

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2009

THESE N° 3305 / 1

**LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN
CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE CANCER**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 16 Février 2009

par

Aurélie FISCHER

née le 30 Septembre 1984 à Aubergenville.

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 183204 4

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur BUXERAUD Jacques
Directeur de thèse : Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole
Juges : Mme FAGNERE Catherine, Maître de Conférences
Mme FILLOUX Claire, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

ASSESEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE – MATHEMATIQUES – INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS

GIRY Karine

Service de Pharmacie Galénique (du 01/09/2008 au
31/08/2009)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,

Professeur des Universités

Professeur de Chimie thérapeutique

Faculté de Pharmacie de Limoges

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Professeur Nicole TUBLIANA-MATHIEU,

Professeur des Universités

Faculté de Médecine de Limoges

Chef du service d'Oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren

Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant la direction de cette thèse.

Recevez ma profonde reconnaissance et mes très sincères remerciements pour l'intérêt porté à ce travail, votre gentillesse et la qualité de vos conseils.

Soyez assurée de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Madame le Maître de Conférences Catherine FAGNERE,

Maître de Conférences en Chimie organique

Faculté de Pharmacie de Limoges

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury.

Soyez assurée de toute mon estime et de mon profond respect.

A Madame Claire FILLOUX,

Docteur en Pharmacie

Je suis particulièrement honorée de votre présence dans ce jury de thèse.

*Recevez ma profonde reconnaissance et mes très sincères remerciements pour votre
disponibilité et votre gentillesse.*

A Madame Dominique LECHEVALIER,

A Monsieur Frédéric JARRY-LACOMBE,

A Madame Patricia THEPAULT,

A Madame Annette DONADIEU

*Pour m'avoir accueillie chaleureusement au sein de vos pharmacies, pour m'avoir fait
partager vos connaissances et votre plaisir du travail en officine.*

A mes parents, Brigitte et Jean-Michel

Ce travail est l'aboutissement de 6 années d'études en pharmacie, qui se sont ajoutées à toutes les autres et pendant lesquelles vous m'avez soutenue, encouragée et aimée.

Merci d'avoir toujours cru en moi.

Merci pour tous ces allers-retours à Paris quand j'en ai eu besoin.

Je vous dédie particulièrement cette thèse, car c'est grâce à vous si je la soutiens aujourd'hui.

A Frédéric

Je te dédie particulièrement cette thèse, pour tout le bonheur que tu m'apportes jour après jour, pour ton soutien et ta patience tout au long de la préparation de ce travail.

Avec tout mon amour, pour que nous soyons toujours heureux ensemble.

A ma petite soeur Céline, et Geoffrey

Pour votre soutien inconditionnel et votre aide sans limite.

Merci d'avoir si bien pris soin de moi dans les moments les plus difficiles.

A mes grands-mères Odette et Simone

Pour tous les moments de complicité partagés et à venir.

Avec toute ma tendresse.

A Marie-France et Daniel,

A Isabelle et Bruno,

A Nadège et Olivier

Pour votre soutien tout au long de mes études.

*Je ne trouverai jamais les mots pour vous exprimer mon affection, ma reconnaissance et mon
attachement.*

A mes petits « bouts de chou » : Hugo, Marie, Louis et Clément

Pour votre éternel sourire.

A mes amis,

A toute ma famille

Vous m'avez toujours accueillie avec joie. Recevez toute mon affection.

A la mémoire de mes grands-pères Henri et Lucien.

PLAN

I. Chimiothérapie anticancéreuse

I.1 Généralités

I.2 Exemples d'antinéoplasiques

I.2.1 Capécitabine XELODA®

I.2.2 Erlotinib TARCEVA®

II. Soins de support en oncologie

II.1 La prise en charge de la douleur cancéreuse

II.1.1 Traitement médicamenteux des douleurs nociceptives

II.1.2 Les traitements co-antalgiques

II.1.3 Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » des médicaments utilisés dans le traitement de la douleur cancéreuse

II.2 Prise en charge de la toxicité hématologique des anticancéreux

II.2.1 Neutropénie et risque infectieux

II.2.2 Thrombopénie

II.2.3 Anémie

III. Enquêtes auprès de patients porteurs d'une maladie cancéreuse et auprès de pharmaciens d'officine

III.1 Méthodologie de l'enquête et construction des questionnaires

III.2 Enquête réalisée dans le service d'Oncologie Médicale

III.3 Enquête réalisée auprès de pharmaciens d'officine

IV. Le réseau ONCOLIM

IV.1 Qu'est-ce qu' un réseau de santé ?

IV.2 Les réseaux régionaux de cancérologie

IV.3 ONCOLIM : le réseau de cancérologie de la région Limousin

IV.4 L'incorporation des pharmaciens dans le réseau ONCOLIM

Introduction

Accélération de l'arrivée à l'officine des traitements anticancéreux, évolution de la démographie médicale et de l'organisation des soins, augmentation du nombre de cas de cancers, développement des soins à domicile... tout concourt à renforcer la place du pharmacien dans la prise en charge des malades atteints de cancer.

Comment le pharmacien d'officine peut-il apporter aux patients cancéreux et à leur entourage davantage d'écoute, de conseils et de suivi ? Pour répondre au mieux à cette problématique, il a été établi, dès le début, lors de la rédaction du plan de ma thèse que je procède à l'élaboration de 2 enquêtes :

- une enquête auprès de pharmaciens d'officine en milieu rural et urbain,
- une enquête auprès de patients présents en consultation dans le service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.

Le fait de mener simultanément ces 2 enquêtes est indispensable. En effet, l'objectif principal est de déterminer quelle est (ou quelle peut être) la place du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique du patient cancéreux : il est important, pour cela, de me baser sur les points de vue et points de divergence de chacun des deux acteurs rentrant en jeu.

