotoxiques administrés en hôpital de jour : la bléomycine (le B du nom du protocole), un agent scindant, l'étoposide en intraveineux (E), un inhibiteur de topo-isomérase, la doxorubicine (dont l'ancienne DCI est adriamycine, d'où le A), une anthracycline, le cyclophosphamide par voie intraveineuse (C), un agent alkylant, la vincristine (O en référence au nom de spécialité Oncovin). A domicile, Pierre prend tous les jours, de J1 à J7, de la procarbazine (P), un agent alkylant, et de la prednisone (P).
- Le cyclophosphamide par voie intraveineuse et la procarbazine orale ont un niveau modérément à hautement émétisant. Celui de la doxorubicine est modérément émétisant et celui de l'étoposide faiblement émétisant par voie intraveineuse. La vincristine et la bléomycine par voie intraveineuse ont un niveau très faiblement émétisant.
- Le risque émétique d'un protocole correspond au niveau le plus important retrouvé dans les substances actives concernées. Le protocole Beacopp est donc hautement émétique.
- Afin d'anticiper le risque émétique très important de ce protocole, un traitement prophylactique associant un antagoniste sérotoninergique 5-HT<sub>3</sub> (ondansétron) et un antagoniste NK<sub>1</sub> à la substance P (aprépitant) est prescrit. Pour cette nouvelle cure, un antagoniste dopaminergique, le métoclopramide, a été ajouté au protocole antiémétique. Le patient reçoit aussi, dans le cadre du protocole Beacopp, de la prednisone, qui renforce les propriétés des antiémétiques.

## À RETENIR

**Le traitement par procarbazine (Natulan) provoque très fréquemment des nausées et des vomissements. Il est essentiel que la prévention antiémétique soit associée à des règles hygiéno-diététiques.**

## Attitude à adopter

- Le pharmacien rassure la mère de Pierre en lui expliquant qu'un antiémétique supplémentaire, le métoclopramide, a été ajouté. Il doit être pris tous les jours 1 heure avant la procarbazine.
- Le pharmacien rappelle les principales mesures hygiéno-diététiques pour limiter les nausées et les vomissements.
- Enfin, il conseille de surveiller le poids de Pierre et de consulter rapidement en cas d'amaigrissement important.

## RISQUE ÉMÉTISANT LIÉ AUX ANTICANCÉREUX ORAUX ET CONSEILS DE PRÉVENTION

- A l'officine, outre la procarbazine (Natulan), les principaux anticancéreux à potentiel émétique modéré ou élevé (risque de vomissements supérieur ou égal à 30 %) sont, par exemple, le cyclophosphamide aux doses supérieures ou égales à 100 mg/m<sup>2</sup> par jour (Endoxan), l'étoposide oral (Celltop), l'idarubicine (Zavedos), l'hydroxycarbamide (Hydrea), la vinorelbine (Navelbine) et l'imatinib (Glivec).
- La délivrance de telles molécules doit être accompagnée de conseils hygiéno-diététiques :
  - encourager le patient à s'alimenter dès qu'il en a envie, sans forcément attendre d'avoir faim ;
  - manger lentement, fractionner les repas et privilégier des aliments faciles à mâcher ;
  - proscrire les aliments fortement odorants et limiter les odeurs en favorisant des repas froids ou à température ambiante, éviter les plats gras, les fritures et les aliments épicés.
- Privilégier les aliments secs comme les toasts ou les crackers.
- Éviter de boire pendant les repas et proposer des boissons fraîches entre chaque repas.
- Rester le buste bien droit au moins 30 minutes après le repas pour favoriser la vidange gastrique.

# « C'est insupportable »

Sophie S., 48 ans, a subi une chirurgie mammaire conservatrice à la suite d'un cancer du sein. Elle est traitée depuis quelques mois par du tamoxifène (Nolvadex) 20 mg 1 fois par jour. Elle se plaint aujourd'hui de bouffées de chaleur insupportables et de se réveiller en sueur la nuit.

## Analyse du cas

- La tumorectomie est un traitement fréquent de première intention du cancer du sein. Elle est suivie d'une radiothérapie afin de détruire les cellules cancéreuses résiduelles. Par la suite, selon les facteurs de risque et afin d'éviter une rechute, une hormonothérapie, comme le tamoxifène, peut être prescrite sur une longue durée (environ 5 ans) lorsque la croissance de la tumeur est stimulée par les hormones féminines.
- Le tamoxifène est un anticestrogène qui agit par inhibition compétitive de la liaison de l'oestradiol avec ses récepteurs mammaires. Il empêche la prolifération des cellules cancéreuses.
- Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés à la suite de la

diminution du taux d'œstrogènes sont les bouffées de chaleur : sensation de chaleur excessive parfois accompagnée de sueurs importantes.

## Attitude à adopter

- La pharmacienne rappelle à M<sup>me</sup> S. les différentes mesures pour limiter les bouffées de chaleur : porter des vêtements légers et amples, s'hydrater suffisamment, éviter la consommation d'aliments chauds, épicés, la caféine et l'alcool.
- La prise de  $\beta$ -alanine ou de compléments alimentaires sans activité hormonale est possible : extrait de pollen, oméga 3, etc. Avant d'orienter vers la phytothérapie, il faut s'assurer qu'il n'y ait pas d'interaction avec l'hormonothérapie ; le curcuma et les isoflavones

du soja, notamment, sont déconseillés.

- La pharmacienne sensibilise la patiente sur le fait de continuer son traitement et de consulter son médecin si les effets indésirables sont trop gênants.

## À RETENIR

**Les bouffées de chaleur sont particulièrement fréquentes sous tamoxifène. Même si elles sont parfois très contraignantes, il est important que les patientes n'interrompent pas d'elles-mêmes leur traitement.**

**La prise de compléments alimentaires ou de phytothérapie ne peut s'envisager qu'après exclusion de toute interaction avec le tamoxifène.**

# Ça va saigner !

Henri G., 66 ans, est traité par de l'ibrutinib (Imbruvica) 560 mg 1 fois par jour après la rechute d'un lymphome. Depuis quelques jours, il ressent une vive douleur à une dent. Il ne s'alarme pas car il doit se la faire retirer la semaine suivante. En attendant sa consultation dentaire, il vient aujourd'hui acheter de l'aspirine pour soulager sa douleur.

## Analyse du cas

- L'un des effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ibrutinib est le risque d'hémorragies. Celles-ci, plus ou moins sévères, peuvent nécessiter une adaptation de posologie, voire un arrêt du traitement.
- Le mécanisme n'est pas entièrement connu. Il pourrait être la conséquence d'une perturbation de la fonction des récepteurs au facteur von Willebrand et au collagène.
- Le risque hémorragique lié à l'ibrutinib est potentialisé par son association à un antiagrégant plaquettaire ou à un anticoagulant. De même, les

compléments alimentaires à base d'huile de poisson et de vitamine E doivent être évités lors d'un traitement par ibrutinib du fait de leur action anticoagulante.

- Par ailleurs, en cas d'intervention chirurgicale programmée, il convient d'interrompre l'ibrutinib au moins 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type d'opération et le risque de saignements.

## Attitude à adopter

- Le pharmacien s'assure que M. G. a tenu informé à la fois le dentiste qu'il était sous ibrutinib et son médecin qu'il

allait se faire extraire une dent. Il vérifie qu'un arrêt provisoire du traitement est planifié. Le cas échéant, il appelle le médecin pour le lui signifier.

- Il déconseille formellement l'usage de l'aspirine et recommande du paracétamol comme antalgique.

## ATTENTION !

**L'ibrutinib peut être responsable de saignements. La prise d'un antiagrégant plaquettaire ou une intervention chirurgicale majeure le risque d'événements hémorragiques graves.**

# Erythrodysesthé... quoi ?

Colette P., 62 ans, est atteinte d'une tumeur stromale gastro-intestinale. Dans un premier temps, elle a reçu de l'imatinib. N'ayant pas supporté le traitement, son médecin lui a prescrit du sunitinib (Sutent) par cycles de traitement de 6 semaines : 50 mg par jour pendant 4 semaines (28 jours) suivis d'une fenêtre thérapeutique de 14 jours. Elle vient ce matin à la pharmacie pour renouveler son traitement. Tout en cherchant son ordonnance et sa carte Vitale dans son sac, elle s'excuse : « Désolée si je mets un peu de temps à sortir mes affaires. Mais avec cette vague de chaleur, j'ai les mains qui gonflent, les doigts engourdis et des fourmillements. » Ces propos retiennent l'attention de la pharmacienne.

## Analyse du cas

- Les symptômes rapportés par M<sup>me</sup> P. sont évocateurs d'une érythrodysesthésie palmo-plantaire ou syndrome main-pied, effet indésirable cutané très fréquemment rapporté avec le sunitinib.
- Sa physiopathologie n'est toutefois pas clairement identifiée. Il semblerait que ce syndrome soit dû à un effet toxique direct du sunitinib sur les kératinocytes. Les activités à l'origine d'un frottement des extrémités et la chaleur favorisent sa survenue.
- Egalement appelé érythème des extrémités chimio-induit, le syndrome main-pied se manifeste par poussées et se caractérise par un érythème inflammatoire douloureux bilatéral et symétrique des extrémités (paume des mains et/ou plante des pieds). Il évolue vers une hyperkératose, voire une desquamation, en 1 à 2 semaines.
- En prévention, un pédicure-podologue est consulté en amont et durant le traitement. Il réalise une pédicure et une manucure pour éliminer les zones d'hyperkératose préexistantes. Il effectue un bilan podologique afin de concevoir si besoin des semelles orthopédiques limitant les points de pressions ou de frottements. Les mains et les pieds doivent être hydratés régulièrement avec une crème émolliente.
- Le traitement peut nécessiter l'utilisation de topiques kératolytiques, notamment à base d'acide salicylique ou d'urée. En cas de forme inflammatoire, des dermocorticoïdes de palier 2 à 4 peuvent être prescrits.

