

# ***Anticancéreux oraux: risques iatrogènes***

***Dr L. Vincent***

***Oncologie Médicale et Hématologie CH Roanne,  
28, rue de Charlieu, 42300 ROANNE***

***[lionel.vincent@ch-roanne.fr](mailto:lionel.vincent@ch-roanne.fr)***

POLE MEDECINE



ET CANCEROLOGIE

*13èmes journées du GERPAC 07/10/2010*

# Risque iatrogène

- «Iatrogénie» (Flammarion médecine) = *provoqué par le médecin et ses thérapeutiques ...*



**Prescription, délivrance**



**Patient(e)**



**Molécule**

# ***Risque iatrogène et effet secondaire***



<b>DCI</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Mécanisme</b>
<i>cyclophosphamide</i>	<i>Endoxan®</i>	<i>alkylant</i>
<i>estramustine</i>	<i>Estracyt®</i>	<i>alkylant</i>
<i>étoposide</i>	<i>Vépéside®</i>	<i>inhibiteur topoisomérase II</i>
<i>hydroxyurée</i>	<i>Hydréa®</i>	<i>antimétabolite</i>
<i>melphalan</i>	<i>Alkéran®</i>	<i>alkylant</i>
<i>méthotrexate</i>	<i>Méthotrexate®</i>	<i>antimétabolite</i>
<i>CCNU</i>	<i>Bélustine®</i>	<i>nitrosourée</i>
<i>procarbazine</i>	<i>Natulan®</i>	<i>méthylant</i>
<i>busulfan</i>	<i>Myléran®</i>	<i>alkylant</i>
<i>mercaptapurine</i>	<i>Purinéthol®</i>	<i>antimétabolite</i>
<i>pipobraman</i>	<i>Vercyte®</i>	<i>alkylant</i>
<i>chlorambucil</i>	<i>Chloraminophène®</i>	<i>alkylant</i>
<i>thalidomide</i>	<i>Thalidomide®</i>	<i>anti-angiogénique</i>
<i>lénalinomide</i>	<i>Lénalinomide®</i>	<i>anti-angiogénique</i>
<i>idarubicine</i>	<i>Zavedos®</i>	<i>anthracycline</i>
<i>témozolomide</i>	<i>Témodal®</i>	<i>méthylant</i>
<i>vinorelbine</i>	<i>Navelbine®</i>	<i>poison du fuseau</i>
<i>capécitabine</i>	<i>Xéroda®</i>	<i>antimétabolite</i>
<i>tégafur</i>	<i>UFT®</i>	<i>antimétabolite (prodrogue)</i>
<i>imatinib</i>	<i>Glivec®</i>	<i>antityrosine kinase TKI</i>
<i>dasatinib</i>	<i>Sprycel®</i>	<i>antityrosine kinase TKI</i>
<i>erlotinib</i>	<i>Tarcéva®</i>	<i>antityrosine kinase TKI</i>
<i>sorafénib</i>	<i>Nexavar®</i>	<i>TKI multible</i>
<i>sunitinib</i>	<i>Sutent®</i>	<i>TKI muticible</i>

# ***Avantages des anticancéreux oraux***

1. **Médico-économiques :**
  - réduction des coûts (hospitalisation, matériel)
  - réduction de certains risques (cathéters IV)
  - médecine ambulatoire
  
2. **Exposition prolongée au principe actif:**  
= chimiothérapie « métronomique »
  
3. **Parfois la seule forme disponible:**  
témozolomide, chloraminophène, procarbazine
  
4. **Préférence des patients pour cette voie (89%)**

***Ref: Liu J . Clin. Oncol. 1997; 15 :110-115***

# ***Risques iatrogènes***

- **Molécule: chimiothérapie, thérapie ciblée**
- **Patient: observance**
- **Prescription et délivrance**
- **Surveillance du traitement**

# ***1/Risques iatrogènes: molécule***

## ■ **Index thérapeutique svt étroit**

### **1. Variation de pharmacocinétique**

ex: biodisponibilité étoposide 34 – 100%

### **2. Interactions médicamenteuses**

ex: IPP et erlotinib; erlotinib 150 mg/j + IPP : tolérance correcte. Hospitalisation avec arrêt d'IPP et poursuite de l'erlotinib -> réaction cutanée majeure nécessitant arrêt provisoire de l'erlotinib puis réduction de dose.