Ainsi, nous étudierons, en premier lieu, plusieurs thérapeutiques anticancéreuses et adjuvantes corrélant le patient atteint de cancer et le pharmacien d'officine ; pour mieux comprendre ensuite, les réponses obtenues à l'issue des 2 enquêtes. Enfin, nous montrerons que l'une des manières d'améliorer l'accompagnement thérapeutique du malade atteint de cancer par le pharmacien d'officine est de s'impliquer dans les réseaux de santé.

I . CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

I.1 . GENERALITES

Le cancer peut être défini de façon très large comme une maladie liée à la prolifération et la diffusion incontrôlée de cellules de l'organisme devenues anormales.

Le cancer est l'une des premières causes de mortalité dans les pays développés ; en Europe et aux Etats-Unis, on estime qu'une personne sur cinq décèdera de cancer.

L'incidence des cancers sur les 100 dernières années paraît être en progression, mais cette observation doit être pondérée par le fait que la probabilité de développer un cancer augmente avec l'âge, et que globalement la proportion de la population âgée ou très âgée est aussi en augmentation.

Lorsque le néoplasme est localisé et ne possède pas les caractéristiques d'invasivité ou de métastase, il est dit bénin ; dans le cas contraire on parle de néoplasme malin ou de cancer.

La chimiothérapie cytotoxique ne s'adresse qu'à ce dernier cas.

Les traitements anticancéreux incluent, suivant le type et le degré d'évolution, la chirurgie, l'irradiation et/ou la chimiothérapie.

La chimiothérapie cytotoxique isolée n'est indiquée que dans de très rares cas. Dans la plupart des cas, une combinaison de 2 ou 3 approches est nécessaire. Lorsque la chimiothérapie est associée à la chirurgie et/ou l'irradiation, on parle de chimiothérapie adjuvante.

D'autres approches médicamenteuses sont en cours de développement ou viennent d'être ajoutées à l'arsenal thérapeutique tel que les anticorps monoclonaux (Herceptin®), les modificateurs de la réponse immune (interféron $\alpha 2$, interleukine II), les inhibiteurs de l'activité protéine-tyrosine kinase (Glivec®), les vaccins antitumoraux, les inhibiteurs de l'angiogénèse, la thérapie génique et/ou cellulaire.

Depuis plusieurs années, nous assistons à une évolution progressive de la cancérologie.

Outre les innovations thérapeutiques successives et les améliorations en termes de soins de support, les prises en charge ambulatoires se multiplient.

Dans ce domaine, le développement de l'administration orale des chimiothérapies constitue une avancée intéressante, notamment en termes de confort pour le patient, de simplicité d'administration et de gain économique, même si une des principales limites reste la compliance du malade.

1.2 . EXEMPLES D'ANTINEOPLASIQUES

J'ai décidé, en concertation avec mon directeur de thèse, d'étudier 2 antinéoplasiques administrés par voie orale de classes pharmacothérapeutiques distinctes, Xeloda® et Tarceva® disponibles à l'officine.

1.2.1 . Capécitabine XELODA®

1.2.1.1 . Validation de la prescription

- Règles de délivrance

La capécitabine a été commercialisée par le laboratoire Roche sous le nom commercial XELODA® et, est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 150 mg et 500 mg de principe actif.

Ce médicament appartient à la liste 1 des substances vénéneuses et, est soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

- Mécanisme d'action

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique et se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-fluorouracile (5-FU), antimétabolite.

L'activation de la capécitabine suit plusieurs étapes enzymatiques.

L'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU, la thymidine phosphorylase est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus sains habituellement à des taux moindres.

Xeloda® exploite cette localisation spécifique de la thymidine phosphorylase pour optimiser son activité anti-tumorale et améliorer sa tolérance.

Un traitement par Xeloda® simule ainsi une perfusion continue de 5-FU et permet une exposition sélective de la tumeur au 5-FU.

Il semble que le métabolisme du 5-FU bloque dans la voie anabolique la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique, ce qui perturbe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'incorporation du 5-FU entraîne également une inhibition de la synthèse de l'ARN et des protéines.

Comme l'ADN et l'ARN sont indispensables à la division et à la croissance cellulaire, il est possible que le 5-FU agisse en générant une carence en thymidine qui provoque des déséquilibres de croissance et la mort cellulaire.

Les effets de la carence en ADN et en ARN sont plus intenses au niveau des cellules qui prolifèrent plus rapidement et qui métabolisent plus vite le 5-FU (Vidal 2007).

- Indications thérapeutiques

Cancer colorectal :

- traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) après résection ;
- traitement du cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne, en monothérapie.

Cancer du sein localement avancé ou métastatique :

- en association avec le docétaxel, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.
- en monothérapie : après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

Xeloda[®] est aussi indiqué en 1^{ère} ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.

- Plan de prise

Le schéma thérapeutique s'applique sur un cycle de 21 jours. La posologie recommandée de Xeloda[®] est de 1250 mg/m² de surface corporelle deux fois par jour (matin et soir ; soit une dose quotidienne totale de 2500 mg/m²) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours.

Pour les patients qui reçoivent l'association Xeloda[®] plus cisplatine, une prémédication destinée à maintenir une bonne hydratation ainsi qu'un antiémétique doivent être débutés avant l'administration du cisplatine.

Pour les patients qui reçoivent l'association Xeloda[®] plus docétaxel, une prémédication avec un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone, doit être débutée avant l'administration de docétaxel.

Ajustements posologiques

La toxicité due à l'administration de Xeloda® peut être contrôlée par un traitement symptomatique et/ou par une modification de la posologie (interruption du traitement ou réduction de la dose). Une fois la dose réduite, celle-ci ne devra pas être augmentée ultérieurement.

