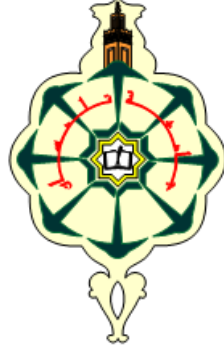


ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

**Validation pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapie au niveau
du service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen**

Présenté par :

GHOMARI Yacine-Abdallah

Soutenu le

13 Juillet 2022

Jury

Président :

Pr/ BEZZAR Soumeyya

Professeur en Oncologie Médicale, CHU-Tlemcen

Membres :

Dr SAIDI Alaeddine

Maître assistant en Oncologie Médicale, CHU-Tlemcen

Dr TABTI Mohammed

Pharmacien assistant en Botanique Médicale, CHU-Tlemcen

Encadrante :

Dr GUENDOUZ Souad

Maître assistante en Pharmacologie, CHU-Tlemcen

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Je commence par remercier Dieu, le tout puissant, de m'avoir donné la santé, la force et la volonté durant toutes ces années d'études mouvementées, et de pouvoir mener à terme ce mémoire.

Ce long travail n'aurait jamais vu le jour sans l'intervention, de près ou de loin, de certaines personnes que je tiens à leur adresser mes sincères remerciements :

A commencer par Dr. GUENDOZ Souad, à qui je suis reconnaissant pour m'avoir accordé le privilège de travailler sous son égide sur cette problématique qui m'a beaucoup intéressée, pour sa patience, sa disponibilité, sa compréhension ainsi que pour ses encouragements dans les moments de doute. Je vous prie de croire, chère docteur, en l'assurance de mon profond respect.

J'aimerais exprimer ma gratitude et mes vifs remerciements au Pr. BEZZAR Soumeyya de me faire l'honneur de présider le jury de ce projet. Veuillez recevoir, chère professeur, l'expression de ma haute considération.

Mes remerciements s'adressent aussi aux membres du jury à savoir Dr. SAIDI Alaeddine et Dr. TABTI d'avoir accepté à examiner ledit travail en apportant leur expertise à ce modeste travail.

Mes remerciements vont également au personnel du service d'Oncologie Médicale, de m'avoir accueilli et orienté afin de réaliser ce projet de fin d'études.

Je terminerai en remerciant Mr. le chef de département de pharmacie Dr. BENAMARA Salim, ses adjointes à savoir Dr. BENABED Fatima-Zohra, Dr. GUENDOZ Souheyla et Dr. MILOUD ABID Dalila ainsi que l'ancienne cheffe de département Dr. ABOUREJAL Nesrine d'avoir réussi à nous assurer une formation digne du nom, et aux enseignants dudit département pour avoir participé activement à nous dispenser la connaissance.

Dédicaces

C'est avec un cœur plein d'amour que je dédie ce travail :

A mes parents, Chouki et Soumia, qui n'ont ménagé aucun effort pour le bonheur de leurs enfants et qui n'ont jamais cessé de nous épauler pour que nous puissions atteindre nos objectifs respectifs. Ils étaient pour beaucoup dans la réalisation de ce projet et ont participé grandement à la rédaction de ce mémoire, je ne saurais vous exprimer toute l'affection que je vous porte !

A mes deux grand-mères, et spécialement à ma grand-mère maternelle Haciba, que je considère comme une deuxième mère, celle qui a participé grandement à mon éducation, et qui m'a transmis la valeur du travail, et le goût des études et de la recherche. Que Dieu te garde longtemps parmi nous !

A la mémoire de mon grand-père, paix à son âme et qu'Allah l'accueille dans son vaste Paradis !

A ma grande sœur Cherifa, tu es pour moi un modèle de persévérance et de réussite, je te souhaite tout le meilleur dans tout ce que tu entreprends.

A mon frère Imad, pour toute cette bonne humeur et cette joie de vivre que tu répands autour de toi, je te souhaite plein de succès dans tes prochaines échéances et une grande carrière à venir.

A mes trois oncles, que j'ai toujours considéré comme de grands frères et qui ont toujours été présents quand de besoin.

A ma petite cousine Chiraze, la benjamine de la famille.

A toute la promotion de pharmacie 2016, qui a traversé de longues périodes de doutes et subi de lourdes pressions lors des périodes d'arrêt de cours dues à la grève des étudiants en pharmacie, aux manifestations populaires, et lors de la crise sanitaire ; mais qui a su rester soudée et avancer dans le même sens.

Et spécialement à notre déléguée à savoir Farah Chikh, un grand merci pour tous les efforts déployés afin de nous représenter de la meilleure des manières.

Et pour finir une grande pensée à notre collègue Adil SEDDIKI, parti trop tôt suite à une infection Covid. Qu'Allah lui fasse miséricorde !

Remerciements

Dédicaces

Table des matières	i
Liste des abréviations	iv
Liste des tableaux	v
Liste des figures	vi
Introduction	1
PREMIERE PARTIE : PARTIE THEORIQUE	4
CHAPITRE I. TRAITEMENT MEDICAL ANTICANCER	5
1. Introduction	6
2. Définition	6
2.1. Chimiothérapie	6
2.2. Thérapie Ciblée	6
3. Historique	6
4. Rappel physiopathologique.....	7
5. Mécanismes d'action de la chimiothérapie	8
5.1. Les médicaments agissant au niveau de l'ADN.....	8
5.2. Les médicaments agissant au niveau des microtubules du fuseau mitotique.....	8
6. Mécanismes d'action de la thérapie ciblée	9
6.1. Les médicaments agissant au niveau des protéines kinases (tyrosine et sérine/thréonine kinases)	9
6.2. Les médicaments agissant au niveau des Récepteurs membranaires/Facteurs de croissance/Voies de signalisation (Anticorps monoclonaux)	9
7. Conclusion	9
CHAPITRE II. LA CHIMIOThERAPIE	10
1. Introduction	11
2. Chimiothérapie	11
2.1. Classification de la chimiothérapie	11
2.2. Les voies d'administration :	12
2.3. Indications de la chimiothérapie	12
2.4. Calcul de dose de la chimiothérapie.....	13
2.5. Adaptation posologique.....	14
2.6. Effets secondaires de la chimiothérapie	14
2.7. Prise en charge des effets secondaires courants de la chimiothérapie	16
2.8. Situations à risque ou déconseillées	16

3. Conclusion	16
CHAPITRE III. VALIDATION DES CURES DE CHIMIOThERAPIE...	18
1. Introduction	19
2. Circuit des cures de chimiothérapie	19
2.1. Circuit standard	20
2.1.1. Prescription médicale	20
2.1.2. Préparation et validation.....	20
2.1.3. Acheminement.....	21
2.1.4. Administration.....	21
2.2. Circuit informatisé.....	21
2.3. Circuit anticipé	21
3. Validation médicale d'une cure de chimiothérapie	22
3.1. Les critères de validation liés au patient	22
3.1.1. Evaluation clinique du patient.....	22
3.1.2. Evaluation du statut nutritionnel du patient et détection d'une dénutrition.....	22
3.1.3. Recherche de biomarqueurs moléculaires	22
3.2. Avant l'administration du traitement,.....	23
3.2.1. Calcul de la dose.....	23
3.2.2. Surveillance clinique	23
4. Validation pharmaceutique des prescriptions	24
5. Conclusion	26
CHAPITRE IV. ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE	27
1. Introduction	28
2. Entretien pharmaceutique	28
3. Entretien de conciliation médicamenteuse	28
4. Le comportement du pharmacien lors d'un entretien	29
5. Conclusion	30
DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE	31
CHAPITRE I. MATERIEL ET METHODES	32
1. Matériel et méthodes	33
1.1. Type de l'étude	33
1.2. Patients et méthode.....	33
1.3. Modalités et déroulement de l'étude	33
1.3.1. Recueil de données	33
1.3.2. Analyse des variables	34
1.3.3. Analyse statistique.....	37

CHAPITRE II. RESULTATS	38
1. Description des caractéristiques de l'échantillon sujet de notre étude.....	39
1.1. Répartition des patients en fonction de l'âge	40
1.2. Répartition des patients en fonction de la localisation du cancer	40
1.3. Répartition des patients en fonction des protocoles prescrits	40
1.4. Répartition des patients en fonction de la validation des cures.....	41
1.5. Répartition des patients en fonction de leurs antécédents.....	43
2. Résultats des entretiens pharmaceutiques	44
2.1. Description des caractéristiques de l'échantillon sélectionné pour la réalisation de l'entretien pharmaceutique	44
2.2. Résultats obtenus après étude des interactions médicamenteuses avec « Vidal® » ; « Thériaque® » ; « Drugs® »	48
2.3. Résultats obtenus après étude des interactions médicaments - compléments alimentaires et médicaments - chimiothérapie	50
CHAPITRE III. DISCUSSION DES RESULTATS.....	52
1. Introduction	53
2. Description de l'échantillon	53
3. Réalisation du thésaurus	54
4. Validation de la chimiothérapie	54
4.1. Adaptation Posologique	54
4.2. Validation médicale et pharmaceutique de la chimiothérapie	54
5. Entretien pharmaceutique	55
5.1. Interactions médicamenteuses.....	56
5.2. Utilisation de la phytothérapie, les compléments alimentaires et l'automédication et potentielles interactions avec les médicaments	59
5.3. Recommandations sur l'utilisation de la phytothérapie, des compléments alimentaires, de l'automédication chez un patient sous chimiothérapie (53)	60
5.3.1. Phytothérapie.....	60
5.3.2. Compléments alimentaires	60
5.3.3. Aliments	61
5.3.4. L'automédication.....	61
6. Conclusion de la discussion.....	61
Conclusion	62
Références bibliographiques	66
Annexes.....	70

Liste des abréviations

5FU : 5-Fluorouracile

ADN : Acide **D**ésoxyribonucléique

ANSM : Agence Nationale de **S**écurité du **M**édicament et des produits de santé.

AUC : Area Under the Curve

AVK : Antivitamine **K**

BCNU : Bis-Chloroéthyl-Nitroso-Urée (= Carmustine)

BPP : Bonnes Pratiques de **P**réparation

CHU : Centre **H**ospitalo-**u**niversitaire

CKD-EPI : Chronic **K**idney **D**isease **E**pidemiology Collaboration

ClCr : Clairance de la **C**réatinine ;

CNHIM : Centre **N**ational **H**ospitalier d'**I**nformation sur le **M**édicament

CTLA 4 : Cytotoxic **T**-Lymphocyte Antigen 4

CYP : Cytochrome **P**450.

DFG : Débit de **F**iltration **G**lomérulaire

DPD : Dihydropyrimidine **D**éshydrogénase

EGFR : Epidermal **G**rowth **F**actor **R**eceptor

HER2 : Human Epidermal Growth Factor **R**eceptor-2

IMC : Indice de **M**asse **C**orporelle

MDRD : Modification of **D**iet in **R**enal **D**isease

PCA : Poids **C**orporel **A**ctuel

PD1 : Programmed Cell **D**eath Protein 1

PDL1 : Programmed **D**eath-**L**igand 1

P-gp : Glycoprotéine **P**

Ras : Rat sarcoma virus

RCP (nom féminin) : **R**éunion de **C**oncertation **P**luridisciplinaire.

RCP (nom masculin) : **R**ésumé des **C**aractéristiques du **P**roduit.

SC : Surface **C**orporelle

SFPC : Société Française de **P**harmacie **C**linique

VEGF : **V**ascular Epidermal **G**rowth **F**actor

Tableau I : Classification des principaux médicaments de chimiothérapie et de thérapie ciblée utilisés en Oncologie.....	12
Tableau II : Effets indésirables spécifiques ou particulièrement fréquents et/ou graves.....	15
Tableau III : Doses cumulées maximales des anticancéreux (27).....	24
Tableau IV : Caractéristiques des patients traités au niveau du service d'Oncologie Médicale entre novembre 2021 et février 2022.....	39
Tableau V : Répartition des patients sujets de notre étude, selon l'âge et le sexe.....	40
Tableau VI : Répartition des patients selon la localisation du cancer.....	40
Tableau VII : Répartition des patients selon les protocoles prescrits.....	41
Tableau VIII : Répartition des patients en fonction de la validation de leurs cures.....	42
Tableau IX : Répartition en fonction du changement du protocole.....	42
Tableau X : Répartition en fonction des causes de changement de protocole.....	42
Tableau XI : Répartition en fonction des causes de report.....	43
Tableau XII : Répartition des patients selon le type de comorbidité.....	43
Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la prise médicamenteuse et de l'utilisation de la médecine complémentaire.....	45
Tableau XIV : Répartition des patients selon la fréquence de consommation des compléments alimentaires.....	46
Tableau XV : Répartition des patients selon la fréquence d'utilisation de la phytothérapie (identifiée et classée).....	47
Tableau XVI : Répartition des patients en fonction des résultats d'études d'interaction, sur « Vidal® », « Thériaque® » et « Drugs® ».....	48
Tableau XVII : Répartition des interactions médicamenteuses recensées par « Vidal® ».....	49
Tableau XVIII : Répartition des interactions médicamenteuses recensées par «Thériaque®».....	50
Tableau XIX : Répartition des interactions médicamenteuses recensées par « Drugs® ».....	50
Tableau XX : Répartition des interactions plantes - médicaments en fonction des classes de médicaments.....	51
Tableau XXI : Comparaison de l'échantillon d'étude avec les admissions du service d'Oncologie Médicale du CHU-Tlemcen de la période allant de 2017 à 2021.....	53
Tableau XXII : La quantité d'alcool calculée dans Paclitaxel et Docetaxel utilisés dans le service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen.....	58

Figure 1 : Circuit du médicament en Oncologie.....19

Figure 2 : Répartition des patients selon leurs antécédents.....43

Introduction

La chimiothérapie anticancéreuse est connue par sa toxicité élevée et son index thérapeutique étroit, elle est prescrite chez des sujets déjà fragilisés par leur maladie. De ce fait, toute erreur potentielle dans les différentes étapes du circuit de la chimiothérapie allant de la prescription médicale à l'administration de ces derniers peut être lourde de conséquence sur l'état général du patient. Face à ce problème, les autorités de santé dans les pays développés ont commencé à améliorer ledit circuit en créant une équipe pluridisciplinaire (comprenant les médecins, les pharmaciens, les préparateurs, les infirmiers et les informaticiens) qui travaille en étroite collaboration et en définissant le rôle de chaque discipline ayant pour objectif une réduction maximale du risque d'erreur.

Le pharmacien hospitalier est devenu un acteur important dans ce circuit. En effet, ses prérogatives consistent à valider les prescriptions de chimiothérapie du médecin en vérifiant la concordance du protocole prescrit avec les données du patient consignées dans son dossier médical et autoriser par la suite la préparation du protocole de chimiothérapie. Ainsi, le pharmacien supplée le médecin dans le cas où une erreur de prescription est commise en identifiant cette dernière et en avisant ledit médecin. Par la suite, le pharmacien intervient dans le contrôle de la préparation finalisée avant son acheminement vers le service concerné afin d'apprécier la concordance du produit fini avec la prescription.

Au niveau du CHU de Tlemcen, le circuit de la chimiothérapie commence par une consultation médicale de pré-chimiothérapie avant chaque cure, une prescription est rédigée par le médecin et dirigée vers la pharmacie centrale pour l'approvisionnement des agents de chimiothérapie. Dans le cas des préparations injectables, les produits sont reconstitués par les préparateurs en pharmacie, dans une unité dédiée au sein du service correspondant. L'infirmier s'occupe de l'administration du produit fini et une surveillance médicale est réalisée tout au long de la cure. Le patient est libéré, à la fin, s'il ne présente aucun problème de tolérance.

On constate ici que la place du pharmacien dans le circuit de chimiothérapie n'est pas encore bien définie lui laissant uniquement le rôle de dispensation et de gestion du stock des agents de chimiothérapie. De ce fait, la validation pharmaceutique des prescriptions et des préparations n'est pas réalisée fragilisant ainsi la sécurité du circuit et augmentant le risque d'erreurs. En plus du risque que le patient encoure suite à une erreur potentielle dans l'une de étapes du circuit de chimiothérapie, ce patient est très souvent polymédiqué, recevant avec les agents de chimiothérapie, d'autres médicaments qu'on peut classer en : médicaments de soins de supports

(médicaments destinés à traiter la symptomatologie du cancer et/ou la toxicité induite par la chimiothérapie) ; médicaments destinés à traiter leur(s) pathologie(s) associée(s) et ceux pris dans le cadre de l'automédication. On peut ajouter à cela des patients qui ont recours à la médecine complémentaire en utilisant des compléments alimentaires ou de la phytothérapie. Ceci peut engendrer un risque important par rapport aux interactions médicamenteuses qui peuvent aussi mettre en péril la santé du patient.

Objectifs du travail :

Dans le cadre de ce travail de fin d'études réalisé au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen, les objectifs suivants nous ont été assignés :

- Constituer un premier thésaurus de protocoles, en collaboration avec l'équipe médicale, afin de faciliter la validation pharmaceutique des cures pour les patients inclus dans notre étude ;
- Mettre en place une politique de validation pharmaceutique de prescription de chimiothérapie ;
- Recenser et classer les interactions médicamenteuses, interactions médicament-phytothérapie, interactions médicament-complément alimentaire ;
- Décrire le risque encouru par le patient, dans la mesure du possible, pour chaque interaction et donner la conduite à tenir pour éviter l'apparition du risque.

Ce manuscrit sera divisé en deux parties, la première sera consacrée à la revue de la littérature. Cette dernière est constituée d'un premier chapitre relatant les différents traitements anticancéreux qui est suivi d'un deuxième chapitre comportant les caractéristiques pharmaceutiques des molécules de chimiothérapie. Un troisième chapitre sera consacré au circuit de la chimiothérapie et à la validation pharmaceutique de la prescription et un dernier chapitre traite le sujet de l'entretien pharmaceutique réalisée avec les patients sous chimiothérapie. Quant à la deuxième partie, elle est dédiée au travail pratique réalisé au sein du service d'Oncologie Médicale, où seront détaillés le protocole de l'étude et le matériel utilisé. Par la suite les résultats seront exposés puis commentés avant de conclure et de formuler des recommandations et des perspectives.

PREMIERE PARTIE :
PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I.
TRAITEMENT MEDICAL ANTICANCER

1. Introduction

Le traitement du cancer nécessite une prise en charge pluridisciplinaire associant la chirurgie, la radiothérapie et le traitement médical à base de chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie, et en dernier l'immunothérapie. Dans ce chapitre, après la présentation des définitions relatives à la chimiothérapie et la thérapie ciblée, sujet de notre travail de fin d'études, nous allons le consacrer principalement aux mécanismes d'action des médicaments de chimiothérapie.

2. Définition

2.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est une méthode de traitement des maladies par des substances chimiques. La chimiothérapie anticancéreuse détruit ou bloque la multiplication des cellules cancéreuses. Elle peut être administrée en monothérapie ou bien en association pour augmenter l'efficacité du traitement.

Ces médicaments ne sont pas spécifiques et n'épargnent pas les cellules saines à développement rapide, responsables des effets secondaires de cette thérapeutique. Ces effets sont temporaires.

2.2. Thérapie Ciblée

Le principe de cette classe de médicaments est de cibler spécifiquement une protéine ou un mécanisme responsable du développement tumoral, de manière à les bloquer. On distingue deux classes à savoir : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs tyrosine kinase. Contrairement à la première classe, cette dernière est plus spécifique en agissant préférentiellement sur les cellules tumorales et limite ainsi les dommages induits aux cellules normales. Toutefois, des effets indésirables spécifiques sont observés.

3. Historique

Durant la première moitié du 20^e siècle, le traitement des cancers reposait sur deux piliers à savoir la chirurgie et la radiothérapie. Au fur et à mesure, les micro-métastases et la récurrence du cancer après ces deux armes sont devenues évidentes, la polychimiothérapie a commencé à gagner en importance.

Le terme « chimiothérapie » a été inventé par le chimiste allemand Paul Ehrlich qui a enquêté sur l'utilisation de médicaments pour traiter les maladies infectieuses. Il a également été le

premier scientifique à étudier des modèles animaux pour cribler une série de produits chimiques en fonction de leur activité potentielle contre les maladies (1).

Durant la deuxième guerre mondiale, Goodman a observé l'effet leucopéniant des gaz de combat à moutardes à l'azote. Depuis, Lindskog a publié le succès de la moutarde azotée dans le traitement du lymphome qui a contribué au développement de la chimiothérapie anticancéreuse, comme le chlorambucil et le cyclophosphamide (1).

La découverte de l'actinomycine D a permis d'intégrer d'autres antibiotiques antitumoraux, notamment les anthracyclines, la mitomycine et la bléomycine (2). Farber, en 1947, a réussi dans le traitement de la leucémie infantile en utilisant le méthotrexate (3).

Après ces résultats encourageants, d'autres médicaments comme les thiopurines (par exemple, la 6-mercaptopurine), le 5-fluorouracile sont entrés au premier plan du traitement du cancer (4). L'association de la translocation des chromosomes 9 et 22 à plusieurs leucémies, a permis de développer les premiers traitements moléculaires ciblés des années plus tard (imatinib) (5).

Charles Huggins a remporté un prix Nobel en 1966 pour ses recherches sur l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate (6). Ce travail a été un tremplin vers une nouvelle ère de l'hormonothérapie, avec l'introduction de médicaments comme le tamoxifène et l'anastrozole, etc. (7, 8).

Grâce à une meilleure compréhension de la biologie du cancer, plusieurs anticorps monoclonaux thérapeutiques sont disponibles à savoir le rituximab et le trastuzumab qui ont été approuvés à la fin des années 1990 pour traiter respectivement le lymphome et le cancer du sein (9) et des anti-angiogéniques comme le bevacizumab dans le traitement du cancer du côlon.

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire PD1, PDL1, CTLA 4, qui provoquent une activation immunitaire contre les cellules cancéreuses, sont largement utilisés dans divers cancers. Cette classe est appelée immunothérapie.

4. Rappel physiopathologique

Bien que le cancer soit une maladie fréquente, la transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale est un événement très rare. Cette dernière se développe de manière anarchique et incontrôlable avec une inhibition de la mort cellulaire entraînant l'apparition d'un clone tumoral et la progression néoplasique.

Pour se diviser et se multiplier, la cellule doit passer les différentes étapes du cycle cellulaire à savoir la phase G1 de croissance cellulaire, la phase S phase de répllication de l'ADN, la phase G2 préparant la mitose et enfin la mitose.

Les cellules ont un comportement différent face aux médicaments, selon qu'elles soient en phase proliférative ou non. Les médicaments anticancer agissent différemment sur la cellule qu'elle soit dans le cycle cellulaire ou pas. Dans le premier cas, les médicaments anticancer sont très actifs (médicaments cyclo-dépendants). En revanche, dans le second, seules certains médicaments paraissent actifs (bléomycine, cisplatine, BCNU) (médicaments non cyclo-dépendants). En effet, certains médicaments ne sont actifs que sur une phase donnée (médicaments phase-dépendants) tandis que d'autres atteignent les cellules pendant toute la durée du cycle cellulaire.

Aussi, les tumeurs à prolifération rapide (lymphomes, leucémies, cancer du testicule) sont les plus sensibles à la chimiothérapie contrairement aux tumeurs à prolifération lente qui sont moins sensibles.

Généralement, les médicaments sont utilisés en association synergique afin d'augmenter l'efficacité du traitement et cibler le maximum de cellules dans le cycle. La chimiothérapie est administrée selon des rythmes appelés cures pour détruire une partie des cellules tumorales et laisser le temps aux cellules normales de se multiplier.

5. Mécanismes d'action de la chimiothérapie

L'action des médicaments anticancer se fait au niveau des différentes étapes du cycle cellulaire entraînant une apoptose ou un arrêt de prolifération cellulaire.

Les médicaments sont classés en fonction de leur mécanisme d'action :

5.1. Les médicaments agissant au niveau de l'ADN

Ils bloquent la réplication et empêchent la transcription, soit en :

- Se fixant de façon covalente (alkylants) ;
- S'insérant entre deux bases adjacentes ou induisant des cassures mono ou bi-caténares (inhibiteurs de topoisomérases) ;
- Inhibant leur synthèse (anti métabolites).

D'autres médicaments ciblent des facteurs modifiant la transcription (récepteurs hormonaux).

5.2. Les médicaments agissant au niveau des microtubules du fuseau mitotique

Ces médicaments sont aussi appelés poisons du fuseau, ils interfèrent avec la mitose. Nous distinguons deux classes thérapeutiques :

- Les alcaloïdes de la pervenche bloquent la mitose et sont des « antimitotiques » vrais. Ils inhibent la polymérisation de la tubuline et désorganisent le réseau microtubulaire lors de la mitose ;

- Les taxanes empêchent la dépolymérisation de la tubuline cytoplasmique. Les microtubules sont rigidifiés et polymérisés, aboutissant à la mort de la cellule en phase de mitose.

6. Mécanismes d'action de la thérapie ciblée

6.1. Les médicaments agissant au niveau des protéines kinases (tyrosine et sérine/thréonine kinases)

L'inhibition des protéines kinases est devenue, tout naturellement, l'un des premiers choix dans le développement des stratégies ciblées contre les maladies néoplasiques. En effet, l'activation des protéines kinases par phosphorylation permet à la cellule de rentrer et de progresser dans le cycle cellulaire. Ces protéines sont incriminées dans plusieurs processus cellulaires à savoir : prolifération et la survie cellulaire, les processus de migration et d'invasion ainsi que dans l'angiogenèse.

6.2. Les médicaments agissant au niveau des Récepteurs membranaires/Facteurs de croissance/Voies de signalisation (Anticorps monoclonaux)

Les agents de ce groupe interfèrent avec des antigènes qui sont les récepteurs membranaires et avec la transduction des signaux. Leur effet peut être une activation de la mort cellulaire, le blocage d'une voie aboutissant à la prolifération ou l'inhibition de la vascularisation tumorale. Plusieurs antigènes membranaires sont la cible d'anticorps monoclonaux qui agissent par induction d'apoptose, recrutement de cellules effectrices du système immunitaire ou activation du complément.

- Les récepteurs aux facteurs de croissance épidermique (Epidermal Growth factor, EGF-R) peuvent être bloqués par des anticorps monoclonaux ou par des petites molécules interférant avec les voies de signalisation contrôlant la prolifération cellulaire ;
- Les médicaments anti-angiogéniques interfèrent avec la néovascularisation par blocage des récepteurs au Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF).

7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes focalisés sur les traitements médicaux du cancer tout en présentant leurs mécanismes d'action. Dans le chapitre suivant, nous aborderons la classification de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée, leurs indications, le calcul des doses avec les adaptations posologiques, les effets secondaires et leur prise en charge.

**CHAPITRE II.
LA CHIMIOThERAPIE**

1. Introduction

Dans le cadre de ce chapitre, nous aborderons les notions générales, pharmacologiques, de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée à savoir leurs classifications, voies d'administration, indications, calcul de dose et adaptation posologique ainsi que leurs principaux effets secondaires et leurs prises en charge.

2. Chimiothérapie

2.1. Classification de la chimiothérapie

Nous avons vu précédemment que la plupart des agents de chimiothérapie détruisent les cellules cancéreuses en affectant la synthèse ou la fonction de l'ADN au cours du cycle de reproduction de la cellule. Par contre, d'autres médicaments interagissent avec l'ARN et les protéines.

Chaque médicament diffère dans la façon dont il intervient dans le cycle cellulaire. Il est catégorisé selon son effet sur le cycle cellulaire ou son impact sur la chimie cellulaire. L'action des médicaments cytotoxiques est la plus importante pendant la phase S, car il s'agit de la phase de synthèse de l'ADN du cycle cellulaire. Les Vinca alcaloïdes et les Taxanes agissent en phase M et bloquent la formation du fuseau mitotique.

Lorsque les dommages sont suffisants, ils conduisent à la mort cellulaire par effet direct du médicament ou par déclenchement de l'apoptose. Cette mort peut être retardée car une proportion des cellules cancéreuses a été détruite par le traitement donné. Ainsi, le médicament sera donné en répétition selon un rythme régulier appelé cycle afin de supprimer le maximum de cellules tumorales pour obtenir une réponse.

La chimiothérapie peut être utilisée en monothérapie ou en association de plusieurs médicaments afin d'augmenter les réponses adéquates. Ils semblent empêcher le développement de clones résistants en favorisant la cytotoxicité dans les cellules au repos et en division (10).

Il existe plusieurs façons de classer les médicaments de chimiothérapie. Habituellement, les médicaments cytotoxiques sont classés en fonction de leur action au niveau du cycle cellulaire de la phase dépendante et de leur cible moléculaire. Les principales classes des médicaments cytotoxiques sont les anti métabolites, les agents alkylants, les inhibiteurs de la topo isomérase I et II, les poisons du fuseau mitotiques et la thérapie ciblée (voir tableau I).

Tableau I : Classification des principaux médicaments de chimiothérapie et de thérapie ciblée utilisés en Oncologie

Classe de médicaments	Sous classes	Médicaments (les plus utilisés)
Agents alkylants	Oxazophorines	Cyclophosphamide
	Sels de platine	Cisplatine ; Carboplatine ; Oxaliplatine
Antimétabolites	Antagonistes de folates	Méthotrexate ; Pemetrexed
	Analogues de pyrimidines	Fluorouracile ; Gemcitabine ; Capécitabine
Inhibiteurs de la topoisomérase	Inhibiteurs de Topoisomérase I	Irinotécan
	Inhibiteurs de Topoisomérase II	Etoposide
		Anthracyclines : en plus des agents intercalants (Doxorubicine ; Epirubicine)
Poisons du fuseau	Taxanes	Paclitaxel ; Docétaxel ; Cabazitaxel
	Alcaloïdes de la pervenche	Vincristine ; Vinblastine ; Vinorelbine
Thérapie ciblée	Anticorps monoclonaux	Trastuzumab ; Panitumumab ; Bevacizumab ; Cétuximab
	Inhibiteurs de la tyrosine kinase	Géfétinib ; Erlotinib ; Sunitinib

2.2. Les voies d'administration :

La chimiothérapie est administrée le plus souvent par voie intraveineuse (périphérique au niveau veineux ou centrale au niveau d'une chambre implantée), orale, sous cutanée, intramusculaire, intrapéritonéale, intrathécale, intra-vésicale ou autres.