## Attitude à adopter

- Suspectant un syndrome main-pied, la pharmacienne oriente rapidement la patiente vers une consultation médicale afin de définir la conduite à tenir si le diagnostic est confirmé. Selon le stade de sévérité, une adaptation de posologie peut être nécessaire.
- La pharmacienne rappelle à M<sup>me</sup> P. les principaux conseils pour limiter le syndrome main-pied : utiliser un savon surgras pour la toilette, éviter les douches et les bains trop chauds et se sécher les mains et les pieds en prenant garde aux frottements. Si besoin, des gants et des chaussons de soins hydratants existent (Même Cosmetics, par exemple).
- Elle insiste sur le fait d'éviter toute exposition au soleil et activité physique entraînant une pression sur la peau (marche pieds nus ou dans des chaussures inconfortables ou à talons, jogging, port de gants ou de bijoux de poignet trop serrés, jardinage, lessive ou vaisselle à la main, etc.). En

cas de blessure, les pansements adhésifs sont à proscrire sur les zones à risque.

- Lors de survenue d'engourdissements, de fourmillements ou de douleurs, la pharmacienne préconise à M<sup>me</sup> P. de tremper les mains ou les pieds dans de l'eau froide, voire d'appliquer une poche de glace sur la zone concernée (Elasto-Gel propose des dispositifs réfrigérants).

## À RETENIR

**Une rougeur, des paresthésies, un œdème, une hyperkératose ou une desquamation des extrémités doivent faire évoquer un syndrome main-pied chez un patient traité par du sunitinib.**

## LES STADES DU SYNDROME MAIN-PIED

La survenue d'un syndrome main-pied est fréquente avec de nombreux inhibiteurs de protéine kinase, comme l'axitinib, le cabozantinib, le régorafénib, le sorafénib, le sunitinib, le vémurafénib et l'évérolimus. Il peut aussi se rencontrer très fréquemment avec certains cytotoxiques, en particulier la capécitabine. La sévérité est évaluée sur trois niveaux selon l'échelle de la classification National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0 et conditionne la conduite à tenir pour la poursuite du traitement :

- **niveau 1** : manifestations cutanées légères, érythèmes, picotements sans gêne quotidienne ni douleur → **Aucune adaptation de la posologie.**
- **niveau 2** : manifestations cutanées, sécheresse importante, douleurs mais sans retentissement sur la vie quotidienne → **Posologie diminuée de moitié** pendant 15 jours, puis reprise de la dose usuelle selon la tolérance du patient.
- **niveau 3** : manifestations cutanées avec douleurs et gêne fonctionnelle dans les activités quotidiennes, apparition d'une hyperkératose et desquamation de la peau → **Interruption du traitement** pendant 7 jours puis reprise à demi-dose pendant 15 jours et à pleine dose par la suite selon la tolérance du patient.

# Tous les jours ?

Frédéric Z., 78 ans, est atteint d'une leucémie aiguë myéloblastique. Son oncologue lui a prescrit de l'idarubicine (Zavedos) 50 mg, au cours d'un repas léger, pendant 3 jours consécutifs. Sa fille vient chercher son traitement. Simon, l'étudiant en pharmacie, est étonné de voir sur l'ordonnance du loperamide (2 gélules en cas de diarrhées, puis 1 gélule après chaque selle liquide, au maximum 8 par jour pendant 3 jours) et interroge la pharmacienne sur son utilité.

## Analyse du cas

- L'idarubicine est une anthracycline dont les effets toxiques sur la muqueuse digestive induisent des diarrhées, éventuellement sévères, pouvant conduire à une déshydratation et à une hypokaliémie. Cette dernière est d'autant plus préoccupante lors d'un traitement par anthracyclines que ces molécules sont cardiotoxiques, potentiellement responsables d'accidents aigus tels que des troubles du rythme cardiaque, dont la survenue peut être favorisée par une hypokaliémie.
- Dans un tel contexte, les antidiarrhéiques sont donc à utiliser dès les premiers signes de diarrhées. Ils sont poursuivis en respectant la dose

maximale recommandée jusqu'à ce que les selles liquides cessent pendant 12 heures.

## Attitude à adopter

- La pharmacienne explique à Simon que la prise en charge immédiate et adéquate des diarrhées est essentielle afin d'éviter tout risque de troubles hydroélectrolytiques.
- Elle lui rappelle les conseils en cas de diarrhées : assurer une hydratation suffisante (au minimum 2 litres par jour, par petits volumes) et un apport suffisant en sel, privilégier une alimentation pauvre en fibres, à base de riz, de pâtes, de compote de coing, de bananes mûres et de fruits secs (riches en magnésium),

éviter les aliments accélérant le transit intestinal (café, jus de fruit, fruits et légumes crus, plats gras et épicés, etc.).

- Le médecin devra être averti en cas d'inefficacité du loperamide.

## À RETENIR

**En cas de diarrhées sous idarubicine, une prise en charge immédiate est nécessaire afin d'éviter tout risque de déshydratation et d'hypokaliémie, qui pourrait majorer la cardiotoxicité de cette molécule.**

# M. A. a trop marché

Eddie A., 72 ans, atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules, est traité avec de l'afatinib (Giotrif) 40 mg 1 fois par jour en dehors des repas, depuis plusieurs mois. Sa femme passe cet après-midi à la pharmacie demander conseil : « *Comme il faisait beau hier après-midi, nous avons fait une longue promenade pour nous changer les idées. Mais aujourd'hui, mon mari est très gêné à la marche. Il semble avoir un ongle incarné. Ma belle-sœur conseille de longs bains de pieds antiseptiques. Qu'en pensez-vous ?* »

## Analyse du cas

- L'afatinib bloque les récepteurs de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) présents physiologiquement dans les kératinocytes et entraîne fréquemment une toxicité unguéale à type, notamment, de paronychie (inflammation des replis de l'ongle) douloureuses et invalidantes. La toxicité apparaît généralement plusieurs semaines après l'initiation du traitement. Elle évolue par poussées et peut récidiver malgré une prise en charge.
- Les paronychies sont susceptibles

de se surinfecter et d'évoluer vers un ongle incarné, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale. Elles peuvent être prévenues en portant des chaussures confortables, larges et souples, en coupant les ongles de pied au carré (mais pas trop court), en assurant une hydratation régulière des ongles et de leur bordure, en évitant de pousser les cuticules et en limitant les bains de pieds prolongés.

## Attitude à adopter

- Suspectant un effet indésirable dû au traitement, le pharmacien encourage

une consultation médicale rapide. En attendant, il conseille l'application locale d'un antiseptique à effectuer en tamponnement 1 à 2 fois par jour.

- Il vérifie que le patient est par ailleurs suivi par un pédicure-podologue.

## À RETENIR

**Des mesures préventives sont à associer à la prise de l'afatinib afin d'éviter l'apparition d'une toxicité unguéale, notamment de paronychies.**

# M. T. ne peut plus manger

Marc T., 66 ans, est atteint d'un cancer du rein avancé. Il est traité depuis plusieurs semaines avec de l'évérolimus (Afinitor) 10 mg 1 fois par jour. Visiblement désespéré et très inquiet, son épouse vient aujourd'hui chercher écoute et réconfort à la pharmacie. M. T. a de moins en moins d'appétit et se plaint d'aphtes douloureux qui l'empêchent de manger et même de parler.

## Analyse du cas

- Les patients traités par anticancéreux souffrent de troubles alimentaires pouvant s'expliquer par différents effets indésirables. De nombreux cytotoxiques peuvent induire une hyposialie, à l'origine d'une dysgueusie, et des mucites orales (inflammations de la muqueuse buccale débutant par un érythème et évoluant en ulcérations à l'emporte-pièce douloureuses).
- L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez des patients traités par de l'évérolimus est la mucite. Cette toxicité buccale survient principalement dans les 8 premières semaines du traitement. Elle serait la conséquence de l'arrêt du cycle cellulaire provoqué par l'évérolimus inhibant la réparation tissulaire.
- Dans les cas graves, elle peut interférer avec l'alimentation, depuis la gêne jusqu'à l'impossibilité totale d'alimentation et d'hydratation orales, ce qui en fait un effet indésirable potentiellement très grave.
- Ces mucites peuvent se compliquer d'infections virales, bactériennes et fongiques, notamment en cas de neutropénie qui peut être induite par l'évérolimus. De telles infections majorent les dysgueusies et concourent à la perte d'appétit.
- Avec un traitement approprié, les mucites guérissent en 2 à 3 semaines, mais des récurrences sont possibles.
- Le traitement des mucites repose sur la réalisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4 %. Un anesthésique local, des corticoïdes locaux ou de l'amphotéricine B peuvent éventuellement être prescrits. Un traitement antalgique (éventuellement morphinique) est parfois nécessaire en fonction de l'intensité de la douleur, ainsi qu'un traitement antibiotique ou antifongique systémique selon les cas.

## Attitude à adopter

- Le pharmacien incite à une consultation médicale impérative pour confirmer le diagnostic, apprécier la sévérité des mucites, mettre en œuvre un traitement correcteur adapté et éventuellement réévaluer le traitement anticancéreux.
- Il prodigue aussi à la femme de M. T. des conseils hygiéno-diététiques pour soulager son époux et prévenir une dénutrition et une déshydratation.

## À RETENIR

**L'évérolimus est fréquemment à l'origine de mucites. Celles-ci doivent être prises en charge précocement, car elles exposent à un risque de dénutrition et de surinfection, notamment en cas de neutropénie.**

## CONSEILS POUR LIMITER LES MUCITES ET LA SÈCHERESSE BUCCALE

→ **Bilan buccodentaire** : avant l'initiation du traitement, un dentiste effectue un bilan buccodentaire afin de limiter les facteurs de risque infectieux (extraction dentaire, soin des caries) et d'irritation des gencives (détartrage), et de détecter une sécheresse buccale favorisant les mucites.