Pour les toxicités considérées par le médecin comme ne pouvant probablement pas devenir graves ou menacer le pronostic vital, par exemple l'alopecie, l'altération du goût, les modifications unguéales, le traitement peut être poursuivi à la même dose, sans diminution ni interruption.

Les patients sous traitement par Xeloda® devront être informés de la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement en cas de survenue d'une toxicité modérée ou plus sévère.

Les doses de Xeloda® non prises en raison de la toxicité ne sont pas remplacées ou redonnées, mais au contraire le patient doit reprendre le schéma thérapeutique prévu.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement (clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min), il est recommandé de réduire la posologie à 75 % pour une dose initiale de 1250 mg/m².

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, aucune réduction de posologie n'est recommandée pour une dose initiale de 1000 mg/m².

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine avant traitement comprise entre 51 et 80 mL/min), aucun ajustement posologique n'est recommandé.

- Contre-indications

- Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine,
- Hypersensibilité à la capécitabine ou à l'un des excipients ou au fluorouracile,
- Pendant la grossesse et l'allaitement,
- Chez les patients ayant une leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère,
- Chez les insuffisants hépatiques sévères,
- Chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine avant traitement inférieure à 30 mL/min),
- Traitement par la sorivudine ou ses analogues chimiquement apparentés, telle que la brivudine.

- Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de l'allopurinol avec Xeloda® doit être évitée car à l'origine d'une baisse d'activité du 5-FU.

L'association à la warfarine nécessite un suivi plus fréquent du TP et de l'INR ainsi qu'un ajustement de la posologie de l'anticoagulant.

L'association à la phénytoïne nécessite une surveillance des taux plasmatiques et éventuellement un ajustement posologique de l'antiépileptique.

1.2.1.2 . Conseils au patient

- Modalités d'administration

Les comprimés de Xeloda® doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas.

La prise de nourriture diminue l'absorption de la capécitabine.

- Effets indésirables

Les toxicités dose-limitantes comprennent notamment : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, stomatites et syndrome « main-pied » (réaction cutanée main-pied, érythrodyesthésie palmo-plantaire).

La plupart des effets secondaires sont réversibles et n'entraînent pas l'arrêt définitif du traitement bien que l'on soit amené à suspendre le traitement ou à réduire les doses.

- a) Expliquer au patient que ce traitement peut lui occasionner des **diarrhées** (elles ont été observées chez 50 % des patients traités).

Lui indiquer de signaler systématiquement à son médecin ou à son pharmacien toute diarrhée de plus de 4 selles par jour afin que lui soit prescrit un traitement antidiarrhéique adapté et éventuellement une réhydratation.

L'apparition de diarrhées nécessite une attention particulière d'un point de vue alimentaire. Le respect de quelques règles simples permet de diminuer et de soulager cet effet indésirable des traitements.

Il est recommandé de limiter la consommation de certains aliments.

C'est le cas notamment des produits riches en fibres, que l'on retrouve essentiellement dans les fruits, les légumes, ainsi que dans les céréales complètes.

Les fibres étant très peu digérées, elles augmentent en effet les selles. La consommation de fruits crus, de légumes verts (choux, brocolis, haricots verts, etc.), de légumes secs (lentilles, pois, haricots secs, etc.) est donc déconseillée.

Les matières grasses favorisent les diarrhées. Il est donc préférable de limiter la consommation d'aliments gras comme la viande de mouton, de porc ou de canard, les charcuteries et certains poissons (maquereaux, et harengs).

Les fritures sont également déconseillées, ainsi que les oléagineux (noix, noisettes, amandes, etc.). Enfin, il est conseillé d'éviter les aliments contenant du lactose (présent surtout dans les produits laitiers) car il est parfois mal toléré, ainsi que les épices et l'alcool qui irritent le tube digestif.

La consommation de café, quant à elle, est à écarter car cette boisson accélère le transit intestinal (Roche, 2007).

Lorsque les diarrhées surviennent, le régime alimentaire le plus approprié repose sur la consommation de riz blanc, de bananes, de compotes de pommes et de pain.

Ensuite, on peut réintroduire progressivement d'autres aliments, parmi lesquels :

- les féculents, tels que les pommes de terre et les pâtes (en plus du riz blanc) ;
- les légumes bouillis et les carottes ;
- les fruits cuits et épluchés, sous forme de compote ou en salade ;
- les viandes maigres, comme le poulet (en évitant de manger la peau) ou la dinde pour la volaille, le bifteck, le faux-filet et le rosbif pour le boeuf, le jambon cuit (sans le gras), les côtes, l'escalope et le filet pour le veau ;
- les poissons qui sont, pour la plupart, peu gras.

Dans la mesure du possible, les modes de cuisson sans matière grasse, tels que la cuisson à la vapeur et les papillottes, sont préférables.

b) **L'érythrodyesthésie palmo-plantaire** : il s'agit de manifestations cutanées dont la survenue et l'intensité varient selon les individus.

Dû à une fragilisation des microvaisseaux sanguins des mains et des pieds, ce syndrome se traduit au début par des engourdissements, des picotements, des oedèmes, des rougeurs au niveau de la paume des mains et/ou de la plante des pieds.

Lorsqu'ils persistent, ces symptômes deviennent douloureux et peuvent s'accompagner de desquamations, d'ulcérations et de cloques (Roche, 2008).

La prévention repose sur quelques mesures simples.

Eviter :

- les douches et les bains très chauds ;
- les expositions à la chaleur (exposition au soleil,...) ;
- le port de gants, chaussettes, chaussures ou vêtements serrés et/ou hermétiques, le port de bijoux serrés (bagues, bracelets,...) ;
- les frottements vigoureux et les traumatismes des mains et des pieds : marche prolongée, utilisation d'outils entraînant des frottements et des pressions au niveau des mains (bricolage et jardinage), tâches ménagères importantes ;
- les applications de bandages et de pansements adhésifs ;
- l'application d'anesthésiques locaux ou de crèmes contenant de la diphenhydramine.