La plupart des agents de chimiothérapie sont utilisés en intraveineux en raison du taux d'absorption de 100 %. Certains composés comme le paclitaxel sont peu solubles, ils doivent donc être mélangés avec des solvants comme le crémosol ou encore l'alcool éthylique pour une meilleure absorption.(11, 12)

La cure peut être administrée en un jour ou en plusieurs jours selon le protocole. La plupart des cures de chimiothérapies se fait en hospitalisation du jour (en ambulatoire) pour permettre au patient de rentrer chez lui le soir-même.

2.3. Indications de la chimiothérapie

La chimiothérapie peut être indiquée dans trois situations :

- Chimiothérapie première ou néoadjuvante : elle est proposée avant un traitement local (chirurgie ou radiothérapie), elle a pour but de réduire la taille de la tumeur et de son

extension locale afin de faciliter le traitement local et réduire les risques de récurrences du cancer. Elle permet aussi d'évaluer rapidement la chimio-sensibilité,

- La chimiothérapie adjuvante : elle a pour but de traiter la maladie micro-métastatique au niveau de la circulation générale après un traitement local (chirurgie ou radiothérapie). L'objectif de ce traitement est de diminuer le risque de récurrence et de métastase,
- La chimiothérapie palliative : elle est préconisée quand la maladie s'est propagée dans d'autres parties du corps et a donné des métastases à distance.

La chimiothérapie peut être associée à la radiothérapie, on parle alors de radio-chimiothérapie concomitante.

2.4. Calcul de dose de la chimiothérapie

Pour les médicaments cytotoxiques, la dose des médicaments est calculée pour chaque patient en fonction de sa surface corporelle (SC).

La justification initiale de cette méthode de calcul de la dose découle des travaux de D. Pinkel, qui a montré que la SC permettait de résoudre en grande partie les variabilités pharmacocinétiques et toxicologiques inter-espèces (13). En revanche, cette méthode d'individualisation des doses est critiquée depuis plusieurs décennies par les pharmacologues cliniciens du fait de la très faible corrélation entre la SC et la clairance d'élimination (Cl) de la plupart des cytotoxiques.

Plusieurs formules permettant de calculer la surface corporelle ont été développées : la formule de Du Bois (14), la formule de Gehan & George (15), la formule de Haycock (16), et la formule de Mosteller (17).

La formule de SC de Du Bois, la première à avoir été développée, est le standard en France :

$$SC = 0,007184 \times PCA \text{ (kg)}^{0,425} \times \text{Taille (cm)}^{0,725}$$

Avec : PCA = poids corporel actuel en [kg],

Aux Etats-Unis, ainsi que chez les enfants, la formule la plus utilisée est celle de Mosteller (17).

Pour la thérapie ciblée :

- Les doses de la plupart des anticorps monoclonaux sont exprimées par unité de poids (milligramme/ kg de poids du patient) comme Trastuzumab, Bevacizumab, Panitumumab etc. ;

Une nouvelle forme d'administration du Trastuzumab en sous cutanée est prescrite en dose totale (exprimée en milligrammes et non mg/kg) (18). Pour le Cétuximab (19), les doses sont calculées à partir de la surface corporelle ;

- Les inhibiteurs Tyrosine kinase sont prescrits à dose unique et par voie orale. Les différences de doses entre patients sont liées à l'observation d'effets indésirables dose-dépendants conduisant à des modifications de doses.

Pour le Carboplatine, l'utilisation de la formule de Calvert permet de calculer la dose totale de Carboplatine nécessaire à atteindre une AUC donnée (aire sous la courbe de concentration plasmatique de carboplatine libre en fonction du temps) tout en tenant compte de la fonction rénale (estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule Cockcroft-Gault). Cette dose est donnée en mg et non en mg/m². (20)

2.5. Adaptation posologique

L'adaptation posologique se fait selon de la fonction rénale, hépatique et le dosage du dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) ainsi que la tolérance du traitement.

En effet, la plupart des agents de chimiothérapie sont métabolisés et excrétés par le foie ou les reins. Dans de tels cas, des niveaux toxiques peuvent s'accumuler dans ces deux organes, entraînant leur dysfonctionnement. Par conséquent, il est essentiel d'envisager des ajustements posologiques chez ces patients en insuffisance organique. Par exemple, en fonction de la clairance à la créatinine, la dose du traitement est calculée (carboplatine), ajustée (ex : Capécitabine) ou contre indiquée (ex : cisplatine). (Voir annexes I et II).

La tolérance à un protocole de chimiothérapie diffère d'un patient à un autre en raison d'une variabilité pharmacocinétique interindividuelle qui dépend de la clairance d'élimination plasmatique du médicament. Après une très mauvaise tolérance d'une première cure de chimiothérapie, il est possible de réduire lors des prochaines cures les doses de ces médicaments. Cette diminution se fait de façon arbitraire en réduisant de 25% la dose initiale.

Des niveaux toxiques de 5FU ou une surdose de médicament peuvent survenir chez les patients présentant un déficit en DihydroPyrimidine Déshydrogenase (DPD). De ce fait, La recherche de ce dernier est systématique avant toute prescription de fluoropyrimidines tel que le 5-fluorouracile ou la capécitabine, par un dosage plasmatique de l'uracilémie. Afin d'éviter des toxicités sévères, soit les doses sont adaptées, soit la molécule est contre-indiquée.

2.6. Effets secondaires de la chimiothérapie

Les médicaments de chimiothérapie ne sont pas sélectifs, ils sont actifs sur toutes les cellules à division rapide aussi bien les cellules tumorales que les cellules saines, comme les cellules du système pileux, de la bouche, du tube digestif ou de la moelle osseuse. Leurs effets indésirables

sont variables en fonction des médicaments et des personnes et ils peuvent être plus ou moins importants.

Les toxicités sont immédiates (aigues) ou retardées. Elles sont classées du grade I au grade V, du moins toxique au plus toxique.

Les effets indésirables généraux de la chimiothérapie sont fréquents et prévisibles. Il s'agit principalement de toxicités :

- Digestives à type de nausées vomissements, diarrhées, constipation, mucite ;
- Cutanées : syndrome main pied (capécitabine, Sorafenib etc.) ;
- Alopécie ;
- Réaction d'hypersensibilité ;
- Neuro-toxicité (spasme laryngé, fourmillements, etc.) ;
- Cardiaque ;
- Pulmonaire ;
- Vésicale : cystite hémorragique après utilisation de forte dose de cyclophosphamide ;
- Myélo-toxicité : Neutropénie, thrombopénie, anémie.

On distingue un spectre d'effets indésirables communs à la plupart des médicaments anticancer et des effets indésirables spécifiques d'un médicament ou d'une classe (cf. tableau II).

Tableau II : Effets indésirables spécifiques ou particulièrement fréquents et/ou graves

Médicament ou classe	Nature de l'effet indésirable	Prévention
Cisplatine	Néphrotoxicité	
Bléomycine, busulfan,	Fibroses pulmonaires	
5-fluoro-uracile	Complications cardiaques (angor)	
Cetuximab-Panitumumab	Eruptions acnéiformes	
Cyclophosphamide	Cystite hémorragique	Prévention par Uromitexan
Irinotecan	Diarrhée sécrétoire	
Méthotrexate, L-asparaginase	Atteinte hépatique	
Oxaliplatine, vincaalcaloïdes	Neurotoxicité	
Methotrexate	Tubulopathie, insuffisance rénale	Prévention par hyperhydratation alcaline
	Toxicité hématologique et digestive	Prévention par acide folinique
Anthracyclines, trastuzumab	Insuffisance cardiaque	Cumulative, imposant une dose maximale

Des niveaux toxiques de 5FU peuvent survenir chez les patients présentant un déficit en DPD ou une surdose de médicament. Cela peut entraîner un dysfonctionnement cardiaque, une colite,

une neutropénie et une encéphalopathie. Le triacétate d'uridine est approuvé pour la toxicité de ces patients.

2.7. Prise en charge des effets secondaires courants de la chimiothérapie

Les effets secondaires des cures en chimiothérapie se distinguent comme suit :

- Réactions à la perfusion, à partir de réactions d'hypersensibilité : les options de prise en charge comprennent l'utilisation de prémédications comme la diphenhydramine, la méthylprednisolone, l'épinéphrine ;
- Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie : les options de traitement comprennent la prochlorpérazine, l'halopéridol, le métoproclamide, le lorazépam, la dexaméthasone, l'ondansétron, le granisétron, le dolasétron, le palonosétron, le dronabinol, l'aprépitant, le fosaprépitant. Le palonosétron a une demi-vie plus longue, une meilleure efficacité et une affinité de liaison plus élevée que le granisétron ;
- Mucosite : utiliser un rince-bouche magique, éviter les rince-bouches commerciaux et les tampons de glycérine au citron ;
- Fatigue : des interventions telles que l'exercice, l'optimisation de la qualité du sommeil et les thérapies comportementales telles que la relaxation peuvent aider à réduire la fatigue ;
- Diarrhée induite par la chimiothérapie : utilisation d'agents tels que le loperamide, le diphénoxylate, l'atropine, l'octréotide ;
- Constipation induite par la chimiothérapie : utilisation d'agents comme le docusate, le séné, le lait de magnésie, le bisacodyl, la lactulose, le polyéthylène glycol, les lavements ;
- Neurotoxicité : utilisation d'agents tels que la vitamine B6, la glutamine, la gabapentine, la prégabaline, la carbamazépine ou des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline).

2.8. Situations à risque ou déconseillées

Chaque classe de médicaments a ses contre-indications et précautions d'emploi propres. Parmi les plus classiques nous retenons :

- Insuffisance cardiaque : contre-indication relative à l'usage des anthracyclines. Cette toxicité cardiaque est cumulative, et devient une contre-indication absolue lorsque la dose maximale tolérée (variable selon l'anthracycline) a été atteinte au fil des cures de chimiothérapie. En outre, l'hyperhydratation est nécessaire avant certaines chimiothérapies (cisplatine par exemple) nécessite une surveillance particulière chez les patients porteurs d'insuffisance cardiaque ;
- Insuffisance rénale : évaluée par la clairance de la créatinine et pas seulement par la créatininémie. Contre-indication à l'utilisation du cisplatine et du méthotrexate, qui de plus nécessitent impérativement une hyperhydratation salée (cisplatine) ou alcaline (méthotrexate) débutée avant leur administration pour prévenir la toxicité rénale, qui peut être irréversible.

3. Conclusion

Après un bref rappel sur les principes de la chimiothérapie, le pharmacien intervient dans l'étape de validation de la prescription de la cure notamment dans les situations à risque (les

insuffisances organiques, déficit en DPD, mauvaise tolérance) nécessitant des reports de cure ou adaptation de dose, changement voire arrêt du protocole.

Cette mission fait partie intégrante d'un circuit complexe de chimiothérapie qui sera développé dans le chapitre suivant.

**CHAPITRE III.
VALIDATION DES CURES
DE CHIMIOThERAPIE**

1. Introduction

Dans le présent chapitre, nous aborderons toutes les étapes comprises entre la prescription médicale et l'administration du traitement au patient. Nous détaillerons aussi le processus de validation d'une cure par le médecin et par le pharmacien.

2. Circuit des cures de chimiothérapie

Selon la Société Française Pharmacie Clinique (SFPC), le circuit de chimiothérapie est un processus interdisciplinaire de prise en charge médicamenteuse d'un patient, hospitalisé dans un établissement de santé, résident d'un établissement médico-social ou en soins ambulatoires. Il suit les étapes suivantes : Prescription, Dispensation, Administration et de suivi thérapeutique et comprend le traitement de l'information (figure 1).

Chaque étape dudit processus comporte des risques potentiels pouvant mettre en jeu la sécurité des patients jusqu'au risque vital ou bien générer des dérives de tout ordre : financières, sociales, etc.

Il faut savoir que le circuit de la chimiothérapie par voie orale ne suit que les premières étapes présentées par la figure 1. En effet, après la prescription, le patient récupère les médicaments de chimiothérapie en général au niveau de la pharmacie hospitalière ou parfois au niveau de la pharmacie d'officine. Le traitement sera pris quotidiennement à domicile, il revient en consultation après la fin de son traitement afin de vérifier la tolérance et l'efficacité de ce dernier pour pouvoir renouveler sa prescription. Toutefois, pour la chimiothérapie par voie injectable, plusieurs étapes sont nécessaires pour que la personne malade bénéficie d'une thérapie dans les meilleures conditions.

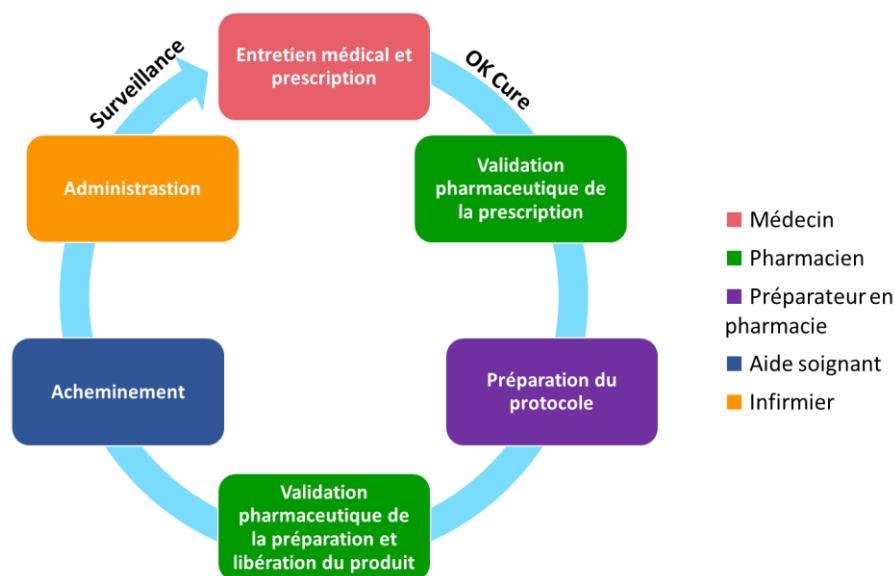


Figure 1 : Circuit du médicament en Oncologie

2.1. Circuit standard

2.1.1. Prescription médicale

La prescription est effectuée par le médecin oncologue. Elle est faite après un entretien médical avec le patient comprenant un interrogatoire, un examen clinique et l'interprétation de ses bilans biologiques et radiologiques.

L'ordonnance de la prescription des médicaments du protocole de chimiothérapie et aussi ceux des médicaments destinés à limiter les effets indésirables. Cette ordonnance est datée, signée par le médecin prescripteur et transmise ensuite à la pharmacie de l'hôpital.

2.1.2. Préparation et validation

Les médicaments de chimiothérapie sont hautement toxiques et potentiellement dangereux pour les manipulateurs, la préparation doit se faire au sein de l'unité de préparation de cytotoxiques (au sein des services prescripteurs ou au niveau de l'unité centralisée) avec une extrême vigilance en suivant les règles de bonnes pratiques de préparation (BPP) et en respectant la procédure à suivre pour la reconstitution de chaque médicament afin de s'assurer de la stabilité et de la parfaite solubilité de la préparation. Le produit fini peut être étiqueté en mentionnant le nom du patient, les médicaments utilisés, le volume du solvant et la stabilité des produits etc.

A la fin de l'opération, le pharmacien vérifie la concordance du produit préparé et les données renseignées sur l'étiquette avec la prescription médicale, la stabilité du produit, la conformité des dispositifs médicaux fournis nécessaires à l'administration du traitement et surveille le bon déroulement de la préparation. Si aucun problème n'est détecté, la préparation est libérée et est prête à être acheminée au service.

Un système de vidéo-assistance (Drug Cam®) est venu s'implanter dans le système de la préparation, procurant un moyen de contrôle et une sécurité supplémentaire au préparateur. En effet, ce système est doté d'une fonction :

- « Assist » permettant au préparateur en pharmacie de contrôler l'identité des flacons, des volumes injectés dans la poche de perfusion et l'avertit de chaque non-conformité lui permettant de se corriger en temps réel avant que l'erreur ne soit définitive,
- « Contrôle » permettant au pharmacien de visualiser la vidéo ou les photos prises pendant la préparation et vérifier si l'ensemble du processus de préparation s'est bien déroulé (21).

2.1.3. Acheminement

L'acheminement de la préparation se fait par un personnel qualifié vers l'unité de soins où se trouve le patient. Elle est mise dans un container scellé et exclusivement réservé à cet effet, tout en respectant les conditions de conservation adaptées.

2.1.4. Administration

L'administration du médicament est assurée par un(e) infirmier(e). Ce dernier(e), avant d'administrer le traitement, doit s'assurer :

- Que la préparation correspond bien au patient et aux produits prescrits sur l'ordonnance,
- Que la voie d'administration et les solvants correspondent bien à la prescription et que les modalités d'administration soient conformes au protocole prescrit,
- De l'intégrité des produits et le respect des conditions de stockage. (22)

Lors de la fin de l'administration, l'infirmier(e) jette le matériel de perfusion utilisé (aiguilles, seringues, etc.) dans des containers à déchets spécifiques en vue d'être incinérés par la suite.

2.2. Circuit informatisé

Le circuit de la chimiothérapie est, dans la plupart des hôpitaux, informatisé en utilisant un logiciel (le logiciel adopté en France est : CHIMIO®). Ce logiciel est utilisé par l'ensemble du personnel et permet le traçage de la totalité des étapes du circuit des chimiothérapies injectables. Cette informatisation du circuit des chimiothérapies présente de nombreux avantages en permettant la mémorisation d'un nombre important de données liées au dossier du malade ou encore aux caractéristiques des traitements. Elle facilite notamment la vérification de l'intervalle des dates entre les cures, le calcul des doses et surtout de diminuer les risques d'incompatibilités physicochimiques (23).

Des études comparatives ont permis de constater la diminution de l'incidence des erreurs de prescriptions et un renforcement de la politique de sécurisation du circuit des chimiothérapies. (24, 25)

2.3. Circuit anticipé

Il est clair que l'augmentation du nombre des patients accueillis en hôpital du jour, impacte le circuit de chimiothérapie. A ce propos, la réflexion s'est portée sur la mise en place d'une politique désignée par « circuit anticipé » ayant pour objectif d'optimiser les étapes dudit circuit afin d'absorber l'activité croissante de l'hôpital du jour.

L'anticipation commence deux jours avant la cure où le patient est contacté par l'infirmier(e) qui remplira un questionnaire clinique vérifiant la tolérance à la dernière cure et recueille les données du bilan biologique. Ensuite, le médecin décide de valider ou non la cure 24 H avant,

au vu des données transmises par l'infirmier(e), la validation du médecin est suivie de la validation pharmaceutique. La préparation et le contrôle de la cure peut se faire la veille ou le jour même en fonction de la stabilité des molécules. Le jour J, le patient se présente au niveau du service, sera examiné par son médecin prescripteur. Une fois que le « feu vert » est donné, la préparation sera acheminée puis administrée au patient.

Le constat qui est fait suite à l'anticipation précitée révèle, un gain sur le temps de séjour de 44 minutes/patient et une diminution de la perte relative à la destruction des préparations de 0,8%.(26)

3. Validation médicale d'une cure de chimiothérapie

Elle est aussi appelée « OK » ou « feu vert » pour la cure de chimiothérapie. Elle regroupe toutes les étapes nécessaires de vérification par le médecin prescripteur avant et pendant l'administration et même en inter-cure. (Exemple de fiche de validation médicale : annexe III)

Le traitement est déterminé en fonction de la maladie et des résultats des examens réalisés et il est donné selon les recommandations internationales et celles retenues lors des réunions de concertation pluridisciplinaire.

3.1. Les critères de validation liés au patient

3.1.1. Evaluation clinique du patient

Au moment du diagnostic et avant traitement, il convient :

- D'évaluer l'état général,
- D'éliminer tout syndrome infectieux (viral, bactérien, parasitaire, fongique) ;
- D'éliminer toute porte d'entrée aux infections (problème dentaire) ;
- De rechercher toute affection organique (rénale, cardiaque, pulmonaire et hépatique) ;
- D'évaluer le capital veineux afin de mettre en place une chambre implantable ;
- S'assurer de l'absence de grossesse ou d'allaitement, d'une prise de contraception adaptée ;
- Un bilan biologique complet fait la veille ou le jour de la cure.

3.1.2. Evaluation du statut nutritionnel du patient et détection d'une dénutrition

Une prise du poids est nécessaire avec calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et du pourcentage de sa variation à la recherche d'un amaigrissement, d'éventuelle dénutrition parfois même un état cachectique.

3.1.3. Recherche de biomarqueurs moléculaires

Cette recherche est devenue obligatoire dans certaines localisations afin d'orienter le diagnostic, le traitement et les doses, à l'exemple de :

- La surexpression de l'Her2 dans le cancer du sein permet l'utilisation du trastuzumab ;
- La mutation EGFR dans l'adénocarcinome du poumon permet la prescription des inhibiteurs tyrosine kinase de 1ère, 2ème et 3ème génération ;
- L'absence de mutation de RAS (RAS sauvage) dans le cancer du côlon métastatique permet l'indication du Cetuximab et Panitumumab ;
- Plus récemment, l'avènement de l'immunothérapie dans certaines localisations avec expression de PDL1 (cancer du poumon, mélanome malin, etc.) ;
- La recherche la recherche systématique d'un déficit en DPD lors de la prescription de fluoropyrimidines afin d'éviter des toxicités sévères et évitables, soit en adaptant les doses, soit en contre-indiquant la molécule.

3.2. Avant l'administration du traitement,

3.2.1. Calcul de la dose

3.2.2. Surveillance clinique

Avant la prescription, le médecin doit vérifier que le protocole à prescrire est celui décidé par le staff, la RCP selon les recommandations de l'établissement des différentes communautés scientifiques.

Le médecin doit aussi valider, la date, le jour, le numéro du cycle, les voies d'administration, le poids du patient, la surface corporelle avant chaque cycle. Il prescrit aussi des prémédications adaptées au protocole.

Il faut notamment vérifier que :

- Le taux de leucocytes est > 2 ou 3 g/l ;
- Le nombre de polynucléaires neutrophiles est $> 1,5$ ou 2 g/l ;
- Le nombre de plaquettes est > 100 ou 150 g/l ;
- Le bilan hépatique complet (bilirubine < 20 $\mu\text{mol/l}$, transaminase $< 3\text{N}$ (3 fois la valeur normale) ;
- Le bilan rénal normal (créatininémie < 140 $\mu\text{mol/l}$) et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec la méthode du CKD-EPI (éventuellement aMDRD) supérieure aux limites fixées pour chaque médicament utilisé.

En cas de perturbation, plusieurs attitudes sont envisageables :

- Un report de cure jusqu'à retour à la normale des résultats biologiques ;
- Des réductions de doses des médicaments et selon l'insuffisance. Ces règles sont précisées pour chaque médicament dans son RCP et proposées dans chaque monographie (voir annexes I et II) ;
- Administration des facteurs de croissance après la chimiothérapie pour limiter le risque, la durée et la profondeur de la neutropénie chimio-induite ;
- Eviter d'utiliser des médicaments ayant la même toxicité en cas d'insuffisance rénale (cisplatine et méthotrexate, anthracycline et Fluorouracile en cas d'antécédents cardiaques ;
- Veiller à ne pas dépasser les doses cumulées (voir tableau III).

Tableau III : Doses cumulées maximales des anticancéreux (27)

DCI	Dose cumulée (mg/m ²)	Surveillance	DCI	Dose cumulée (mg/m ²)	Surveillance
Doxorubicine	550	Cardiaque	Oxaliplatine	800	Neurologique
Épirubicine	900	Cardiaque	Docétaxel	800	Œdèmes périphériques
Cisplatine	1 000	Rénale	Paclitaxel	1 000	Neurologique
Cisplatine	400	Neurologique			

- Pendant l'administration du traitement, il faut s'assurer que :
 - Les traitements préventifs évitant la toxicité des médicaments à savoir une hyperhydratation, traitement antiémétique, etc., sont respectés ;
 - La voie d'administration est bien mentionnée. L'ordre de passage du protocole doit être respecté. La perfusion se déroule dans les conditions optimales (pas d'extravasation) ;
 - Il n'y a pas d'évènement inattendu (hypersensibilité au produit, fièvre, hypotension) ;
 - Après l'administration et les soins sur les cathéters effectués, le patient peut rester en observation 1 à 2 heures après les premières cures d'anticorps monoclonaux.
- Pendant l'inter-cure

Le patient est surveillé afin de rechercher une toxicité retardée (examen clinique, bilans biologiques). Prescrire à la sortie des traitements, les principaux effets secondaires du protocole administré (facteurs de croissance, antiémétique, antis diarrhéiques, des bains de bouches, etc. (28)

4. Validation pharmaceutique des prescriptions

En général, la validation d'un procédé est une confirmation que ce procédé produise régulièrement les résultats escomptés en apportant des preuves objectives. De ce fait, la validation d'une prescription s'intègre dans une démarche qualité qui vérifie le respect de la prescription médicale des recommandations nationales et internationales, pour améliorer la prise en charge thérapeutique et éviter l'iatrogénie de tout patient.

Afin de diminuer le risque d'erreur, qui est potentiellement fatal chez les sujets atteints de cancer, la validation pharmaceutique de la prescription de la chimiothérapie est une démarche nécessaire dans le circuit de cette dernière. Pour pouvoir mettre en place cette stratégie, une étape préliminaire de constitution des bases de données relatives à la chimiothérapie d'une part et au patient d'autre part est primordiale.

La constitution de cette base de données a pour objectif l'élaboration d'un thésaurus de protocoles contenant les standards de prescription. Elle se fait en collaboration avec les cliniciens dans le but de recenser les protocoles utilisés au niveau de l'établissement de soins,

et faire en parallèle une revue de la littérature sur le traitement des différents cancers afin d'avoir un thésaurus en accord avec les consensus locaux, nationaux et/ou internationaux. Ce dernier devra être composé de : (29)

- Molécules constituant le protocole, avec précision de leur dose (dose maximale cumulée en fonction des médicaments) et une éventuelle adaptation posologique ;
- La durée de l'inter-cycle ;
- L'administration de chaque médicament du protocole (horaire, durée de perfusion, surveillance si nécessaire etc.) ;
- Médicaments de soins de support associés au traitement à titre préventif ou curatif, ils sont prescrits en prémédication et/ou en pré chimiothérapie et/ou en post chimiothérapie.

Il est à noter que le ministère de la santé a très récemment rédigé et publié les guides thérapeutiques en oncologie médicale de l'année 2022. (30)

D'un autre côté, il est nécessaire de constituer des dossiers pharmaceutiques des patients. Ils sont aussi réalisés en collaboration avec les cliniciens en incluant le pharmacien dans les consultations, les « staffs » et/ou les visites. Ce dossier devra comporter :

- Les caractéristiques du patient : Poids, taille, résultats du bilan biologique etc. ;
- Les caractéristiques de la maladie : La localisation et le type du cancer ;
- L'historique des différents traitements de chimiothérapie, et le suivi des doses maximales cumulées ;
- Les différentes informations de tolérance et de l'efficacité du traitement, permettant la justification d'un éventuel changement de protocole, élimination ou substitution d'une molécule du protocole ou bien une adaptation posologique.

Après finalisation de la base de données, le pharmacien pourra entamer la validation des prescriptions. Cette procédure est répétée à chaque cure, elle commence par la réception du pharmacien d'une ordonnance bien rédigée, formalisée, standardisée (voir Annexe IV) et de préférence informatisée. L'emploi d'ordonnances verbales est strictement déconseillé.

La validation proprement dite débute par la vérification des critères réglementaires à savoir (31) :

- Les informations sur la prescription : Date de la prescription et le feu vert signé ;
- Les informations sur le patient : Nom - prénom(s) ; sexe ; date de naissance ; service et en plus la précision de la taille, le poids et la surface corporelle ;
- Les informations sur le prescripteur : Présence du nom, qualité et la signature.

Puis passage à l'analyse pharmaceutique sur le plan pharmacologique, en vérifiant les paramètres suivants : (32)

- Le protocole prescrit est conforme aux indications mentionnées dans le thésaurus. Dans le cas contraire, l'indication doit être vérifiée avec un minimum de deux sources de documentation scientifique. Il prend en considération les données probantes de la documentation scientifique qui s'appliquent à l'ordonnance ;

- Le respect du numéro de la cure et de la durée de l'inter-cure ;
- Le calcul de doses et l'éventuelle présence de doses cumulées ;
- L'éventuelle réduction de dose suite à une anomalie biologique ou une mauvaise tolérance ;
- Les noms, doses, volumes, séquences et durée d'administration de tous les médicaments, y compris les soins de support ;
- Le respect de la voie d'administration ;
- Détection des interactions (médicamenteuses, alimentaires, avec les produits naturels ou alcool), intervenir en cas de besoin ;
- Evaluation de la tolérance clinique et biologique du patient au traitement ;
- La concordance des soins de soutien choisis au protocole et leur efficacité.

Si un problème est détecté, le pharmacien signale au médecin prescripteur l'erreur pour une vérification et une éventuelle correction. Ces interventions pharmaceutiques seront répertoriées.

5. Conclusion

Le pharmacien a un rôle d'une part dans la validation pharmaceutique de la prescription de chimiothérapie, et d'autre part dans le contrôle du bon déroulement de la préparation. Il est partie prenante au même titre que le clinicien dans l'élaboration des bases de données nécessaires à la réalisation de ces différentes étapes.