En cas de sécheresse buccale, un substitut salivaire (Aequasyl, BioXtra, Elgydium Clinic Xeroleave, Gum Hydral) ou un sialagogue (Artisial, Sulfarlem) stimulant les glandes salivaires peut être proposé. Des mesures alimentaires sont à adopter.

→ **Hygiène buccodentaire** : se brosser les dents 3 fois par jour ; utiliser une brosse à dents non électrique extrasouple (7/100), voire des brossettes interdentaires, un dentifrice non mentholé sans abrasif ni additif riche en fluor et appliquer un baume à lèvres très hydratant (beurre de cacao, karité, vaseline) ; ne pas utiliser de cure-dent ni de fil dentaire ; assurer une hygiène rigoureuse des prothèses dentaires notamment après les repas. A titre préventif, effectuer des bains de bouche au bicarbonate de sodium isotonique 1,4 % (éviter les bains de bouche contenant de l'alcool pouvant provoquer des brûlures en cas de lésion). Réaliser 4 à 6 bains de bouche quotidiens, voire plus. Après un vomissement, se rincer la bouche à l'eau froide pour limiter l'exposition buccale aux résidus de principes actifs dans le bol alimentaire.

→ **Alimentation** : éviter la sécheresse buccale en assurant une hydratation suffisante (2 litres par jour), si besoin avec une paille, stimuler la production de salive en mastiquant un chewing-gum, un bonbon acidulé ou en buvant de l'eau citronnée.

Fractionner les repas en privilégiant une alimentation liquide ou hachée comme les desserts lactés, les légumes cuits écrasés ou en purée, les viandes ou poissons écrasés ou mixés. Éviter les produits épicés, chauds, acides et alcoolisés, le gruyère et les noix (qui favorisent les aphtes), les plats servis trop chauds et les aliments croquants (chips, biscottes) qui peuvent léser la muqueuse buccale. Sucrer des glaçons ou des glaces pour diminuer l'effet local de la chimiothérapie (par vasoconstriction au niveau de la muqueuse buccale).

# « Ma mère a oublié son médicament »

Lucie B., 70 ans, est traitée pour un cancer bronchique par de l'osimertinib (Tagrisso), 1 comprimé à 80 mg par jour. A 10 heures ce matin, le pharmacien reçoit un coup de téléphone de la fille de la patiente : « Je viens de m'apercevoir que ma mère a oublié son anticancéreux hier soir. Elle le prend d'habitude avant le dîner, à 20 heures. Dois-je lui faire rattraper sa dose ce matin ? »

## Analyse du cas

- La conduite à tenir en cas d'oubli de prise de chimiothérapie (possibilité ou non de rattrapage, délai par rapport à la prise suivante) est propre à chaque molécule (voir tableau page 14).
- Dans tous les cas, il est déconseillé de doubler une dose pour compenser un oubli.
- Selon le résumé des caractéristiques du produit de Tagrisso, en cas d'oubli d'une prise, la dose omise doit être prise immédiatement, sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine.

## Attitude à adopter

- Le pharmacien explique à la fille de M<sup>me</sup> B qu'il ne faut pas rattraper l'oubli, car il ne reste que 10 heures avant la prochaine prise habituelle.
- Il insiste sur l'importance de la bonne observance du traitement et donne des astuces pour une meilleure adhésion thérapeutique : montre alarme, alarme de téléphone, pilulier électronique, etc.
- En cas de difficulté à avaler le comprimé, celui-ci peut être dispersé (sans être écrasé) dans 50 ml d'eau plate. Une fois le produit ingéré (dans les 30 minutes

après la dispersion), il est recommandé de recueillir d'éventuels résidus de principes actifs restés dans le verre en versant un demi-verre d'eau supplémentaire qui doit être bu.

## À RETENIR

**Une dose oubliée d'osimertinib doit être rattrapée le plus tôt possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.**

# Une mauvaise idée !

Georges V., 76 ans, est atteint d'un cancer métastatique de la prostate hormonosensible. Son traitement est constitué d'acétate d'abiratéronne (Zytiga) 1 000 mg 1 fois par jour, de prednisone (Cortancyl) 5 mg 1 fois par jour et de leuproréline 3,75 mg (Enantone) 1 injection toutes les 4 semaines. Il vient contrôler sa tension à l'officine et déclare à la pharmacienne : « Vous allez être contente, j'ai une astuce pour ne pas oublier mon traitement : je le prends juste après mon petit déjeuner, comme ça, j'y pense à chaque fois ! »

## Analyse du cas

- Dans le cancer de la prostate hormono-dépendant, les hormones androgènes, dont la testostérone, stimulent le développement des cellules cancéreuses. La leuproréline (agoniste de la GnRH), couplée à un inhibiteur de la synthèse des androgènes comme l'acétate d'abiratéronne, permet de diminuer le taux de testostérone. La prednisone diminue l'incidence et la gravité des effets indésirables de l'abiratéronne.
- Sous acétate d'abiratéronne, le risque d'hypertension artérielle est important. En prévention, un bilan cardiaque est effectué avant le début du traitement et une surveillance tensionnelle mise

en place toutes les 2 semaines durant les 3 premiers mois de traitement, puis mensuellement.

- Ce médicament doit être pris à jeun, car la nourriture accélère de façon significative son absorption. Il en résulte une augmentation de sa concentration plasmatique et du risque de toxicité.

## Attitude à adopter

- La pharmacienne sensibilise M. V. sur les modalités de prise d'acétate d'abiratéronne à jeun et suggère d'autres solutions pour ne pas oublier la prise.
- Elle contrôle la tension de M. V., qui s'avère normale, et l'interroge afin de savoir si de nouveaux effets indésirables

sont apparus depuis qu'il a changé ses habitudes. En cas de survenue ou d'amplification d'un effet indésirable, il faudra que M. V. consulte son médecin le plus rapidement possible.

## À RETENIR

**L'acétate d'abiratéronne doit être administré à distance des repas : au moins 2 heures après ou 1 heure avant.**

# Les traitements anticancéreux

- Les traitements anticancéreux visent à bloquer la multiplication incontrôlée de cellules tumorales. Différentes stratégies thérapeutiques sont utilisées seules ou en association selon les cas : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou encore l'immunothérapie (qui fait appel à des médicaments réservés à l'usage hospitalier, dirigés contre des **checkpoints immunitaires** surexprimés dans certains cancers).
- A l'officine, la majorité des anticancéreux disponibles sont administrés par voie orale. Ils sont utilisés en mono ou polychimiothérapie. La posologie de ces traitements, souvent pris au long cours, dépendra de la tolérance du patient ou de l'évolution du cancer. La biodisponibilité des anticancéreux oraux est potentiellement modifiée par l'alimentation et d'autres substances administrées (médicaments, phytothérapie, compléments alimentaires).
- Leurs effets indésirables, potentiellement graves, sont majorés par l'inobservance, les erreurs de dosage, une modification des horaires de prise et la non-application des recommandations en cas d'oubli. Un accompagnement et une surveillance régulière par le pharmacien sont essentiels.

## LA CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie fait appel aux :

- **cytotoxiques**, non sélectifs des cellules cancéreuses. Ils bloquent les divisions cellulaires en agissant directement sur l'ADN, par modification de ses propriétés physico-chimiques, ou indirectement, en inhibant les enzymes nécessaires à la réplication et à la transcription, ou encore en interagissant avec le fuseau mitotique ;
- **thérapies ciblées** qui agissent sur certains mécanismes spécifiques de la cellule cancéreuse.

### Les cytotoxiques

Il existe six familles de médicaments cytotoxiques.

#### Les agents alkylants

Ils établissent des liaisons covalentes directes avec l'ADN, ce qui a pour effet de déformer et de casser celui-ci. Il peut s'agir de moutardes à l'azote (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan), de dérivés du platine (non disponibles en ville) ou de nitroso-urées (estramustine).

#### Les antimétabolites

Ils inhibent la synthèse de l'ADN. Les antifoliques (comme le méthotrexate) inhibent la dihydrofolate réductase et provoquent une carence en certaines bases constitutives de l'ADN, empêchant ainsi la réplication de ce dernier. Les antipyriniques (fludarabine, mercaptopurine, etc.) et les antipyrimidiques comme la capécitabine sont des analogues structuraux des bases qui bloquent la synthèse de l'ADN en s'incorporant à la place des bases sur l'ADN en cours de formation.

### Les poisons du fuseau

Ils agissent sur le fuseau mitotique. Les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar ou vincaalcaloïdes (vinorelbine) font obstacle à la polymérisation de la tubuline (protéine du cytosquelette) et à l'élaboration du fuseau mitotique, ce qui a pour effet d'empêcher la métaphase. Les dérivés de l'if ou taxanes (non disponibles en ville) bloquent l'anaphase en empêchant l'allongement du fuseau.

### Les inhibiteurs de topo-isomérase

L'étoposide et le topotécan inhibent l'enzyme intervenant dans la transcription et la réplication de l'ADN.

### Les agents intercalants

Ils sont capables de s'insérer entre deux paires de bases contiguës de l'ADN, ce qui le désorganise. Les anthracyclines (idarubicine) agissent comme agents intercalants et inhibent en plus les topo-isomérases.

### Les agents scindants

Ils fragmentent certaines parties de l'ADN, mais ne sont pas disponibles en ville à ce jour.

### Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont nées de la découverte, après analyse de cellules cancéreuses, de gènes mutés surexprimés dans certains cancers. Elles interviennent spécifiquement sur certains mécanismes de la cellule cancéreuse (facteurs de croissance, récepteurs ou éléments intracellulaires). On distingue deux types de thérapies ciblées.

#### Les anticorps monoclonaux

A ce jour réservés à l'usage hospitalier, il s'agit d'immunoglobulines spécifiquement dirigées contre des protéines surexprimées dans certains cancers. Ils peuvent également être utilisés comme vecteur de molécules cytotoxiques pour cibler davantage l'action de ces dernières.