### **3. Fonction des patients (âge, ins. rénale)**

## ***1.1 Molécule***

- **Schémas trop « complexes »**
- **Conditionnement inadapté:  
= Source de iatrogénie**
  - **Ex capécitabine: 2 dosages**
    - **dosages 150 mg (boites de 60 cp)**
    - **dosage 500 mg (boîtes de 120 cp)**



## ***2/Risques iatrogènes: patient***

- **Sensibilité individuelle**
- **Compliance**

## ***2.2 Sensibilité individuelle et capécitabine***

*«Me T. 50 ans. Cancer du sein métastatique. 1<sup>ère</sup> cure de capécitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> X 2 /j. A J5, tableau de diarrhées profuses (> 7 /j) puis pancytopénie avec neutropénie fébrile. Choc septique à point de départ digestif. La patiente décède 48 heures après son admission en réanimation.»*

**Diagnostic = déficit partiel DPD**  
**(dihydropyrimidine deshydrogénase)**

*Difficilement prévisible hors détection phénotypique ou génotypique en routine. Si déficit avéré, conseils de posologie (dans l'exemple capécitabine utilisable à 50% de la dose théorique)*

***Ref Revue morbi-mortalité CH Roanne***

## ***2.3 Compliance , observance***

- Variable dans la littérature de 20% à 100% *Ref: J Natl Cancer Inst, vol 94; 652-661*
- Cas des jeunes adultes

## 2.4 Facteurs de «compliance»

**Complexité des prises**

**Changement d'habitudes requis**

**Surveillance «inadéquate»**

**Faible communication** avec les professionnels de santé

**Insatisfaction des soins par les patients**

**Les croyances des patients** en leur traitements

**Conditions sociales** ou familiales défavorables

**Antécédents de maladie mentale**

## ***2.5 Compliance , observance***

- Le problème de l'observance n'est pas toujours celui de la iatrogénèse s'il y a oubli de prises.
- Par contre des erreurs de prises peuvent en découler
- **Cas de la «sur-observance» chez des patients porteurs de cancers avancés en n<sup>ième</sup> ligne = chimio de la «dernière chance»**

## ***3/Risques iatrogènes: prescription et délivrance***

- **Rapports**
- **Conclusions tirées des constatations**

## 3.1 Rapport anglo-saxon 2008 NPSA/NHS

TYPLOGIE	NIVEAU D'ERREUR	GRAVITE	LIEU DE PEC	MOLECULE
<b>Erreur dose 50%</b>	<b>Dispensation 49%</b>	Décès < 1%	<b>Hôpital 98%</b>	<b>Capécitabine 42%</b>
Erreur produit 9%	Prescription 27%	Sévère < 1%	Infirmière 1%	Mercaptopurine 9%
Oubli 17%	Administration 22%	Faible 5%	Pharmacien < 1%	Chlorambucil 8%
Divers 24%	Autre 2%	<b>Sans conséquence 92%</b>	Médecin < 1%	Cyclophosphamide 8%
<b>n = 445 incidents</b> <b>de Novembre 2003 à Juillet 2007</b>				Témozolomide 2%
				Imatinib 2%