Dans certaines situations, le pharmacien doit être en contact direct avec le patient pour enrichir en cas de besoin le dossier pharmaceutique du patient.

CHAPITRE IV.
ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

1. Introduction

Dans ce chapitre, nous aborderons le rôle du pharmacien, nonobstant la dispensation des médicaments et la validation du process, à la fois dans l'éducation du patient à la prise des médicaments, et dans certaines situations particulières comme dans la récolte des informations concernant les traitements pris et l'observance pour mieux optimiser les nouvelles prescriptions.

2. Entretien pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique est défini par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) comme un moment d'échange entre le patient et son pharmacien durant lequel il procède au recueil des informations, conseille les patients et émet des messages de prévention et d'éducation.

L'entretien pharmaceutique peut se réaliser au niveau d'une structure hospitalière ou bien au sein d'une pharmacie d'officine. Plusieurs types d'entretiens sont distingués selon les objectifs attendus de cette rencontre (33). On peut lister :

- **Entretien de conciliation médicamenteuse** : Il est réalisé pour un patient lors de chaque nouvelle prescription afin de réaliser l'historique médicamenteux du patient et de juger de l'adhésion du patient au traitement ;
- **Entretien d'éducation thérapeutique** : Cet entretien est réalisé avec le patient dans le but de lui transmettre les informations nécessaires relatives au traitement administré. L'objectif est de répondre aux attentes du patient et lui permettre de s'approprier son traitement afin de lui permettre de s'adapter avec sa pathologie et lui procurer une autonomie. Elle peut être facilitée par la remise de dépliants, de documents, de vidéos pour pouvoir assimiler l'ensemble des informations citées lors de l'entretien ;(34)
- **Entretien d'évaluation et/ou de renforcement d'adhésion au traitement** : L'adhésion médicamenteuse peut se synthétiser sous la forme d'un rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le patient et le médecin ont décidé après une négociation sans imposition ». (35) Le pharmacien vérifie l'observance du patient au traitement administré soit en se basant sur des scores validés (par exemple le score de Morisky) (36) ou en évaluant la régularité des renouvellements de prescription. Le patient peut adhérer lors de l'initiation du traitement puis devient moins observant au fil du temps d'où la nécessité de s'entretenir régulièrement avec le patient afin de renforcer la motivation de ce dernier audit traitement.

3. Entretien de conciliation médicamenteuse

L'entretien de conciliation est réalisé par le pharmacien pour recueillir l'ensemble des médicaments pris par le patient afin d'obtenir un historique médicamenteux, et rechercher une

éventuelle non-adhésion thérapeutique. Pour pouvoir faire ce recueil, le pharmacien relève les : (32)

- Le nom, la dose, la posologie et les modalités de prise de chaque médicament utilisé par le patient qu'il soit prescrit par un médecin pour une pathologie ou pris en automédication ;
- Présence d'éventuelles allergies ou de mauvaises tolérances suite à la prise d'un traitement ;
- Les renseignements sur l'hygiène de vie du patient en s'intéressant aux restrictions alimentaires particulières ou bien à la consommation d'alcool, de tabac ou de drogues ou bien d'aliments interférant avec les médicaments tel que le jus de pamplemousse ;
- Recherche d'une prise par le patient des produits de phytothérapie ou des compléments alimentaires.

Lors du recueil de données, il est recommandé que le pharmacien consulte un minimum de deux sources d'informations supplémentaires afin de pouvoir croiser les données avec les informations de l'entretien, par exemple la consultation du dossier médical ou du dossier pharmaceutique, une discussion avec le médecin traitant ou le pharmacien d'officine, ou bien la vérification si disponible des médicaments ou des ordonnances apportés par le patient. (37)

Au terme de ce contact, le pharmacien analyse les informations recueillies à la recherche d'éventuels erreurs médicamenteuses, puis synthétise son travail en rédigeant un bilan médicamenteux qui sera validé puis partagé après l'accord du patient avec l'ensemble du personnel soignant qui s'occupe de ce dernier, permettant ainsi d'optimiser et de sécuriser les futures prescriptions, dispensation et aussi l'administration des médicaments.

En oncologie, il est recommandé que le pharmacien réalise un entretien de conciliation avant le début des cures de chimiothérapie et à chaque changement de protocole. (32)

4. Le comportement du pharmacien lors d'un entretien

Pour pouvoir retirer le maximum d'informations nécessaires à la prise en charge du patient, le pharmacien prépare son entretien en amont et le structure, il prend connaissance des informations nécessaires du dossier du patient. L'entretien se déroule dans un lieu adapté et calme suivant les recommandations du SFPC à savoir :

- Vérification de l'identité du patient par le pharmacien avant de se présenter tout en précisant la durée de cette rencontre, son objectif et son déroulement en s'assurant de sa disponibilité et de sa concentration ;
- Demande de la permission de prises de notes pendant la rencontre ;
- Rester à l'écoute (active) des mots et réactions du patient jusqu'à la fin de l'entretien ;
- Au terme de cet entretien, le pharmacien remercie le patient pour sa contribution.

5. Conclusion

Face au patient, le pharmacien joue un rôle important dans la recherche des différentes incompatibilités de prescription, ou des erreurs dues à une mauvaise compréhension de la prise du traitement. Il contribue aussi à renforcer les connaissances relatives au médicament pour une meilleure observance.

DEUXIEME PARTIE :
PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I.
MATERIEL ET METHODES

1. Matériel et méthodes

1.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective analytique interventionnelle réalisée au niveau du service d'Oncologie Médicale du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, incluant les patients traités en ambulatoire, s'étalant sur une période de 4 mois (du mois de Novembre 2021 au mois de Février 2022).

1.2. Patients et méthode

Notre étude a considéré comme éligibles pour la validation pharmaceutique, tout patient traité par chimiothérapie et/ou thérapie ciblée pour une néoplasie maligne solide quel que soit son siège et son stade de diagnostic (localisé, localement avancé et métastatique). En outre, les patients traités par une hormonothérapie exclusive étaient exclus.

A partir de la population de notre étude, les patients présentant un ou plusieurs antécédant(s) personnel(s) nécessitant une prescription thérapeutique, vont être sélectionnés pour un entretien pharmaceutique.

1.3. Modalités et déroulement de l'étude

1.3.1. Recueil de données

Le recueil des données a été effectué grâce à un questionnaire que nous avons élaboré et divisé en deux parties :

La première concerne la validation pharmaceutique des traitements (voir annexe V). Cette partie regroupe les données personnelles du patient, de sa maladie (localisation et type du cancer), le protocole utilisé, la date de la dernière cure, la validation de la cure par le médecin et la validation pharmaceutique qui s'est faite en vérifiant les paramètres suivants :

- Le protocole utilisé est-il conforme aux indications mentionnées dans le thésaurus ?
- Le nombre de cycles et la durée de l'inter-cure ont-ils été respectés ?
- Les doses calculées sont-elles conformes à celles consignées dans le dossier ?
- Les doses cumulées sont-elles calculées ?
- Les doses ont-elles été adaptées en fonction de l'état du patient et/ou des résultats du bilan ?
- La tolérance au traitement a-t-elle été évaluée ?
- Les soins de support sont-ils adaptés aux recommandations du protocole ?

De plus, pour faciliter la validation pharmaceutique des protocoles pour chaque cure sur le dossier médical, un thésaurus a été rédigé lors d'une étape préliminaire. Ce dernier a regroupé les traitements les plus fréquemment utilisés dans l'étude, (voir annexe VI).

La seconde partie du questionnaire résume toutes les informations à recueillir durant l'entretien pharmaceutique. Ce questionnaire est inspiré du modèle utilisé par les internes en pharmacie dans le cadre du stage clinique (voir annexe VII) ; il identifie :

- Les traitements de comorbidité pris par le patient, en précisant leur dose, leur posologie, et leur maintien par les médecins en Oncologie ;
- L'utilisation des plantes médicinales (le nom vernaculaire, les parties utilisées, mode de préparation, fréquence d'utilisation) ;
- L'éventuelle prise de médicaments sans avis médical ;
- La consommation de compléments alimentaires ;
- L'absence d'aliments pouvant interférer avec les médicaments (jus de pamplemousse, aliments riches en acide folique, aliments riches en vitamine K si le ou la patient(e) est sous AVK).

Durant cet entretien, le pharmacien participe à l'éducation du patient en insistant sur les modalités de prise du traitement spécifique par voie orale et éventuellement des traitements préventifs (antiémétique, facteurs de croissance, etc.). Dans le cas où une ou plusieurs interaction(s) médicamenteuse(s) sont décelées, elles sont signalées au médecin traitant tout en lui expliquant le risque encouru par le patient, la manière de le surveiller et la conduite à tenir devant cette interaction.

Si le patient ne se souvient pas de tous ses médicaments, un entretien avec les proches sera réalisé, sinon les informations manquantes seront recueillies lors d'une consultation téléphonique.

Il est clair que cet entretien n'a concerné que les patients ayant donné leur consentement préalable en vue de participer à notre étude.

1.3.2. Analyse des variables

Une maladie comorbide a été définie comme une condition clinique non cancéreuse nécessitant un traitement pharmacologique.

Les médicaments utilisés sont classés en :

- Médicaments de chimiothérapie ;
- Médicaments de soins de support défini comme médicaments pour traiter les symptômes liés au cancer et/ou à la thérapie ;
- Médicaments des comorbidités ;
- Automédication.

Le nombre de médicaments pour chaque patient a été calculé en additionnant tous les médicaments de chaque classe. Lorsqu'un médicament se présente sous forme d'une association de 2 principes actifs, chacun d'eux est considéré comme un médicament individuel lors de

l'analyse statistique. Cependant, lorsqu'un patient prenait le même médicament sous plusieurs formes (par exemple, en per-os et IV), cette drogue n'a été comptée qu'une seule fois.

Les interactions médicamenteuses potentielles ont été identifiées à l'aide des plateformes Vidal® (38), Thériaque® (39) et Drugs®(40).

Vidal® (38) est un dictionnaire médical qui avec l'avènement du numérique a été adapté sous forme d'application téléphonique et de site internet recensant les résumés des caractéristiques du produit des médicaments et de certains compléments alimentaires (dont les laboratoires ont mené des essais cliniques poussés) disponibles en France (source d'information : ANSM¹). Dans la partie relative aux interactions médicamenteuses, les recommandations sont organisées sur ladite plateforme selon l'ordre suivant : sévérité des interactions, classe des 2 médicaments concernés, risque encouru et à la fin la conduite à tenir face à ce risque.

Thériaque® (39) est une base de données adaptée aussi sous la forme d'un site internet et d'une application téléphonique (Thériaque Touch®), destinée aux professionnels de santé et créée par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) recensant tous les médicaments disponibles en France. La partie des interactions médicamenteuses est issue du recueil national des interactions médicamenteuses ANSM. Quant aux interactions médicamenteuses, au-delà de ce qui existe déjà au niveau du Vidal®, cette plateforme détaille en plus le sens de l'interaction, le(s) mécanisme(s) d'interaction et les ressources bibliographiques.

Pour les deux bases de données françaises : Vidal® et Thériaque®, la sévérité du risque est organisée en 04 classes :

¹ ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Niveau de sévérité	Définition
Contre-indiquée	Cela correspond à une interdiction. Ces médicaments ne doivent pas être pris dans des conditions susceptibles de créer une interaction.
Déconseillée	L'association des médicaments doit être évitée, sauf si le médecin considère que le bénéfice est plus important que le risque. Ceci peut nécessiter une surveillance particulière pendant le traitement.
Précaution d'emploi	L'association est possible à condition que certaines précautions soient prises, adaptation des doses, prises décalées, surveillance particulière, etc.
A prendre en compte	Elle correspond généralement à une addition d'effets indésirables des médicaments. Le médecin doit évaluer la situation et donner les recommandations nécessaires s'il décide d'associer ces médicaments qui génèrent une synergie d'effets indésirables. Généralement, la conduite à tenir correspondant à cette classe ? : « Aucune information recensée »

© L'Assurance Maladie, 2018

La plateforme Drugs® (40) est une encyclopédie pharmaceutique en ligne destinée aux consommateurs et aux professionnels de santé, principalement aux Etats Unis. La base de données étant alimentée par plusieurs grands fournisseurs indépendants tels que : American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), Cerner Multum et IBM Watson Micromedex. La partie interaction médicamenteuse s'intéresse non seulement aux interactions entre les différents médicaments utilisés, mais aussi à l'interaction des médicaments avec les aliments, et la présence des duplications de prescriptions. Elle est organisée en deux parties : la première est réservée aux consommateurs et la deuxième, plus complète, est destinée aux professionnels de santé.

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, elles sont organisées de la manière suivante : sévérité de l'interaction, le risque encouru, le mécanisme de l'interaction, présentation de l'état de l'art à travers des études cliniques dans le cas où les données sont partielles et la conduite à tenir face au risque.

En termes de sévérité, les interactions médicamenteuses dans les bases de données américaines sont classées comme suit :

Niveau de sévérité	Définition
« Major »	Très significatif sur le plan clinique, éviter les associations. Le risque de l'interaction l'emporte sur le bénéfice.
« Moderated »	Modérément significatif sur le plan clinique, évitez généralement les associations et ne les utiliser que dans des circonstances particulières.
« Minor »	Cliniquement peu significatif. Minimiser les risques ; évaluer le risque et envisager un médicament alternatif, prendre des mesures pour contourner le risque d'interaction et/ou mettre en place un plan de surveillance.

En outre, l'étude des interactions des plantes avec les médicaments s'est effectuée avec la plateforme Hedrine® (41). Cette dernière est un site internet hébergé par l'université de Grenoble Alpes (France), qui recense les études cliniques et cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques. On retrouve également des interactions potentielles via des mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques. Les résultats sont organisés dans un tableau vertical contenant d'un côté l'effet de la plante et de l'autre l'effet du médicament. L'intensité de ces effets est exprimée selon un code couleur :

Code couleur	Intensité de l'interaction
Rouge	Forte
Orange	Moyenne
Gris	Faible
Verte	Aucune
Violet	Inconnue

Chaque interaction est accompagnée de références bibliographiques, dont les résultats peuvent être contradictoires.

En ce qui concerne l'interaction des médicaments avec les compléments alimentaires, et par manque de bases de données spécialisées, la composition des différents compléments a été étudiée et chaque élément est inclus séparément dans les bases de données utilisées pour les interactions médicament - médicament.

1.3.3. Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées par Microsoft Excel, pour décrire :

- En premier lieu les caractéristiques du patient : tel l'âge, le sexe, les antécédents médicaux, la prise médicamenteuse (nombre de médicaments), le type de maladie, la situation thérapeutique (adjuvante, première ou palliative), le protocole thérapeutique, la validation par le médecin ou report de la cure et les causes de ce report ;
- En second lieu, la fréquence, les types et la classification des interactions médicamenteuses, la fréquence d'utilisation de la phytothérapie et des compléments alimentaires et la classification des interactions plante - médicament.

Les résultats ont été exprimés soit en pourcentage pour les variables qualitatives soit en moyenne \pm l'écart type standard et médiane pour les variables quantitatives.

Notons que la représentation graphique a été réalisée par le logiciel Excel.

CHAPITRE II.

RESULTATS

1. Description des caractéristiques de l'échantillon sujet de notre étude

L'étude a concerné la validation de 401 cures pour une population de 76 patients traités au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen pris en charge entre novembre 2021 et février 2022. Leurs caractéristiques sont consignées dans le tableau IV.

Tableau IV : Caractéristiques des patients traités au niveau du service d'Oncologie Médicale entre novembre 2021 et février 2022

	Nombre	Fréquence (%)	Moyenne
Age			55 ans [23 – 84]
Genre			
Homme	14	18,5	
Femme	62	81,5	
Localisation			
Sein	39	51,3	
Côlon	17	22,4	
Poumon	11	14,4	
Ovaire	3	3,95	
Pancréas	2	2,65	
Estomac	2	2,65	
Rein	2	2,65	
Situation thérapeutique			
Adjuvant	52	68,5	
Première	4	5,2	
Palliative	20	26,3	
Adaptation des doses			
Aucune	69	90,7	
Réduction à 75 %	7	9,3	
Total des cures	401		
1 ^{re} cure	76		
2 ^e cure	74		
3 ^e cure	71		
4 ^e cure	69		
5 ^e cure	39		
6 ^e cure	37		
7 ^e cure	18		
8 ^e cure	17		
Antécédents			
Aucun	39		
Un	20		
Deux	11		
Trois	6		

Au regard du tableau IV, le cancer du sein représente la localisation la plus fréquente (51%) suivie du cancer du côlon (22%). Le traitement médical a été proposé essentiellement en situation adjuvante (69%). Parmi les 76 sujets traités, plus de 80% d'entre eux sont des femmes.

1.1. Répartition des patients en fonction de l'âge

Selon le tableau V, la fréquence la plus élevée (29%) a été observée dans la classe d'âge de]50-60] ans, suivie de la classe]40-50] ans à 25 %.

Tableau V : Répartition des patients sujets de notre étude, selon l'âge et le sexe

Age \ Genre	≤ 30]30 – 40]]40-50]]50-60]]60-70]	> 70	Total
FEMME		8	17	18	12	7	62
HOMME	1	1	2	4	4	2	14
Total	1	9	19	22	16	9	76
Fréquence (%)	1,4	11,85	25	28,9	21	11,85	100

1.2. Répartition des patients en fonction de la localisation du cancer

Selon le tableau VI, les cancers du sein et du côlon (47/51) sont diagnostiqués à un stade localisé. En revanche, le stade métastatique est retrouvé essentiellement dans le cancer du poumon (10/18).

Tableau VI : Répartition des patients selon la localisation du cancer

	LOCALISE	LOCALEMENT AVANCE	METASTATIQUE	TOTAL	FREQUENCE
SEIN	33	4	2	39	51,3
COLON	14	1	2	17	22,36
POUMON	0	1	10	11	14,5
OVAIRE	2	1		3	4
PANCREAS	0	0	2	2	2,63
ESTOMAC	2	0	0	2	2,63
REIN	0	0	2	2	2,63
TOTAL	51	7	18	76	100

1.3. Répartition des patients en fonction des protocoles prescrits

Les protocoles thérapeutiques ont été choisis par le médecin traitant en fonction des recommandations et des standards internationaux et validés par le pharmacien auteur de cette étude (voir tableau VII). Aucune intervention pharmaceutique n'a été réalisée.

Tableau VII : Répartition des patients selon les protocoles prescrits

Protocole prescrit	Nombre de patients	Total Cure	Cancer	Situation	Ligne	Validation par le pharmacien du protocole/ Indication
4 AC60	13	52	Sein	Adjuvant		✓
3 AC60/ 3 TXT	2	5	Sein	Première		✓
TAXOL - CARBOPLATINE	1	1	Sein	Première		✓
4AC60 / 4TXT	1	6	Sein	Première		✓
	3	18		Adjuvant		✓
4AC60 / 4TXT-HERCEPTIN suivi 14 HERCEPTIN	2	16	Sein	Adjuvant		✓
6 FEC50 + ACIDE ZOLEDRONIQUE	1	6	Sein	Palliative	1 ^{re}	✓
6 FEC100	2	12	Sein	Adjuvant		✓
4FEC100/4TXT	1	6	Sein	Adjuvant		✓
3FEC100/3TXT	5	30	Sein	Adjuvant		✓
3 EC 90/3TXT	4	23	Sein	Adjuvant		✓
4FAC/4TXT	1	6	Sein	Adjuvant		✓
4EC/12TAXOL w	1	16	Sein	Adjuvant		✓
12 TAXOLw (Hebdomadaire)	1	12	Sein	Adjuvant		✓
4 XELOX	3	12	Côlon	Adjuvant		✓
6 XELOX	2	12	Estomac	Adjuvant		✓
8 XELOX	5	40	Côlon	Adjuvant		✓
8 CAPECITABINE	7	53	Côlon	Adjuvant		✓
XELOX- BEVACIZUMAB	1	4	Côlon	Palliative	1 ^{re}	✓
XILIRI- BEVACIZUMAB	1	4	Côlon	Palliative	1 ^{re}	✓
NAVELBINE (J1 et J8)- CARBOPLATINE	3	12	Poumon	Palliative	1 ^{re}	✓
NAVELBINE (J1 et J8) -CISPALTINE	3	12	Poumon	Palliative	1 ^{re}	✓
GEMCITABINE (J1 et J8)	2	8	Poumon	Palliative	1 ^{re}	✓
GEMCITABINE (J1 et J8) CARBOPLATINE	1	4	Poumon	Palliative	1 ^{re}	✓
PEMETREXED-CARBOPLATINE	1	1	Poumon	Palliative	1 ^{re}	✓
GEMCITABINE (J1 et J8) CARBOPLATINE	1	5	Voies excrétrices	Palliative	1 ^{re}	✓
TAXOL-CARBOPLATINE	2	12	Ovaire	Adjuvant		✓
TAXOL-CARBOPLATINE- BEVACIZUMAB	1	2	Ovaire	Palliative	1 ^{re}	✓
FOLFIRINOX	2	4	Pancréas	Palliative	1 ^{re}	✓
ERLOTINIB	1	4	Poumon	Palliative	M	✓
SUNITINIB	1	3	Rein	Palliative	1 ^{re}	✓
TOTAL	76	401				

1^{re} : Première ligne métastatique ; M : Maintenance.

1.4. Répartition des patients en fonction de la validation des cures

Un total de 401 cures a été validé et administré sans nécessité d'une intervention pharmaceutique. Les posologies ont été adaptées en fonction de la clairance de la créatinine et le déficit en DPD (voir tableau VIII). Les modifications des protocoles ont été soit programmées dans les protocoles séquentiels (16 patients) soit adaptées en fonction de la tolérance aux cures précédentes (asthénie, trouble cardiaque) (voir tableau IX) ; un médicament a été arrêté suite à

une mauvaise tolérance immédiate (Oxaliplatine pour spasme laryngé). Une intensification de traitement a été décidée dans le cas d'un patient âgé suite à une bonne tolérance à une monochimiothérapie. 59 cures ont été reportées principalement pour une neutropénie (75 %) (voir tableau XI).

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction de la validation de leurs cures

Cure	Nombre de cure	Changement de protocole	Cause de changement	Report de cure	Cause de report
1 ^{re}	76	7 réductions	4 Déficit DPD 2 Clairance < 60 1 âge avancé		
2 ^e	74	1 Arrêt oxaliplatine 1 Réduction Mono vers PolyCT	Spasme laryngé Mauvaise tolérance Sujet âgé	16	14 Neutropénie 1 Abscès dentaire 1 Asthénie
3 ^e	71	Aucun		15	14 Neutropénie 1 Thrombopénie
4 ^e	69	1 réduction 8 protocole séquentiel	Asthénie	11	6 Neutropénie 1 Thrombopénie 1 Toxidermie 1 Asthénie 1 Anémie 1 Sd main pied
5 ^e	39	1 Réduction 8 protocole séquentiel 13 Fin de traitement	Asthénie	8	5 Neutropénie 1 Anémie 2 Asthénie
6 ^e	37	Aucun		7	4 Neutropénie 2 Anémie 1 trouble cardiaque
7 ^e	18	1 Fractionnement de dose	Trouble cardiaque		
8 ^e	17	Aucun		1	1 Asthénie
Total	401	/	/	56	/

Tableau IX : Répartition en fonction du changement du protocole

	Nombre	Fréquence (%)
Réduction de dose	10	34,4
Arrêt de médicament	1	3,5
Intensification en polychimiothérapie	1	3,5
Fractionnement de dose	1	3,5
Protocole séquentiel	16	55,1
Total	29	

Tableau X : Répartition en fonction des causes de changement de protocole

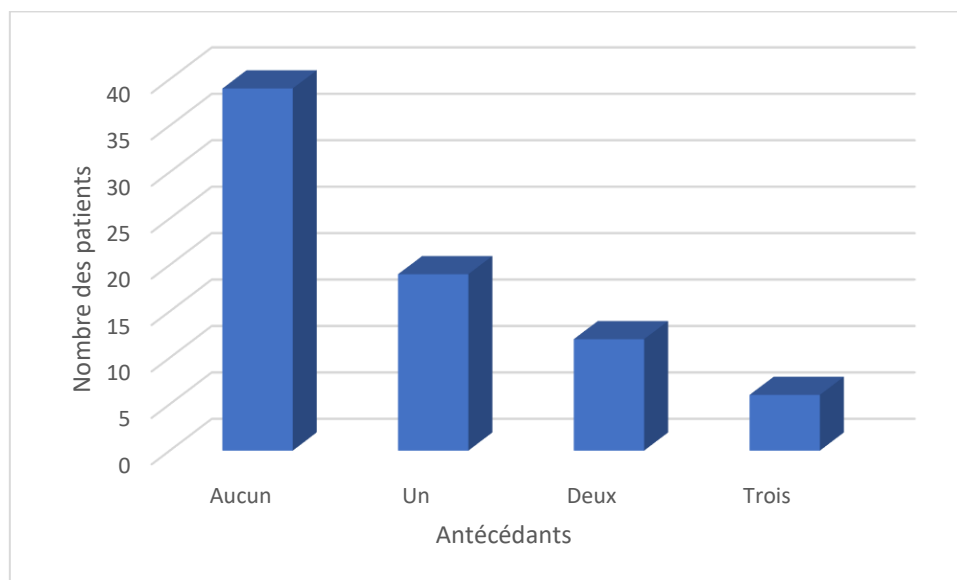
	Nombre	Fréquence (%)
Déficit partiel en DPD	4	40
Clairance à la créatinine	2	20
Spasme laryngé	1	10
Trouble cardiaque	1	10
Asthénie	1	10
Age avancé	1	10
Total	10	100

Tableau XI : Répartition en fonction des causes de report

	Nombre	Fréquence (%)
Neutropénie	44	75
Anémie	4	6,7
Thrombopénie	2	3,4
Asthénie	5	8,5
Sd main pied	1	1,6
Trouble cardiaque	1	1,6
Abcès dentaire	1	1,6
Toxidermie	1	1,6
Total	59	100

1.5. Répartition des patients en fonction de leurs antécédents

La moitié des patients traités en Oncologie avaient des antécédents médicaux pour lesquels ils étaient suivis (37), la majorité (25%) étaient traités pour un antécédent, 6 patients recevaient des médicaments pour 3 pathologies (voir figure 2). L'hypertension artérielle et le diabète représentaient les pathologies les plus fréquentes (voir tableau XII).

**Figure 2 : Répartition des patients selon leurs antécédents****Tableau XII : Répartition des patients selon le type de comorbidité**

Comorbidité	Nombre
Hypertension	12
Diabète non insulino-dépendant	5
Diabète insulino-dépendant	5
Pathologie thyroïdienne	4
Dépression	2
Insomnie	1
Dyslipidémie	5
Cardiopathie sous traitement	2
Accident vasculaire cérébral sous TRT	1
Total	37

2. Résultats des entretiens pharmaceutiques

2.1. Description des caractéristiques de l'échantillon sélectionné pour la réalisation de l'entretien pharmaceutique

Le tableau XIII retrace le nombre de patients prenant des médicaments (chimiothérapie, soins de support, médicaments de comorbidité, automédication) avec ou sans utilisation de médecine complémentaire (compléments alimentaires, phytothérapie).

Sur les 37 patients ayant au moins une comorbidité, 1 patient a été éliminé avant le passage à l'entretien pharmaceutique (patient hypertendu ne nécessitant aucun traitement médicamenteux, seules les règles hygiéno-diététiques ont été préconisées).

La population de patients ayant été sujette à l'entretien a montré qu'ils ont reçu en moyenne 2 traitements de chimiothérapie, environ 3 médicaments de soins de support et 2,5 médicaments de comorbidité. Aucun patient n'a déclaré prendre de médicaments sans avis médical (automédication). En moyenne, lesdits patients prennent 0,19 complément alimentaire et 0,47 plante à usage médicinal. Aussi, parmi ces patients, quatre (04) consomment des compléments alimentaires et sept (07) utilisent la phytothérapie (voir tableau XIII). Il est à noter que sept (07) patients différents ont déclaré utiliser la phytothérapie ou compléments alimentaires et deux patients utilisent à la fois la phytothérapie et les compléments alimentaires.

Le tableau XIV consigne les différents compléments alimentaires consommés par les patients de notre groupe d'étude. Ces compléments alimentaires y sont classés par rapport au nombre de patients qui l'utilisent et la fréquence de leur utilisation.

On constate que la gelée royale est utilisée chez 02 patients différents avec une fréquence d'utilisation variant entre plus d'une fois par mois minimum à une fois par semaine minimum.

Le tableau XV recense l'utilisation des différentes plantes médicinales par le groupe de patients étudié, et les classe en fonction du nombre de patients qui les utilisent ainsi que leur fréquence d'utilisation.

On constate que les plantes utilisées par plus d'un patient sont respectivement le nigelle (représentant 43% des patients utilisant la phytothérapie), suivi par l'ail et le citron avec une fréquence de 28,5%. La moitié des plantes utilisées sont consommées quotidiennement par les patients, et le tiers de ces dernières sont consommées régulièrement.