Favoriser :

- les bains ou les douches tièdes, voire frais ;
- les endroits frais et ombragés ;
- le port de vêtements amples et confortables, de chaussures souples et confortables ;
- le séchage complet des mains et des pieds (sans frotter) ;
- les sports et les activités sans risque de frottements répétés au niveau des mains et des pieds ;
- le recours à l'aide des proches pour les tâches ménagères quotidiennes.

Dès l'apparition des symptômes, le recours à la cryothérapie et l'utilisation de crèmes émoullientes sont recommandés.

La survenue d'un syndrome « main-pied » sévère doit amener à une réduction de dose, voire un arrêt du cytostatique.

Les manifestations cliniques sont alors réversibles et sans séquelle (Calop, 2008).

- c) Des manifestations cardiotoxiques ont été associées au traitement par les fluoropyrimidines, à type d'infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme, choc cardiogénique, mort subite et anomalies électrocardiographiques.

Ces effets indésirables peuvent être plus fréquents chez les patients aux antécédents de coronaropathies. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme ou d'angine de poitrine.

- Suivi thérapeutique

Numération Formule Sanguine avant chaque cure, soit tous les 21 jours, et surveillance régulière de la survenue d'effets indésirables.

1.2.2 . Erlotinib TARCEVA®

1.2.2.1 . *Validation de la prescription*

- Règles de délivrance

L'erlotinib a été commercialisé par le laboratoire Roche sous le nom commercial TARCEVA® et, est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 25 mg, 100 mg et 150 mg de principe actif.

Ce médicament appartient à la liste 1 des substances vénéneuses et, est soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

- Mécanisme d'action

L'erlotinib est un médicament antinéoplasique.

L'erlotinib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (Epidermal Growth Factor Receptor EGFr également connu comme HER1).

L'erlotinib est un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFr.

L'EGFr est exprimé à la surface de cellules normales et cancéreuses. Dans des modèles non cliniques, l'inhibition de la phosphotyrosine de l'EGFr résulte en un arrêt de la prolifération et/ou à une mort cellulaire (Vidal, 2007).

- Indications thérapeutiques et posologies

Tarceva® est une nouvelle thérapie ciblée anti-tumorale par voie orale.

Il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints des maladies suivantes :

- cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) : Tarceva® est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (lorsque les cellules cancéreuses se sont disséminées à partir du site initial vers d'autres parties du corps), après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Tarceva® ne s'est pas avéré efficace chez les patients dont l'expression EGFr de la tumeur était négative.

Le terme « EGFr-négatif » signifie que certains récepteurs, les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFr) ne peuvent être détectés à la surface des cellules cancéreuses ou ne peuvent être détectés qu'en petites quantités.

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva® est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou 2 heures après un repas.

- cancer du pancréas : Tarceva®, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva® est de 100 mg à prendre au moins une heure avant ou 2 heures après un repas, en association à la gemcitabine.

La prise d'aliments peut augmenter l'exposition de Tarceva® après une prise orale.

Chez les patients qui ne développent pas d'éruptions cutanées dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite du traitement par Tarceva® doit être réévaluée.

Quand une adaptation de la posologie est nécessaire (par exemple, en cas d'effets indésirables), la dose peut être réduite par paliers de 50 mg.

L'utilisation de Tarceva® chez l'insuffisant rénal sévère, l'insuffisant hépatique sévère et en pédiatrie n'est pas recommandée.

- Contre-indications

- Hypersensibilité sévère à l'erlotinib ou à l'un des excipients.
- Ce médicament contient du lactose comme excipient.

Le lactose, excipient à effet notoire, est contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie congénitale, d'un syndrome de malabsorption du glucose/galactose, ou d'un déficit en lactase.

Il n'existe pas de dose seuil.

- Interactions médicamenteuses

L'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement par le CYP3A4 et à un moindre degré, par le CYP1A2.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (kétokonazole, itraconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine) est déconseillée, par risque de surdosage en erlotinib.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis) accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement ses concentrations plasmatiques.

Par conséquent, la co-administration de Tarceva® à des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée.

Les patients traités par AVK doivent faire contrôler de manière régulière le TP (temps de prothrombine) ou l'INR (International Normalized Ratio) durant le traitement par erlotinib. Des élévations de l'INR et des hémorragies, y compris digestives, ont été rapportées au cours des études cliniques, dans certains cas en association à la warfarine ou à un AINS.

1.2.2.2 . Conseils au patient

- Modalités d'administration

Les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer le plus tôt possible avant le début du traitement par Tarceva®, compte-tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs.

Le pharmacien doit insister sur le fait qu'une bonne hydratation est indispensable pendant toute la durée du traitement surtout si le patient est sujet aux diarrhées.

- Effets indésirables

- a) Expliquer au patient que la prise d'AINS ou d'aspirine peut induire des hémorragies.

Préconiser la prise de paracétamol.

En pratique courante, les patients doivent néanmoins être informés de la nécessité de ne pas abuser de médicaments à base de paracétamol.

En effet, le paracétamol peut masquer la fièvre qui est un élément de surveillance de l'éventuelle survenue d'infections.

- b) L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5.

Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes H2 et les anti-acides, peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité.

Par conséquent, ces associations doivent être évitées.

Si l'utilisation des anti-acides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva[®], ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva[®].

- c) Des cas de diarrhées sont survenus chez environ 50 % des patients traités par Tarceva[®] ; les formes modérées ou sévères doivent être traitées, par exemple, par le loperamide.