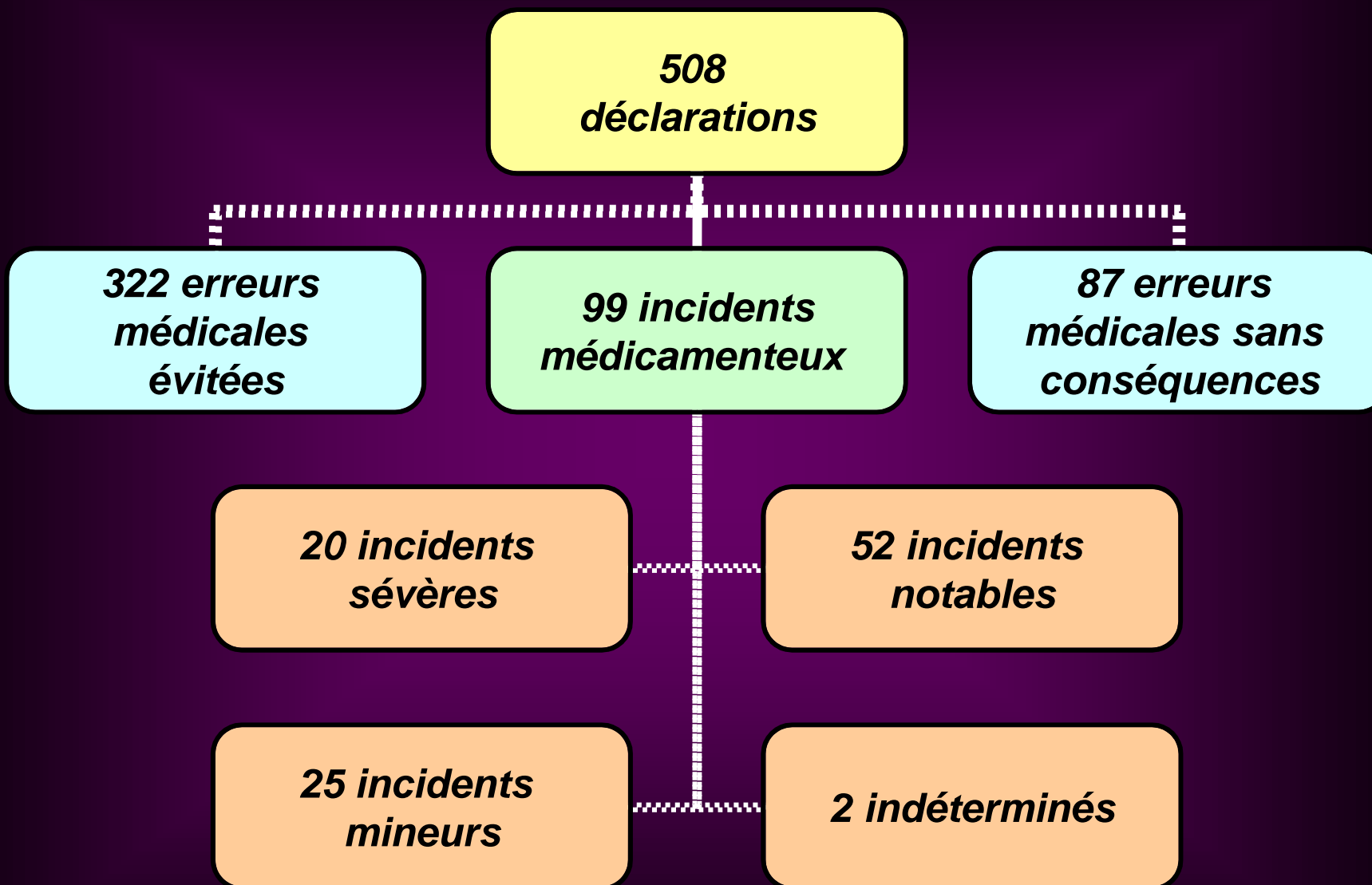
**Ref: Rapid Response Report 22/01/2008/NPSA/RRR001**

## ***3.2 Enquête de pratiques aux EU***

- **Objectif:** analyser les erreurs (prescription, dispensation, administration...)
- **Sources:** Pub med, Google , MED MARX
- **Molécules:** capécitabine, imatinib, mercaptopurine, témozolomide
- **Période:** Novembre 1999 à Novembre 2007

***Ref: Weingart et col; Cancer 2010, 15; 116: 2455-64)***





**Ref: Weingart et col; Cancer 2010, 15; 116: 2455-64)**

### Préjudices:

1. **Décès 2,4 % (n=12)**
2. Incapacité définitive 0,2% (n=1)
3. Hospitalisations 5,1% (n=26)
4. **Lésions mineures 80,7% (n=410)**

### Types de complication :

1. **Suppression médullaire 39,1%**
2. **Perte chance d'efficacité 37,2%**
3. Troubles digestifs 4%

### Impliqués dans l'incident :

1. **Oncologues 46,5%**
2. **Pharmaciens 29,9%**
3. Patients 6,5%
4. Familles 0,6%