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la prise médicamenteuse et de l'utilisation de la médecine complémentaire

Nombre total de patients entretenus (traités par chimiothérapie et ayant au moins un médicament traitant une comorbidité)	Nombre (%)	36 (100%)
Nombre de médicaments utilisés par patient	Médiane (Intervalle)	8 (4 - 13)
	Moyenne \pm Ecart type standard	8,05 \pm 2,29
Nombre de tous les médicaments de chimiothérapie par patient	Médiane (Intervalle)	2 (1 - 5)
	Moyenne \pm Ecart type standard	2,14 \pm 1,02
Nombre de médicaments de soins de support par patient	Médiane (Intervalle)	3 (0 - 6)
	Moyenne \pm Ecart type standard	3,39 \pm 1,08
Nombre de médicaments de comorbidité par patient	Médiane (Intervalle)	2,5 (1 - 8)
	Moyenne \pm Ecart type standard	2,53 \pm 1,54
Nombre de patients prenant de l'automédication	Nombre (%)	0 (0%)
Nombre de patients prenant des compléments alimentaires	Nombre (%)	4 (11%)
Nombre de compléments alimentaires utilisés par patient	Médiane (Intervalle)	0 (0 - 2)
	Moyenne \pm Ecart type standard	0,19 \pm 0,58
Nombre de patients utilisant la phytothérapie	Nombre (%)	7 (19,5%)
Nombre de plantes médicinales utilisés par patient	Médiane (Intervalle)	0 (0 - 6)
	Moyenne \pm Ecart type standard	0,47 \pm 1,25

Tableau XIV : Répartition des patients selon la fréquence de consommation des compléments alimentaires

Compléments alimentaires utilisés	Nombre de cas	Fréquence d'utilisation ²	Effets recherchés
Alvityl®	1	Régulièrement	- Assurer à l'organisme forme et vitalité physique, aide à réduire la fatigue. - Participer à la croissance osseuse. ³
Desmodium	1	Souvent à Régulièrement	Aide au bon fonctionnement du foie et facilite l'élimination des toxines. ⁴
Gelée royale	2	Souvent	Indications : ⁵ - Diminution de l'appétit chez l'adulte - Amaigrissement - Asthénie d'origine physique et/ou psychique - Surmenage physique et intellectuel.
Huile de foie de morue	1	Quotidiennement	- Favorise le développement et l'entretien des os, des dents et de la vision nocturne. - Aide à l'entretien de la vue, de la peau, des membranes et des fonctions immunitaires. ⁶
Propolis	1	Souvent	- Renforce le système immunitaire et utilisé en préventif contre les maladies et les virus, surtout en hiver. - Utilisé comme traitement de la pneumonie et des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures ; traitement des furoncles ou des infections situées sous la peau ; traitement des infections fongiques du système digestif, de la bouche (muguet buccal) et de la gorge. ⁷
Sélénium	1	Régulièrement	Aide à lutter contre les radicaux libres responsables du vieillissement cellulaire et le stress oxydant. ⁸

² Fréquence d'usage : Quotidiennement (une fois par jour minimum) ; Régulièrement (minimum une fois par semaine) ; Souvent (minimum une fois par mois) ; Parfois (minimum 4 fois par an) ; Rarement (minimum une fois par an) ; Jamais (moins d'une fois par an).

³ Fiche produit Alvityl®. [Consulté le 29/06/2022]. Disponible sur : <https://alvityl.dz/alvityl-produits/alvityl-effervescent/>

⁴ Fiche produit Juvamine Desmodium®. [Consulté le 29/06/2022]. Disponible sur : <https://www.juvamine.com/produits/desmodium/>

⁵ Fiche produit GELPHORE PLUS® Force et tonus. [Consulté le 29/06/2022]. Disponible sur : <http://frater-razes.com/complements/gelphore-plus-force-et-tonus/>

⁶ Fiche produit holista® Huile de foie de morue Haute efficacité. [Consulté le 29/06/2022]. Disponible sur : <https://holista.com/fr-ca/product/cod-liver-oil-2500-400-ui/>

⁷ Fiche produit Biomax® Propolis. [Consulté le 29/06/2022]. Disponible sur : <https://www.biomax.dz/produit/43>

⁸ Fiche produit Biomax® Selenium. [Consulté le 29/06/2022]. Disponible sur : <https://biomax.dz/produit/26>

Tableau XV : Répartition des patients selon la fréquence d'utilisation de la phytothérapie (identifiée et classée)

Indentification botanique	Nom français	Nom(s) vernaculaire(s)	Partie utilisée	Nombre de cas	Fréquence d'usage
<i>Allium sativum</i> L. (Amaryllidacées)	Ail	الثوم	Bulbe	2	Quotidiennement
<i>Apium graveolens</i> L. (Apiacées)	Céleri	كرافس	Jus de la plante entière	1	Parfois
<i>Citrus limon</i> L. (Rutacées)	Citron	ليمون	Jus du fruit	2	Quotidiennement
<i>Curcuma longa</i> L. (Zingibéracées)	Curcuma	كركم	Poudre du rhizome	1	Quotidiennement
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. (Apiacées)	Fenouil doux	بسباس	Infusion des graines	1	Régulièrement
<i>Mentha spicata</i> L. (Lamiacées)	Menthe verte	نعناع	Infusion des feuilles	1	Parfois
<i>Nigella sativa</i> L. (Renonculacées)	Nigelle	سانوج، الحبة السوداء	Graines	3	Régulièrement
<i>Origanum majorana</i> L. (Lamiacées)	Marjolaine	مردقوش	Infusion des feuilles séchées	1	Quotidiennement
<i>Prunus persica</i> L. (Rosacées)	Pêcher	خوخ	Décoction des feuilles	1	Souvent
<i>Sesamum indicum</i> L. (Pédaliacées)	Sésames	جلجلان	Graines	1	Régulièrement
<i>Zingiber officinalis</i> Roscoe. (Zingibéracées)	Gingembre	زنجبيل	Poudre du rhizome	1	Quotidiennement
	Grains de pollen	حبوب الطلع	Graines	1	Quotidiennement

2.2. Résultats obtenus après étude des interactions médicamenteuses avec « Vidal® » ; « Thériaque® » ; « Drugs® »

Après analyse pharmaceutique des interactions médicamenteuses par les 3 applications choisies, à savoir : Vidal®, Thériaque® et Drugs®, tous les patients ont eu au moins une interaction médicamenteuse avec au minimum une application.

Pour le « Vidal® » et par rapport à la population des patients de l'étude, au moins une interaction médicamenteuse a été retrouvée chez plus de la moitié de ladite population avec une moyenne de 1,91 interaction par patient. En revanche, le « Thériaque® » a donné des résultats légèrement supérieurs avec au moins une interaction chez les 2/3 de ladite population et une moyenne de 2,11 interactions par patient. Cependant l'application « Drugs® » a montré que seul un (01) patient de la population étudiée est sans interactions médicamenteuses, et ladite population présente en moyenne 5,94 interactions/patient.

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction des résultats d'études d'interaction, sur « Vidal® », « Thériaque® » et « Drugs® »

Nombre de patients ayant au moins une interaction	Nombre (%)	36 (100%)
Nombre de patients ayant au moins une interaction selon Vidal®	Nombre (%)	21 (58%)
Nombre d'interactions médicamenteuses identifiées par Vidal® par patient	Médiane (Intervalle)	1 (0 - 9)
	Moyenne ± Ecart type standard	1,91 ± 2,61
Nombre de patients ayant au moins une interaction selon Thériaque®	Nombre (%)	24 (66,5%)
Nombre d'interactions médicamenteuses identifiées par Thériaque® par patient	Médiane (Intervalle)	1 (0 - 12)
	Moyenne ± Ecart type standard	2,11 ± 2,84
Nombre de patients ayant au moins une interaction selon Drugs®	Nombre (%)	35 (97%)
Nombre d'interactions médicamenteuses identifiées par Drugs® par patient	Médiane (Intervalle)	5 (0 - 27)
	Moyenne ± Ecart type standard	5,94 ± 4,75

Aussi pour verser dans le détail, les tableaux XVII, XVIII, et XIX montrent la répartition des interactions médicamenteuses recensées respectivement par le Vidal®, le Thériaque® et Drugs®.

La liste des interactions médicamenteuses recensées en consultant « Vidal® » et « Thériaque® » ainsi que leur classification sont regroupées dans l'annexe VIII. Ce travail constitue l'embryon d'une base de données qui n'existe nulle part et qui mérite d'être étoffée en vue de constituer un guide pour les médecins traitants et les pharmaciens.

L'analyse des interactions médicamenteuses après consultation du Vidal® (voir tableau XVII), m'a permis d'identifier 41 interactions différentes chez 21 patients. Au total, 69 interactions ont été recensées. Toutes ces interactions sont de type « Précaution d'emploi » ou « A prendre en compte » selon les recommandations du Vidal® et aucune interaction n'est contre indiquée ou déconseillée.

Tableau XVII : Répartition des interactions médicamenteuses recensées par « Vidal® »

Vidal®						
Sévérité d'interaction	Nombre de patients	Type d'interaction	Nombre d'interactions différentes		Σ (Nombre interactions × leurs fréquences)	
			Cas	Total	Cas	Total
Déconseillée	0		0	0	0	0
Précaution d'emploi	16	Comorbidité - Soins de support	14	23	23	47
	8	Soins de support - Soins de support	5		13	
	8	Chimiothérapie - Soins de support	1		8	
	3	Comorbidité - Comorbidité	3		3	
A prendre en compte	5	Comorbidité - Comorbidité	15	18	17	22
	3	Chimiothérapie - Chimiothérapie	2		3	
	2	Chimiothérapie - Soins de support	1		2	
Total	21	Total	41		69	

Par contre, selon le « Thériaque® » le nombre d'interactions médicamenteuses différentes recensées sont au nombre de 48 chez 24 patients. Ces résultats sont légèrement supérieurs à ceux identifiées par le Vidal®. Le tableau XVIII montre cinq (05) associations déconseillées différentes principalement dues à la présence d'alcool comme excipient à effet notoire (Lévomépromazine en solution buvable, Paclitaxel en solution injectable); les autres interactions sont réparties entre « précaution d'emploi » et « A prendre en compte ».

L'analyse des interactions par « Drugs® » (cf. tableau XIX), a recensé 102 interactions différentes chez 35 patients (97%). Ces dernières sont de type « Modérée » à 88%, (quasi exclusif). En revanche, 8 interactions sont de type « Mineure » (8%), et 4 sont de type « Majeure » (4%). La liste des interactions complètes recensées par « Drugs® » et classées selon leur sévérité et le type de médicaments incriminés, et selon les risques d'interactions et la conduite à tenir pour éviter ces risques font l'objet de l'annexe IX et X.

Au total, sept médicaments recensés lors des entretiens pharmaceutiques étaient absents de la base de données Drugs®, ceci est dû à l'absence desdits médicaments dans la nomenclature nationale des produits de santé américaine. Ces derniers ont été remplacé lors de l'analyse des

interactions par des médicaments appartenant à la même classe et/ou ayant le même profil pharmacologique.

Tableau XVIII : Répartition des interactions médicamenteuses recensées par «Thériaque®»

Thériaque®						
Sévérité d'interaction	Nombre de patients	Type d'interaction	Nombre d'interactions différentes		Σ (Nombre interactions × leurs fréquences)	
			Cas	Total	Cas	Total
Déconseillée	1	Comorbidité - Comorbidité	2	5	2	5
	3	Chimiothérapie - Comorbidité	3		3	
Précaution d'emploi	16	Comorbidité - Soins de support	14	24	23	48
	8	Soins de support - Soins de support	5		13	
	8	Chimiothérapie - Soins de support	1		8	
	4	Comorbidité - Comorbidité	4		4	
A prendre en compte	5	Comorbidité - Comorbidité	15	19	17	23
	4	Chimiothérapie - Chimiothérapie	3		4	
	2	Chimiothérapie - Soins de support	1		2	
Total	24	Total	48		76	

Tableau XIX : Répartition des interactions médicamenteuses recensées par « Drugs® »

Drugs®						
Sévérité d'interaction	Nombre de patients	Type d'interaction	Nombre d'interactions différentes		Σ (Nombre interactions × leurs fréquences)	
			Cas	Total	Cas	Total
Majeure	3	Comorbidité - Soins de support	2	4	4	7
	2	Chimiothérapie - Chimiothérapie	1		2	
	1	Comorbidité - Comorbidité	1		1	
Modérée	16	Comorbidité - Comorbidité	31	90	38	175
	28	Comorbidité - Soins de support	22		61	
	28	Chimiothérapie - Soins de support	16		41	
	15	Chimiothérapie - Chimiothérapie	10		20	
	8	Chimiothérapie - Comorbidité	9		10	
	5	Soins de support - Soins de support	2		5	
Mineure	4	Comorbidité - Comorbidité	5	8	5	32
	14	Chimiothérapie - Soins de support	1		14	
	10	Chimiothérapie - Chimiothérapie	1		10	
	3	Comorbidité - Soins de support	1		3	
Total	35	Total	102		214	

2.3. Résultats obtenus après étude des interactions médicaments - compléments alimentaires et médicaments - chimiothérapie

L'étude d'interactions des plantes consommées selon le patient avec la chimiothérapie a permis de retrouver une interaction totale des médicaments avec les plantes suivantes : ail, curcuma,

gingembre, menthe verte, céleri. Une interaction partielle avec le citron vert, et aucune interaction avec le fenouil doux. Quant aux médicaments de soins de supports, une interaction totale a été notée avec l'ail, curcuma, gingembre. Une interaction partielle avec le citron vert, la menthe verte et aucune interaction avec le fenouil doux et le céleri. Toutes les plantes interagissent partiellement avec les médicaments de comorbidité, sauf le céleri qui n'interagit avec aucun. (Voir tableau XX).

La plateforme Hedrine® utilisée dans la détection des interactions médicament- plante n'est jusqu'à présent pas complète. Ce qui fait que l'analyse ne s'est pas faite avec les plantes recensées suivantes : la marjolaine (*Origanum majorana* L.), le pêcher (*Prunus persica* L.), les graines de sésames (*Sesamum indicum* L.) et les graines de nigelle (*Nigella sativa* L.). De plus le citron (*Citrus limon* L.) a été remplacé lors de l'analyse par le citron vert (*Citrus aurantiifolia* Christm.). L'annexe XI détaille la liste d'interactions potentielles entre médicaments et plantes retrouvés dans la plateforme Hedrine® réparties selon leurs mécanismes d'actions.

L'étude des interactions des médicaments avec les compléments alimentaires n'a décelé aucune interférence.

Tableau XX : Répartition des interactions plantes - médicaments en fonction des classes de médicaments

Plante	Interaction plante - classe de médicaments	Nombre de médicaments par classe présentant des interactions avec les plantes	Nombre de médicaments par classe utilisées par le patient	Nombre moyen de mécanismes incriminés (Moyenne ± Ecart type standard)
Ail	Ail - Chimiothérapie	5	5	5 ± 2,35
	Ail - Soins de support	4	4	3,25 ± 1,71
	Ail - Comorbidité	5	6	2,6 ± 2,61
Curcuma	Curcuma - Chimiothérapie	4	4	3,25 ± 1,5
	Curcuma - Soins de support	3	3	2,66 ± 1,15
	Curcuma - Comorbidité	2	3	4,5 ± 2,12
Gingembre	Gingembre - Chimiothérapie	2	2	3 ± 0
	Gingembre - Soins de support	4	4	1,5 ± 0,58
	Gingembre - Comorbidité	1	3	1
Citron vert	Citron vert - Chimiothérapie	3	5	1 ± 0
	Citron vert - Soins de support	2	4	1 ± 0
	Citron vert - Comorbidité	2	6	1 ± 0
Menthe verte	Menthe verte - Chimiothérapie	4	4	2 ± 1,15
	Menthe verte - Soins de support	2	3	1 ± 0
	Menthe verte - Comorbidité	2	3	1,5 ± 0,71
Céleri	Céleri - Chimiothérapie	2	2	1 ± 0
	Céleri - Soins de support	0	3	
	Céleri - Comorbidité	0	6	
Fenouil doux	Fenouil - Chimiothérapie	0	1	
	Fenouil - Soins de support	0	2	
	Fenouil - Comorbidité	1	2	1

CHAPITRE III.
DISCUSSION DES RESULTATS

1. Introduction

A partir des résultats recueillis, la présente partie s'intéresse à la mise en exergue des caractéristiques de la population étudiée, à la validation médicale et pharmaceutique des cures durant l'étude et aux résultats de l'entretien et l'analyse pharmaceutique en terminant avec des recommandations d'utilisation de l'automédication, des compléments alimentaires et de la phytothérapie avec les agents anticancer.

2. Description de l'échantillon

Dans notre étude, les principales localisations sont identifiées au niveau du sein à plus de 50%, du côlon à 22,5%, du poumon à environ 15%, de l'ovaire à 4%, et en dernier, à égalité, au niveau du pancréas, de l'estomac et du rein à environ 3% (voir tableau XXI).

Tableau XXI : Comparaison de l'échantillon d'étude avec les admissions du service d'Oncologie Médicale du CHU-Tlemcen de la période allant de 2017 à 2021

Localisations du cancer	Population sujette d'étude	Admission au service d'Oncologie Médicale du CHU-Tlemcen				
		2017	2018	2019	2020	2021
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sein	39 (51,3)	429 (47,6)	438 (38,5)	442 (40,4)	384 (40,5)	322 (37,5)
Colorectal	17 (22,4)	83 (9,2)	123 (10,8)	115 (10,5)	112 (11,8)	114 (13,3)
Poumon	11 (14,4)	94 (10,4)	143 (12,6)	118 (10,8)	90 (9,5)	72 (8,4)
Ovaire	3 (3,95)	28 (3,1)	33 (2,9)	32 (2,9)	32 (3,4)	40 (4,7)
Pancréas	2 (2,65)	20 (2,2)	20 (1,7)	26 (2,4)	25 (2,6)	26 (3)
Estomac	2 (2,65)	37 (4,1)	42 (3,6)	32 (2,9)	45 (4,8)	18 (2,1)
Rein	2 (2,65)	4 (0,5)	7 (0,6)	8 (0,7)	10 (1)	7 (0,8)
Total (100%)	76	900	1137	1093	947	858

Le tableau XXI consigne les admissions des sujets atteints du cancer au service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen sur les cinq dernières années (2017-2021). Lors de ce quinquennat, nous constatons que le cancer du sein représente le premier cancer traité au niveau dudit service dont la fréquence varie entre 40 et 45 %, suivi du cancer colorectal et du cancer du poumon qui correspondent à environ 10% chacun. Pour les autres localisations (ovaire, pancréas, estomac) la fréquence varie de 2,5 à 4%. En outre, le cancer du rein reste rare au niveau du service avec un taux ne dépassant pas les 1%.

Une comparaison de la population recrutée dans notre étude avec les populations admises pendant la période précitée, montre une répartition semblable dans les différents groupes.

Il est à noter dans un premier temps que parmi la population sujet de notre étude, les femmes sont majoritaires (80%) puisque la moitié des admissions concerne le cancer du sein qui touche

essentiellement le sexe féminin et pour les autres localisations, nous trouvons pratiquement une parité.

3. Réalisation du thésaurus

Les protocoles thérapeutiques sont prescrits dans la situation adjuvante, première ou métastatique selon les recommandations nationales et internationales.

Pour la validation de la chimiothérapie, le thésaurus préparé (Annexe VI) regroupe les protocoles utilisés dans le cadre de l'étude par le service d'Oncologie. Cependant, il devra être complété par les protocoles qui n'ont pas été intégrés dans ladite étude. Ce dernier pourra être enrichi en fonction des nouvelles thérapeutiques recommandées. (30)

4. Validation de la chimiothérapie

4.1. Adaptation Posologique

Nous avons constaté un nombre de patients relativement faible (8%) ayant nécessité une adaptation posologique. Il s'agit de 4 patients pour un déficit partiel de DPD et 2 autres selon la clairance de la créatinine.

Il faut savoir que la recherche du déficit partiel ou total du DPD est devenue systématique avant toute prescription du fluorouracile ou de la capécitabine afin de prévenir les toxicités majeures. Le déficit total est rare (0,1–0,5 %), et le déficit partiel est retrouvé dans 3 à 15% des cas (42). Dans notre série, le déficit total n'est pas décelé, et le déficit partiel représente 5,25% des cas. Ces résultats concordent avec les données de la littérature.

Pour le calcul de la dose du capécitabine, la posologie a été adaptée en fonction de la clairance de la créatinine pour 2 de nos patients. Il est important de rappeler que les médicaments nécessitant une adaptation en fonction de la clairance de la créatinine sont : pemetrexed, capécitabine, acide zolédronique, étoposide, carboplatine, cisplatine.

Nous signalons qu'aucune dose n'a été adaptée en fonction du bilan hépatique dans l'étude que nous avons menée ; les principales molécules nécessitant une adaptation posologique sont : Docétaxel, Doxorubicine, épirubicine, Paclitaxel, Fluorouracile et capécitabine, irinotécan, vinorelbine. (Cf. annexes I et II).

4.2. Validation médicale et pharmaceutique de la chimiothérapie

Suite à la consultation pré-chimiothérapie, des décisions médicales ont été prises, principalement des reports de cure (59 cures) secondaire à une neutropénie essentiellement

(44 cures/59) et des réductions des doses pour mauvaise tolérance (2 cures). Durant la surveillance en per-cure, une toxicité majeure de type spasme laryngé a été signalée motivant l'arrêt de l'oxaliplatine chez 1 patient. Quant à la validation pharmaceutique, les 401 prescriptions étaient conformes et n'ont nécessité aucune intervention pharmaceutique (IP). Cette absence peut être expliquée en partie par le faible nombre de cures incluses dans notre série comparativement à celles des études publiées. De plus, l'utilisation du formulaire papier s'est révélé fastidieuse pour le recueil et l'analyse des résultats.

L'intervention pharmaceutique se réalise dans le cas où un problème est détecté concernant le respect du protocole, des doses, la durée de l'inter-cure, des modalités d'administration, une interaction médicamenteuse, incompatibilité physico-chimique, la vérification de la tolérance, etc. Les motifs de l'intervention décrites sont à type de changement de médicament (ajout ou retrait), d'adaptation posologique, d'optimisation des modalités d'administration, voire de l'arrêt du traitement.

Nous devons mentionner que l'informatisation du processus, a permis au taux d'intervention de passer de 2,66% (43) à 0.3%(44).

D'autres études comparatives (24, 25) ont confirmé la réduction de 50 % des erreurs entre le système papier standardisé et le système informatisé.

5. Entretien pharmaceutique

Dans notre série, 36 patients avaient des antécédents personnels médicaux nécessitant un traitement. Onze (11) patients étaient traités pour une hypertension (14,5%) et dix (10) pour un diabète (13,2%). Ces résultats sont proches de ceux d'une étude de cohorte des sujets atteints de cancer, dont la fréquence de l'hypertension artérielle et du diabète est respectivement de 17,4% et 5,7% (45).

L'entretien pharmaceutique a été réalisé chez les 36 patients choisis qui ont montré une ou plusieurs comorbidités. Le temps moyen de chaque entretien accompli (12 à 15 mn) s'insère dans l'intervalle de l'entretien de conciliation à savoir 10 à 20 mn. (46)

Nous avons observé, lors de la réalisation des entretiens, une certaine méconnaissance du traitement chez les patients, ce qui a nécessité la poursuite dudit entretien par une communication téléphonique chez environ un tiers des patients. Ce taux est 20 fois supérieur à celui retrouvé dans l'étude de Richelmann (47) réalisée en 2007 (1,5%). Ce dernier, jugé élevé, est dû probablement à une adhésion non optimale de nos patients à leur traitement dont la cause

serait à notre avis d'une part, la différence du niveau socio-intellectuel des deux populations, et d'autre part à l'éducation thérapeutique qui ne se fait pas chez nous de manière systématique.

5.1. Interactions médicamenteuses

L'étude que nous avons entreprise dans le cadre de ce mémoire au niveau du département de pharmacie est une première expérience dans le domaine de l'identification de possibles interactions médicamenteuses entre le traitement du cancer, des comorbidités, des soins de support, de l'automédication, etc. Nous devons signaler qu'en raison du manque de données disponibles sur les médicaments utilisés pour traiter les comorbidités chez les patients atteints de cancer et le mauvais transfert d'informations sur ces médicaments entre les différents professionnels de santé : pharmacien, médecin généraliste, etc., l'oncologue prescripteur peut ne pas reconnaître les interactions qui surviennent lors de l'utilisation des médicaments de chimiothérapie.

L'étude d'interactions s'est effectuée, chez les patients du service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen, en raison de leur polymédication avec une prise moyenne de 8 médicaments de différentes classes par patient. Richelmann a montré que le risque d'interactions augmente avec le nombre de prises de médicaments avec un Odds Ratio de 1,4 par médicament ajouté(47).

Nous rappelons que l'entretien que nous avons élaboré dans le cadre de notre projet, s'est déroulé exclusivement avec les patients traités pour une ou plusieurs comorbidités. Le risque d'interactions augmente selon le type de médicament utilisé. Il est en effet accru (Odds Ratio de 8,6) avec l'association chimiothérapie, soins de support et traitement de comorbidité par rapport à l'association seule de la chimiothérapie aux soins de support (47). Ceci a été constaté pour le cas le plus critique relatif à une patiente ayant 3 comorbidités traitées par 8 médicaments différents. Lors de l'analyse pharmaceutique, le Vidal® a identifié 9 interactions médicamenteuses pour la patiente précitée par rapport à une moyenne de 1,91 interactions/patient, 12 par Thériaque® par rapport à une moyenne de 2,11 interactions/patient et 27 par Drugs® pour une moyenne de 5,94.

Nous avons utilisé pour notre travail trois plateformes différentes : Vidal®, Thériaque® et Drugs® pour l'analyse des interactions médicamenteuses puisque des études ont prouvé qu'aucune base de données n'a une sensibilité suffisante pour qu'elle puisse être utilisée seule.(48) Aussi, nous ajoutons que dans notre étude, quel que soit la plateforme utilisée, il suffit qu'une interaction soit présente pour qu'elle soit prise en compte.

Faisant suite à l'utilisation en parallèle des trois bases de données précitées, nous tirons les enseignements suivants :

- Dans les bases de données françaises, les interactions contenues dans le Vidal® étaient toutes présentes dans le Thériaque®. En parallèle, le Thériaque® a recensé 07 interactions supplémentaires par rapport au Vidal® ; ces interactions sont pour la plupart (71,5%) de type « associations déconseillées » et dues à la présence d'alcool comme excipient à effet notoire dans la solution injectable de paclitaxel ou dans la solution buvable du levomépromazine ;
- Dans la base de données anglo-saxonne, l'analyse des interactions avec la plateforme Drugs® est différente du point de vue de la classification (majeure, modérée, mineure), du nombre d'interactions décelées, de la conduite à tenir, et la bibliographie. L'interaction est traitée avec beaucoup plus de détails, d'explication du mécanisme d'action et une présentation de l'état de l'art à travers des études cliniques dans le cas où les données sont partielles. De plus, certains médicaments recensés ont dû être changés en médicaments équivalents à cause de leur absence de la nomenclature nationale des produits de santé commercialisés au niveau des Etats-Unis d'Amérique ;
- L'étude que nous avons menée a permis de lister 26 interactions communes entre les trois plateformes d'interactions médicamenteuses, et 28 entre Thériaque® et Drugs®.

Les interactions Aspirine - Méthylprednisolone et Aspirine - Candésartan n'étaient pas prise en compte dans le Vidal et Thériaque parce qu'elles ne sont documentées que pour des doses anti-inflammatoires ou antipyrétiques d'aspirine. Sachant que dans notre série, les patients utilisent l'aspirine comme antiagrégant plaquettaire, pour de faibles doses aucune interaction n'a été retrouvée. En parallèle, Drugs® n'a pas précisé la présence d'une interaction en fonction de la dose utilisée.

Thériaque® a détecté des interactions entre alcool éthylique-insuline, alcool éthylique-metformine, alcool éthylique-bromazépam et alcool éthylique-olanzapine (voir annexe VIII). L'alcool responsable de cette interaction, est inclus dans la composition des préparations de médicaments déjà cités dans l'annexe VIII pour augmenter la solubilité de ces produits (11). Cependant, l'interaction dépend de la quantité de l'éthanol présente dans la préparation ; mais aucune dose seuil de cet excipient à partir de laquelle des interactions cliniquement significatives peuvent se produire, n'est définie dans la littérature ou bien des publications de cas isolés. Ce seuil est en plus extrêmement variable selon l'âge ou la sensibilité individuelle du patient. Selon le journal officiel français publié le 10/10/2007, la quantité minimale d'alcool retenue comme excipient à effet notoire pouvant modifier les effets d'autres médicaments est de 3 grammes par dose.

La quantité d'alcool calculée dans les préparations disponibles, dans le service d'Oncologie durant la période de l'étude, est supérieure à 3 g par prise pour une surface corporelle variant entre 1,5 et 2 m² pour une dose de 100 mg/m² de Docetaxel alors que le taux est encore plus

important pour les 2 doses respectives de 80 mg/m² et 175 mg/m² de Paclitaxel (voir tableau XXII). A ces taux d'alcool et en considérant les données du journal officiel français, les interactions éthanol-insuline, éthanol-metformine, éthanol-bromazépam peuvent se manifester cliniquement. Une attention particulière doit être portée pour ces associations en suivant les conduites à tenir proposées pour chaque interaction.

Tableau XXII : La quantité d'alcool calculée dans Paclitaxel et Docetaxel utilisés dans le service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen

DCI des médicaments	Paclitaxel		Docetaxel	
Noms commerciaux	Paclitaxel® Cipla (49)		Taxotère® Sanofi (50)	
Dose administrée (mg/m ²)	80	175	75	100
Taux d'alcool éthylique (g/m ²)	5,23	11,45	1,48	1,975

Il est à noter que l'éthanol est aussi présent à des doses relativement élevées, dans la Gemcitabine sous forme de solution injectable. En parallèle, les lyophilisats à reconstituer dudit produit utilisé dans le service d'Oncologie pendant l'étude, ne comportent pas d'alcool éthylique dans leur composition.

Pour les interactions entre l'alcool éthylique présent dans la Lévomépromazine en solution buvable et les médicaments Bromazépam et Olanzapine, le taux d'alcool retrouvé dans cette solution est de 3 mg/goutte. Cette interaction a peu de chance de se développer sur le plan clinique selon la dose de 3 g/prise citée dans le journal officiel français. Toutefois, une surveillance particulière de l'apparition des interactions devra se faire surtout chez les sujets à risque (âgé et/ou sensible à l'action de l'alcool).