Une réduction de la posologie peut parfois être nécessaire.

En cas de déshydratation associée à des diarrhées, à des nausées, à une anorexie ou à des vomissements sévères et persistants, le traitement par Tarceva[®] doit être interrompu et des mesures adaptées de réhydratation doivent être instaurées.

d) Le plus souvent, une folliculite apparaît 1 à 3 semaines après le début du traitement anti-EGFr.

La folliculite atteint la majorité (60 à 80 %) des patients traités par inhibiteurs des récepteurs de l'EGF : cette atteinte cutanée se traduit par un érythème puis par une éruption cutanée (papules et/ou pustules) siégeant sur les orifices des follicules pileux. Ces lésions sont parfois décrites comme « acnéiformes » car elles peuvent effectivement ressembler à des lésions d'acné vulgaire.

Or, la folliculite due aux inhibiteurs des récepteurs à l'EGF est différente de l'acné polymorphe juvénile, qui s'accompagne d'une hyperséborrhée et de comédons qu'on ne retrouve pas avec les inhibiteurs des récepteurs de l'EGF.

Certaines études ont montré l'existence d'une corrélation entre la présence, l'intensité de la réaction cutanée et la survie.

Le traitement de cette éruption dépend de sa sévérité ou du gène esthétique.

Dans un tiers des cas apparaît une xérose et une desquamation cutanée pouvant évoluer vers un eczéma sec et craquelé ou se compliquer de fissures hyperalgiques.

Les paronychies touchant principalement le pouce et le gros orteil sont un effet toxique classique (10 à 15 %). Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Sur le follicule pileux, les anti-EGFr ont un effet paradoxal : ils sont responsables d'une raréfaction et d'une chute des cheveux contrastant avec une hypertrichose du visage et une trichomégalie des cils et des sourcils (Ktiouet-Abassi, 2007).

Les gestes de prévention au quotidien

- Bien hydrater la peau avec des crèmes ou des huiles corporelles qui aident à maintenir l'intégrité de la fonction barrière de la peau.

Contre la xérose cutanée, il est particulièrement efficace d'appliquer une crème hydratante ou une huile corporelle juste après la douche ou le bain, lorsque la peau est encore un peu humide.

Le traitement du périonyxis, inflammation de la peau située autour de l'ongle (aussi appelé paronychie), est plus difficile que celui des autres effets indésirables.

Des bains dans des solutions antiseptiques (Dakin® ou Betadine® dilués par exemple) permettent d'éviter les surinfections.

Il faut également protéger mains et pieds vis-à-vis du froid pour éviter les fissures et les crevasses des pulpes de doigts, prendre soin des ongles en évitant de les couper trop courts ou de porter des chaussures traumatisantes pour les orteils.

- Comme toutes les lésions cutanées inflammatoires, elles peuvent donner lieu à des séquelles hyperpigmentées : la peau touchée par les lésions conserve une pigmentation plus foncée après guérison de l'inflammation.

Plus la peau est pigmentée naturellement, plus ce risque de pigmentation post-inflammatoire est important (Robert, 2008).

Une protection solaire doit être systématiquement proposée par le pharmacien.

- Par ailleurs, il est recommandé d'éviter les traitements potentiellement irritants pour la peau comme le nettoyage avec des savons trop irritants (type savon de Marseille) ou les gommages agressifs et fréquents.

Il faut éviter les produits trop gras et les crèmes ou pommades ayant un effet occlusif sur le visage car ils pourraient aggraver la folliculite en bouchant les pores de la peau.

Il est important de bien choisir des produits non comédogènes.

Le maquillage correcteur, à base de produits hypoallergéniques, peut être une solution satisfaisante pour camoufler les lésions.

Le pharmacien doit expliquer au patient que la survenue d'éruptions cutanées est due au mécanisme d'action du médicament, et ne doit en aucun cas être un frein à l'observance.

- Suivi thérapeutique
- Surveillance régulière de la tolérance au traitement.
- Peu fréquemment, des événements à type d'affections pulmo-intersticielles (API), dont certains fatals, ont été décrits chez des patients traités par Tarceva® pour un cancer bronchique non à petites cellules, un cancer du pancréas ou d'autres tumeurs solides à un stade avancé.

Ainsi, chez les patients qui présentent de manière inexplicée de nouveaux symptômes pulmonaires et/ou une majoration de ces symptômes tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par erlotinib doit être interrompu dans l'attente d'explorations diagnostiques.

Le pharmacien d'officine doit connaître l'ensemble des caractéristiques des spécialités pharmaceutiques anticancéreuses disponibles en ville : il est avant tout l'expert et le spécialiste du médicament.

Le traitement anticancéreux peut être constitué d'un ou plusieurs antinéoplasiques auxquels il faut associer une thérapeutique adjuvante afin de pallier à certains effets indésirables liés à la chimiothérapie anticancéreuse.

Le pharmacien d'officine assure la dispensation de la quasi-totalité des produits supports des traitements : algologie, nutrition parentérale et nutrition entérale, infectiologie, antiémétiques, facteurs de croissance hématopoïétiques.

Afin d'assurer l'accompagnement du patient atteint de cancer de façon globale et optimale, le pharmacien d'officine doit connaître la prise en charge de l'iatrogénie liée à la chimiothérapie anticancéreuse.

II . SOINS DE SUPPORT EN ONCOLOGIE

Les soins de support sont définis en oncologie comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a.

Comme l'indique la circulaire DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins) du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, ils « ne constituent pas une nouvelle discipline ; ils correspondent à une coordination qui doit mobiliser des compétences et organiser leur mise à disposition pour le patient et ses proches » et « font partie de la démarche de cancérologie » (Di-Palma, 2007).