### Niveaux d'erreur :

1. **Prescription 47,5%**
2. **Dispensation 31,1%**
3. Administration 19,7%
4. Surveillance et suivi 2%

### Type d'erreur :

1. **Dose 59% \***
  2. **Molécule 20,3% \*\***
  3. **Nombre de jours 41% \*\*\***
- \* ex: décès témozolomide = dose X 10  
\*\* ex: mercaptopurine au lieu de métoclopramide  
\*\*\* ex: dose journalière pdt 6 semaines au lieu de dose unique toutes les 6 semaines

**Ref: Weingart et col; Cancer 2010, 15; 116: 2455-64**

### **Etude TAYLOR : ref Cancer 2006 Sep; 107: 1400-6**

- Chimiothérapies orales dans les LAL de l'enfant
- 172 prescriptions / 69 enfants
- 17 erreurs (9,9%) dont 12 d'administration et 5 erreurs de prescription (dosage incorrect).

→ **CONCLUSIONS: INFORMATISER + SIMPLIFIER PRESCRIPTIONS**

### **Etude WEINGART (BMJ 2007 Feb; 334 :407-409)**

- questionnaire ; pharmacies de 54 centres anticancéreux aux U.S.
- 42 centres « éligibles ». Molécules hors hormonothérapie

➤ **ORDONNANCES MANUSCRITES MAJORITAIRES: 29 /42**

➤ **50% DES CENTRES NE DEMANDENT PAS DE RENSEIGNEMENT**

➤ **10 CENTRES DEMANDENT AUX PATIENTS LES LIVRETS DE TTT**

➤ **9 CENTRES EFFECTUENT UN COMPTE DES COMPRIMES**

➤ **1/3 DES CENTRES ORGANISENT UNE EDUCATION**

### ***3.3 Exemple de RMM : témozolomide***

- M. D. Radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide. Quelques troubles de mémoire.
- Prescription manuscrite pour 6 semaines par oncologue remplaçant avec mention de "***revoir à l'issue du traitement pour renouvellement***". *Entre temps départ en SSR.*
- Schéma théorique de RXCT de Stupp:
  - **Radiothérapie + témozolomide 6 semaines puis reprise de témozolomide 5 jours par mois 6 mois**

## ***3.3 Exemple RMM Témazolomide***

- Un médecin généraliste de SSR renouvelle 6 semaines de témazolomide
- Thrombopénie à 30000, SGOT à 60, SGPT à 254, GGT à 617.
- Avis onco = arrêt du traitement
- ☞ **Le patient a reçu 2 mois 1/2 de témazolomide au lieu de 1 mois 1/2**

## ***3.3 Analyse RMM***

- **Des “verrous” ont sauté:**
  1. ***Prescription initiale de chimiothérapie “ambiguë”***
  2. ***Renouvellement d’une chimiothérapie par un médecin “non expérimenté”***
  3. ***Délivrance par la pharmacie de 2 fois 6 semaines de traitement consécutif***
  4. ***Absence d’une vraie prise en charge éducative du patient et de son entourage***

## 4/ Conclusions sur la iatrogénie

1. La conduite de la chimiothérapie orale doit être basée sur le **même modèle que l'injectable**
2. **Modèles d'ordonnances type** incluant:  
les doses  
les dates  
de début  
et de fin
3. Doses standardisées des thérapies ciblées

Centre Hospitalier de Roanne  
38, rue de Charleux  
B. P. 511  
43328 ROANNE CEDEX

l'étiquette du patient est à coller ici

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

Mme, M, ...  
Roanne,  
POIDS : \_\_\_\_\_ kg      TAILLE : \_\_\_\_\_ cm      SC : \_\_\_\_\_ m

MEDICAMENT A PRENDRE A LA PHARMACIE DE L'HÔPITAL DE ROANNE  
(entre 8 h et 17 h du Lundi au Vendredi)