#### Les inhibiteurs de protéine kinase

Ces médicaments, disponibles en ville, inhibent les protéines kinases, récepteurs enzymatiques catalysant la phosphorylation de différents acides aminés cellulaires (tyrosine kinase ou sérine/thréonine kinase). Ces phosphorylations interviennent dans le développement cellulaire en modulant les voies de signalisation intracellulaire et en réprimant l'apoptose.

Il existe de très nombreuses protéines kinases. Certaines sont liées aux récepteurs des facteurs de croissance vasculaire ou épidermique, par exemple.

Les médicaments inhibiteurs de protéine kinase inhibent spécifiquement certaines d'entre elles, bloquant alors la

>>>

## CHECKPOINTS IMMUNITAIRES

**Ensemble de ligands et de récepteurs cellulaires contrôlant la réponse immunitaire et maintenant la tolérance au soi.**

>>> transmission des signaux initiateurs de division cellulaire et induisant l'apoptose.

## L'HORMONOTHÉRAPIE

L'hormonothérapie consiste à réduire respectivement l'exposition tumorale aux œstrogènes ou aux androgènes dans le cadre des cancers du sein ou de la prostate hormono-dépendants. Il s'agit de médicaments qui diminuent la production de ces hormones ou qui bloquent leur effet :

- **les antiœstrogènes** (tamoxifène, entre autres), antagonistes compétitifs des récepteurs mammaires aux œstrogènes ;
- **les inhibiteurs de l'aromatase** (anastrozole, létrozole, etc.), qui inhibent la synthèse surrénalienne d'œstrogènes ;
- **les inhibiteurs du cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20 lyase ou CYP17** (acétate d'abiratéronne), qui inhibent la biosynthèse des androgènes, notamment aux niveaux surrénalien et tumoral.
- **les antiandrogènes** (bicalutamide, nilutamide, etc.), antagonistes compétitifs des récepteurs prostatiques aux androgènes ;
- **les agonistes de la GnRH** (triptoréline, leuproréline, etc.), qui bloquent la synthèse des œstrogènes et de la testostérone par hyperstimulation initiale de l'hypophyse et rétrocontrôle négatif.
- **les progestatifs** (mégésterol, médroxyprogestérone), qui exercent un effet antiœstrogénique.

- **les antagonistes de la GnRH** (dégarélix), qui bloquent directement les récepteurs hypophysaires de la GnRH, provoquant une suppression rapide des sécrétions d'hormones folliculostimulante (FSH) et lutéinisante (LH).

## LES EFFETS INDÉSIRABLES

### La chimiothérapie

#### Principaux effets indésirables

- **Toxicité hématologique** : la chimiothérapie peut provoquer des troubles hématologiques susceptibles de porter sur les trois lignées sanguines (l'anémie se traduisant par une pâleur, une asthénie, une dyspnée ou une hypotension, la neutropénie augmentant le risque infectieux et la thrombopénie celui de saignements).
- **Toxicité digestive** : nausées et vomissements, notamment avec les molécules fortement émétisantes comme le cyclophosphamide aux doses supérieures à 100 mg/m<sup>2</sup> par jour, l'idarubicine, l'imatinib, la procardazine, la vinorelbine ; constipation, notamment avec les vincaalcaloïdes ; diarrhées dues à une irritation de la muqueuse intestinale ou à une infection ; dysgueusie éventuellement associée à des troubles olfactifs ; facteurs de dénutrition.
- **Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne** : alopecie ; sécheresse cutanéomuqueuse ; mucites (par exemple avec l'évérolimus, les agents alkylants, le méthotrexate et les vincaalcaloïdes), responsables de dénutrition et de

## 10 PRÉCAUTIONS À PRENDRE VIS-À-VIS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ORALE

La chimiothérapie orale en ville permet un accès à la dispensation et une administration plus faciles et générant moins d'anxiété que la voie intraveineuse. Pour autant, ces formes orales, dotées d'une marge thérapeutique étroite, ne doivent pas être banalisées par les patients et certaines précautions doivent être enseignées à ces derniers et à leur entourage :

- ne pas déconditionner les médicaments avant leur administration ;
- ne jamais écraser ou croquer les comprimés (risque de dispersion dans l'atmosphère et de majoration de la toxicité sur la muqueuse buccale). Vérifier que les gélules peuvent être ouvertes ;
- mettre des gants pour manipuler des comprimés cassés, éviter qu'une tierce personne (*a fortiori* enceinte) touche aux médicaments ;
- mettre des gants pour manipuler les excréta du patients (urines ou vomissures) ;
- être observant : respecter les modes, rythmes et horaires d'administration, ne jamais doubler une prise pour rattraper un oubli, respecter le calendrier des examens complémentaires et des bilans biologiques ;
- respecter les modalités d'administration (la pharmacocinétique orale étant plus sujette à des variations qu'en parentéral) : certains anticancéreux doivent s'administrer à distance des repas, d'autres, au contraire, pendant les repas, car la nourriture améliore leur biodisponibilité. Par ailleurs, certains aliments peuvent spécifiquement interagir avec les anticancéreux, c'est le cas du lait qui, du fait de sa teneur en xanthine oxydase, rend instable la mercaptopurine et diminue sa biodisponibilité ;
- ne pas recourir à l'automédication, en raison des nombreuses interactions médicamenteuses ;
- signaler le traitement à tout professionnel de santé ;
- respecter les conseils permettant de prévenir ou de limiter certains effets indésirables (nausées, mucites, syndrome main-pied, toxicité unguéale, etc.) ;
- contacter le médecin en cas de signes d'alerte (fièvre, hypertension artérielle, hématurie, etc.).

## OUTILS PRATIQUES AU COMPTOIR

La Société française de pharmacie oncologique (SFPO) met à disposition gratuitement sur son site :

- des fiches synthétiques (Oncolien), consultables en ligne et téléchargeables, destinées aux professionnels de santé (avec notamment une rubrique « Posologie ») ou aux patients (avec une rubrique « Effets indésirables ») permettant d'accompagner le bon usage des anticancéreux oraux ;
- des tutoriels vidéos (Oncotutos) sur les principaux anticancéreux explicitant les conseils pratiques associés ;
- des recommandations facilitant et cadrant les entretiens pharmaceutiques à l'officine, l'utilisation des plantes et compléments alimentaires chez un patient atteint de cancer, etc.

The image displays three digital resources from the SFPO website:

- Fiches professionnelles:** A professional sheet for Methotrexate (BELLON / NOVATREX®) with sections for 'Présentation', 'Indications AMM', and 'Posologie - Mode d'administration'. It includes a table for classification, dosage (2.5 mg), and photographs of the product.
- Fiche patient:** A patient leaflet titled 'Méthotrexate – BELLON / NOVATREX®' with sections for 'Qu'est-ce que NOVATREX®', 'Comment prendre votre traitement?', 'Posologie - Mode d'administration' (featuring a pill-taking schedule diagram), and 'Comment gérer le stock de votre traitement?'.
- Oncotutos:** A video thumbnail for 'LES ONCOTUTOS' featuring the SFPO logo.

surinfections buccales ; onychopathies, notamment avec les anthracyclines, le cyclophosphamide et la capécitabine, qui peuvent induire des décollements distaux ou proximaux des ongles, ou avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) inhibant les récepteurs EGFR (*epidermal growth factor*) comme l'afatinib ou l'erlotinib susceptibles de provoquer des botryomycoms (inflammation des replis de l'ongle) ; photosensibilisation ; réactions acnéiformes avec les ITK anti-EGFR ; retard de cicatrisation avec les ITK interagissant avec l'angiogenèse (sorafénib, sunitinib) ; syndrome main-pied, fréquent avec la capécitabine, le sorafénib, l'axitinib, le cabozantinib et le régorafénib, notamment ; conjonctivite sous erlotinib.

- **Toxicité gonadique et foétale** : oligo ou azoospermie ; aménorrhée ; effets mutagènes et tératogènes nécessitant une contraception efficace jusqu'à parfois plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

- **Toxicités organiques spécifiques** : cardiotoxicité aiguë avec troubles du rythme ou chronique avec insuffisance cardiaque avec les anthracyclines ; toxicité vésicale à type de cystite hémorragique sous cyclophosphamide ; toxicité neurologique (polynévrites, paresthésies, convulsions) sous vincaalcaloïdes ; atteintes hépatiques en particulier

avec le méthotrexate et la mercaptopurine, pulmonaires à type de fibrose pulmonaire sous busulfan, de pneumopathie interstitielle sous cyclophosphamide, fludarabine, méthotrexate et plusieurs ITK.

### Propres aux inhibiteurs de protéine kinase

L'essor des thérapies ciblées a vu apparaître des effets indésirables jusqu'alors peu courants en cancérologie comme : l'hypertension artérielle sous sunitinib, sorafénib, ibrutinib ou cabozantinib, nécessitant une surveillance renforcée de la pression artérielle, la rétention hydrique avec œdèmes de membres inférieurs et palpébraux sous imatinib, le risque d'allongement de l'espace QT, notamment avec le crizotinib, le dasatinib, le sunitinib, le vandétanib et le vémurafénib, des troubles métaboliques à type d'hyperglycémie et d'hyperlipidémie avec les inhibiteurs de la sérine/thréonine kinase ou le brigatinib et le cériatinib.

### L'hormonothérapie

• En cas de cancer du sein, les effets les plus rapportés sont : bouffées de chaleur, hypersudation, prise de poids, douleurs articulaires et musculaires, asthénie, nausées, ostéoporose, sécheresse vaginale, troubles de l'humeur, risque de thrombose veineuse profonde.