Au-delà du risque d'interaction, une surveillance régulière de la fonction rénale et hépatique est nécessaire pour suivre l'élimination rénale et rechercher une éventuelle toxicité hépatique de l'alcool. De plus, en raison de l'effet sédatif de ce dernier, il est préconisé de garder les patients qui ont reçu une chimiothérapie contenant de l'alcool en surveillance, pour éviter qu'il conduise ou utilise des machines. (11)

Les interactions détectées par Drugs entre la chimiothérapie et les facteurs de croissance des granulocytes (Filgrastim) (cf. annexes IX et X) recommandent d'espacer la prise du Filgrastim, 24h avant ou après la chimiothérapie. Nous avons constaté que cette recommandation est respectée par les médecins oncologues du service d'Oncologie Médicale.

5.2. Utilisation de la phytothérapie, les compléments alimentaires et l'automédication et potentielles interactions avec les médicaments

L'entretien des patients sélectionnés nous a permis d'identifier sept patients (19.5%) ayant déclaré consommer des plantes médicinales (moyenne de 0,47 plantes/patient) et 9 autres patients (25%) ayant consommé de la phytothérapie et/ou des compléments alimentaires.

En consultant la littérature, on trouve dans un mémoire de fin d'études réalisé au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU Tlemcen incluant 130 femmes suivies en consultation de contrôle pour un cancer du sein, que 71% de ces patientes ont déclaré utiliser des plantes essentiellement de la région (51). Aux Etats Unis d'Amérique, une étude réalisée en 2004 sur le potentiel d'interactions chimiothérapie-plantes chez les patients adultes atteints d'un cancer, on observe que 78% des patients consommaient des plantes et/ou des vitamines.(52)

En comparant ces résultats avec la population que nous avons étudié, on constate une différence importante qui peut être expliquée en partie par l'interdiction de l'utilisation de la phytothérapie par les médecins traitants, pendant la période d'administration des cures en vue de prévenir la survenue de toxicités évitables.

L'analyse des interactions médicaments-plantes par la plateforme Hedrine®, a simplement fourni des interactions potentielles en croisant les effets connus des plantes avec les effets connus des médicaments, sans donner aucune indication sur le niveau du risque, sur la conduite à tenir face au risque encouru et sur la quantité et fréquence d'utilisation des plantes pour avoir des interactions cliniquement significatives. Très peu d'études cliniques ont été menées pour rechercher ces interactions entre plantes et médicaments. Actuellement au vu des données proposées, l'interprétation reste difficile nécessitant un avis des spécialistes pour orienter la conduite à tenir. Il serait souhaitable que cette plateforme soit enrichie en intégrant les plantes et les médicaments manquants, et en donnant l'interprétation en cas d'interaction.

Aucun traitement d'automédication n'a été signalé chez les patients de notre étude. Dans une étude transversale menée en Belgique sur les interactions potentielles avec les médicaments anticancer en 2013, 80,3% des patients ont déclaré avoir utiliser au moins un médicament en vente libre avec une prise moyenne de 1.4 médicaments/patient. Ce taux mérite vérification dans des études futures tout en insistant lors des entretiens d'éducation thérapeutique sur l'importance du signalement de tous les médicaments utilisés dans le cadre de l'automédication. Toutefois, l'étude a montré que très peu d'interactions entre les traitements des patients et l'automédication, les vitamines et les plantes ont été recensées. La seule interaction médicament

prescrit - automédication et vitamine retrouvée était une association aspirine - vitamine B9 (acide folique). La faible sensibilité des sources utilisées pour la recherche de ces interactions peut être la cause de ce résultat. (48)

5.3. Recommandations sur l'utilisation de la phytothérapie, des compléments alimentaires, de l'automédication chez un patient sous chimiothérapie (53)

5.3.1. Phytothérapie

L'utilisation de condiments à usage culinaire habituel comme par exemple l'ail, le curcuma, le gingembre, etc. est possible pendant le traitement dans le cas où la consommation est rationnelle. Si le patient prend ces derniers à des doses supérieures, l'utilisation est considérée comme risquée.

La prise de plantes sous formes de tisanes est possible de manière générale à condition d'en prendre d'une manière raisonnable et de respecter un délai de 2h avec la prise des médicaments. Le millepertuis est un cas exceptionnel à cette règle (*Hypericum perforatum*), à cause de son effet inducteur enzymatique puissant pour plusieurs médicaments, il est responsable de la diminution du taux de nombreux médicaments en règle générale et expose au risque d'inefficacité du médicament. L'usage de cette plante est contre-indiqué dans toutes ces formes (gélule, résine, tisane, gouttes etc.) surtout avec la prise des agents anticancer.

Sous les autres formes (gélules, extraits, teintures mères), la phytothérapie est déconseillée lors de la prise d'agents anticancer.

5.3.2. Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires peuvent contenir certaines substances qui sont incompatibles avec le traitement du patient ou alors ils peuvent provoquer des effets indésirables graves. La réglementation de ces compléments alimentaires n'est pas au point, ce qui peut conduire à une variation de la composition en principes actifs pouvant affecter la qualité du produit. On peut citer :

- Les compléments alimentaires à base de soja et autres phyto-estrogènes sont à éviter chez les patientes traitées par hormonothérapie, dans les cancers du sein hormono-dépendant ;
- La consommation d'antioxydant peut abaisser l'efficacité de la radiothérapie et de certaines chimiothérapies agissant par des mécanismes oxydatifs.

Donc, les compléments alimentaires sont déconseillés avec l'utilisation des agents anticancer par manque de données. Il est préférable de les remplacer par une alimentation équilibrée.

5.3.3. Aliments

Les aliments déconseillés avec la prise des agents anticancer sont le pamplemousse à l'état de fruit ou de jus et l'orange amère. De par leur action sur la glycoprotéine p (P-gp), ils sont connus pour être des inhibiteurs enzymatiques puissants entraînant en règle générale une augmentation de la disponibilité du médicament dans l'organisme et augmente par voie de conséquence le risque de toxicité. En revanche, les oranges classiques n'ont montré aucun problème d'interaction.

5.3.4. L'automédication

Elle est déconseillée avec la prise des agents anticancer, spécialement en cas de symptômes fréquents comme des maux de tête ou des brûlures d'estomac.

Le patient doit éviter toute prise de traitement sans consulter son médecin ou son pharmacien.

6. Conclusion de la discussion

Très peu d'études d'interactions ont été menées chez les patients atteints de cancer dans le monde. La difficulté d'élaborer ces études réside dans le fait qu'elles dépendent étroitement des caractéristiques intrinsèques de la population choisie. En effet, les traitements utilisés sont totalement différents d'une population d'étude à une autre, les bases de données utilisées pour identifier les interactions sont différentes selon les études et les plantes médicinales utilisées diffèrent d'une région à une autre. Tous ces paramètres rendent toute comparaison des résultats obtenus relatives aux interactions médicamenteuses et non médicamenteuses quasi impossible.

Il s'agit dans ce travail de terrain de regrouper plutôt les différents résultats des études menées sur des patients atteints de cancer afin de constituer une base de données pratiquement complète contenant les interactions recensées des médicaments de chimiothérapie avec les différents traitements médicaux ou traitements supports.

Nous devons à la fin préciser que même si la validation pharmaceutique de la chimiothérapie n'a pas été réalisée, et que de nombreuses interactions ont été listées, la bonne gestion des médecins traitants du service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen a contribué à ce qu'aucun incident majeur n'ait été signalé lors de notre période d'étude, allant -pour rappel- du mois de novembre 2021 au mois de février 2022.

Conclusion

Au sein du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen, la place du pharmacien dans le circuit clinique n'est pas clairement délimitée. Il est en réalité sous utilisé par rapport aux compétences qu'il a acquises, ce qui lui vaut d'être absent du circuit de la chimiothérapie et se restreint au rôle de dispensateur de médicaments et gestionnaire des stocks. La clé de l'exploitation efficiente de cette personne ressource nécessite sa pleine intégration dans ledit circuit afin de procéder à la validation à la fois des prescriptions thérapeutiques et de la préparation des cures de chimiothérapie. Cette validation relative aux prescriptions de chimiothérapie est considérée comme une soupape de sécurité venant mettre en évidence d'éventuelles erreurs de prescription qui, même minimes, peuvent être fatales pour la santé du patient.

L'étude bibliographique que nous avons élaborée a permis de mettre en exergue les réflexions entreprises par les pays développés pour diminuer au maximum ce risque. Ces réflexions, mettant le patient au centre de toutes les attentions, a été le point focal ayant pour but la réduction des diverses répercussions que ce soit sur le plan de la santé publique ou bien économique en prenant en charge entièrement lesdits risques. Au fur et à mesure de ces réflexions, l'intégration du pharmacien dans le circuit de chimiothérapie n'a cessé d'évoluer devenant à présent un élément indispensable au bon fonctionnement de ce circuit. De plus, la littérature consultée n'a pas été très fournie sur le plan des études de la validation ainsi que des interactions et le peu de travaux que nous avons pu recueillir n'est pas relativement récent.

Ce travail est venu à point nommé s'inscrire dans le cadre des récentes démarches entreprises par le ministère de la santé Algérien relatives à l'élaboration d'un guide thérapeutique en Oncologie Médicale qui fera dorénavant office d'une base consensuelle pouvant être utilisée par les médecins prescripteurs et/ou les pharmaciens qui ne disposaient d'aucun modèle à suivre de par le passé.

Le projet de fin d'études que nous avons entrepris, s'est fortement inspirée de l'expérience des pays développés en vue de mettre en place un processus innovant qui consiste à recueillir toutes les informations nécessaires à la validation des cures directement sur le dossier médical du patient. Il faut signaler que le terrain chez nous est encore vierge dans ce domaine et qu'il fallait pour notre étude partir de rien, ce qui nous a valu d'y consacrer beaucoup de notre temps.

L'étude proprement dite s'est étalée du mois de Novembre 2021 au mois de Février 2022 et a considéré tout patient recevant un protocole de chimiothérapie et/ou de thérapie ciblée durant cette période comme éligible. Au total, 76 patients ont été comptabilisés dans cette étude avec 401 cures à valider sur dossier médical. Au final, aucune intervention pharmaceutique n'était

Conclusion

jugée nécessaire. On peut souligner ici la vigilance des médecins oncologues dans la prescription de leur traitement afin d'éviter tout risque encouru par les patients.

Nous avons par la suite décidé pour l'examen des risques liés aux interactions, de choisir au sein de la population d'étude les patients prenant au moins un traitement destiné à soigner une ou plusieurs comorbidité(s). Ainsi, 36 patients ont été sélectionnés pour un entretien pharmaceutique qui nous a permis de connaître leur historique médicamenteux en vue de réaliser une analyse pharmaceutique à la recherche de possibles interactions. Au final, la majorité des interactions médicamenteuses recensées sont de type « précaution d'emploi » ou modérée nécessitant une surveillance clinique et/ou biologique du patient.

L'étude des interactions médicaments - plantes n'a pas été évidente du fait que la base de données utilisée propose des interactions avérées sur le plan théorique entre les médicaments et les plantes en croisant les effets connus des plantes dans l'organisme avec ceux des médicaments. A vrai dire, très peu d'essais cliniques ont été réalisés sur le sujet pour estimer le potentiel d'interaction sur le plan clinique en fonction de la fréquence et de la quantité de plantes prises par les patients. Pour cette partie, l'interprétation des résultats obtenus nécessitent l'avis tranché d'experts.

Quant à l'étude des interactions avec les compléments alimentaires, aucune interférence n'a été décelée, car un manque de données bibliographiques concernant ce sujet persiste. Ce domaine d'interaction avec les substances non médicamenteuses mérite d'être plus creusé par la réalisation d'études cliniques en prenant en compte la physiologie des patients, le mode et la fréquence de consommation de ces produits.

Il est intéressant de mentionner que la détection d'interactions médicamenteuses et non médicamenteuses via les plateformes consultées n'a pas eu d'incidence significative sur le plan clinique.

Au terme de ce projet de fin d'études, nous avons réfléchi aussi à un certain nombre de perspectives qui se résument dans ce qui va suivre :

Ce travail mérite d'être plus approfondi en continuant l'étude de validation et en la généralisant au niveau de tous les services utilisant la chimiothérapie comme traitement pour rechercher d'éventuelles erreurs de prescription, et globalisé en essayant d'ouvrir aussi la voie de la validation pharmaceutique des préparations. La voie de l'entretien pharmaceutique de conciliation vaut la peine d'être continuée par les pharmaciens dans lesdits services surtout chez

Conclusion

les sujets les plus à risque de développer des interactions médicamenteuses à savoir les personnes âgées et/ou polymédiquées. Elle devra être réalisée avant toute prescription de chimiothérapie et renouvelée lors des changements de protocoles chez les patients. Il est souhaitable que le pharmacien utilise au moins une base de données française et une anglo-saxonne dans l'étude d'interactions afin d'élargir le spectre de détection.

Avec une probable augmentation importante du nombre de cures par jour suite au futur déménagement du service d'Oncologie au niveau du Centre de Lutte Contre le Cancer de Tlemcen, l'intégration de la validation pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapie est plus que nécessaire pour assurer toujours un faible risque d'erreur. A cette fin, la préparation du processus de validation doit être réfléchi dès à présent en mettant en place les bases de données nécessaires et les outils qu'ils soient informatisés ou sous ordonnances standards pré-imprimées pour être prêt au moment opportun.

De plus par rapport à la formation, ce dispositif ne peut être fonctionnel que si une formation complémentaire est intégrée en post-graduation au profit des résidents en pharmacie aux fins de préparer des pharmaciens qualifiés prêts à collaborer avec les médecins oncologues afin de valider les prescriptions.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53.
2. Pinkel D. Actinomycin D in childhood cancer; a preliminary report. *Pediatrics.* 1959;23(2):342-7.
3. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med.* 1948;238(23):787-93.
4. Elion GB, Singer S, Hitchings GH. Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites. *J Biol Chem.* 1954;208(2):477-88.
5. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst.* 1960;25:85-109.
6. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(4):232-40.
7. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, McPherson K, Patterson JS, Rubens RD, et al. Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. *Lancet.* 1983;2(8347):450.
8. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-88.
9. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825-33.
10. Baserga R. The cell cycle. *N Engl J Med.* 1981;304(8):453-9.
11. Aomori T, Makino H, Sekizuka M, Hashita T, Araki T, Iizuka K, et al. Effect of Ethanol in Paclitaxel Injections on the Ethanol Concentration in Exhaled Breath. *Drugs in R&D.* 2012;12(3):165-70.
12. Webster LK, Crinis NA, Morton CG, Millward MJ. Plasma alcohol concentrations in patients following paclitaxel infusion. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 1996;37(5):499-501.
13. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 1958;18(7):853-6.
14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
15. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep.* 1970;54(4):225-35.
16. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978;93(1):62-6.
17. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
18. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869-78.
19. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, Boisdron-Celle M, Piller F, Morel A, et al. Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011;17(19):6329-37.
20. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CARBOPLATINE ACCORD 10 mg/ml, solution pour perfusion - Résumé des caractéristiques du produit [updated 09/01/2019. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69067841&typedoc=R>.
21. Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, Henriquet M, Fougereau E, Le Franc B. DrugCam®—An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. *International Journal of Pharmaceutics.* 2016;502(1):198-207.
22. Haute autorité de santé. CHECK-LIST « CHIMIOTHÉRAPIE » 2016 [Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/check-list_chimiotherapie.pdf.

23. Jobard M. Communication patient : élaboration d'outils d'information sur le circuit des chimiothérapies injectables en milieu hospitalier: Université Paris Sud; 2013.
24. Voeffray M, Pannatier A, Stupp R, Fucina N, Leyvraz S, Wasserfallen JB. Effect of computerisation on the quality and safety of chemotherapy prescription. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(6):418-21.
25. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, Despond M, Pugin D, et al. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15(4):453-60.
26. Berhoun M, Aboudagga H, Fouque J, Stevens J, Tripault L, Scotte F, et al. PROCHE : Un programme d'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients en hôpital de jour d'oncologie médicale. Symposium HAS - BMJ : Impact clinique des programmes d'amélioration de la qualité (Clinical impact of quality improvement). 19 Avr 2010.
27. Annexe G2 : Doses cumulées maximales des anticancéreux [Internet]. 2021 [cited 31/12/2021]. Available from: <https://www.oncotheriaque.org/>.
28. Feu vert ou Ok chimio [Internet]. 2021 [cited 31/12/2021]. Available from: <https://www.oncotheriaque.org/>.
29. Crauste-Manciet S. Chimiothérapies : de la prescription à l'administration. In: 3èmes Journées du GERPAC : Iatrogénie et Chimiothérapies, de la Maîtrise du Risque à l'Optimisation de la qualité, editor.; Toulouse 28-29 Septembre 2000.
30. Ministère de la santé. Guides Thérapeutiques en Oncologie Médicale. Algérie. 2022.
31. Réseau Espace Santé-Cancer Rhône Alpes. Processus d'analyse pharmaceutique en cancérologie 2011 [updated 24/11/2011. Available from: https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2019/04/Processus-validation-pharmaceutique-chimio-2011_11_24.pdf.
32. Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques. Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé : Rapport du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques. Quebec: La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2016. Available from: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-902-06W.pdf>.
33. Huon JF, Roux C, Pourrat X, Conort O, Ferrera F, Janoly-Dumenil A, et al. Entretien pharmaceutique : création d'un outil de synthèse des objectifs par la Société Française de Pharmacie Clinique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2019;54(4):417-23.
34. Bertault-Peres I. Mise en place de recommandations dans le parcours de soin des patients en oncologie: Faculté de Pharmacie - Aix-Marseille Université; 2020.
35. Allenet B, Lehmann A, Baudrant M, Gauchet A. Il nous faut arrêter de parler du patient « non observant » à ses traitements mais plutôt d'un patient présentant des difficultés d'adhésion médicamenteuse. EMC. 2018.
36. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
37. Haute autorité de santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé : Sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient lors de son parcours de soins 2018 [updated Fev 2018. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf.
38. Vidal® [Internet]. Available from: <https://www.vidal.fr/>.
39. Thériaque®, interactions [Internet]. Available from: https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php.
40. Drugs®, interactions [Internet]. Available from: https://www.drugs.com/drug_interactions.html.
41. Hedrine® [Internet]. Available from: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>.
42. Lorient M-A, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNP Gx. *Bulletin du Cancer*. 2018;105(4):397-407.

43. Bertrand B, Bekhtari K, Pinguet F. Pratiques de pharmacie clinique dans un CRCL: recueil et analyse des interventions pharmaceutiques lors de la validation des chimiothérapies. 23e congrès Hopipharm, Lille. 2012.
44. Wojcik A, Chourbagi C, Votte P. Étude rétrospective des interventions pharmaceutiques sur les prescriptions de préparations d'anticancéreux injectables réalisées durant 4 années. Hopipharm Reims. 20-22 Mai 2015.
45. Fowler H, Belot A, Ellis L, Maringe C, Luque-Fernandez MA, Njagi EN, et al. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer*. 2020;20(1).
46. ALLENET B, Ornella CONORT F, FERRERA F, HUON J-F, JANOLY-DUMENIL A, LEHMANN A, et al. Fiche mémo : Les entretiens pharmaceutiques. SFPC. 2019.
47. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(8):592-600.
48. Mouzon A, Kerger J, D'Hondt L, Spinewine A. Potential Interactions with Anticancer Agents: A Cross-Sectional Study. *Chemotherapy*. 2013;59(2):85-92.
49. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. PACLITAXEL® CIPLA 6 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, Résumé des caractéristiques du produit [updated 31/10/2016. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0286842.htm>.
50. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. TAXOTERE® Sanofi 20 mg/0,5 ml, solution à diluer et solvant pour perfusion, Résumé des caractéristiques du produit [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_fr.pdf.
51. Tachema A, Bendimerad S. Enquête sur l'usage des plantes médicinales par les patientes atteintes de cancer du sein au niveau du service d'oncologie, CHU-Tlemcen: Faculté De Médecine Dr. B. Benzerdjeb -Université Abou Bekr Belkaïd -Tlemcen; 2018.
52. McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AA, Leith PO, Livingston RB, Ellis GK. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004;12(6):454-62.
53. Lilly France ©. Interactions médicamenteuses et traitements oraux dans le cancer du sein 2020 [Available from: https://www.lillyoncologie.fr/assets/pdf/les-traitements/Int%C3%A9ractions_m%C3%A9dicamenteuses_et_th%C3%A9rapies_orales.pdf.
54. Annexe G6 : Adaptations posologiques des anticancéreux injectables à la fonction hépatique [Internet]. 2021 [cited 31/12/2021]. Available from: <https://www.oncotheriaque.org/>.
55. Annexe G5 : Adaptations posologiques des anticancéreux injectables à la fonction rénale [Internet]. 2021 [cited 31/12/2021]. Available from: <https://www.oncotheriaque.org/>.
56. Chatelut E, Puisset F. La dose : un enjeu thérapeutique en oncologie. *La Lettre du Pharmacologue*. Mar 2015;29(1):6.
57. Groupe de travail ARS n°3 « Développement de la chimiothérapie en HAD », OMEDIT Normandie. Chimiothérapie injectable en HAD : Proposition d'actualisation du Thesaurus ex-Haut-Normand 2020 [Available from: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/23006/presentation-chimio-had-25-06-2020-v2.pdf>.
58. Pharmacie du Centre Hospitalier de St-Gaudens. Ordonnance de chimiothérapie [Available from: <https://med2.pagesperso-orange.fr/import/CANCERO/ordochimio.pdf>.

Annexes

Annexe I : Calcul de dose des médicaments cytotoxiques et leur adaptation

DCI	Dose usuelle	Recommandations d'adaptation en cas d'insuffisance hépatique (54)	Recommandations d'adaptation en cas d'insuffisance rénale (55)	Précautions d'emploi
Bevacizumab	7,5 à 15 mg/kg/J/IV/3 semaines	Utiliser avec prudence en cas d'IH	Utiliser avec prudence en cas d'IR (RCP)	- Délai entre la chirurgie et le début de traitement de Bevacizumab - Surveillance hématologique, rénale et hépatique - Protéinurie des 24h Vérification d'absence d'antécédents datant de moins de 6 mois d'AVC, infarctus de myocarde, angor instable et troubles de coagulation, d'hémorragie ou de thrombopénie.
Capécitabine	2500/mg/m ² /j J1 à J14 en monothérapie 2000 mg/m ² /j J1 à J14 en association	Pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance hépatique. Une surveillance accrue est néanmoins nécessaire ; Dépistage obligatoire de déficit en DPD avant tout traitement Déficit partiel : réduction de doses	Réduction de la posologie à 75% de la dose prévue si ClCr entre 30 et 50 ml/mn Contre-indication si ClCr < 30 ml/mn avant traitement.	Surveillance hématologique, rénale et hépatique Adaptation des doses en fonction de la clairance rénale à la créatinine Surveillance cardiaque en cas d'antécédents coronariens En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.
Carboplatine	En fonction de la clairance à la créatinine et l'aire sous le courbe (AUC)	Pas d'adaptation posologique	Utiliser la formule de Calvert	Surveillance hématologique, rénale Pas de nécessité d'une hyperhydratation
Cisplatine	50 à 100 mg/m ² Sur un jour ou plusieurs jours en fonction des protocoles	Pas d'adaptation posologique	Si ClCr < 60 ml/mn contre-indication (RCP) Selon la littérature Clcr < 60 ml/min : 50 % de la dose	Surveillance hématologique, rénale et de l'ionogramme sanguin Surveillance auditive Nécessité d'une hyperhydratation

			<p>Traitement curatif :</p> <p>50 ≤ Clcr ≤ 59 : 75% de la dose</p> <p>40 ≤ Clcr ≤ 49 : 50% de la dose</p> <p>Clcr < 40 ml/mn : Non recommandé</p>	<p>En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>
Cyclophosphamide	500 à 600 mg/m ² /J	<p>RCP :</p> <p>IH : Pas d'adaptation de dose</p> <p>IH grave : Possibilité de diminution du métabolisme et donc de l'efficacité => À prendre en compte</p> <p>IH sévère (Bili 53 - 86 μmol/L) : Réduire dose de 25 %</p> <p>Selon la littérature : Pharmacocinétique peu modifiée en cas d'IH sévère avec potentiellement moins d'effets toxiques</p>	<p>RCP</p> <p>IR : À prendre en compte</p> <p>Si Clcr < 10 mL/min : 50 % de la dose</p> <p>Selon la littérature (ml/mn)</p> <p>Clcr < 15 : 75 % de la dose ⁽¹⁾</p> <p>10 ≤ Clcr ≤ 29 : 75 % de la dose</p> <p>Clcr < 10 : Non recommandé (50 % de la dose si besoin)</p>	<p>Surveillance hématologique</p> <p>En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>
Docetaxel	75 à 100 mg/m ² /J	<p>RCP :</p> <p>Transa > 1,5xLSN et PAL > 2,5xLSN :</p> <p>Réduction de 25 % de la dose</p> <p>Bili > LSN et/ou [transa > 3,5xLSN avec PAL > 6xLSN] : Ne pas administrer sauf si "strictement indiqué"</p> <p>En association dans le cancer gastrique, si bili > LSN et transa > 1,5xLSN avec PAL > 2,5xLSN : Ne pas administrer sauf si "strictement indiqué"</p>	<p>RCP :</p> <p>Pas d'adaptation posologique (non étudié)</p> <p>Selon la littérature (ml/mn)</p> <p>Clcr ≥ 15 : pas d'adaptation de dose</p> <p>Clcr < 15 : Évaluer balance bénéfice-risque pour les doses > 75 mg/m²</p> <p>IR : Pas d'adaptation de dose</p>	<p>Surveillance hématologique et hépatique</p> <p>Prémédication par corticothérapie</p> <p>En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>

		<p>Selon la littérature : Transa 1,5xLSN - 5xLSN avec PAL 2,5xLSN - 5xLSN et bili N : Réduire dose de 25 % [Transa 1,5xLSN - 5xLSN avec PAL 2,5xLSN - 6xLSN] ou bili LSN - 1,5xLSN : Réduire dose de 50 % Transa > 10xLSN ou PAL > 6xLSN ou bili > 1,5xLSN : Non recommandé</p>		
Doxorubicine	50 à 60 mg/m ² /J	<p>RCP : Bili 20 - 51 µmol/L ou ASAT 2xLSN - 4xLSN : Réduire dose de 50 % Bili > 51 µmol/L ou ASAT > 4xLSN : Réduire dose de 75% IH sévère : CI</p> <p>Selon la littérature Bili 20,4 - 51 µmol/l : Réduire dose de 50 % Bili 51 - 85 µmol/l : Réduire dose de 75 % Bili > 85 µmol/L : CI ⁽¹¹⁾ Transa 2xLSN - 3xLSN : Réduire dose de 25 % Transa > 3xLSN : Réduire dose de 50%</p>	<p>RCP : Pas d'adaptation posologique (pas de mention des cas d'IR) (RCP)</p> <p>Selon la littérature IR : Pas d'adaptation de dose Clcr < 10 ml/mn : 75 % de la dose</p>	<p>Surveillance hématologique et hépatique</p> <p>Surveillance cardiaque</p> <p>En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>

Epirubicine	50 à 100 mg/m ² /J	<p>RCP Bili 20 - 51 µmol/L ou ASAT 2xLSN - 4xLSN : Réduire dose de 50 % Bili > 51 µmol/L ou ASAT > 4xLSN : Réduire dose de 75 % IH sévère : CI</p> <p>Selon la littérature : Bili < 35 µmol/L : Pas d'adaptation de dose Bili 35 - 50 µmol/L : 50 % de la dose Bili > 50 µmol/L : CI ⁽¹²⁾</p>	<p>RCP Créat > 440 µmol/L : Ajustement posologique nécessaire Selon la littérature IR : Pas d'adaptation de dose</p>	<p>Surveillance hématologique et hépatique</p> <p>Surveillance cardiaque</p> <p>En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>
Etoposide	100 mg/m ² /J Sur 3 à 5 jours	<p>RCP Pas d'adaptation posologique (Étoposide contient 241 mg/mL d'éthanol : À prendre en compte si IH) (Pas d'éthanol dans étoposide phosphate (Étopophos®))</p> <p>Selon la littérature : IH : Adaptation si insuffisance rénale associée ⁽¹⁴⁾ Bili ≥ 50 µmol/L : Réduire dose de 50</p>	<p>RCP Clcr > 50 : Pas d'adaptation de dose 15 ≤ Clcr ≤ 50: 75 % de la dose Clcr < 15 : Probable réduction posologique supplémentaire nécessaire</p> <p>Selon la littérature : (ml/mn) Clcr ≥ 60 : Pas d'adaptation de dose 15 ≤ Clcr < 60 : 75 % de la dose</p>	<p>Surveillance hématologique et rénale.</p> <p>Surveillance cardiaque</p> <p>En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>