Tous les traitements symptomatiques font partie intégrante des soins de support : le recours à des consultations de psycho-oncologie de soutien, le traitement de l'anémie, les biphosphonates qui limitent les complications des métastases osseuses.

Leur utilisation se fait dans le cadre de bonnes pratiques.

Il en est de même pour les nausées et les vomissements, qui étaient les effets les plus redoutés des patients avant la mise à disposition des sétrons (inhibiteurs des récepteurs 5HT3) et auxquels il faut ajouter une nouvelle classe pharmacologique, les antagonistes de la substance P au niveau des récepteurs à la neurokinine 1.

La prise en charge des mucites, susceptibles d'entraîner de graves complications chez les patients sous traitement immunosuppresseur, en fait également partie intégrante.

Quant à la douleur, d'origine nociceptive, neurogène ou plus rarement psychogène, c'est un phénomène fréquent tant en cancérologie qu'en hématologie.

Elle peut être liée à la maladie ou aux traitements mis en oeuvre.

La prise en charge de la douleur implique le traitement de la cause et la mise en oeuvre de traitements spécifiques et symptomatiques, en privilégiant la voie orale, le contrôle de la douleur sur l'ensemble du nycthémère, la prescription à horaires fixes sans attendre la plainte du malade.

Le pharmacien a donc un rôle spécifique à jouer dans les soins de support, c'est-à-dire dans la prévention et la prise en charge des effets indésirables du cancer et de son traitement, ce qui inclut les symptômes physiques et psycho-sociaux, les effets secondaires durant toute la maladie, le soutien au rétablissement et aux proches en cas de décès.

Cela passe par une prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie, mais aussi des traitements de la douleur.

Un traitement par l'érythropoïétine ou un traitement précoce et préventif des nausées et vomissements induits par les traitements émétisants contribueront ainsi à apporter une vraie qualité de vie, indissociable d'un mieux-être psychique.

II.1 . LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CANCEREUSE

A l'officine, le pharmacien a un rôle indéniable et incontournable au niveau des informations relatives à la survenue des effets indésirables des médicaments. Ce rôle doit naturellement s'exercer à l'égard de la morphine.

La prescription de morphine n'est pas réservée au stade terminal d'une maladie, aussi, le pharmacien doit connaître et reconnaître les effets secondaires des morphiniques ainsi que les moyens permettant de les prévenir ou de les traiter.

Il n'y a pas une, mais plusieurs douleurs cancéreuses, relevant de stratégies thérapeutiques différentes. Il est essentiel que le diagnostic puisse établir si la douleur est :

- due à la tumeur cancéreuse elle-même (70 % des cas environ) : les localisations osseuses sont alors les plus fréquentes ;
- due aux thérapeutiques du cancer (douleurs postchirurgicales, postradiques, postchimiothérapiques) : douleurs iatrogènes (autour de 20 % des cas) soit pendant le traitement, soit séquellaires de ces traitements ;
- due à une affection intercurrente, non liée au cancer ou à son traitement (environ 10 % des cas) : escarres, candidose...

En outre, un même malade peut souffrir de plusieurs types de douleurs simultanément et les douleurs peuvent changer au cours du temps, d'où l'importance d'une réévaluation périodique (FNCLCC, 2003).

II.1.1 . Traitement médicamenteux des douleurs nociceptives

Les antalgiques calment ou suppriment la douleur due à une pathologie, alors que les analgésiques suppriment la sensibilité à la douleur. Nous utiliserons ici le terme « antalgique ». On peut aussi utiliser des co-antalgiques pour combattre la douleur.

II.1.1.1 . Antalgiques non morphiniques

L'échelle de l'OMS est une méthode simple et efficace de prise en charge médicamenteuse des douleurs cancéreuses par excès de nociception.

Le 1^{er} niveau est constitué par des antalgiques non morphiniques comme les dérivés de l'acide acétylsalicylique, les antalgiques antipyrétiques type paracétamol, les dérivés pyrazolés (noramidopyrine) et enfin les AINS (Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens).

- Paracétamol

Par voie orale, la dose par prise est comprise entre 500 et 1000 mg chez l'adulte, avec une dose journalière maximale de 4g. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, il faudra espacer les prises. Chez l'enfant, le paracétamol est l'antalgique non opioïde le plus sûr. Il est utilisable à la posologie de 60 mg/kg par jour, à répartir en 4 prises orales ou rectales.

Le paracétamol peut avoir une toxicité hépatique en cas de surdosage justifiant une précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique.

Les nécroses cellulaires hépatiques ne se rencontrent qu'exceptionnellement et avec de fortes doses : 8 à 10 g en une seule prise selon la plupart des auteurs. Ce produit ne modifie pas le temps de saignement et n'entraîne des thrombopénies que de façon exceptionnelle. Il ne modifie pas l'excrétion rénale hydrosaline, ce qui facilite sa prescription chez les malades sous chimiothérapie et l'insuffisant rénal (FNCLCC, 2003).

- AINS (aspirine et autres AINS)

Pour l'aspirine, par voie orale, la dose par prise est comprise entre 500 et 1000 mg chez l'adulte, avec une dose journalière maximale de 6 g. La dose sera réduite de 50 % chez le sujet âgé, de même pour les AINS. Les hémorragies digestives, ulcères, perforations peuvent apparaître sans antécédents et sans signes avant-coureurs. Les AINS seront pris de préférence au cours du repas pour limiter les toxicités digestives (Calop, 2008). Les formes orales solides (comprimés, gélules) seront avalées avec un grand verre d'eau pour éviter les risques de lésions oesophagiennes (aspirine, AINS, paracétamol).

A l'inverse de l'aspirine, et à l'exception du flurbiprofène, les AINS ne sont pas indiqués dans la prévention secondaire des accidents ischémiques myocardiques ou cérébraux.