>>>

## Les inhibiteurs de protéine kinase disponibles en ville

DCI/spécialités et présentations	Statut	Modalités d'administration	A savoir
<b>Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)</b>			
<b>Abémaciclib</b> Verzenios cp pelliculé à 50 mg, 100 mg et 150 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Surveillance régulière de la numération de la formule sanguine (NFS) et des transaminases - Risque de diarrhées et d'infections - Éviter le jus de pamplemousse
<b>Alectinib</b> Alecensa gélule à 150 mg	PH, PR, SP	- Prise au cours d'un repas - En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 6 heures avant la dose suivante	- Surveillance hépatique et taux de créatine phosphokinase (CPK) - Risque de myalgie
<b>Axitinib</b> Inlyta cp pelliculé à 1 mg, 3 mg, 5 mg et 7 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Risque de syndrome main-pied - Surveillance de la pression artérielle, de l'hémoglobine (risque d'augmentation de masse des globules rouges) et recherche de signes d'insuffisance cardiaque
<b>Bosutinib</b> Bosulif cp pelliculé à 100 mg, 400 mg et 500 mg	PIH semestrielle, PR, SP	- Prise au cours d'un repas - En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 12 heures avant la dose suivante	- Dépistage systématique de l'hépatite B avant initiation du traitement - Surveillance régulière de la NFS et des transaminases - Éviter le jus de pamplemousse
<b>Brigatinib</b> Alunbrig cp pelliculé à 30 mg, 90 mg, 180 mg, et kit d'initiation 90 mg + 180 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Risque de troubles visuels - Surveillance régulière de la pression artérielle et de la glycémie - Éviter le jus de pamplemousse
<b>Cabozantinib</b> Cabométyx cp pelliculé à 20 mg, 40 mg et 60 mg	PH, PR, SP	- Prise 2 heures avant ou 1 heure après un repas - En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 12 heures avant la dose suivante	- Risque de syndrome main-pied et d'hémorragie - Surveillance régulière de la pression artérielle
<b>Ceritinib</b> Zykadia gélule à 150 mg	PH, PR, SP	- Prise au cours d'un repas - En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 12 heures avant la dose suivante	- Risque de diarrhées, de nausées, de vomissements et d'éruptions cutanées - Surveillance régulière de la glycémie, des enzymes pancréatiques et hépatiques
<b>Cobimétinib</b> Cotellic cp pelliculé à 20 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 12 heures avant la dose suivante	- Risque de troubles gastro-intestinaux, troubles visuels, saignements et éruptions cutanées - Surveillance hépatique - Éviter le jus de pamplemousse
<b>Crizotinib</b> Xalkori gélule à 200 mg et 250 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 6 heures avant la dose suivante	- Risque d'insuffisance cardiaque et de troubles visuels - Éviter le jus de pamplemousse
<b>Dasatinib</b> Sprycel cp pelliculé S à 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 140 mg	PIH semestrielle, PR, SP	En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Dépistage systématique de l'hépatite B avant initiation du traitement - Risque d'hypertension pulmonaire - Ne pas prendre avec du jus de pamplemousse
<b>Erlotinib</b> Tarceva S cp pelliculé à 25 mg, 100 mg et 150 mg	PH, PR, SP	- Prise 1 heure avant ou 2 heures après un repas - En cas d'oubli, contacter le médecin	- Risque d'éruptions cutanées et de diarrhées - Encourager l'arrêt du tabac (diminution de l'efficacité de l'ITK)
<b>Géfitinib</b> Iressa S cp pelliculé à 250 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 12 heures avant la dose suivante	Risque d'éruptions cutanées
<b>Ibrutinib</b> Imbruvica cp pelliculé à 140 mg, 280 mg, 420 mg et 560 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, prise dès que possible le jour même	- Ne pas prendre avec du jus de pamplemousse ni des oranges amères (de Séville) - Risque d'hémorragie, d'infections et d'hypertension
<b>Imatinib</b> Glivec S cp pelliculé à 100 mg et 400 mg	PIH semestrielle, PR, SP,	- Prise au cours d'un repas - En cas d'oubli, contacter le médecin	- Dépistage systématique de l'hépatite B avant initiation du traitement - Pesée régulière (risque de rétention hydrique sévère) - Éviter l'utilisation de fortes doses de paracétamol (diminution du métabolisme du paracétamol)
<b>Lapatinib</b> Tyverb cp pelliculé à 250 mg	PH, PR, SP	- Prise 1 heure avant ou 1 heure après un repas - En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Risque de diarrhées sévères - Surveillance de la fonction cardiaque et pulmonaire
<b>Larotrectinib</b> Vitkravi gélule à 25 mg et 100 mg, sol. buv. à 20 mg/ml	PH, PR, SP	- En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle - La solution buvable se conserve au réfrigérateur	- Surveillance hépatique - Risque de vertiges - Ne pas prendre avec du jus de pamplemousse
<b>Lorlatinib</b> Lorviqua cp pelliculé à 25 mg et 100 mg	PH, PR, SP	- En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 4 heures avant la dose suivante	- Risques de troubles visuels, psychiatriques et cognitifs - Surveillance de la lipidémie, de la pression artérielle et des enzymes pancréatiques

<b>Nilotinib</b> Tasigna gélule à 50 mg, 150 mg et 200 mg	PIH semestrielle, PR, SP	- Prise 1 heure avant ou 2 heures après un repas - En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Dépistage systématique de l'hépatite B avant initiation du traitement - Risque d'éruptions cutanées
<b>Osimertinib</b> Tagrisso cp pelliculé à 40 mg et 80 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 12 heures avant la dose suivante	Risque de pneumopathie interstitielle et de kératite
<b>Pazopanib</b> Votrient cp pelliculé à 200 mg et 400 mg	PH, PR, SP	- Prise 1 heure avant ou 2 heures après un repas - En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Surveillance des transaminases et de la pression artérielle - Eviter le jus de pamplemousse
<b>Ponatinib</b> Iclusig cp pelliculé à 15 mg, 30 mg et 45 mg	PIH semestrielle, PR, SP	En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Dépistage systématique de l'hépatite B avant initiation du traitement - Risque de thrombose, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque - Surveillance régulière de la pression artérielle, de la NFS et des transaminases
<b>Ribociclib</b> Kisqali cp pelliculé à 200 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Surveillance de la NFS et hépatique - Risques d'infections, réactions cutanées et troubles gastro-intestinaux
<b>Ruxolitinib</b> Jakavi cp à 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	Surveillance étroite de la NFS et de la lipidémie
<b>Sorafénib</b> Nexavar <b>S</b> cp pelliculé à 200 mg	PH, PR, SP	- En dehors d'un repas ou au cours d'un repas pauvre en graisse - En cas d'oubli, contacter le médecin	- Risque de syndrome main-pied - Surveillance régulière de la pression artérielle
<b>Sunitinib</b> Sutent gélule à 12,5 mg, 25 mg et 50 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Surveillance régulière de la pression artérielle - Risque de syndrome main-pied - Risque d'ostéonécrose de la mâchoire en cas d'association aux bisphosphonates
<b>Tramétinib</b> Mekinist cp pelliculé à 0,5 mg et 2 mg	PH, PR, SP	- Prise 1 heure avant ou 2 heures après un repas - En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 12 heures avant la dose suivante - A conserver au réfrigérateur avant ouverture	- Risque de diarrhées, de nausées, de troubles visuels et d'éruptions cutanées - Surveillance hépatique, de la pression artérielle et ophtalmologique
<b>Vandétanib</b> Caprelsa cp pelliculé à 100 mg et 300 mg	PH (durée maximale de prescription de 1 mois), PR, SP	En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 12 heures avant la prise suivante	Risque de syndrome main-pied
<b>Inhibiteurs de sérine/thréonine kinase</b>			
<b>Dabrafénib</b> Tafinlar gélule à 50 mg et 75 mg	PH, PR, SP	- Prise 1 heure avant ou 2 heures après un repas - En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 6 heures avant la dose suivante	- Risques de papillome, d'éruptions cutanées, de diarrhées et de troubles visuels - Surveillance hépatique et de l'international normalised ratio (INR) en cas d'utilisation avec la warfarine
<b>Encorafénib</b> Braftovi gélule à 50 mg et 75 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 12 heures avant la dose suivante	- Risques de papillome cutané et de naevus mélanocytaire, de troubles cutanés, d'hémorragie et d'hypertension - Surveillance hépatique, rénale et cardiaque - Eviter le jus de pamplemousse
<b>Evérolimus</b> Afinitor <b>S</b> cp à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg Votubia - cp à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg - cp dispersible à 2 mg, 3 mg et 5 mg	PH, PR, SP  PH, SP	En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Risque d'infections localisées et systémiques (telles que pneumocystose) et de réactivation de l'hépatite B - Risque de syndrome main-pied
<b>Vémurafénib</b> Zelboraf cp pelliculé à 240 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 4 heures avant la dose suivante	- Risques de papillome et de carcinome, de syndrome main-pied, de réactions cutanées sévères et d'allongement de l'intervalle QT - Surveillance hépatique et rénale
<b>Autres inhibiteurs</b>			
<b>Afatinib</b> Giotrif cp pelliculé à 20 mg, 30 mg, 40 mg et 50 mg	PH, PR, SP	- Prise 1 heure avant ou 3 heures après un repas - En cas d'oubli, rattrapage jusqu'à 8 heures avant la dose suivante	- Risque de diarrhées sévères et d'effets cutanés (se protéger du soleil) - Administrer à distance des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp)
<b>Idécalisib</b> Zydelig cp pelliculé à 100 mg et 150 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, rattrapage si l'oubli est constaté dans les 6 heures	- Risque d'infections, de diarrhées, d'éruptions cutanées - Surveillance hépatique, de la NFS et de la lipidémie

<b>Lenvatinib</b> Lenvima gélule à 4 mg et 10 mg	PH, PR, SP	En cas d'oubli, rattrapage si l'oubli est constaté dans les 12 heures	- Surveillance étroite de la pression artérielle et de la NFS - Risque de saignements
<b>Midostaurine</b> Rydapt capsule molle à 25 mg	PH, PR, SP	- Prise au cours d'un repas - En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Risque de neutropénie et de pneumopathie interstitielle
<b>Palbociclib</b> Ibrance gélule à 75 mg, 100 mg et 125 mg	PH, PR, SP	- Prise au cours d'un repas - En cas d'oubli, pas de rattrapage, prendre la dose suivante à l'heure habituelle	- Surveillance hématologique et hépatique - Risque d'infections - Ne pas prendre avec du jus de pamplemousse
<b>Régorafénib</b> Stivarga cp pelliculé à 40 mg	PH, PR, SP	- Prise après un repas léger - En cas d'oubli, prise dès que possible le jour même	- Risque de syndrome main-pied - Surveillance étroite des transaminases

PH : prescription hospitalière - PIH : prescription initiale hospitalière - PR : prescription restreinte à certains spécialistes - SP : médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement - **S** : substituable.