Annexes

		% puis augmenter si bonne Tolérance Bili 26 - 51 $\mu\text{mol/L}$ ou ASAT > 180 UI/L : Réduire dose de 50 %	Clcr < 15: 50 % de la dose Clcr \geq 50 : Pas d'adaptation de dose $10 \leq$ Clcr < 50 : 75 % de la dose ⁽²⁾	
5 Fluoro-uracile	500 mg/m ² à 2000 mg/m ²	RCP IH : Utiliser avec précaution Troubles graves de la fonction hépatique : Diminuer posologie de moitié ou d'un tiers Selon la littérature IH sévère : Non recommandé Bili > 85 $\mu\text{mol/L}$: CI Bili > 85 $\mu\text{mol/L}$ ou ASAT > 180 UI/L : Initier à 50 % de la dose Dépistage obligatoire de déficit en DPD avant tout traitement	RCP Pas de réduction de dose nécessaire en cas d'IR (Prudence) IR : Pas d'adaptation de dose	Surveillance hématologique et hépatique. Surveillance cardiaque En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.
Acide folinique	20 à 500 mg/m ² /J (5FU) 10 à 50 mg/m ² (MTX)			Modulation des effets du 5 FU Prévention des effets secondaires du Methotrexate
Gemcitabine	1250 mg/m ² /J1 et J8	RCP À utiliser avec précaution en cas d'IH Selon la littérature Bili \geq 27 $\mu\text{mol/L}$: Initier à 800 mg/m ² puis augmenter selon la tolérance ou surveiller attentivement si pleine dose	RCP IR : Prudence (Une IR légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la gemcitabine) Selon la littérature IR : Pas d'adaptation de dose	Surveillance hématologique, hépatique et rénale En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Irinotecan	<p>300 mg/m² Toutes les 3 semaines en monothérapie</p> <p>180 mg/m² Toutes les 2 semaines en association</p>	<p><u>RCP</u> <u>En monothérapie,</u> Bili > LSN et TP > 50% : Surveillance hebdomadaire de la NFS Pour une dose recommandée de 350 mg/m² (toutes les 3 semaines) : Bili ≤ 1,5xLSN : Pas d'adaptation de dose Bili 1,5xLSN - 3xLSN : 200 mg/m² <u>En association,</u> pas de données si IH Bili > 3xLSN : CI (monothérapie et en association) Selon la littérature Pour une injection hebdomadaire : Bili 1,5xLSN - 3xLSN et transaminases ≤ 5xLSN : 60 mg/m² Bili ≤ 1,5xLSN et transa 5,1xLSN -20xLSN : 60 mg/m² Bili 3,1xLSN - 5xLSN et transa ≤5xLSN : 50 mg/m² Bili 1,5xLSN - 5xLSN et transa 5,1xLSN - 20xLSN : 40 mg/m²</p>	<p>IR : Non recommandé (Absence de données) (RCP) Selon la littérature : (ml/mn) Clcr ≥ 10 : Pas d'adaptation de dose Clcr < 10 : Débuter à 50-66 % de la dose puis augmenter si bonne tolérance</p>	<p>Surveillance hématologique et hépatique.</p> <p>En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>
Oxaliplatine	85 mg/m ² à 130 mg/m ² /J	<p>RCP Pas d'adaptation posologique</p> <p>Selon la littérature : Pas d'adaptation posologique</p>	<p>RCP Si Clcr ≥ 30 : Pas d'adaptation de dose (Surveillance) Si Clcr < 30 : Contre-indication</p>	<p>Surveillance neurologique Surveillance hématologique En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>

			<p>Selon la littérature :</p> <p>IR : Pas d'adaptation de dose</p> <p>Clcr < 30 : 65 mg/m²</p> <p>Clcr < 30 : 50 % de la dose</p>	
Paclitaxel	<p>175mg/m²/3h/J Toutes les 3 semaines</p> <p>80 mg/m²/J Une fois par semaine</p>	<p>RCP</p> <p>IH légère à modérée : Pas d'adaptation de dose</p> <p>IH sévère : CI</p> <p>Selon la littérature</p> <p>Pour une dose de 175 mg/m² (sur 3h) :</p> <p>Transa < 10xLSN et bili 1,26xLSN -2xLSN : 135 mg/m²</p> <p>Transa < 10xLSN et bili 2,01xLSN -5xLSN : 90 mg/m²</p> <p>Transa ≥ 10xLSN et bili > 5xLSN : Non recommandé ⁽²²⁾ ou CI ⁽³⁾</p>	<p>RCP</p> <p>Pas d'adaptation posologique (non étudié)</p> <p>Selon la littérature</p> <p>IR : Pas d'adaptation de dose</p>	<p>Surveillance hématologique et hépatique</p> <p>Prémédication par corticothérapie</p> <p>Surveillance cardiaque</p> <p>En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>
Panitumumab		Utiliser avec prudence en cas d'IH	Utiliser avec prudence en cas d'IR	
Pemetrexed	500 mg/m ² /J	<p>RCP</p> <p>IH : Pas d'adaptation de dose</p> <p>Non étudié si bili ≥ 1,5xLSN et/ou [Transa ≥ 3xLSN (en l'absence de métastases hépatiques) ou ≥ 5xLSN (en cas de métastases hépatiques)]</p>	<p>RCP</p> <p>Clcr ≥ 45 : Pas d'adaptation posologique</p> <p>Clcr < 45 : Non recommandé (Données insuffisantes)</p> <p>Selon la littérature</p> <p>Clcr ≥ 45 : Pas d'adaptation posologique</p>	<p>Surveillance hématologique et hépatique</p> <p>Prémédication par corticothérapie, vitamine B12 et acide folique</p> <p>En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p>

Annexes

		Selon la littérature IH sévère : Non recommandé	Clcr < 45 : CI ⁽¹⁾ Clcr ≥ 40 : Pas d'adaptation de dose 30 ≤ Clcr < 40 : - 20 % Clcr < 30 : Non recommandé	
Trastuzumab	8mg/kg dose de charge puis 6 mg/kg		Utiliser avec prudence en cas d'IR (RCP)	Surveillance cardiaque
Vinorelbine	60 mg/m ² /J1 et J8 1 ^{ère} cure 80 mg/m ² /J1 et J8	Selon la littérature Bili 36 - 51 µmol/L : Réduire dose de 50 % Bili > 51 µmol/L : Réduire dose de 75 % (26)	RCP IR : Pas de nécessité d'adaptation de dose	Surveillance hématologique et hépatique. Surveillance neurologique. En cas d'association avec un anticoagulant oral, augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.
Acide zoledronique	4 mg		Adaptation de la dose en fonction de la clairance à la créatinine.	Surveillance hématologique, rénale Surveillance de la calcémie

Annexe II : Adaptation individuelle des doses des inhibiteurs de tyrosine kinase selon les capacités fonctionnelles du patient et le risque d'interactions médicamenteuses (56)

DCI	Dose usuelle	Recommandations d'adaptation en cas d'insuffisance hépatique	Recommandations d'adaptation en cas d'insuffisance rénale	Recommandations d'adaptation de dose en cas de prise simultanée d'inducteur et/ou d'inhibiteur
Erlotinib	150 mg/j	Non recommandé chez les patients ayant un trouble hépatique sévère	Aucune adaptation chez les insuffisants rénaux légers à modérés ; absence de données chez les insuffisants rénaux sévères	Réduire la dose d'erlotinib si nécessaire en cas d'association à un inhibiteur puissant du CYP3A. Une augmentation de dose jusqu'à 450 mg peut être envisagée en cas d'association à un inducteur puissant du CYP3A
Géfitinib	250 mg/j	Risque d'augmentation des concentrations chez les insuffisants hépatiques Aucune adaptation posologique pour ClCr* > 20 ml/mn ; absence de données si ClCr 1,5 LSN, déconseillé si bilirubinémie > 3 LSN	Aucun ajustement posologique nécessaire chez les insuffisants rénaux légers à modérés ; absence de données chez les insuffisants rénaux sévères	Éviter l'association avec un inducteur puissant du CYP3A ; surveillance des patients en cas d'association à un inhibiteur puissant du CYP3A
Imatinib	400-800 mg/j	Dose minimale recommandée de 400 mg/j chez les insuffisants hépatiques	400 mg/j chez les insuffisants rénaux	Éviter les inducteurs/inhibiteurs puissants du CYP3A, précaution avec les autres
Lapatinib	1000-1500 mg/j	Prudence chez les insuffisants hépatiques	Aucune adaptation chez les insuffisants rénaux légers à modérés ; absence de données chez les insuffisants rénaux sévères	Éviter l'association avec un inducteur du CYP3A ; surveillance des patients en cas d'association à un inhibiteur du CYP3A
Pazopanib	800 mg/j	200 mg/j si bilirubinémie > 1,5 LSN, déconseillé si bilirubinémie > 3 LSN	Aucun ajustement posologique nécessaire chez les insuffisants rénaux légers à modérés ; absence de données chez les insuffisants rénaux sévères	Éviter l'association avec un inhibiteur puissant du CYP3A, en l'absence d'alternative réduire la dose de pazopanib à 400 mg/j. Éviter l'association avec un inducteur puissant du CYP3A
Sorafénib	800 mg/j	Aucune adaptation de dose chez les insuffisants hépatiques légers	Pas nécessaire Absence de données en cas de ClCr 15 ml/mn	Pas de modification cliniquement significative attendue des concentrations de sorafénib en association avec un inducteur et/ou inhibiteur du CYP3A

Annexes

		à modérés (score de Child-Pugh A et B) ; Absence de données chez les insuffisants hépatiques sévères (score de Child-Pugh C)		
Sunitinib	50 mg/j	Aucune adaptation de dose chez les insuffisants hépatiques légers à modérés (score de Child-Pugh A et B) ; absence de données chez les insuffisants hépatiques sévères (score de Child-Pugh C)	Aucune adaptation posologique	En cas d'association avec un inhibiteur puissant, diminuer la dose de sunitinib jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg/j (25 mg/j pour les tumeurs neuroendocrines du pancréas). En cas d'association avec un inducteur puissant, augmenter la dose de sunitinib par paliers de 12,5 mg jusqu'à une dose maximale de 87,5 mg/j (62,5 mg/j pour les tumeurs neuroendocrines du pancréas)

ClCr : clairance de la créatinine ; CYP : cytochrome P450.

Annexe III : Exemple de fiche de validation médicale (57)

FICHE VALIDATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Nom :

Prénom :

Date :

Protocole de chimiothérapie : Azacitidine (VIDAZA[®]) – HEMATOLOGIE Cycle n° : J :

Etat général :		Données cliniques cycle précédent :	Performans status de l'OMS :
• Score OMS (à J1, J8) :	0 1 2 3 4	OMS 0 : activité physique intacte – efforts possibles sans limitation
• Température (°C) :	OMS 1 : réduction des efforts physiques – autonomie complète
• Tension artérielle (mmHg) :	OMS 2 : personne encore autonome – se fatigue facilement – alité moins de 50% du temps
• Poids (kg) (à J1) :	OMS 3 : capacités réduites à quelques activités – alité plus de 50% du temps
			OMS 4 : dépendance totale – alité en permanence

Evénements indésirables entre les cycles :				Actions :	
• Nausée, Vomissements	<input type="checkbox"/> Absence	<input type="checkbox"/> 1 épisode par 24 heures	<input type="checkbox"/> 2 à 5 épisodes par 24 heures	<input type="checkbox"/> ≥ 6 fois par 24 heures	<input type="checkbox"/> ttt prescrit
• Muqueuse buccale	<input type="checkbox"/> Muqueuse normale	<input type="checkbox"/> Alimentation normale/douleur	<input type="checkbox"/> Alimentation modifiée/douleur/ulcérations		<input type="checkbox"/> ttt prescrit
	<input type="checkbox"/> Alimentation liquide/ulcérations	<input type="checkbox"/> Alimentation impossible/ulcérations avec nécroses			
• Fièvre	<input type="checkbox"/> Absence	<input type="checkbox"/> Température comprise entre 38°C et 39°C	<input type="checkbox"/> Température comprise entre 39°C et 40°C		<input type="checkbox"/> ttt prescrit
	<input type="checkbox"/> Température > 40°C pendant moins de 24 heures	<input type="checkbox"/> Température > 40°C pendant plus de 24 heures			

Critères de non-administration de la chimiothérapie :								
• GB < 3000/mm ³	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	• Hémoglobine < 8 g/dL	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	• Score OMS ≥ 3	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
• PNN < 1500/mm ³	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	• Créatininémie > 2 fois LSN	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	• Perte de poids ≥ 10%	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
• Plaquettes < 75 000/mm ³	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	• Urémie > 2 fois LSN	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Fièvre ≥ 38°C	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
• Bicarbonates sériques < 20 mmol/L	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	• TA > 150/100 mmHg	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	• Alimentation liquide/ulcération de la muqueuse buccale	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

SI UN OUI EST COCHE, LA CHIMIOTHÉRAPIE NE SERA PAS ADMINISTRÉE SANS AVIS SPÉCIALISÉ. CONTACTER LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR HOSPITALIER RÉFÉRENT

Accord pour l'administration de la chimiothérapie :

 Oui Non

Commentaires :

Signature du médecin (et cachet) :

Signature de l'IDE :

Annexe IV : Exemple d'ordonnance utilisée pour les médicaments de chimiothérapie (58)



CENTRE HOSPITALIER
DE ST-GAUDENS
PHARMACIE

ORDONNANCE de CHIMIOTHÉRAPIE

Badge du patient

U. F. : Hôpital de Jour Médecine 2

Traitement : Curatif - Palliatif - Néo-adjuvant

Pathologie :

Chambre implantable : OUI NON

Nom du protocole Thésaurus :
N° de cycle :
Ordonnance > 5 jours : OUI → Période :

Poids : Kg Taille : cm SC : m²
Créatininémie : μmol/ml AUC :(Paraplatine)

Hors protocole : NON OUI
Concession posologique : NON OUI

Adjuvants	Dosage	Posologie	Durée	Réservé Pharmacie
.....
.....
.....
.....

Matériel associé : Gripper Tubulure
Cassette Infuseur Autres

Médicament	Posologie mg / m ²		J.... Date :	J.... Date :	J.... Date :	J.... Date :	J.... Date :	Numéros de lots
..... Voie / durée :/.....	Dose totale Vecteur et Volume perf.						
..... Voie / durée :/.....	Dose totale Vecteur et Volume perf.						
..... Voie / durée :/.....	Dose totale Vecteur et Volume perf.						
..... Voie / durée :/.....	Dose totale Vecteur et Volume perf.						
..... Voie / durée :/.....	Dose totale Vecteur et Volume perf.						

Date :

Prescription, Dr.....

Signature :

Annexe V : Questionnaire concernant la validation pharmaceutique des cures

Date de la cure :

1) **Informations personnelles du patient :**

Nom et Prénoms du patient :

Localisation : Type du cancer :

Protocole :

N° de la cure : Jour de la cure :

Date de la dernière cure :

Cure validée par le médecin : Oui Non (cause de report :

2) **Checklist pour la validation de la cure :**

- Protocole conforme aux indications mentionnées dans le thésaurus,
- Respect du nombre de cycles et la durée d'inter-cure,
- Calcul des doses conformes,
- Calcul des doses cumulées (Doxorubicine, épirubicine, cisplatine),
- Adaptation posologique effectuée si nécessaire,
- Bonne tolérance des médicaments de chimiothérapie,
- Soins de support adaptés au protocole,

<p>✓ : Validé</p> <p>✗ dans au moins une des cases : contacter le médecin traitant.</p>

Annexe VI : Thésaurus de l'étude regroupant les protocoles thérapeutiques en Oncologie Médicale

PROTOCOLES THERAPEUTIQUES DU CANCER DU SEIN Her 2 négatif

Sigle du protocole	Médicaments	Dose	Cycle	Indication
AC60	Doxorubicine= Adriamycine	60 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation adjuvante
	Cyclophosphamide=Endoxan	600mg/m ² /J1		
4 AC60 suivi 4 Docetaxel	Doxorubicine= Adriamycine	60 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation adjuvante Néo-adjuvante
	Cyclophosphamide=Endoxan	600mg/m ² /J1		
	Docetaxel = Taxotère	100 mg/m ² /J1		
4 AC60 suivi 4 Paclitaxel	Doxorubicine= Adriamycine	60 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation adjuvante Néo-adjuvante
	Cyclophosphamide=Endoxan	600mg/m ² /J1		
	Paclitaxel= Taxol	175 mg/m ² /J1		
4 AC60 suivi 12 Paclitaxel w	Doxorubicine= Adriamycine	60 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation adjuvante Néo-adjuvante
	Cyclophosphamide=Endoxan	600mg/m ² /J1	J1=J8	
	Paclitaxel=Taxol	80 mg/m ² /J1		
3 - 4 EC90 suivi 3 - 4 Docetaxel	Epirubicine= Farmorubicine	90 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation Adjuvante Néo-adjuvante
	Cyclophosphamide=Endoxan	500mg/m ² /J1		
	Docetaxel = Taxotère	75-100 mg/m ² /J1		
4 EC90 suivi 12 Paclitaxel w	Epirubicine= Farmorubicine	90 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation Adjuvante Néo-adjuvante
	Cyclophosphamide=Endoxan	500mg/m ² /J1	J1=J8	
	Paclitaxel=Taxol	80 mg/m ² /J1		
6 FAC 50	5 Fluoro-uracile	500 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation Adjuvante Néo-adjuvante
	Doxorubicine= Adriamycine	50 mg/m ² /J1		
	Cyclophosphamide=Endoxan	500 mg/m ² /J1		
6 FEC 100	5 Fluoro-uracile	500 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation Adjuvante Néo-adjuvante
	Epirubicine= Farmorubicine	50 mg/m ² /J1		
	Cyclophosphamide=Endoxan	500 mg/m ² /J1		
6 FEC 75	5 Fluoro-uracile	500 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation Adjuvante Néo-adjuvante
	Epirubicine= Farmorubicine	75 mg/m ² /J1		
	Cyclophosphamide=Endoxan	500 mg/m ² /J1		
3- 4 FEC100 suivi 3- 4 Docetaxel	5 Fluoro-uracile	500 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation Adjuvante Néo-adjuvante
	Epirubicine= Farmorubicine	50 mg/m ² /J1		
	Cyclophosphamide=Endoxan	500 mg/m ² /J1		
	Docetaxel = Taxotère	100 mg/m ² /J1		
Docetaxel	Docetaxel = Taxotère	100 mg/m ² /J1	J1=J22	Palliative
4 à 6 TC	Docetaxel = Taxotère	75 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation Adjuvante Néo-adjuvante
	Cyclophosphamide=Endoxan	500 mg/m ² /J1		

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN Her 2 positif

Sigle du protocole	Médicaments	Dose	Cycle	Indication
4 AC60 suivi 4 Docetaxel- 18 Trastuzumab	Doxorubicine = Adriamycine	60 mg/m ²	J1=J22	En situation adjuvante Néoadjuvante
	Cyclophosphamide=Endoxan	600 mg/m ²		
	Docetaxel = Taxotère	100 mg/m ²		
	Trastuzumab = Herceptin	8 mg/kg C1 puis 6 mg/kg/J1		
4 AC60 suivi 12 Paclitaxel- Trastuzumab w	Doxorubicine = Adriamycine	60 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation adjuvante Néoadjuvante
	Cyclophosphamide=Endoxan	600 mg/m ² /J1		
	Paclitaxel=Taxol	80 mg/m ² /J1	J1=J8	
	Trastuzumab = Herceptin	4 mg/kg C1 puis 2 mg/kg/J1		
TC	Docetaxel = Taxotère	100 mg/m ² /J1	J1=J22	Palliative
	Trastuzumab = Herceptin	8 mg/kg C1 puis 6 mg/kg/J1		

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU CANCER COLORECTAL

Sigle du protocole	Médicaments	Dose	Cycle	Indication
6 à 8 Capécitabine	Capécitabine	2500 mg/m ² /14 j	J1=J22	En situation adjuvante
6 XELOX	Capécitabine=Xeloda	2000 mg/m ² /14 j	J1=J22	En situation adjuvante
	Oxaliplatine	135 mg/m ² /J1		
FOLFOX 4	Oxaliplatine (IV)	85 mg/m ² /J1	J1=J15	En situation adjuvante
	Folinate de Calcium (IV)	400 mg /J1		
	Fluorouracile (IV)	400 mg/m ² /J1		
	Fluorouracile (IV en continue 46 heures)	2,400 mg/m ² /J1		
XELOX - Bevacizumab	Capécitabine=Xeloda	2000 mg/m ² /14 j	J1=J22	En situation palliative
	Oxaliplatine	135 mg/m ² /J1		
	Bevacizumab	7,5 mg/kg/J1		
XELIRI - Bevacizumab	Capécitabine=Xeloda	2000 mg/m ² /14 j	J1=J22	En situation palliative
	Irinotecan	240 mg/m ² /J1		
	Bevacizumab	7,5 mg/kg/J1		

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU REIN

Sigle du protocole	Médicaments	Dose	Cycle	Indication
Sunitinib	Sunitinib	37,5 mg/J	J1=J30	En situation Palliative

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU POUMON

Sigle du protocole	Médicaments	Dose	Cycle	Indication
Nav-Cis	Vinorelbine-Navelbine (VO)	60 mg/m ² puis 80 mg/m ² J1 et J8	J1=J22	En situation Palliative
	Cisplatine (IV)	25 mg/m ² J1 à J3		
Nav-Carbo	Vinorelbine-Navelbine (VO)	60 mg/m ² puis 80 mg/m ² J1 et J8	J1=J22	En situation Palliative
	Carboplatine (IV)	AUC 5 /J1		
Pemetrexed - Carboplatine	Pemetrexed- (IV)	500 mg/m ² /J1	J1=J22	En situation Palliative
	Carboplatine (IV)	AUC 5 /J1		
Etoposide – Carboplatine	Etoposide (IV)	100 mg/m ² /J1 à J3	J1=J22	En situation Palliative
	Carboplatine (IV)	AUC 5 /J1		
Gemcitabine	Gemcitabine (IV)	1250 mg/m ² J1 et J8	J1=J22	En situation Palliative
Erlotinib	Erlotinib	150 mg	J1=J30	En situation Palliative

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU PANCREAS

Sigle du protocole	Médicaments	Dose	Cycle	Indication
FOLFIRINOX	Oxaliplatine (IV)	85 mg/m ² /J1	J1=J15	En situation Palliative
	Irinotecan (IV)	180 mg/m ² /J1		
	Folate de Calcium (IV)	400 mg /J1		
	Fluorouracile (IV)	400 mg/m ² /J1		
	Fluorouracile (IV en continue 46 heures)	2,400 mg/m ² /J1		
Gemcitabine	Gemcitabine (IV)	1250 mg/m ² J1 et J8	J1=J22	En situation Palliative

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU CANCER DE L'OVAIRE

Sigle du protocole	Médicaments	Dose	Cycle	Indication
Paclitaxel-Carboplatine	Paclitaxel=Taxol	175 mg/m ² /J1	J1=J21	En situation adjuvante Néoadjuvante Palliative
	Carboplatine	AUC 5 J1		
Paclitaxel-Carboplatine-Bevacizumab	Paclitaxel=Taxol	175 mg/m ² /J1	J1=J21	En situation palliative
	Carboplatine	AUC 5/J1		
	Bevacizumab	7,5 mg/kg/J1		

Annexe VII : Questionnaire relatif à l'entretien pharmaceutique

Date et Heure de l'entretien :

1) **Informations personnelles du patient** :

Nom - Prénom : Sexe : Homme Femme

Date de naissance : Age : ans

N° de dossier :

Taille : cm ; Poids : kg ; Surface corporelle : m²

Médecin(s) traitant(s) :

2) **Chimiothérapie** :

Protocole utilisé (voie d'administration) :

Doses (après adaptations posologiques) :

Soins de support (doses) :

3) **Traitement des comorbidités** :

Antécédents (Médicaux, allergie)	Date d'apparition	Traitements pris	Doses de chaque traitement	Posologie (Nombre par jour)	Modalités de prise (Repas, heure)	Traitement maintenu avec la chimiothérapie ?

4) **Autres thérapies** :

Thérapie	Automédication	Phytothérapie	Complément alimentaire	Alimentation (Régime particulier)
Nom(s) de(s) substance(s) consommée(s)				
Fréquence de consommation				

5) **Contact téléphonique** :

Source d'informations : Patient Dossier Médecin(s) traitant(s) Famille

Annexe VIII : Liste des interactions recensées par « Vidal® » (38) et « Thériaque® » (39) et classées selon la sévérité, risque d'interaction et la conduite à tenir pour éviter le risque

Interactions	Fréquence	Nature	Logiciel	Médicaments	Raison d'interaction	CAT
Alcool éthylique (EEN dans Levomépromazine en gouttes) - Olanzapine	1	Déconseillée	<i>Thériaque®</i>	Comorbidité - Comorbidité	Risque majoré de l'effet sédatif (attention lors de la conduite et la manipulation de machines).	Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
Alcool éthylique (EEN dans Levomépromazine en gouttes) - Metformine	1	Déconseillée	<i>Thériaque®</i>	Comorbidité - Comorbidité	Risque majoré d'acidose lactique (particulièrement si jeûne, dénutrition ou d'insuffisance hépatocellulaire).	Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
Alcool (Paclitaxel) - Bromazépam	1	Déconseillée	<i>Thériaque®</i>	Chimio + Comorbidité	Risque majoré de l'effet sédatif (attention lors de la conduite et la manipulation de machines).	Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
Alcool (Paclitaxel) - Insuline	1	Déconseillée	<i>Thériaque®</i>	Chimio + Comorbidité	Augmentation de l'effet hypoglycémiant de l'insuline pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique	Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
Alcool (Paclitaxel) - Metformine	1	Déconseillée	<i>Thériaque®</i>	Chimio + Comorbidité	Risque majoré d'acidose lactique (particulièrement si jeûne, dénutrition	Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Annexes

					ou d'insuffisance hépatocellulaire).	
Amitriptyline – Paroxétine	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Augmentation des doses d'amitriptyline avec risque de toxicité et augmentation des convulsions.	Surveillance clinique accrue, et si nécessaire adaptation posologique.
Diosmectite - Amlodipine	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Bisoprolol	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Capécitabine	8	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Chimiothérapie - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Coaradex® (Irbésartan+HCTZ)	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Domperidone	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Soins de support - Soins de support	Diosmectite diminue	Prendre le Diosmectite à distance du traitement

Annexes

					l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	(plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite – Exforge® (Amlodipine+Valsartan)	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Lévothyroxine	2	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Lopéramide	8	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Soins de support - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Metformine	4	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Métoprolol	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)

Annexes

Diosmectite - Métronidazole	2	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Soins de support - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Molsidomine	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Diosmectite - Tamsulosine	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Diosmectite diminue l'absorption digestive de l'autre médicament ingéré simultanément.	Prendre le Diosmectite à distance du traitement (plus de 02 heures, si possible)
Dompéridone – Méthylprednisolone (hypokaliémiant)	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Soins de support - Soins de support	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Correction de toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
Dompéridone – Ondansétron	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Soins de support - Soins de support	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association
Flecaïnide - Bisoprolol	1	Précaution d'emploi	<i>Thériaque®</i>	Comorbidité - Comorbidité	Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction par suppression des	Surveillance clinique et électrocardiographique

Annexes

					mécanismes sympathiques compensateurs.	
Insuline - Propranolol	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Propranolol peut masquer les symptômes d'hypoglycémie (tachycardie, palpitations).	Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
Levomépromazine – Méthylprednisolone (hypokaliémiant)	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Correction de toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
Levomépromazine – Métoprolol (bradycardisant)	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Surveillance clinique et électrocardiographique
Levomépromazine - Ondansétron	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Surveillance clinique et électrocardiographique
Lévothyroxine - Oméprazole	5	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Oméprazole fait augmenter le pH gastrique faisant probablement diminuer l'absorption du lévothyroxine.	Contrôle clinique et biologique régulier, avec une augmentation éventuelle de la posologie du lévothyroxine.