Cure N° : \_\_\_\_\_

**posologie**

**XELODA comprimés**

DOSE TOTALE QUOTIDIENNE PAR M<sup>2</sup> DE SURFACE CORPORELLE

- 1 250 mg / m<sup>2</sup> / 2 fois par jour
- 950 mg / m<sup>2</sup> / 2 fois par jour
- 625 mg / m<sup>2</sup> / 2 fois par jour
- Autre : \_\_\_\_\_ mg / m<sup>2</sup> / 2 fois par jour

SOIT UNE DOSE TOTALE QUOTIDIENNE DE \_\_\_\_\_ MG / J

\_\_\_\_\_ comprimés à 150 mg matin et soir      \_\_\_\_\_ comprimés à 500 mg matin et soir

Pendant 14 jours, à partir du \_\_\_\_\_ et jusqu'au \_\_\_\_\_ inclus  
suivi d'un arrêt de traitement de sept jours

**gestion des effets Secondaires :**

- diarrhées
- syndrome main/pied

+ ASSOCIER EN CAS DE DIARRHÉE :

**IMODIUM 2 mg gélule**

1 gélule après chaque selle diarrhéique (maximum 3 gélules / jour) (1 boîte)

Docteur, \_\_\_\_\_

**MISE EN GARDE : CE PRODUIT EST UNE CHIMIOThERAPIE ORALE**

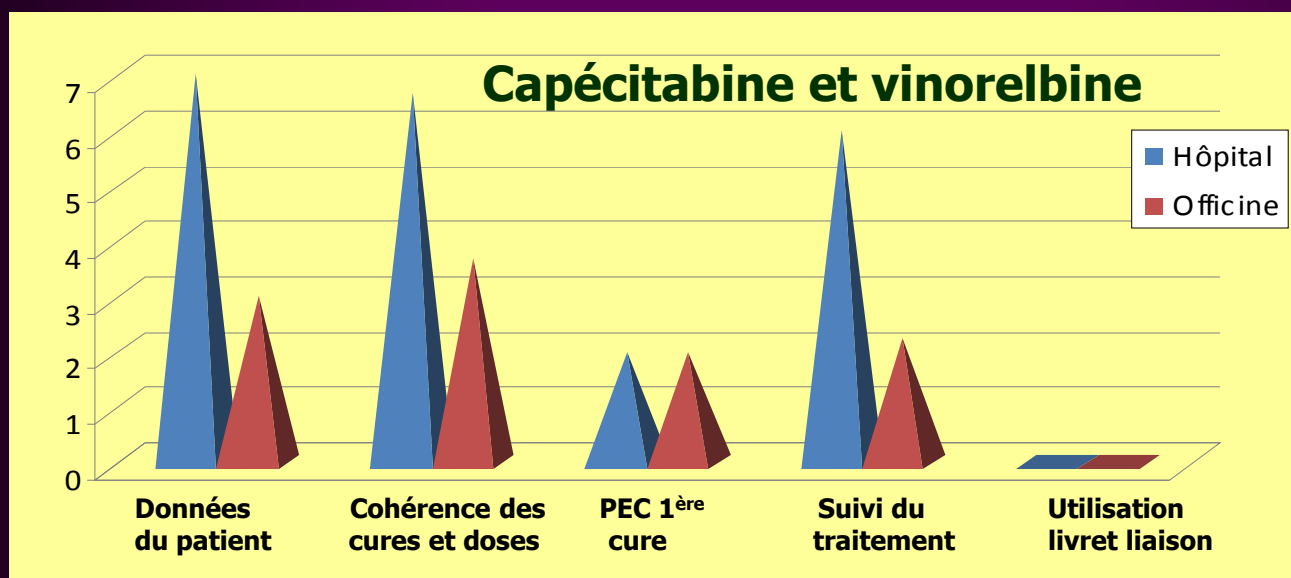
- Avaler les comprimés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas.
- Remettre le médicament en consultation à la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine avec 1 prise de sang pour le renouvellement du XELODA.
- Si apparition de rougeurs, de picotements au niveau des paumes des mains et plantes des pieds (= syndrome « MAIN/PIED »), AVERTIR LE MEDECIN LE JOUR MÊME.
- Signaler vos remarques sur le carnet de liaison.
- En cas d'oubli de traitement, rapporter les médicaments non pris à la Pharmacie.