Liste non exhaustive.

Source : base de données publique des médicaments et le site meddispar.fr

- >>> • En cas de cancer de la prostate, les effets les plus rapportés sont : bouffées de chaleur, impuissance, diminution de la libido, hypertension artérielle, hypokaliémie, œdème périphérique, atteintes cardiaques (allongement de l'espace QT, notamment), risque de thrombose veineuse profonde.

## LES PRINCIPALES INTERACTIONS

### La chimiothérapie

- **Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** en association avec les cytotoxiques et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle).
- **L'association du méthotrexate** avec le probénécide, le triméthoprime ou l'acitrétine est contre-indiquée (majoration de la toxicité du méthotrexate). Le niveau d'interaction du méthotrexate avec l'aspirine est dose-dépendant (contre-indiqué pour une dose de méthotrexate supérieure à 20 mg par semaine). L'association du méthotrexate avec les pénicillines est déconseillée.
- **L'association de l'estrामustine** avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion est déconseillée (risque majoré d'angioœdème).
- **L'association de mercaptopurine** avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol, fébuxostat) est déconseillée (diminution du métabolisme de la mercaptopurine et risque d'insuffisance médullaire). Si elle est nécessaire, elle impose une adaptation posologique de la mercaptopurine.
- **L'association du millepertuis** avec les vincaalcaloïdes est contre-indiquée (risque de diminution de leur efficacité). De même, l'association des vincaalcaloïdes avec l'apalutamide ou les inducteurs enzymatiques est déconseillée. Celle avec

les inhibiteurs puissants du CYP3A4 est aussi déconseillée (risque de majoration de la toxicité des vincaalcaloïdes).

- Du fait d'un risque de diminution de leur efficacité, **l'association des ITK** métabolisés en premier lieu par le cytochrome P450 3A4 (abémaciclib, axitinib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, céritinib, cobimétinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, entrectinib, erlotinib, fostamatinib, géfitinib, giltéritinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, lorlatinib, nilotinib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, ponatinib, ribociclib, ruxolitinib, sorafénib, sunitinib, upadacitinib, vandétanib) avec le millepertuis est contre-indiquée, celle avec la rifampicine, avec les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) ou avec l'apalutamide est déconseillée.
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent diminuer le métabolisme des ITK métabolisés. Leur association est déconseillée. Avec les autres ITK, une surveillance clinique doit être assurée.
- Les antihistaminiques H<sub>2</sub> et les inhibiteurs de la pompe à protons augmentent le pH gastrique. En raison de l'absorption pH-dépendante des ITK métabolisés et du risque d'inefficacité par diminution de la biodisponibilité, leur association doit être prise en compte (sauf avec le vandétanib).

### L'hormonothérapie

- L'association du tamoxifène avec le millepertuis est contre-indiquée du fait d'un risque de baisse de son efficacité. Pour la même raison, son association avec le bupropion, la duloxétine, la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine est déconseillée.
- Les agonistes de la GnRH doivent être associés avec prudence aux médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou induisant des torsades de pointe (antiarythmiques, dompéridone, hydroxyzine, escitalopram, etc.).

# Et l'uracilémie ?

Un cancer colorectal a été récemment diagnostiqué chez Jean-Luc C., 69 ans. Les analyses complémentaires ont montré des métastases hépatiques non opérables. Son oncologue lui a prescrit de la capécitabine (Xeloda) 2 000 mg matin et soir, à prendre dans les 30 minutes suivant les repas, pendant 14 jours suivis d'un arrêt de 7 jours du traitement pour un cycle de 3 semaines, et de la métopimazine (Vogalène Lyoc) 15 mg à prendre 1 heure avant Xeloda. A la lecture de l'ordonnance, son pharmacien lui explique qu'il va devoir appeler son médecin, car le dosage d'uracilémie n'est pas indiqué.

## Analyse du cas

- L'ordonnance de M. C. comporte un cytotoxique antipyrimidique, la capécitabine, et un antiémétique en prévention d'effets indésirables, la métopimazine.
- Après administration orale, la capécitabine est métabolisée en 5-fluorouracile (5-FU), responsable de l'activité cytotoxique.
- L'élimination de la capécitabine et du 5-FU est assurée principalement par une enzyme : la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Ils sont excrétés principalement par voie urinaire. Or, une mutation du gène codant cette enzyme peut entraîner un déficit en DPD.
- Le degré plus ou moins important du déficit provoque une accumulation de capécitabine et du 5-FU dans l'organisme et potentiellement une majoration de la toxicité liée à ces molécules : stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité, etc.
- C'est pourquoi, la recherche d'un déficit en DPD doit obligatoirement être réalisée avant l'initiation du traitement. La mesure de la concentration d'uracile (base pyrimidique constitutive de l'ARN dégradée par la DPD) dans le sang est un examen permettant d'identifier un déficit en DPD grâce à une prise de sang. Une uracilémie élevée signe le déficit. Un dosage unique est effectué avant le début de la chimiothérapie. Une fois l'activité de l'enzyme DPD connue, le test n'est plus à effectuer, même si un nouveau traitement à base de capécitabine ou de 5-FU est envisagé.

- Un déficit partiel est retrouvé chez 3 à 8 % de la population caucasienne, et un déficit total chez 0,01 à 0,5 %. Dans le premier cas, la posologie sera adaptée et dans le second, le traitement sera contre-indiqué.
- La prescription et la délivrance de capécitabine sont donc subordonnées à l'obtention du résultat de dépistage d'un éventuel déficit en DPD. Le prescripteur doit mentionner sur la prescription « Résultats uracilémie pris en compte » et le pharmacien doit vérifier la présence de cette mention lors de la dispensation.

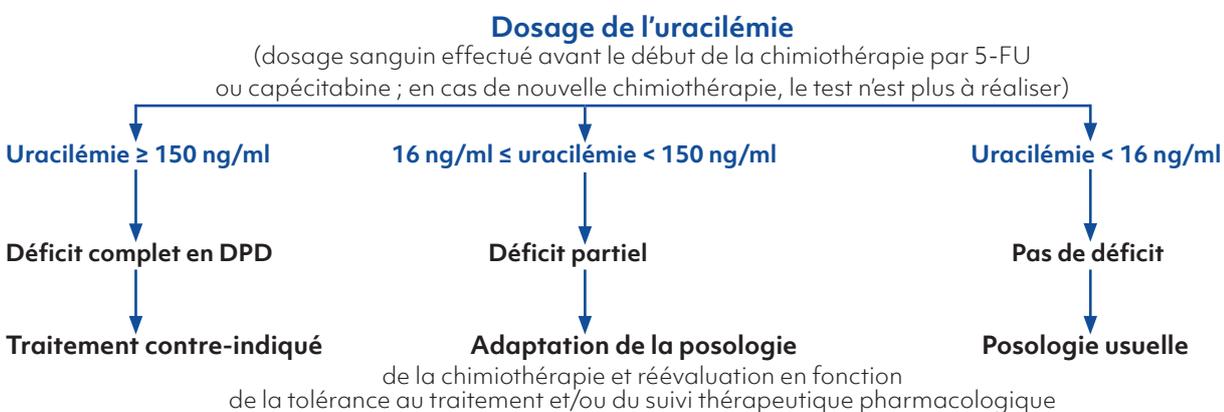
## Attitude à adopter

La mention étant absente de la prescription, le pharmacien est tenu d'appeler le prescripteur et de s'assurer que le dosage de l'uracilémie a bien été réalisé et que l'absence de déficit a été démontrée pour pouvoir délivrer l'ordonnance. Il inscrit cette information dans le dossier patient avant de recevoir une nouvelle ordonnance dûment rédigée.

## ATTENTION !

**Le pharmacien ne peut délivrer un médicament contenant de la capécitabine que si la mention « Résultats uracilémie pris en compte » figure sur la prescription.**

## CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE DU DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE (DPD)



# Un entretien utile

Monique D., 34 ans, est en rémission d'une leucémie aiguë lymphoblastique. Sa chimiothérapie d'entretien est constituée de méthotrexate (Novatrex) et de mercaptopurine (Purinéthol). Au cours de l'entretien pharmaceutique d'initiation, elle confie à la pharmacienne : « *Maintenant que cela va mieux, nous allons enfin pouvoir donner un petit frère ou une petite sœur à Gabriel !* »

## Analyse du cas

- A la suite de l'avenant 21 de la convention pharmaceutique publié au *Journal officiel*, les pharmaciens d'officine peuvent accompagner les patients sous traitements anticancéreux par voie orale. Au cours de l'entretien initial, le pharmacien recueille les informations générales relatives au patient, évalue l'appropriation du traitement anticancéreux oral et l'observance du patient, et s'assure de la compréhension des modalités d'administration du traitement.
- Le traitement de M<sup>me</sup> D. comporte deux cytotoxiques tératogènes qui imposent chez la femme en âge de procréer une

contraception efficace pendant celui-ci et jusqu'à six mois après l'arrêt. Le pharmacien s'assure donc que M<sup>me</sup> D. utilise bien un contraceptif.