Annexes

Méthylprednisolone – Cotareg® (Valsartan+HCTZ)	2	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Risque majoré d'hypokaliémie	Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.
Méthylprednisolone – Hytacand® (Candésartan+HCTZ)	1	Précaution d'emploi	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Soins de support	Risque majoré d'hypokaliémie	Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.
Amitriptyline - Paroxétine	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Les 2 médicaments abaissent le seuil épileptogène majorant le risque de convulsion.	Aucune information recensée
	1				Les 2 médicaments augmentent le risque d'apparition ou de majoration du syndrome sérotoninergique nécessitant l'arrêt du traitement (voir définition)	
Amitriptyline – Prazépam	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration de la dépression centrale (Attention lors de la conduite et la manipulation de machines).	Aucune information recensée
Amlodipine - Acébutolol	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Hypotension ou défaillance cardiaque par addition des effets inotropes négatifs chez les patients insuffisants cardiaques latente ou non-contrôlée.	Aucune information recensée

					Acébutolol peut minimiser la réaction sympathique réflexe si la répercussion hémodynamique est excessive.	
Amlodipine - Propranolol	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Hypotension ou défaillance cardiaque par addition des effets inotropes négatifs chez les patients insuffisants cardiaques latente ou non-contrôlée. Propranolol peut minimiser la réaction sympathique réflexe si la répercussion hémodynamique est excessive.	Aucune information recensée
Capécitabine (prodrogue du fluorouracile) - Métronidazole	2	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Chimiothérapie - Soins de support	Augmentation de la toxicité du fluorouracile par diminution de sa clairance.	Aucune information recensée
Cisplatine - Vinorelbine	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Chimiothérapie - Chimiothérapie	Majoration de l'ototoxicité	Aucune information recensée
Fluorouracile - Acide folinique	2	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Chimiothérapie - Chimiothérapie	Potentialisation des effets à la fois cytostatiques et	Aucune information recensée

Annexes

					indésirables du fluorouracile.	
Levomépromazine - Exforge (Amlodipine+Valsartan)	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.	Aucune information recensée
Levomépromazine - Métoprolol	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.	Aucune information recensée
Métoprolol - Exforge (Amlodipine+Valsartan)	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Hypotension ou défaillance cardiaque par addition des effets inotropes négatifs chez les patients insuffisants cardiaques latente ou non-contrôlée. Propranolol peut minimiser la réaction sympathique réflexe si la répercussion hémodynamique est excessive.	Aucune information recensée
Molsidomine - Bisoprolol	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.	Aucune information recensée

Annexes

Molsidomine - Tamsulosine	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.	Aucune information recensée
Olanzapine - Exforge (Amlodipine+Valsartan)	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.	Aucune information recensée
Olanzapine - Levomépromazine	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration de la dépression centrale (attention lors de la conduite et la manipulation de machines).	Aucune information recensée
Olanzapine - Métoprolol	1	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.	Aucune information recensée
Pemetrexed - Carboplatine	1	A prendre en compte	Thériaque®	Chimiothérapie - Chimiothérapie	Majoration du risque de la néphrotoxicité.	Aucune information recensée
Tamsulosine (Médicament à l'origine d'hypotension orthostatique - Bisoprolol (Médicament abaissant la tension artérielle))	2	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.	Aucune information recensée
Tamsulosine (alphanbloquant à visée urologique) - Bisoprolol (Antihypertenseur sauf alphanbloquant)	2	A prendre en compte	Vidal® ; Thériaque®	Comorbidité - Comorbidité	Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.	Aucune information recensée

Annexe IX : Liste des interactions recensées par « Drugs® »(40) et classées selon leur sévérité et le type de médicaments incriminés

Interactions	Fréquence	Sévérité	Médicaments incriminés dans l'interaction
Amitriptyline – Ondansétron	1	Major	Comorbidité - Soins de support
Amitriptyline – Paroxétine	1	Major	Comorbidité - Comorbidité
Fluorouracile - Acide folinique	2	Major	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Paroxétine – Ondansétron	3	Major	Comorbidité - Soins de support
Amitriptyline – Oxazépan	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Amlodipine - Atorvastatine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Amlodipine - Acébutolol	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Amlodipine - Métoprolol	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Aspirine - Amlodipine	2	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Aspirine - Candesartan	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Aspirine - Méthylprednisolone	3	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Aspirine - Valsartan	2	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Atorvastatine - Oméprazole	4	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Capécitabine - Hydrochlorothiazide	1	Moderated	Chimiothérapie - Comorbidité
Capécitabine - Métronidazole	2	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Capecitabine - Oxaliplatine	3	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Carboplatine - Atorvastatine	1	Moderated	Chimiothérapie - Comorbidité

Carboplatine - Filgrastim	1	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Carboplatine - Gemcitabine	1	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Carboplatine - Oméprazole	4	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Carboplatine – Pemetrexed	1	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Chlorpromazine - Amlodipine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Chlorpromazine - Lamotrigine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Chlorpromazine - Métoprolol	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Chlorpromazine - Olanzapine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Chlorpromazine - Ondansétron	1	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Chlorpromazine - Valsartan	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Cisplatine – Méthylprednisolone	1	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Cisplatine - Oméprazole	1	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Cisplatine – Vinorelbine	1	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Cyclophosphamide - Filgrastim	2	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Cyclophosphamide - Fluorouracile	3	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Cyclophosphamide - Hydrochlorothiazide	2	Moderated	Chimiothérapie - Comorbidité
Docétaxel - Atorvastatine	1	Moderated	Chimiothérapie - Comorbidité
Docétaxel - Epirubicine	1	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Docétaxel - Filgrastim	1	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support

Doxorubicine - Filgrastim	1	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Doxorubicine – Ondansétron	10	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Epirubicine - Atorvastatine	1	Moderated	Chimiothérapie - Comorbidité
Epirubicine - Filgrastim	1	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Epirubicine - Ondansétron	5	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Epirubicine - Ramipril	1	Moderated	Chimiothérapie - Comorbidité
Flecainide - Bisoprolol	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Flecainide - Ondansétron	1	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Fluorouracile - Epirubicine	3	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Fluorouracile - Filgrastim	2	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Fluorouracile - Oxaliplatine	2	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Gemcitabine - Filgrastim	1	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Hydrochlorothiazide - Méthylprednisolone	2	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Hydrochlorothiazide - Oméprazole	2	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Insuline - Hydrochlorothiazide	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Insuline - Irbesartan	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Insuline – Metformine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Insuline - Paroxétine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Insuline – Propranolol	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité

Irinotécan - Filgrastim	2	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Irinotécan - Oxaliplatine	2	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Lévothyroxine - Metformine	2	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Lévothyroxine - Omeprazole	5	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Lévothyroxine - Siméthicone	2	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Metformine - Chlorpromazine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Metformine - Hydrochlorothiazide	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Metformine – Olanzapine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Méthylprednisolone - Acébutolol	1	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Méthylprednisolone - Amlodipine	9	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Méthylprednisolone - Bisoprolol	3	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Méthylprednisolone - Candésartan	2	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Méthylprednisolone - Insuline	6	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Méthylprednisolone - Metformine	5	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Méthylprednisolone - Métoprolol	1	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Méthylprednisolone – Propranolol	2	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Méthylprednisolone - Ramipril	4	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Méthylprednisolone - Valsartan	4	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Métoprolol - Valsartan	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité

Métronidazole - Lopéramide	2	Moderated	Soins de support - Soins de support
Olanzapine - Amlodipine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Olanzapine - Métoprolol	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Olanzapine - Oméprazole	1	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Olanzapine - Ondansétron	1	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Olanzapine - Valsartan	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Ondansétron – Lopéramide	3	Moderated	Soins de support - Soins de support
Oxaliplatine - Amitriptyline	1	Moderated	Chimiothérapie - Comorbidité
Oxaliplatine - Filgrastim	2	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Oxaliplatine – Ondansétron	5	Moderated	Chimiothérapie - Soins de support
Oxazépam - Cétirizine	1	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Paclitaxel – Carboplatine	3	Moderated	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Paclitaxel – Rosuvastatine	1	Moderated	Chimiothérapie - Comorbidité
Paroxétine - Cétirizine	1	Moderated	Comorbidité - Soins de support
Paroxétine – Oxazépam	3	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Paroxétine - Propranolol	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Pemetrexed - Metformine	1	Moderated	Chimiothérapie - Comorbidité
Propranolol - Amlodipine	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Ramipril - Hydrochlorothiazide	1	Moderated	Comorbidité - Comorbidité

Ramipril - Metformine	3	Moderated	Comorbidité - Comorbidité
Acébutolol - Aspirine	1	Minor	Comorbidité - Comorbidité
Aspirine - Oméprazole	3	Minor	Comorbidité - Soins de support
Cyclophosphamide - Doxorubicine	10	Minor	Chimiothérapie - Chimiothérapie
Cyclophosphamide - Ondansétron	14	Minor	Chimiothérapie - Soins de support
Lamotrigine - Olanzapine	1	Minor	Comorbidité - Comorbidité
Lévothyroxine - Bisoprolol	1	Minor	Comorbidité - Comorbidité
Metformine - Lamotrigine	1	Minor	Comorbidité - Comorbidité
Propranolol - Oxazépan	1	Minor	Comorbidité - Comorbidité

Annexe X : Liste des interactions recensées par « Drugs® »(40) et classées selon le risque d'interaction et la conduite à tenir pour éviter le risque

Interaction	Sévérité	Risque	CAT
Amitriptyline – Ondansétron	Major	<p>Surveiller de près, Lors de l'association Ondansétron (antagoniste des récepteurs 5-HT₃) avec l'amitriptyline (agent qui renforce l'activité sérotoninergique), donc peut potentialiser le risque de syndrome sérotoninergique : (affection rare mais grave et potentiellement mortelle par l'hyperstimulation des récepteurs 5-HT_{1A} et 2A qui se manifeste ici principalement lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques ou en cas de surdosage).</p>	<p>Surveillance étroite pour détecter tout symptôme du syndrome sérotoninergique pendant le traitement, particulièrement lors de l'instauration ou de l'augmentation des doses de ces agents. Le risque du syndrome sérotoninergique doit être pris en compte même si ces agents sont pris de manière séquentielle du fait de la longue t_{1/2} d'élimination de certains d'eux. Suspicion ou développement du syndrome, arrêt immédiat de tous les agents sérotoninergiques et administration de soins de soutien si nécessaire (antagoniste de la sérotonine, ex : cyproheptadine, chlorpromazine). Les cas graves doivent consulter un toxicologue et peuvent nécessiter une sédation, une paralysie neuromusculaire, une intubation et une ventilation mécanique en plus des autres mesures.</p>
		<p>Surveiller de près, Ondansétron (antagoniste des récepteurs 5-HT₃ qui sont associés à un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT) avec Amitriptyline (agent pouvant allonger l'intervalle QT). Théoriquement, une Co-administration peut entraîner des effets additifs et un risque accru d'arythmies ventriculaires telles que torsade de pointes et mort subite. L'étendue de l'allongement de l'intervalle QT dépend des médicaments impliqués et de leurs dosages.</p>	<p>Surveillance régulière de l'ECG, informer le patient sur les symptômes de torsade de pointe et consultation médicale dès qu'il les détecte.</p>
Amitriptyline – Paroxétine	Major	<p>Généralement à éviter, La Co administration peut faire augmenter de manière significative le taux plasmatique d'amitriptyline. Le mécanisme proposé est l'inhibition de l'iso-enzyme CYP 2D6 dont l'amitriptyline est le substrat. Cette association peut potentialiser le risque de syndrome sérotoninergique.</p>	<p>En règle générale, cette association doit être évitée, voire abordée prudemment si les bénéfices sont supérieurs au risque. Surveillance de la réponse pharmacologique et dosage d'amitriptyline doit être réalisée à chaque ajout ou retrait du paroxétine chez des sujets initialement stabilisés. Surveillance clinique des patients, à la recherche des symptômes d'une toxicité de l'amitriptyline et/ou de syndrome sérotoninergique.</p>

Annexes

Fluorouracile (5FU) - Acide folinique	Major	Surveiller de près, L'association peut potentialiser les effets cytotoxiques mais aussi indésirables du 5FU (risque de toxicité).	Surveillance étroite d'apparition de la toxicité de 5FU avec diminution de sa dose si nécessaire. Ne pas donner d'association si troubles gastro-intestinaux déjà présents. Informer le patient de ne prendre aucune supplémentation en acide folique (ayant le même effet sur le 5FU).
Paroxétine – Ondansétron	Major	Potentialiser le risque de syndrome sérotoninergique et effet torsadogène (comme Amitriptyline - Ondansétron).	Idem avec Amitriptyline - Ondansétron
		Supplément par rapport à ladite interaction : études restreintes ont été menés, antagonisme mutuel d'action pharmacologique par rapport à la sérotonine, chez certains patients, l'action antiémétique de l'ondansétron est inefficace lors de l'utilisation de l'ISRS (paroxétine), chez certains autres équilibrés par l'ISRS, apparition de signes dépressifs en instaurant l'ondansétron.	
Amitriptyline – Oxazépam	Moderated	Surveiller, Synergie potentielle des effets dépresseurs sur SNC et effets respiratoires.	Surveillance clinique. Gestion des doses nécessaire surtout au début du TRT. Informer le patient des effets excessifs ou prolongés sur le SNC et le système respiratoire et les signaler au médecin si apparition. Eviter les activités nécessitant une certaine vigilance.
Amlodipine - Atorvastatine	Moderated	Surveiller, Association inhibiteur CYP3A4 avec atorvastatine métabolisé par cette iso-enzyme, risque majoré de toxicité musculo-squelettique.	Surveillance étroite lors d'utilisation concomitante, Signaler au médecin tout signe apparentant à une myopathie. Le traitement doit être arrêté si créatine kinase est nettement élevée ou si suspicion ou diagnostic de myopathie
Amlodipine - Acébutolol	Moderated	Surveiller, BB ⁹ et ICC ¹⁰ (amlodipine), même si l'association peut être utile dans certaines situations, peuvent potentialiser la réduction de fréquence, conduction et contractilité cardiaque (surtout chez les patients présentant des anomalies ventriculaires ou de conduction), pouvant donner	Surveillance clinique de l'efficacité et la tolérance du patient au TRT, si nécessaire ajustement posologique d'un ou des 2 agents. (Prendre la même précaution avec les BB ophtalmiques
Amlodipine - Métoprolol			
Amlodipine - Propranolol			

⁹ BB : Béta-bloquants.

¹⁰ ICC : Inhibiteurs des canaux calciques.

		une insuffisance cardiaque congestive, hypotension sévère et/ou exacerbation de l'angine de poitrine.	
Aspirine - Amlodipine	Moderated	Surveiller, Quelques inhibiteurs des cyclo-oxygénases peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des certains ICC. Mécanisme : Tonus vasculaire dépend des Prostacyclines et autres prostanoides, si la personne est sous ICC et entame un traitement par aspirine, on peut avoir augmentation de tension artérielle puis lors du retrait d'aspirine un risque d'hypotension	Surveillance de la tension artérielle
Aspirine - Candésartan	Moderated	(Interaction avec dose forte ou administration prolongée d'AINS)	Si le patient est sous candésartan et nécessite TRT par aspirine > 01 semaine, surveillance de tension artérielle surtout lors du début, arrêt, changement de dose d'aspirine. Si administration est prolongée, évaluer la fonction rénale.
		Surveiller, Aspirine peut diminuer l'efficacité antihypertenseur des ARA II, par la diminution de la synthèse de prostaglandines rénales (entraînement d'une action pressive), ou encore provoquer une rétention hydrique (donc augmenter la tension artérielle)	
		Surveiller, Peut provoquer une détérioration de la fonction rénale, particulièrement chez patients à risque (âgé, hypovolémique dont ceux sous diurétiques, fonction rénale altérée) donnant une IR aigue réversible.	
Aspirine - Méthylprednisolone	Moderated	Surveiller, Corticoïdes (CTC ¹¹) peuvent diminuer la concentration d'aspirine et donc après leur arrêt, on peut avoir une toxicité d'aspirine. Mécanismes impliqués : corticoïdes augmentent la clairance rénale et/ou le métabolisme des salicylates.	Lors d'une concomitance, peut augmenter la dose d'aspirine, surveiller l'efficacité d'aspirine à chaque ajout/retrait de CTC et adapter la posologie si nécessaire. Pendant le TRT, prendre les médicaments pendant les repas et surveillance de toxicité GI. Un TRT (traitement) antiulcéreux préventif peut être prescrit.

¹¹ CTC : Corticoïdes

		Risque de toxicité gastro-intestinale additive (inflammation, ulcération, hémorragie, perforation).	
Aspirine - Valsartan	Moderated	Idem avec Aspirine - Candesartan	
Atorvastatine - Oméprazole	Moderated	Surveiller, Un rapport de cas suggère que la Co-administration d'esoméprazole et Atorvastatine peuvent augmenter les concentrations d'atorvastatine et majeure le risque de myopathie. (Mécanisme : diminution de la sécrétion intestinale d'atorvastatine, mécanisme mineur : inhibition CYP 3A4 métabolisant l'atorvastatine).	Idem avec Amlodipine - Atorvastatine
Capécitabine - Hydrochlorothiazide	Moderated	Surveiller, L'effet myélo-suppresseur du capécitabine peut être prolongé par HCTZ ¹² (mécanisme inconnu, thiazidiques associés à dyscrasies sanguines)	TRT antihypertenseur alternatif peut être conseillé, Surveillance de l'état hématologique des patients prenant l'association
Capécitabine - Métronidazole	Moderated	Généralement à éviter : Nitroimidazolés peuvent augmenter la toxicité du 5FU et de ses métabolites en diminuant la clairance du 5FU).	Surveiller les effets indésirables du 5FU essentiellement sur le système nerveux central.
Capecitabine - Oxaliplatine	Moderated	Surveiller, Accumulation des toxicités, essentiellement médullaire et gastro-intestinales.	Surveillance clinique et biologique étroite des toxicités hématologiques et non hématologique, ajustement de doses si nécessaire.
Carboplatine - Atorvastatine	Moderated	Surveiller, Synergie d'effets indésirables et majoration du risque de neuropathie périphérique, essentiellement chez les patients à risque (âge>60 ans, diabétique). Parfois, elle peut progresser et devenir irréversible (même après arrêt des médicaments, l'effet ne disparaît pas)	Surveillance clinique d'apparition de neuropathie périphérique. Vu que dans nombreux médicaments, elle est dose-dépendante : donc ne pas dépasser les doses recommandées, diminuer les doses voire arrêt du TRT si apparition du syndrome, possibilité de le reprendre après disparition des symptômes avec parfois des réductions de doses permanentes.
Carboplatine - Filgrastim	Moderated	Ajuster les moments de prise, Facteurs stimulant l'hématopoïèse stimulent la prolifération des cellules myéloïdes et les agents	Espacer la prise du Filgrastim 24h avant ou après la chimiothérapie.

¹² HCTZ : Hydrochlorothiazide

Annexes

		antinéoplasiques touchent aussi ces cellules. Donc efficacité et innocuité de ces facteurs non établies lors d'administration concomitante.	
Carboplatine - Gemcitabine	Moderated	Idem avec Capecitabine - Oxaliplatine	
Carboplatine - Oméprazole	Moderated	Surveiller, l'utilisation chronique de l'oméprazole peut entraîner une hypomagnésémie qui peut être renforcée par le carboplatine.	Dosage du magnésémie avant TRT par oméprazole puis périodiquement si TRT chronique ou association avec un TRT qui potentialise l'effet. Surveillance clinique d'une hypomagnésémie.
Carboplatine – Pemetrexed	Moderated	Idem avec Capecitabine - Oxaliplatine	
Chlorpromazine - Amlodipine	Moderated	Surveiller, Phénothiazines et neuroleptiques peuvent potentialiser l'effet hypotenseur par un effet $\alpha 1$ bloquant (vasodilatation, hypotension orthostatique et syncope peuvent survenir).	Surveillance clinique de l'hypotension (essentiellement chez les personnes âgées), les avertir de ne pas se lever brusquement, commencer les neuroleptiques ou phénothiazines à dose plus faible, informer le médecin si apparition des symptômes de syncope
Chlorpromazine - Lamotrigine	Moderated	Idem avec Amitriptyline – Oxazépam	
Chlorpromazine - Métoprolol	Moderated	Idem avec Chlorpromazine - Amlodipine	
Chlorpromazine - Olanzapine	Moderated	Surveiller, Synergie d'effets indésirables anticholinergiques pouvant mener à des effets parasympatholytiques excessifs. En plus en théorie, risque majoré de l'allongement du QT avec risque d'arythmie ventriculaire, torsade de pointe, mort subite.	Prudence vis-à-vis effets anticholinergiques essentiellement chez le sujet âgé et sujet souffrant de pathologie cérébrale organique (plus sensible aux symptômes, et peuvent passer inaperçu). Si les effets indésirables sont excessifs, on peut réduire les doses.
Chlorpromazine - Ondansétron	Moderated	Surveiller : Théoriquement, utilisation concomitante de plusieurs médicaments faisant allonger le QT majore le risque d'arythmie ventriculaire notamment de torsade de pointe et mort subite. L'étendue de l'allongement de l'intervalle QT dépend des médicaments impliqués et de leurs dosages.	Surveillance régulière de l'ECG, informer le patient sur les symptômes de torsade de pointe et consultation médicale dès qu'il les détecte.
Chlorpromazine - Valsartan	Moderated	Idem avec Chlorpromazine - Amlodipine	
Cisplatine – Méthylprednisolone	Moderated	Surveiller, Risque majoré d'hypokaliémie	Surveillance clinique et ionogramme pour détection d'hypokaliémie. Administration de K ⁺ si nécessaire.
Cisplatine - Oméprazole	Moderated	Idem avec Carboplatine - Oméprazole	

Annexes

Cisplatine – Vinorelbine	Moderated	Idem avec Carboplatine - Atorvastatine	
Cyclophosphamide - Filgrastim	Moderated	Idem avec Carboplatine - Filgrastim	
Cyclophosphamide - Fluorouracile	Moderated	Idem avec Capecitabine - Oxaliplatine	
Cyclophosphamide - Hydrochlorothiazide	Moderated	Idem avec Capécitabine - Hydrochlorothiazide	
Docétaxel - Atorvastatine	Moderated	Idem avec Carboplatine - Atorvastatine	
Docétaxel - Epirubicine	Moderated	Idem avec Capecitabine - Oxaliplatine	
Docétaxel - Filgrastim	Moderated	Idem avec Carboplatine - Filgrastim	
Doxorubicine - Filgrastim	Moderated		
Doxorubicine – Ondansétron	Moderated	Idem avec Chlorpromazine - Ondansétron	
Epirubicine - Atorvastatine	Moderated	<p>Surveiller, utilisation concomitante ou séquentielle d'épirubicine avec des agents pouvant induire l'hépatotoxicité peut potentialiser le risque de lésions hépatiques, et épirubicine est éliminé par le foie.</p>	Prudence, surveillance clinique et biologique de l'atteinte hépatique avant, pendant et après l'utilisation d'épirubicine avec des agents potentiellement hépatotoxiques.
Epirubicine - Filgrastim	Moderated	Idem avec Carboplatine - Filgrastim	
Epirubicine - Ondansétron	Moderated	Idem avec Chlorpromazine - Ondansétron	
Epirubicine - Ramipril	Moderated	Idem avec Epirubicine - Atorvastatine	
Flecaïnide - Bisoprolol	Moderated	<p>Surveiller : Possibilité d'additivité des effets inotrope négatif. L'administration de l'association BB + flécaïnide chez des sujets normaux a provoqué une augmentation des aires sous la courbe (AUC) des 2 médicaments ont augmenté et effets inotrope négatifs apparaissent, Rapport de cas : Association Flécaïnide - Sotalol a provoqué une bradycardie, Bloc auriculo-ventriculaire et un arrêt cardiaque après ajout du sotalol à la flécaïnide mais la causalité n'a pas été définitivement déterminée.</p>	Surveiller l'état hémodynamique lors de l'association (même chose lors de l'utilisation des solutions ophtalmiques de bêta-bloquants, car risque d'absorption systémique et effets généralisés cliniquement significatifs même à des taux plasmatiques faibles ou indétectables. Les patients doivent signaler rapidement les symptômes tels que vertiges, battements cardiaques lents ou irréguliers, syncope ou palpitations.
Flecaïnide - Ondansétron	Moderated	Idem avec Chlorpromazine - Ondansétron	
Fluorouracile - Epirubicine	Moderated	Idem avec Capecitabine - Oxaliplatine	
Fluorouracile - Filgrastim	Moderated	Idem avec Carboplatine - Filgrastim	

Annexes

Fluorouracile - Oxaliplatine	Moderated	Idem avec Capecitabine - Oxaliplatine	
Gemcitabine - Filgrastim	Moderated	Idem avec Carboplatine - Filgrastim	
Hydrochlorothiazide - Méthylprednisolone	Moderated	Idem avec Cisplatine – Méthylprednisolone	
Hydrochlorothiazide - Oméprazole	Moderated	Idem avec Carboplatine - Oméprazole	
Insuline - Hydrochlorothiazide	Moderated	Surveiller, HCTZ peut diminuer l'efficacité de l'insuline pouvant provoquer une hyperglycémie, une intolérance au glucose, apparition d'un diabète sucré ou exacerbation d'un diabète préexistant.	Surveillance de la glycémie, les patients doivent aviser le médecin si leur glycémie est constamment élevée, ou apparition des signes cliniques d'hyperglycémie, et après l'arrêt du traitement si apparition d'hyperglycémie.
Insuline - Irbesartan	Moderated	Surveiller, Irbesartan potentialise l'effet hypoglycémiant de l'insuline (augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, inhibe la néoglucogénèse).	Surveillance étroite de la glycémie, Informer les patients sur les signes d'hypoglycémie et comment les soigner, ajustement de la dose d'insuline si nécessaire, adapter la dose de l'insuline après arrêt de l'irbesartan.
Insuline – Metformine	Moderated	Peut provoquer hypoglycémie (même si la metformine seule n'entraîne généralement pas d'hypoglycémie, association avec un hypoglycémiant peut l'entraîner), surtout si l'apport calorique est insuffisant ou lors d'un exercice physique intense non compensé par supplémentation calorique	Des doses plus faibles d'insuline peuvent être utilisées, surveiller la glycémie, informer le patient des symptômes d'hypoglycémie et mesures correctives de cet effet, éviter l'hypoglycémie lors utilisation de machines ou conduite.
Insuline - Paroxétine	Moderated	Idem avec Insuline - Irbesartan	
Insuline – Propranolol	Moderated	Surveiller, BB inhibent une partie de la réponse physiologique normale de l'hypoglycémie, et masque les symptômes d'hypoglycémie. De plus, de nombreux effets sur le métabolisme du glucose ont été rapportés (généralement BB non cardioselectifs mais aussi parfois les cardioselectifs) : inhibition de la glycogénolyse médiée par les catécholamines et de la mobilisation du glucose en association avec le bêta-blocage peut potentialiser l'hypoglycémie	En général, utilisation des BB cardioselectifs est plus sûre pour le traitement des patients diabétiques (ADO pouvant provoquer l'hypoglycémie et/ou insuline). Néanmoins, prudence car la cardioselective est dose dépendante (une dose plus importante d'un cardioselectif aura les mêmes risques que les non sélectifs). Nécessite une surveillance régulière de la glycémie, Informer le patient que les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués et consulter le médecin si ces symptômes surviennent.

		induite par l'insuline chez les diabétiques et retarder la récupération du taux de glycémie normal. Hypoglycémie sévère et prolongée survient rarement, peut avoir des augmentations significatives de la tension artérielle (où l'adrénaline antagonise les récepteurs β_2 adrénergiques, donnant des effets α adrénergiques sans opposition notamment la vasoconstriction), Diminution de la sécrétion du glucose, diminution de la sécrétion d'insuline induite par le glucose.	
Irinotécan - Filgrastim	Moderated	Idem avec Carboplatine - Filgrastim	
Irinotécan - Oxaliplatine	Moderated	Surveiller, Oxaliplatine peut augmenter l'incidence et/ou la sévérité du syndrome cholinergique provoqué par l'irinotécan (mécanisme inconnu).	Surveillance clinique des signes du syndrome cholinergique, Atropine en sous cutané utilisée pour prévenir et traiter ces symptômes.
Lévothyroxine - Metformine	Moderated	Idem avec Insuline - Hydrochlorothiazide	
Lévothyroxine - Oméprazole	Moderated	Surveiller, L'association peut diminuer la biodisponibilité de la lévothyroxine et une probable réduction de ses effets pharmacologiques. Sachant que la lévothyroxine nécessite l'acidité gastrique pour être absorbée, le mécanisme suspecté est une hypochlorhydrie induite par oméprazole qui réduira l'absorption de la lévothyroxine.	Prudence lors de l'association. (Certaines autorités recommandent d'espacer la prise des médicaments de plusieurs heures, mais aucune étude ne montre une amélioration de l'absorption ne s'est montrée). Surveillance clinique et biologique par le dosage du TSH. Contact du médecin en cas de symptômes d'hypothyroïdie.
Lévothyroxine - Siméthicone	Moderated	Régler l'intervalle de dosage, Administration d'antiacides peut diminuer la biodisponibilité orale de lévothyroxine avec des effets pharmacologiques de lévothyroxine peut être réduits. Le Mécanisme exact inconnu mais peut impliquer une adsorption non spécifique des cations polyvalents sur la lévothyroxine en donnant un complexe insoluble mal absorbé, ou la diminution de l'acidité gastrique nécessaire pour l'absorption du lévothyroxine par les antiacides.	Espacer les prises d'au moins 4h. Surveillance de la TSH, les patients avec des troubles gastro-intestinaux ou de malabsorption peuvent présenter un risque accru de développer une hypothyroïdie clinique ou infraclinique avec cette interaction.

Annexes

Metformine - Chlorpromazine	Moderated	Idem avec Insuline - Hydrochlorothiazide	
Metformine - Hydrochlorothiazide	Moderated	Surveiller, HCTZ peut donner une Insuffisance rénale et une déshydratation qui peut mener à une acidose lactique chez les patients sous metformine. En plus les diurétiques peuvent provoquer une hyperglycémie, intolérance au glucose, diabète sucré d'apparition récente et/ou une exacerbation d'un diabète préexistant.	Surveillance clinique étroite et surveillance de la glycémie pendant l'association et après arrêt des diurétiques. Informer le médecin si signes d'acidose lactique, peut mener à ajustements de dose de metformine si nécessaire.
Metformine – Olanzapine	Moderated	Idem avec Insuline - Hydrochlorothiazide	
Méthylprednisolone - Acébutolol	Moderated	Surveiller, CTC induisent une rétention hydrosodée qui antagonisent l'effet antihypertenseur.	Surveillance régulière de patients sous corticothérapie prolongée (>1 semaine) ou à dose élevée, de la tension artérielle, de l'ionogramme et du poids corporel (pour détecter les œdèmes et l'insuffisance cardiaque congestive). Les doses d'antihypertenseurs peuvent être augmentées.
Méthylprednisolone - Amlodipine	Moderated		
Méthylprednisolone - Bisoprolol	Moderated		
Méthylprednisolone - Candésartan	Moderated		
Méthylprednisolone - Insuline	Moderated	Idem avec Insuline - Hydrochlorothiazide	
Méthylprednisolone - Metformine	Moderated	Idem avec Méthylprednisolone - Acébutolol	
Méthylprednisolone - Métoprolol	Moderated		
Méthylprednisolone – Propranolol	Moderated		
Méthylprednisolone - Ramipril	Moderated		
Méthylprednisolone - Valsartan	Moderated		
Métoprolol - Valsartan	Moderated	Généralement à éviter, Chez les patients insuffisants cardiaques, dans l'essai Valsartan Heart failure, l'association valsartan avec un bêtabloquant ou IEC donnent des résultats défavorables de morbidité et morbidité.	Chez les insuffisants cardiaques, éviter la triple association valsartan – BB – IEC.
Métronidazole - Lopéramide	Moderated	Surveiller, Lopéramide à doses plus importantes (dans les essais cliniques, on parle de 4 à 100 × dose normale pour l'effet euphorisant), peut mener à un risque cardiaque tel que la syncope, un arrêt	Prudence lors d'association, respect des posologies, la fréquence et durée d'utilisation du lopéramide. Si problème cardiaque : consulter le médecin, arrêt du lopéramide et prise d'un TRT corrigeant les arythmies (si la

Annexes

		cardiaque, une arythmie, ou l'allongement du QT). Association avec des agents allongeant le QT peut donner un risque torsadogène	torsade persiste avec le médicament, on passe à la stimulation électrique ou cardioversion)
Olanzapine - Amlodipine	Moderated	Idem avec Chlorpromazine - Amlodipine	
Olanzapine - Métoprolol	Moderated	Idem avec Chlorpromazine - Amlodipine	
Olanzapine - Oméprazole	Moderated	Surveiller, Oméprazole est inducteur du CYP 1A2 dont l'olanzapine est substrat, donc peut diminuer la concentration d'olanzapine	Surveiller la diminution des effets pharmacologiques d'olanzapine en Co administration, si une interaction est suspectée, changement de traitement.
Olanzapine - Ondansétron	Moderated	Surveiller, Il n'est pas certain que l'olanzapine provoque un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT	Certaines autorités recommandent la prudence lors de l'utilisation d'olanzapine avec des médicaments allongeant le QT, avec surveillance de l'ECG essentiellement chez les patients ayant des Antécédants personnels ou familiaux cardiaques, et doivent consultés directement s'ils ressentent les symptômes de torsade de pointe.
Olanzapine - Valsartan	Moderated	Idem avec Chlorpromazine - Amlodipine	
Ondansétron – Lopéramide	Moderated	Idem avec Métronidazole - Lopéramide	
Oxaliplatine - Amitriptyline	Moderated	Surveiller, Les deux médicaments peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, torsade de pointe, mort subite.	Informez le patient des symptômes de torsade de pointe et consultez le médecin lors de leur apparition.
Oxaliplatine - Filgrastim	Moderated	Idem avec Carboplatine - Filgrastim	
Oxaliplatine – Ondansétron	Moderated	Idem avec Amitriptyline – Ondansétron	
Oxazépam - Cétirizine	Moderated	Surveiller, Utilisation de cétirizine avec des dépresseurs du SNC ¹³ peut entraîner une altération de la vigilance. Même si plusieurs études ont montré	Éviter l'association du Cétirizine avec l'alcool et dépresseurs du SNC. Si nécessité d'association, déconseiller la conduite et l'utilisation de machines. Informez le médecin si les effets sont prolongés ou excessifs sur le SNC.