Néanmoins, ils possèdent une action antiagrégante qui expose au risque hémorragique et fait déconseiller leur association avec d'autres molécules modifiant l'hémostase.

L'aspirine, inhibitrice irréversible des cyclooxygénases 1 et 2, réduit l'agrégation plaquettaire de façon plus marquée, pendant environ 8 jours. Cet inconvénient, associé aux autres effets indésirables et à l'utilisation fréquente des corticoïdes en cancérologie, justifie la préférence actuelle pour le paracétamol.

En fonction de leur appartenance à tel ou tel groupe chimique, la tolérance des AINS peut varier, mais un profil commun d'effets indésirables, liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, reste classiquement admis.

L'utilisation des AINS est recommandée dans le traitement des douleurs inflammatoires, notamment les douleurs osseuses (FNCLCC, 2003).

Il faut cependant tenir compte d'un effet plafond au-dessus duquel une augmentation de la dose n'entraînera pas d'augmentation de l'effet mais une augmentation des effets indésirables.

Les inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 n'ont pas été étudiés chez l'homme dans le contexte de la douleur cancéreuse inflammatoire et ces produits n'ont pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en cancérologie.

- Le néfopam et la floctafénine ne sont pas indiqués en 1^{ère} intention dans les douleurs cancéreuses chroniques.

La prescription de noramidopyrine est déconseillée en raison de la survenue de réactions immunoallergiques graves et imprévisibles.

II.1.1.2 . Antalgiques morphiniques

Le 1^{er} niveau de l'échelle OMS est représenté par le paracétamol et les AINS pour traiter les douleurs évaluées comme faibles à modérées. Si la douleur persiste ou s'accroît, un opioïde faible est ajouté. En cas d'échec, le recours aux opioïdes forts est indiqué.

Les ligands opioïdes peuvent être séparés en :

- agonistes : ils vont activer le récepteur mu et entraîner une réponse dose dépendante :
 - agonistes purs de faible activité : dextropropoxyfène, codéine, dihydrocodéine, tramadol,
 - agonistes purs de forte activité : morphine, péthidine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone ;
- agonistes antagonistes de forte activité : nalbuphine et buprénorphine. Ils se fixent sur les récepteurs opioïdes et entraînent une activité antalgique, mais ayant une affinité plus forte que celle de la morphine pour ces récepteurs, ils vont donc déplacer cet agoniste et donc diminuer son action. L'activité antalgique de ces produits est caractérisée par un effet plafond ;
- antagonistes : naloxone, naltrexone. Ils permettent de lever l'action des agonistes (Calop, 2008).

A . Opioides faibles

La codéine est utilisée à la posologie de 20 à 30 mg toutes les 4 à 6 heures par voie orale ou rectale, souvent en association avec le paracétamol (400 à 500 mg). La dose maximale théorique de codéine est égale à 120 mg par jour, mais en réalité la posologie limitante est celle du paracétamol qui lui est associé.

Ainsi, en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), la présence du paracétamol impose d'espacer les prises de 8 heures.

La codéine peut être considérée comme une « prodrogue » dans la mesure où elle ne doit son effet antalgique que par sa transformation en morphine, transformation qui nécessite un système enzymatique qui est absent chez 10 % de la population (anomalie génétique, facteurs ethniques).

La codéine est un opiacé et, de ce fait, elle présente les mêmes effets indésirables que la morphine, en particulier la constipation qui doit être prévenue de façon systématique.

La dihydrocodéine est prescrite à la posologie de 60 mg toutes les 12 heures par voie orale. La dihydrocodéine sous forme Libération Prolongée (LP) doit être administrée 2 fois par jour.

Le dextropropoxyfène associé au paracétamol (400 mg) est utilisé à la dose orale de 30 mg, 4 à 6 fois par jour. Il est conseillé d'effectuer cette prise orale au cours du repas.

En cas d'insuffisance rénale, les prises doivent être espacées de 8 heures.

Le dextropropoxyfène peut être associé à la caféine. Dans ce cas, il faut éviter l'administration en fin d'après-midi.

C'est un dérivé dextrogyre de la méthadone, ce qui expliquerait (en partie) sa bonne efficacité sur certaines douleurs neurogènes par une action sur les récepteurs opioïdes et NMDA. La tendance actuelle est de lui préférer d'autres molécules plus maniables, qui ne s'accumulent pas autant lors de la prise chronique, ce qui pourrait éviter certains effets secondaires.

Le dextropropoxyfène entraîne peu d'effets secondaires mais il y a un risque potentiel d'accumulation d'un de ses métabolites, le norpropoxyfène, d'une demi-vie plasmatique de 30 à 40 heures, et qui peut provoquer des troubles neuropsychiques.

Le tramadol doit être utilisé à la posologie de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 400 mg par jour. Sous forme LP, la posologie est de 100 à 200 mg matin et soir.

B . Opiacés forts

a . Maniement de la morphine par voie orale

La morphine orale est un des médicaments fondamentaux du traitement des douleurs cancéreuses quelque soit le stade évolutif de la maladie.

Le chlorhydrate de morphine peut être utilisé par voie orale, mais sa faible durée d'action nécessite d'administrer cette substance 6 fois par jour.

Cependant pour débiter un traitement, notamment chez la personne âgée, la possibilité de fractionner la dose est très intéressante si le chlorhydrate de morphine est présenté sous forme de solution buvable.

Cette solution buvable permet d'adapter rapidement la posologie. La dose de départ est de 5 mg de chlorhydrate de morphine per os toutes les 4 heures chez la personne âgée. Elle est de 10 mg toutes les 4 heures chez l'adulte (Calop, 2008).