## Attitude à adopter

- La pharmacienne rappelle à M<sup>me</sup> D. le risque de malformation ou de fausse couche lié à son traitement et qu'il est impératif d'utiliser un moyen de contraception efficace. En cas de doute, elle lui suggère de réaliser un test de grossesse. Elle devra discuter de son souhait de grossesse avec son oncologue pour limiter les risques.
- Elle vérifie la bonne compréhension du schéma posologique et des modalités

de prise (en particulier concernant le méthotrexate dont l'administration est hebdomadaire) et invite M<sup>me</sup> D. à venir demander conseil à la pharmacie ou à contacter son médecin en cas de suspicion d'effets indésirables.

## ATTENTION !

**Le méthotrexate et la mercaptopurine sont reprotoxiques et tératogènes. Un moyen de contraception efficace doit être utilisé pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt chez la femme en âge de procréer.**

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

# Une demande d'IPP

Alain I. est atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules traité par du géfitinib (Iressa) 250 mg 1 fois par jour. Se plaignant de remontées acides, il demande à Léna, étudiante en pharmacie, une boîte d'Oméprazole (Mopralpro). Quand il voit Léna avec la boîte à la main, le pharmacien, qui connaît bien M. I. et son traitement, intervient immédiatement.

## Analyse du cas

- Loméprazole (Mopralpro) est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), qui diminue la sécrétion des acides dans la lumière de l'estomac.
- Le géfitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), dont l'absorption orale est pH-dépendante : à un pH supérieur à 5, sa solubilité est réduite, ce qui diminue son absorption. Or, la prise d'IPP augmente le pH gastrique.
- L'association de l'oméprazole au géfitinib peut donc entraîner une diminution de la biodisponibilité de l'ITK et doit

prendre en compte le risque de baisse d'efficacité du traitement anticancéreux. On retrouve cette même interaction avec les antihistaminiques H<sub>2</sub>.

## Attitude à adopter

- Le pharmacien conseille à M. I. de prendre de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium. Ce dernier diminuant l'absorption de certains médicaments, le pharmacien précise de respecter un intervalle de 2 heures avec la prise du géfitinib.
- Il rappelle les règles hygiénodététiques

associées au reflux gastroœsophagien et les signes qui nécessitent une consultation.

## À RETENIR

**Les IPP et les anti-H<sub>2</sub> sont susceptibles de diminuer l'absorption pH-dépendante de nombreux ITK, comme le géfitinib. Cette association est à éviter.**

# LES ÉTAPES CLÉS DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DES PATIENTS SOUS ANTICANCÉREUX ORAUX

## Pour qui ?

Adulte sous traitement anticancéreux oral appartenant aux classes ATC L01 ou L02 : en initiation de traitement ou déjà sous traitement.

## Par qui ?

Pharmacien inscrit à l'Ordre. L'échange avec le médecin traitant, les infirmiers et les professionnels hospitaliers (dont l'oncologue) est vivement recommandé.

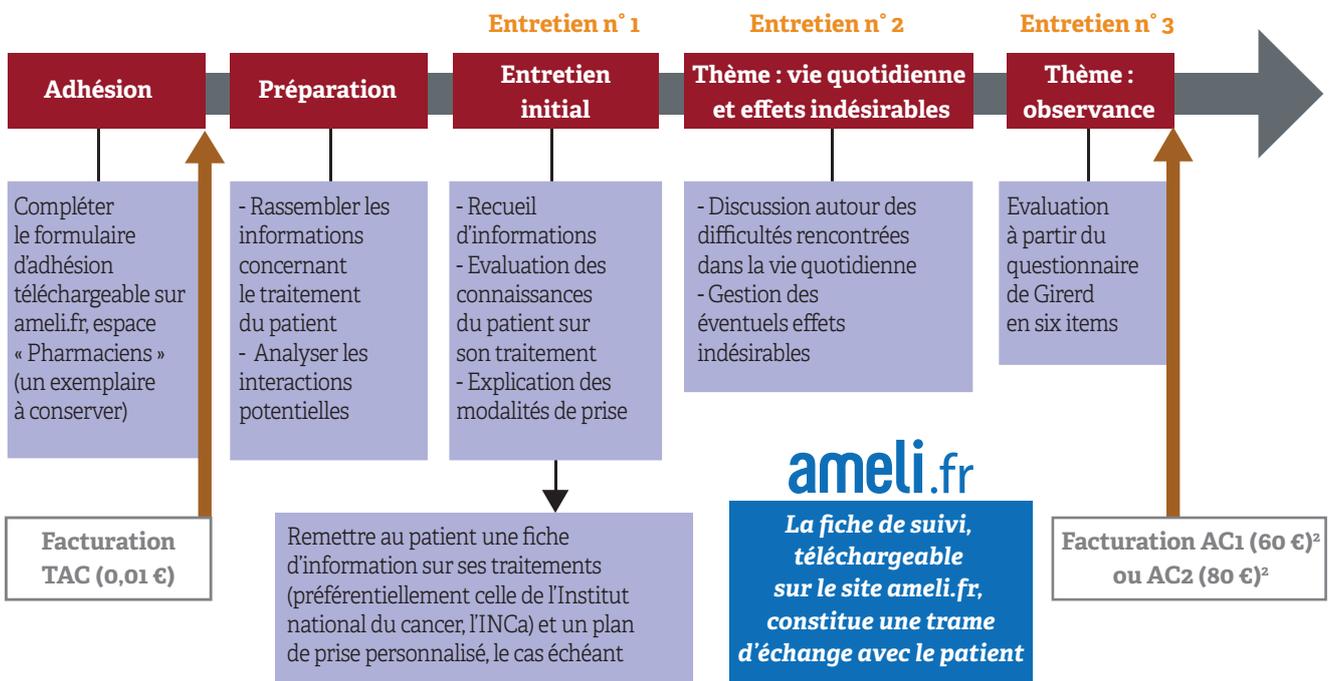
## Quel tarif ?

La rémunération distingue l'accompagnement :

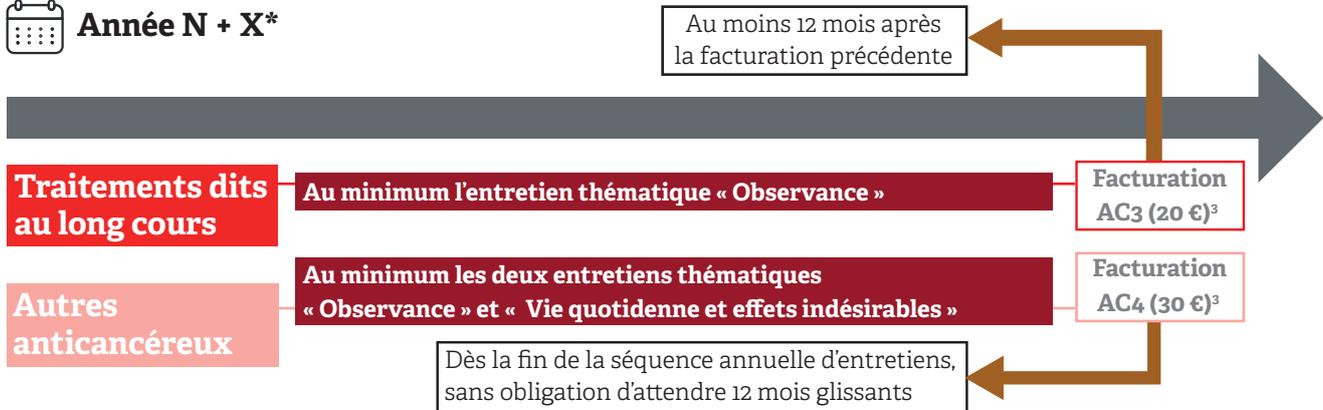
- des patients sous **traitements dits au long cours** (tamoxifène, anastrozole, létrozole, exémostane, méthotrexate, hydroxycarbamide, bicalutamide) - **Code acte : AC1, AC3**
- des patients traités par **les autres anticancéreux** (liste accessible dans le guide de l'Assurance maladie) - **Code acte : AC2, AC4**



## Année de référence N (glissante<sup>1</sup>)\*



## Année N + X\*



\* Hors cas particuliers (décès, changement de traitement).

<sup>1</sup> La première année de référence (N) débute à la date d'adhésion et se termine à sa date d'anniversaire.

<sup>2</sup> Les tarifs applicables dans les Drom-COM sont respectivement de 63 € (AC1) et 84 € (AC2).

<sup>3</sup> Les tarifs applicables dans les Drom-COM sont respectivement de 21 € (AC3) et 31,50 € (AC4).

# Une association « magique »

Karine M., 34 ans, est suivie pour un dermatofibrosarcome *protuberans* inopérable. Sa tumeur est traitée par de l'imatinib (Glivec) 100 mg par jour. Ayant du mal à dormir, elle cherche un remède naturel. « Une de mes collègues m'a recommandé de tester le millepertuis et l'aubépine en tisane. Une infusion d'aubépine après le repas, une infusion de millepertuis avant de se coucher, selon elle, c'est magique ! En avez-vous ? »

## Analyse du cas

- Le dermatofibrosarcome *protuberans* est une tumeur maligne cutanée localisée le plus souvent au niveau du torse. Le traitement de référence est chirurgical. Dans les cas où la forme est inopérable, le seul médicament bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché est l'imatinib.
- L'imatinib est un des nombreux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) métabolisés par la voie des cytochromes P450 (CYP), principalement par l'isoforme 3A4. L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.
- Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Glivec, l'association d'imatinib et de millepertuis, puissant inducteur enzymatique, peut réduire significativement sa concentration plasmatique et augmenter le risque d'échec thérapeutique. Selon le Thésaurus de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), cette association est contre-indiquée.
- Ne trouvant aucune information sur l'association imatinib-aubépine dans son logiciel d'aide à la dispensation ou dans le RCP de Glivec, le pharmacien suit les recommandations de la Société française de pharmacie oncologique concernant l'utilisation de plantes ou de compléments alimentaires chez les patients atteints de cancer : « En l'absence ou en cas d'insuffisance d'informations émanant d'une source réglementaire ou institutionnelle, le recours à au moins deux sources d'information différentes est fortement recommandé ».