¹³ SNC : Système Nerveux Central

Annexes

		aucun effet de la cétirizine sur la fonction cognitive, performance motrice, ou latence du sommeil. Dans les essais cliniques, plusieurs cas de somnolence, de fatigue et d'asthénie ont été rapportés.	
Paclitaxel – Carboplatine	Moderated		Idem avec Carboplatine - Atorvastatine
Paclitaxel – Rosuvastatine	Moderated		
Paroxétine - Cétirizine	Moderated		Idem avec Oxazépam - Cétirizine
Paroxétine – Oxazépam	Moderated		
Paroxétine - Propranolol	Moderated	<p>Surveiller, Les données cliniques limitées suggèrent que les ISRS peuvent potentialiser effets pharmacologiques de certains BB, Un rapport de cas de patients stabilisés sous BB et qui après ajout ISRS ont développé une bradycardie, une hypotension, Bloc cardiaque complet, ce qui a nécessité l'arrêt d'un ou des 2 médicaments et/ou mise en place stimulant cardiaque permanent. (Mécanisme proposé : ISRS inhibe la 2D6, enzyme métabolisant les BB</p>	Lors de l'association, diminuer la posologie initiale de BB, surveiller la fonction cardiaque et adaptation posologique du BB si nécessaire, surtout lors de l'initiation, arrêt, modification de la dose d'ISRS chez des patients stables par BB.
Pemetrexed - Metformine	Moderated	<p>Surveiller, Compétition au niveau de l'élimination par sécrétion tubulaire et retardement de l'élimination du pemetrexed (vue qu'il est éliminé principalement sous forme inchangée en filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, surveiller sa toxicité)</p>	Surveiller la toxicité de ces 2 médicaments, prendre en compte l'effet myélosuppresseur du pemetrexed. Surveillance de la clairance rénale et arrêt du pemetrexed si Cl<45mL/min
Ramipril - Hydrochlorothiazide	Moderated	<p>Surveiller, Bien qu'ils soient souvent associés, on peut avoir des effets additifs donnant une hypotension et une hypovolémie plus probable qu'on les utilisant seuls (Certains IEC peuvent atténuer</p>	Surveillance de la tension artérielle, diurèse, électrolytes, fonction rénale pendant l'association. L'hypotension de première prise peut être minimisée en initiant l'IEC avec de petites doses, ou en arrêtant le diurétique temporairement, ou

		l'augmentation d'excrétion urinaire du sodium par les diurétiques de l'anse, Certains patients sous diurétiques, surtout ceux sous dialyse ou soumis à une restriction alimentaire en sel, peuvent présenter une hypotension aiguë accompagnée d'étourdissements et de vertiges après avoir reçu la première dose de l'inhibiteur d'IEC. De plus, les IEC peuvent donner une insuffisance rénale qui peut être aigüe chez les patients ayant une déplétion sodée ou sténose rénale.	en augmentant la consommation du sel une semaine avant de débiter l'IEC. La première prise d'IEC, nécessite une surveillance médicale minimum 2h jusqu'à ce que la TA soit stable.
Ramipril - Metformine	Moderated	Surveiller, Des données limitées disent que les IEC ¹⁴ peuvent potentialiser les effets hypoglycémiant des ADO pouvant donner une hypoglycémie symptomatique parfois sévère (Mécanisme inconnu)	Lors d'association, la surveillance étroite de glycémie surtout si patient est âgé ou insuffisant rénal et une adaptation posologique si nécessaire. Consulter médecin si apparition des symptômes d'hypoglycémie. Retrait de IEC, surveiller le changement de la glycémie.
Acébutolol - Aspirine	Minor	Doses élevées de salicylates peuvent atténuer les effets antihypertenseurs des BB, les doses faibles ne semblent pas affecter la TA. (Mécanisme : Inhibition de synthèse des prostaglandines). BB peuvent exercer une action antiplaquettaire qui s'ajoute à l'action des salicylates. Données contradictoires, jusqu'à ce que les infos soient disponibles, nécessité de la surveillance de la tension artérielle lors de l'introduction, arrêt, changement de dose des salicylates.	Aucune information recensée
Aspirine - Oméprazole	Minor	Diminution de biodisponibilité d'aspirine. Chez le rat, oméprazole interfère avec les effets d'aspirine. Chez les humains : Etudes contradictoires. Si aspirine est formulé dans un enrobage gastro résistant, oméprazole augmente sa libération dans l'estomac, donc l'augmentation	

¹⁴ IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

		de son absorption. Donc théoriquement, possibilité d'augmentation des effets indésirables gastriques.	
Cyclophosphamide - Doxorubicine	Minor	Un seul rapport de cas, doxorubicine peut augmenter le risque de cystite hémorragique. Sur animaux, cyclophosphamide peut diminuer la formation de métabolites inactifs de doxorubicine. Cliniquement, plus de données sont nécessaires.	
Cyclophosphamide - Ondansétron	Minor	Données limitées disant que l'ondansétron pourrait diminuer l'aire sous la courbe du cyclophosphamide significativement (donc théoriquement, il y aura une baisse d'efficacité du cyclophosphamide. Cliniquement, interaction non connue, nécessitant plus de données).	
Lamotrigine - Olanzapine	Minor	Olanzapine peut légèrement diminuer les concentrations de la lamotrigine (mécanisme inconnu), peu probable que ce soit cliniquement significatif. Lamotrigine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de l'olanzapine.	
Lévothyroxine - Bisoprolol	Minor	Hormonothérapie thyroïdienne peut inverser l'activité hépatique faible due à l'hypothyroïdie, donc lors du passage en euthyroïdie, les BB peuvent être métabolisés d'avantage avec chute de concentration et diminution de l'efficacité.	Aucune précaution établie.
Metformine - Lamotrigine	Minor	In vitro, la lamotrigine peut augmenter les concentrations des médicaments excrétés par le rein et est substrat de l'OCT. Signification clinique inconnue	Aucune information recensée
Propranolol – Oxazépam	Minor	Certains BB peuvent augmenter les effets des BZD, la plupart des changements sont cliniquement non significatifs (dans certains cas, il y a une observation d'augmentation du temps de réponse et diminution d'acuité visuelle).	Si association, observation des effets excessifs de BZD, mise en garde pour utilisation de machines ou conduite.

Annexe XI : Liste des interactions recensées par « Hedrine ® »(41) et classées selon les mécanismes d'interactions entre médicaments et plantes

Patient 01	Ail	Citron vert	Curcuma	Menthe verte
Fluorouracile (inj)	Hémorragie : Ail (Anticoagulant, antiagrégant : Moyenne) 5FU (Thrombopéniant : G2, non-cumulative)	X	Hémorragie : Curcuma (Antiagrégant : Forte) 5FU (Thrombopéniant : G2, non-cumulative)	Hépatotoxicité : Menthe verte (hépatotoxique : faible) 5 FU (hépatotoxique : forte)
	Statut immunitaire : Ail (Immunostimulant : Faible) 5FU (Immunosuppresseur : G2)		CYP2A6 : Curcuma (Inducteur) 5FU (Substrat)	
	Toxicité digestive : Ail (Protecteur) 5FU (Risque accru)			
Irinotécan (inj)	CYP3A4 Ail (inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : aucune) Irinotécan (substrat)	CYP3A4 Citron (Inhibiteur : faible au niveau clinique) Irinotécan (substrat)	CYP3A4 Curcuma (Inhibiteur : aucune, inhibition possible mais pas aux concentrations thérapeutiques) Irinotécan (substrat)	CYP3A4 Menthe verte (Inducteur : faible) Irinotécan (substrat)
	CYP3A5 Ail (Inhibiteur : Moyenne, varie selon polymorphisme génétique) Irinotécan (substrat)		CYP3A5 Curcuma (Inhibiteur : moyenne) Irinotécan (substrat)	
	P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Irinotécan (substrat)		P-gp Curcuma (inhibiteur, inducteur, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Irinotécan (substrat)	
	Statut immunitaire : Ail (Immunostimulant : Faible) Irinotécan (Immunosuppresseur : G3)		UGT Curcuma (Inhibiteur 1A6 : aucune) Irinotécan (Inducteur 1A1/7/9 : forte avec augmentation d la toxicité uro-digestive)	
	Tension artérielle : Ail (diminution légère : moyenne) Irinotécan (hypertension : forte)			

Oxaliplatine (inj)	<p>CYP1A2 Ail (inducteur, ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : inconnue) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>	<p>CYP3A4 Citron (Inhibiteur : faible au niveau clinique) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>	<p>CYP1A2 - CYP2B6 - CYP2C9 - CYP2D6 - CYP3A5 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>	<p>CYP3A4 Menthe verte (Inducteur : faible) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>
	<p>CYP2C19 - CYP2C9 Ail (inhibiteur, in vivo : moyenne) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>		<p>CYP2A6 Curcuma (inducteur : moyenne) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>	
	<p>CYP2D6 Ail (Ni inducteur ni inhibiteur : aucune, pas d'effets significatifs/enzyme) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>		<p>CYP3A4 Curcuma (Inhibiteur : aucune, inhibition possible mais pas aux concentrations thérapeutiques) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>	
	<p>CYP2E1 Ail (inhibiteur : moyenne) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>		<p>Hémorragie Curcuma (Antiagrégant : Forte) Oxaliplatine (Thrombopéniant : G1, fréquente)</p>	<p>Hépatotoxicité : Menthe verte (hépatotoxique : faible) Oxaliplatine (hépatotoxique : forte)</p>
	<p>CYP3A4 Ail (inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : aucune) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>			
	<p>CYP3A5 Ail (Inhibiteur : Moyenne, varie selon polymorphisme génétique) Oxaliplatine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune)</p>			
	<p>Hémorragie Ail (Anticoagulant, antiagrégant : Moyenne) Oxaliplatine (Thrombopéniant : G1, fréquente)</p>			
	<p>P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni</p>			

	<p>inhibiteur : inconnue) Oxaliplatine (substrat)</p> <p>Statut immunitaire Ail (Immunostimulant : Faible) Oxaliplatine (Immunosuppresseur : G1)</p>			
Gemcitabine (inj)	<p>Absorption digestive Ail (anticoagulant, antiagrégant, anti- androgène, agoniste, antagoniste, actif : faible) Gemcitabine (risque de malabsorption : G3)</p>	<p>CYP3A4 Citron (Inhibiteur : faible au niveau clinique) Gemcitabine (moyenne)</p>	<p>CYP3A4 Curcuma (Inhibiteur : aucune, inhibition possible mais pas aux concentrations thérapeutiques) Gemcitabine (moyenne)</p>	<p>CYP3A4 Menthe verte (Inducteur : faible) Gemcitabine (moyenne)</p>
	<p>CYP3A4 Ail (inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : aucune) Gemcitabine (moyenne)</p>			<p>Hépatotoxicité : Menthe verte (hépatotoxique : faible) Gemcitabine (hépatotoxique : G1)</p>
	<p>Hémorragie Ail (Anticoagulant, antiagrégant : Moyenne) Gemcitabine (Thrombopéniant : G3, très fréquent)</p>		<p>Hémorragie Curcuma (Antiagrégant : Forte) Gemcitabine (Thrombopéniant : G3, très fréquent)</p>	<p>Néphrotoxicité : Menthe verte (Néphrotoxique : faible) Gemcitabine (Néphrotoxique : G2)</p>
	<p>Statut immunitaire Ail (Immunostimulant : Faible) Gemcitabine (Immunosuppresseur : G3, infections et symptômes grippaux)</p>			
Méthylprednisolone (per-os)	<p>CYP3A4 Ail (inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : aucune) Méthylprednisolone (inhibiteur, substrat : forte)</p>	<p>CYP3A4 Citron (Inhibiteur : faible au niveau clinique) Méthylprednisolone (inhibiteur, substrat : forte)</p>	<p>CYP3A4 Curcuma (Inhibiteur : aucune, inhibition possible mais pas aux concentrations thérapeutiques) Méthylprednisolone (inhibiteur, substrat : forte)</p>	<p>CYP3A4 Menthe verte (Inducteur : faible) Méthylprednisolone (inhibiteur, substrat : forte)</p>
	<p>CYP3A5 Ail (Inhibiteur : Moyenne, varie selon polymorphisme génétique) Méthylprednisolone</p>		<p>CYP3A5 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Méthylprednisolone (inhibiteur, substrat : forte)</p>	

	(inhibiteur, substrat : forte)			
	Statut immunitaire Ail (Immunostimulant : Faible) Méthylprednisolone (Immunosuppresseur : forte)			
Ranitidine (per-os)	CYP1A2 Ail (inducteur, ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : inconnue) Ranitidine (substrat)	X	X	X
	CYP2C19 Ail (inhibiteur, in vivo : moyenne) Ranitidine (substrat)			
	CYP2D6 Ail (Ni inducteur ni inhibiteur : aucune, pas d'effets significatifs/enzyme) Ranitidine (substrat)			
	P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Ranitidine (substrat)			
			CYP1A2 - CYP2D6 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Ranitidine (substrat)	
			P-gp Curcuma (inhibiteur, inducteur, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Ranitidine (substrat)	
Ondansétron (per-os)	CYP1A2 Ail (inducteur, ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : inconnue) Ondansétron (substrat)	X	X	X
	CYP2D6 Ail (Ni inducteur ni inhibiteur : aucune, pas d'effets significatifs/enzyme) Ondansétron (substrat)			
	CYP3A4 Ail (inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : aucune) Ondansétron (substrat)			
	CYP3A5 Ail (Inhibiteur : Moyenne, varie selon polymorphisme)			
		CYP3A4 Citron (Inhibiteur : faible au niveau clinique) Ondansétron (substrat)	CYP1A2 - CYP2D6 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Ondansétron (substrat)	CYP3A4 Menthe verte (Inducteur : faible) Ondansétron (substrat)
			CYP3A4 Curcuma (Inhibiteur : aucune, inhibition possible mais pas aux concentrations thérapeutiques) Ondansétron (substrat)	
			CYP3A5 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Ondansétron (substrat)	

	<p>génétique) Ondansétron (substrat)</p>				
	<p>P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Ondansétron (substrat)</p>		<p>P-gp Curcuma (inhibiteur, inducteur, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Ondansétron (substrat)</p>		
<p>Insuline (inj)</p>	<p>Glycémie Ail (hypoglycémiant : forte) Insuline (hypoglycémiant : forte)</p>				
<p>Amitriptyline (per-os)</p>	<p>CYP1A2 Ail (inducteur, ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : inconnue) Amitriptyline(substrat)</p>	<p>CYP3A4 Citron (Inhibiteur : faible au niveau clinique) Amitriptyline (substrat, conduit à un métabolite actif)</p>	<p>CYP1A2-CYP2C9 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Amitriptyline (substrat, en plus inhibiteur 2C9 : moyenne) Curcuma (inhibiteur : moyenne)</p>	<p>CYP3A4 Menthe verte (Inducteur : faible) Amitriptyline (substrat, conduit à un métabolite actif)</p>	
	<p>CYP2C9 - CYP2C19 Ail (inhibiteur, in vivo : moyenne) Amitriptyline(substrat, en plus inhibiteur 2C9 : moyenne)</p>		<p>CYP2D6 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Amitriptyline (substrat, conduit à un métabolite actif)</p>		
	<p>CYP2D6 Ail (Ni inducteur ni inhibiteur : aucune, pas d'effets significatifs/enzyme) Amitriptyline (substrat, conduit à un métabolite actif)</p>		<p>CYP3A4 Curcuma (Inhibiteur : aucune, inhibition possible mais pas aux concentrations thérapeutiques)</p>		
	<p>CYP3A4 Ail (inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : aucune) Amitriptyline (substrat, conduit à un métabolite actif)</p>		<p>CYP3A5 Ail (Inhibiteur : Moyenne, varie selon polymorphisme génétique)</p>	<p>CYP3A5 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Amitriptyline (substrat, conduit à un métabolite actif)</p>	<p>Hépatotoxicité : Menthe verte (hépatotoxique : faible) Amitriptyline (risque accru, cas d'hépatites aiguës rapportés)</p>
	<p>P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Amitriptyline(substrat)</p>		<p>P-gp Curcuma (inhibiteur, inducteur, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue)</p>		

Paroxétine (per-os)	<p>CYP1A2 Ail (inducteur, ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : inconnue) Paroxétine (inhibiteur : moyenne)</p>		<p>CYP1A2 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Paroxétine (inhibiteur : moyenne)</p>	<p>Hépatotoxicité : Menthe verte (hépatotoxique : faible) Paroxétine (hépatotoxique : Forte, peut être responsable d'hépatite aiguës)</p>
	<p>CYP2D6 Ail (Ni inducteur ni inhibiteur : aucune, pas d'effets significatifs/enzyme) Paroxétine (inhibiteur, substrat : forte)</p>		<p>CYP2D6 Curcuma (inhibiteur : moyenne) Paroxétine (inhibiteur, substrat : forte)</p>	
	<p>P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Paroxétine (inhibiteur : forte)</p>		<p>P-gp Curcuma (inhibiteur, inducteur, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Paroxétine (inhibiteur : forte)</p>	
<p>Médicaments manquants dans la plateforme (Acide folinique, Filgrastim, Prazepam)</p>				

Patient 2	Ail	Citron vert	Gingembre
Gemcitabine (inj)	Absorption digestive Ail (anticoagulant, antiagrégant, anti-androgène, agoniste, antagoniste, actif : faible) Gemcitabine (risque de malabsorption : G3)	CYP3A4 Citron (Inhibiteur : faible au niveau clinique) Gemcitabine (moyenne)	CYP3A4 Gingembre (Inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : forte) Gemcitabine (moyenne)
	CYP3A4 Ail (inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : aucune) Gemcitabine (moyenne)		Hémorragie Gingembre (Anticoagulant, antiagrégant : inconnue) Gemcitabine (Thrombopéniant : G3, très fréquent)
	Hémorragie Ail (Anticoagulant, antiagrégant : Moyenne) Gemcitabine (Thrombopéniant: G3, très fréquent)		Statut immunitaire Gingembre (Immunostimulant : forte) Gemcitabine (Immunosuppresseur : G3, infections et symptômes grippaux)
	Statut immunitaire Ail (Immunostimulant : Faible) Gemcitabine (Immunosuppresseur : G3, infections et symptômes grippaux)		
Carboplatine (inj)	Hémorragie Ail (Anticoagulant, antiagrégant : Moyenne) Carboplatine (Thrombopéniant : G4, non cumulative)	X	Hémorragie Gingembre (Anticoagulant, antiagrégant : inconnue) Carboplatine (Thrombopéniant : G4, non cumulative)
	P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Carboplatine (ni inducteur ni inhibiteur, moyenne)		P-gp Gingembre (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune) Carboplatine (ni inducteur ni inhibiteur, moyenne)
	Statut immunitaire Ail (Immunostimulant : Faible) Carboplatine (Immunosuppresseur dose dépendant : G3)		Statut immunitaire Gingembre (Immunostimulant : forte) Carboplatine (Immunosuppresseur dose dépendant : G3)
	Tension artérielle : Ail (diminution légère : moyenne) Carboplatine (Hypotension : forte)		
Méthylprednisolone (inj)	CYP3A4 Ail (inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : aucune) Méthylprednisolone (inhibiteur, substrat : forte)	CYP3A4 Citron (Inhibiteur : faible au niveau clinique) Méthylprednisolone (inhibiteur, substrat : forte)	CYP3A4 Gingembre (Inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : forte) Méthylprednisolone (inhibiteur, substrat : forte)
	CYP3A5 Ail (Inhibiteur : Moyenne, varie selon polymorphisme génétique) Méthylprednisolone (inhibiteur, substrat : forte)		Statut immunitaire Gingembre (Immunostimulant : forte) Méthylprednisolone (immunosuppresseur : forte)

	Statut immunitaire Ail (Immunostimulant : Faible) Méthylprednisolone (Immunosuppresseur : forte)		
Ranitidine (inj)	CYP1A2 Ail (inducteur, ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : inconnue) Ranitidine (substrat)	X	P-gp Gingembre (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune) Ranitidine (substrat)
	CYP2C19 Ail (inhibiteur, in vivo : moyenne) Ranitidine (substrat)		
	CYP2D6 Ail (Ni inducteur ni inhibiteur : aucune, pas d'effets significatifs/enzyme) Ranitidine (substrat)		
	P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Ranitidine (substrat)		
Ondansétron (inj)	CYP1A2 Ail (inducteur, ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : inconnue) Ondansétron (substrat)	CYP3A4 Citron (Inhibiteur : faible au niveau clinique) Ondansétron (substrat)	CYP3A4 Gingembre (Inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : forte) Ondansétron (substrat)
	CYP2D6 Ail (Ni inducteur ni inhibiteur : aucune, pas d'effets significatifs/enzyme) Ondansétron (substrat)		
	CYP3A4 Ail (inhibiteur, ni inducteur ni inhibiteur : aucune) Ondansétron (substrat)		P-gp Gingembre (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune) Ondansétron (substrat)
	CYP3A5 Ail (Inhibiteur : Moyenne, varie selon polymorphisme génétique) Ondansétron (substrat)		
	P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Ondansétron (substrat)		
Cetirizine (per-os)	P-gp Ail (Substrat, ni inducteur ni inhibiteur : inconnue) Cetirizine (substrat)	X	P-gp Gingembre (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat : aucune) Cetirizine (substrat)
Flecainide (per-os)	CYP2D6 Ail (Ni inducteur ni inhibiteur : aucune, pas d'effets significatifs/enzyme) Flecainide (inhibiteur, substrat, voie conduisant à un métabolite actif : forte)	X	X
Bisoprolol (per-os)	CYP2D6 Ail (Ni inducteur ni inhibiteur :	CYP3A4 Citron (Inhibiteur :	CYP3A4 Gingembre (Inhibiteur, ni inducteur

Annexes

	aucune, pas d'effets significatifs/enzyme)	faible au niveau clinique) Bisoprolol (substrat)	ni inhibiteur : forte) Bisoprolol (substrat)
Tamsulosine (per-os)			
	Médicaments non disponibles dans la plateforme : lénograstim Plante non disponibles : Nigelle		

Patient 3	Cèleri
Pemetrexed (inj)	Hémorragie Cèleri (augmente le risque de saignement, mécanisme inconnu : moyenne) Pemetrexed (Thrombopéniant très fréquent : moyenne)
Carboplatine (inj)	Hémorragie Cèleri (augmente le risque de saignement, mécanisme inconnu : moyenne) Pemetrexed (Thrombopéniant, hémorragie non cumulative : G4)
Méthylprednisolone (per-os)	
Oméprazole ((per-os)	
Ondansétron (per-os)	
Amlodipine (per-os)	
Valsartan (per-os)	
Métoprolol (per-os)	
Atorvastatine (per-os)	
Lamotrigine (per-os)	
Olanzapine (per-os)	
Levomépromazine (per-os)	

Patient 4	Fenouil doux
Capécitabine (per-os)	
Lopéramide (per-os)	
Métronidazole (per-os)	
Lévothyroxine (per-os)	
Metformine (per-os)	CYP 3A4 Fenouil doux (inhibiteur suicide, turn-over 24-72h : moyenne) Metformine (ni inducteur ni inhibiteur ni substrat, aucun métabolite identifié chez l'homme : aucune)

× dans une case : Aucune interaction et aucun mécanisme proposé entre la plante et le médicament.

Résumé :

Le travail que nous avons entrepris dans le cadre de notre projet de fin d'études s'est focalisé sur les patients atteints de cancer pris en charge au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU-Tidjani Damerdji-Tlemcen. Il s'agit donc d'une étude prospective de terrain allant de Novembre 2021 à Février 2022 où notre immersion au sein du personnel médical nous a permis, d'une part de faire un état des lieux relatif à la gestion des cures et d'autre part, de restreindre notre étude exclusivement aux patients recevant un traitement à base de chimiothérapie et/ou de thérapie ciblée. A ce propos la population sujet de notre étude s'élève à 76 patients atteints de cancers de localisations différentes, ayant reçu plus de 400 cures. Ces dernières ont toutes fait l'objet d'une validation pharmaceutique sur dossier médical pour lever tout risque lié à la prescription. Toutefois, la majorité des dossiers consultés ne s'avérait pas complet pour l'identification des éventuelles interactions médicamenteuses et non médicamenteuses.

La prise en charge de ces risques nous a conduit à approfondir notre étude en menant des entretiens pharmaceutiques chez certains patients sélectionnés parmi la population initiale, par rapport à une prise d'au moins un traitement soignant une comorbidité. Les résultats de ces entretiens nous ont permis d'effectuer des analyses pharmaceutiques à la recherche d'interférences potentielles. Au terme de ce projet, nous confirmons la validation de toutes les prescriptions de chimiothérapie et précisons que les interactions que nous avons décelées ne sont pas préjudiciables à la santé des patients étudiés.

Mots clés : Chimiothérapie, circuit du médicament, validation, interaction, comorbidité.

Abstract :

The work we undertook as part of our final year project focused on cancer patients treated in the Medical Oncology Department of the Tidjani Damerdji UHC of Tlemcen. It is therefore a prospective field study from November 2021 to February 2022 where our immersion in the medical staff allowed us, on the one hand, to take stock of the management of treatments and, on the other hand, to restrict our study exclusively to patients receiving chemotherapy and/or targeted therapy. In this respect, the subject population of our study is 76 patients with cancers of different locations who have received more than 400 treatments. These were all subject to pharmaceutical validation on the medical file to remove any risk linked to the prescription. However, the majority of the files consulted were not complete for the identification of possible drug and non-drug interactions.

The management of these risks led us to deepen our study by conducting pharmaceutical interviews with selected patients from the initial population, in relation to the use of at least one treatment treating a comorbidity. The results of these interviews allowed us to perform pharmaceutical analyses in search of potential interferences. At the end of this project, we confirm the validation of all chemotherapy prescriptions and state that the interactions we have detected are not detrimental to the health of the patients studied.

Key words : Chemotherapy, drug circuit, validation, interaction, comorbidity.

المخلص:

رگز العمل الذي قمنا به كجزء من مشروع التخرج على مرضى السرطان الذين تمت رعايتهم في قسم الأورام الطبية بالمستشفى الجامعي تيجاني دمرجي بتلمسان. إنها دراسة ميدانية مستقبلية بدأت من نوفمبر 2021 إلى فبراير 2022 حيث سمح لنا الانغماس في الطاقم الطبي، بتقييم إدارة العلاج ومن جهة أخرى بتقييم دراستنا بالمرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي و/أو العلاج المستهدف. لقد بلغ عدد الأشخاص الخاضعين لدراستنا ستة وسبعون (76) مريضاً يعانون من سرطانات مختلفة، وقد تلقوا أكثر من 400 وصفة علاج كيميائي. كانت هذه الأخيرة جميعها موضوع المصادقة الصيدلانية، في السجلات الطبية، لإزالة أي خطر متعلق بالوصفة الطبية. إن غالبية الملفات التي تم الرجوع إليها لم تثبت أنها كاملة لتحديد التفاعلات الدوائية وغير الدوائية المحتملة.

قادتنا إدارة هذه المخاطر إلى تعميق دراستنا من خلال إجراء مقابلات صيدلانية مع مرضى تم اختيارهم من بين المرضى الأوائل على أساس أخذهم وصفة واحدة على الأقل لعلاج مرض مشترك. سمحت لنا نتائج هذه المقابلات بإجراء تحليلات صيدلانية بحثاً عن تدخلات محتملة. في نهاية هذا المشروع، نؤكد صحة جميع وصفات العلاج الكيميائي ونحدد أن التفاعلات التي اكتشفناها ليست ضارة بصحة المرضى الخاضعين للدراسة.

الكلمات المفتاحية: العلاج الكيميائي، مسار الدواء، المصادقة، التفاعل، مرض مشترك.