vérification de la Surface corporelle

nombre de comprimés correspondants

## 4/ Leçons et conclusions

### 4. Formation des professionnels à la surveillance d'un patient sous chimiothérapie orale



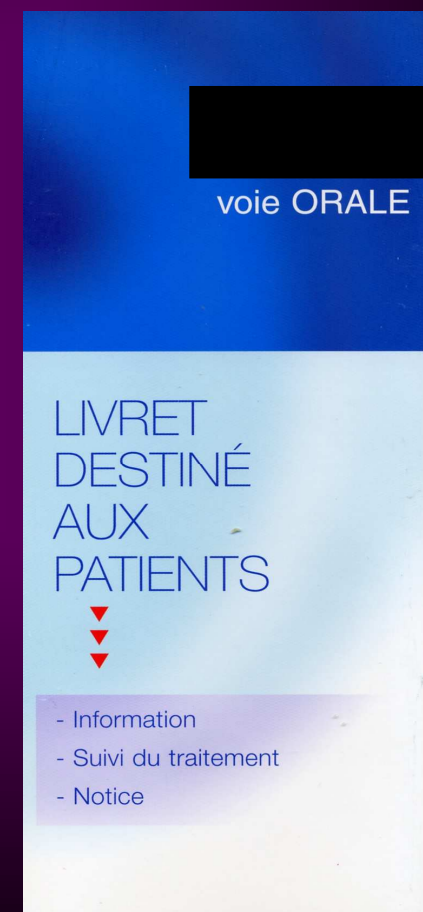
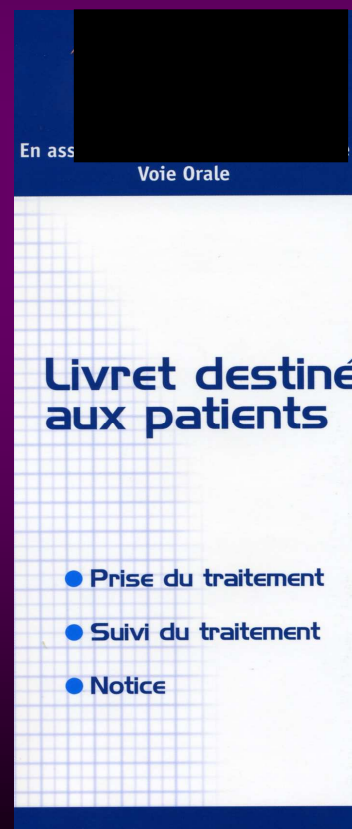
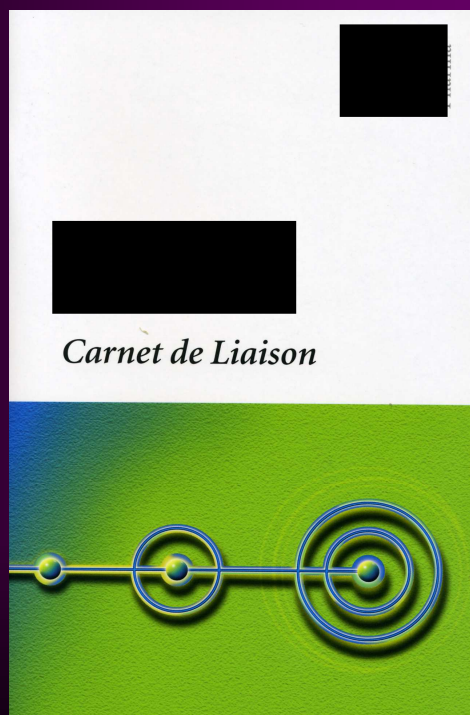
D'après travail  
de F.Giraudier

### 5. Revues de morbimortalité



## 4/ Leçons et conclusions

### 6. Education thérapeutique:



# Remerciements

## ■ Pharmacie CH Roanne:

- Dr P. Hild (URC)
- F. Giraudier (URC)



**Ateliers  
anticancéreux  
oraux 2008**

## ■ Dispositif d'Annonce CH Roanne:

- Dr V. Grangeon-Vincent
- D. Internicola
- P. Sarnin



**Education  
thérapeutique**



## ■ Service d'Onco-hématologie et Pneumologie CH Roanne