• Le pharmacien consulte les bases de données universitaires Hédrine (base de données Thériaque, consacrée à la phytothérapie, accessible sur [theriaque.org](http://theriaque.org)) et About Herbs du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (centre anticancéreux de New York, aux Etats-Unis), qui propose un module de recherche d'interactions médicamenteuses avec la phytothérapie et certains compléments alimentaires (disponible sur [mskcc.org](http://mskcc.org)). L'aubépine y apparaît comme un inducteur faible du CYP3A4.

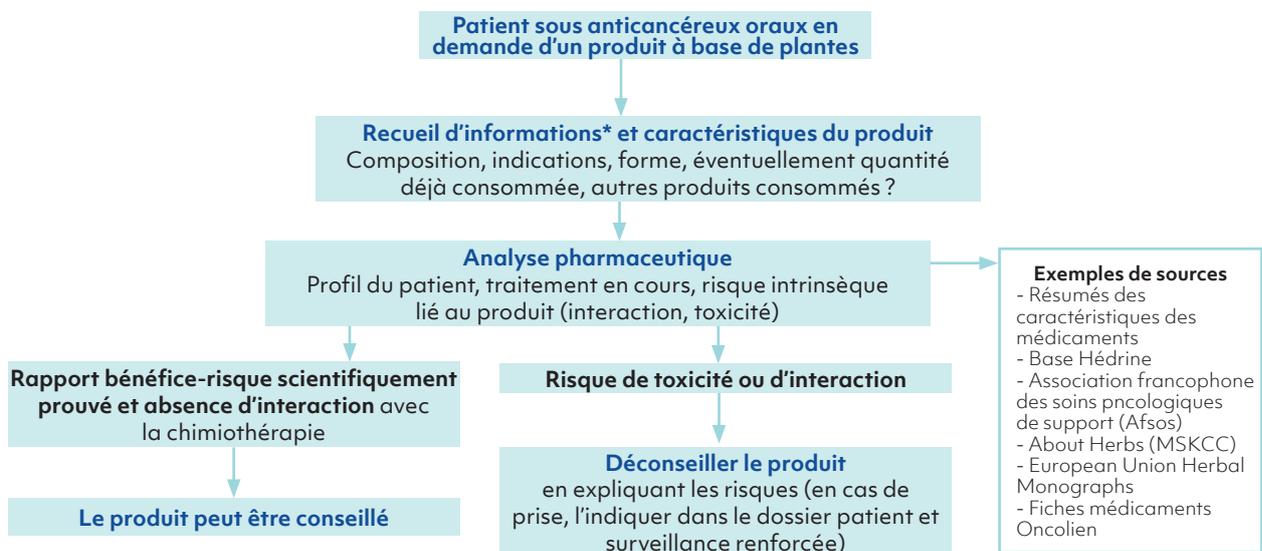
## Attitude à adopter

- Le pharmacien explique à M<sup>me</sup> M. que les produits dits « naturels », même présentés sous forme de tisane, ne sont pas anodins et peuvent interagir avec les médicaments.
- Il déconseille formellement à M<sup>me</sup> M. de consommer du millepertuis et l'avertit du risque potentiel de diminution d'efficacité de son traitement en cas d'utilisation de l'aubépine. Si toutefois elle en consommait, il faudrait impérativement le signaler à l'oncologue lors de la prochaine consultation.
- Il propose d'essayer dans un premier temps des produits d'homéopathie (bien qu'ils n'aient pas démontré leur efficacité), comme Sédatif PC.

## ATTENTION !

**Le millepertuis et l'aubépine sont des inducteurs du CYP3A4. Associés à l'imatinib, comme à de nombreux autres ITK, ils exposent à un risque d'échec thérapeutique.**

## PHYTOTHÉRAPIE ET CANCER : ANALYSE OFFICINALE



\* Un formulaire de recueil d'informations est téléchargeable sur le site de la SFPO : <https://rb.gy/45jo80> - Source : Société française de pharmacie oncologique.

# Leucémie et sinusite

Tanya B., 35 ans, est suivie pour une leucémie myéloïde chronique. Son traitement est constitué de dasatinib (Sprycel) 100 mg 1 fois par jour. Son médecin traitant étant en congés, elle a consulté aujourd'hui un nouveau généraliste pour une sinusite bactérienne. Allergique aux pénicillines, elle présente à sa pharmacienne une ordonnance de clarithromycine (Zeclar) 1 000 mg par jour pendant 4 jours.

## Analyse du cas

- Le dasatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase. Il est utilisé seul en première ou seconde intention dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib ou le nilotinib. La posologie recommandée est de 100 à 140 mg 1 fois par jour.
- Ses principaux effets indésirables sont cardiaques (hypertension artérielle, troubles du rythme), infectieux, digestifs et respiratoires (épanchement pleural et hypertension pulmonaire). C'est par ailleurs un substrat du cytochrome P450 3A4.
- Or, la clarithromycine est un macrolide connu pour être un inhibiteur puissant du CYP3A4. Son association avec le dasatinib peut diminuer le métabolisme d'inhibiteur de tyrosine kinase et majorer ses effets indésirables. A titre d'exemple, l'association de dasatinib 100 mg par jour avec de la clarithromycine 500-1 000 mg par jour surexpose par un facteur d'environ 3,5 le patient au dasatinib.
- D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Sprycel, cette association n'est pas recommandée et est classée en interaction déconseillée selon le Thésaurus de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

## Attitude à adopter

- La pharmacienne doit prendre contact avec le généraliste pour le tenir informé du traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de M<sup>me</sup> B. et faire modifier la prescription antibiotique. La pristinamycine (2 000 mg par jour pendant 4 jours), apparentée aux macrolides, est une solution alternative qui n'interagit pas avec le dasatinib. Elle présente par ailleurs l'avantage d'être citée dans les recommandations de bonnes pratiques de la Haute Autorité de santé en cas de contre-indication aux  $\beta$ -lactamines. Par ailleurs, compte tenu de la chimiothérapie, le médecin fait aussi une prescription de numération de la formule sanguine afin de rechercher une neutropénie qui pourrait être à l'origine de l'infection bactérienne.

## ATTENTION !

**L'association du dasatinib avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 tel que la clarithromycine peut augmenter sa concentration plasmatique et majorer sa toxicité. Elle est déconseillée.**

**Auteurs :** Pierre-Olivier Bétolaud et Maïtena Teknetzian, pharmaciens

**Coordination :** Maïtena Teknetzian et Alexandra Blanc, pharmaciennes

**Rédaction en chef :** Laurent Lefort

**Secrétariat de rédaction :** Anthony Le Breton, Elise Callet

**Maquette :** Laurence Krief - Floriane Watteau

## LE MONITEUR des pharmacies

11-15, quai de Dion-Bouton  
92 800 Puteaux  
lemoniteurdespharmacies.fr

### La charte éditoriale :

lemoniteurdespharmacies.fr/Charte  
Les déclarations publiques d'intérêt (DPI) :  
lemoniteurdespharmacies.fr/DPI  
Les bibliographies complètes :  
lemoniteurdespharmacies.fr/ Bibliographies

Chaque « Cahier Formation » est relu par un membre du comité scientifique avant parution.

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Françoise Amouroux, pharmacienne  
d'officine et professeure associée (Bordeaux) ;

Grégory Arpino, pharmacien d'officine ;  
Mireille Becchio, médecin généraliste ;  
Noëlle Davoust, pharmacienne d'officine  
et professeure associée (Rennes) ; Florence  
Deguine-Riaux, pharmacienne d'officine ;  
Eric Douriez, pharmacien d'officine ; Alessandra  
Dragoni, pharmacienne d'officine ; Jeanne Elie,  
pharmacienne d'officine ; Pierre Garcia-Santos,  
pharmacien d'officine ; Arnaud Lecerf,  
pharmacien responsable BPDO  
et pharmacien d'officine ; Nicolas Mattern,  
pharmacien d'officine ; Denis Richard,  
pharmacien hospitalier et enseignant  
universitaire (Poitiers) ; Vivien Veyrat,  
pharmacien d'officine et professeur associé  
(Paris-Sud) ; Caroline Wehrlé,  
pharmacienne d'officine et professeure  
associée (Strasbourg) ; Patrick Wierre,  
docteur en pharmacie, expert à la  
commission de la transparence.

Editeur : 1healthmedia-Health Initiative, SAS au capital  
de 2 000 € - RCS Paris 838 045 987

• Président, directeur de la publication : Julien Kouchner  
• Imprimeur : Senefelder Misset, Pays-Bas  
• N° de la commission paritaire : n° 0126T81808  
- ISSN : 0026-9689

• Dépôt légal : à parution  
• Prix du numéro : 8 €

**ABONNEMENT :** 48 numéros incluant les cahiers  
spéciaux (formation et thématique) + l'accès à  
l'intégralité du site lemoniteurdespharmacies.fr.  
Numéros servis sur une durée de 47 à 52 semaines.  
Accès aux archives réservé pour les revues  
auxquelles vous êtes abonné.

Tarif : 329 € TTC TVA 2,1 %  
- Drom-COM et autres pays : consulter le site internet  
lemoniteurdespharmacies.fr  
Abonnement étudiants sur justificatif :  
149 € TTC TVA 2,1 %

Papiers provenant de Belgique et d'Allemagne.  
0 % de fibres recyclées.

Les papiers de ce magazine sont issus de forêts gérées  
durablement. Eutrophisation : Ptot 0,021 kg/t