Le passage du chlorhydrate de morphine par voie orale au sulfate de morphine par voie orale sous forme de gélules LP (Skénan®) ou de comprimés LP (Moscontin®) peut se faire à doses équianalgésiques : 10 mg de chlorhydrate de morphine par voie orale toutes les 4 heures correspondant à 30 mg de sulfate de morphine à libération prolongée toutes les 12 heures.

Il existe également une forme galénique de sulfate de morphine à libération prolongée de très longue durée d'action (24 heures) Kapanol® LP.

Les formes LP de sulfate de morphine permettent une plus grande indépendance du patient vis-à-vis de son traitement (2 administrations par jour pour la forme LP, contre 6 administrations par jour pour la solution buvable).

Le titrage d'un opioïde pour le soulagement de la douleur s'apparente à celui de l'insuline dans le contrôle de l'hyperglycémie ; la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse clinique.

Il n'existe pas, théoriquement, de dose maximale, mais l'approche repose sur l'équilibre entre l'analgésie et les effets indésirables.

Il existe 2 modalités de titration initiale de la morphine : initiation par morphine à libération normale ou par morphine à libération prolongée (FNCLCC, 2003).

La mise à disposition de sulfate de morphine à libération normale (comprimés de Sevredol® ou gélules d'Actiskenan®) permet de proposer des protocoles simples de titration.

La titration est une méthode d'ajustement des posologies d'un médicament. Cette titration s'applique soit à l'initiation du traitement (titration initiale), soit à un traitement en cours (titration ultérieure ou réajustement posologique).

- **Initiation du traitement par la morphine à libération normale** : la dose de départ recommandée pour des personnes échappant aux antalgiques de niveau 2 OMS est de 10 mg par prise toutes les 4 heures. Cela correspond à une dose totale de 60 mg par jour de morphine.

En cas d'antalgie insuffisante (douleur spontanée, soins ou mobilisations douloureux), le malade peut prendre une dose de 5 à 10 mg (environ 10 % de la dose journalière) toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en 4 heures avant d'en référer au médecin.

Chez les malades équilibrés sous morphine libération normale depuis 2 à 3 jours, il est recommandé de prescrire une morphine à libération prolongée. La dose quotidienne totale doit être répartie en une prise toutes les 12 heures (une prise par 24 heures pour le Kapanol® LP).

La morphine à libération normale doit être prescrite parallèlement pour la prévention et le contrôle des accès douloureux prévisibles ou non prévisibles (interdoses).

- **Initiation du traitement par la morphine à libération prolongée** : il est possible de commencer par de la morphine à libération prolongée d'emblée (30 mg matin et soir) après un passage par un niveau 2 OMS bien conduit.

Cette dose est également recommandée en cas de recours d'emblée au niveau 3 OMS pour des douleurs très intenses.

- Il peut être nécessaire d'augmenter ultérieurement la dose de morphine. La mise à disposition de formes à libération normale permet une augmentation plus fine que l'augmentation des doses par paliers d'environ 50 % recommandée par l'OMS.

Si le malade doit prendre régulièrement plus de 3 à 4 interdoses par jour (interdoses de 10 % de la dose journalière ; hors douleurs des soins), ces interdoses doivent être intégrées dans la dose totale quotidienne de morphine à libération prolongée après 2 à 3 jours environ.

Si le malade est totalement soulagé, mais que les effets secondaires sont trop gênants, il faut se poser la question d'une diminution de la dose de morphine à libération prolongée.

La plupart des malades sont soulagés par des doses inférieures à 600 mg par 24 heures.

Cependant, il n'y a pas de limite supérieure aux doses de morphine tant que les effets secondaires peuvent être contrôlés.

Certains malades peuvent nécessiter des doses de plusieurs grammes de morphine orale par jour avec des interdoses pouvant dépasser 100 mg.

Il ne faut pas utiliser simultanément 2 antalgiques de la même classe pharmacologique et dont les cinétiques sont identiques, par exemple 2 opioïdes à libération prolongée.

A noter que le Skenan® LP et l'Actiskenan® présentent l'avantage de pouvoir être administrés dans les sondes de gastrostomie (Méric, 2004).

b . Autres voies d'administration de la morphine

La voie orale est une des meilleures voies d'administration de la morphine et doit être privilégiée. Les effets indésirables sont atténués.

Lorsque la voie orale est inutilisable, le recours au fentanyl transcutané ou aux voies parentérales de morphine (voies sous-cutanée, intraveineuse, ou plus exceptionnellement rectale, périmédullaire-péridurale, intrathécale- et intracérébroventriculaire) est indiqué.

Le rapport d'équianalgie entre la morphine par voie orale et par voie SC est situé entre 1:2 et 1:3 (cela signifie qu'il faut entre 20 et 30 mg de morphine par voie orale pour obtenir la même efficacité que 10 mg de morphine par voie SC).

La voie parentérale (SC, IV) est utilisée pour la morphine dans les douleurs aiguës de forte intensité. La voie SC peut entraîner des variations d'activité du fait de l'inconstance de la résorption, notamment chez les sujets obèses.

Les voies parentérales sont intéressantes s'il existe des vomissements ou s'il existe une tumeur gastro-intestinale ou ORL.

La voie parentérale par des injections ponctuelles permet également de traiter les douleurs instables qui réapparaissent entre 2 prises de morphine orale.

En cas de traitement prolongé de morphine parentérale par seringue autopulsée (SAP) ou PCA (Patient Controlled Analgesia, ou ACP : Antalgie Contrôlée par le Patient), la voie IV est préférée à la voie SC.

Les voies intra-musculaire et sublinguale de morphine ne sont pas recommandées. Les voies pulmonaire, ophtalmique et nasale restent encore du domaine de la recherche clinique sachant que la faible liposolubilité de la morphine gêne l'absorption transmuqueuse.

c . Les autres opiacés forts

Le fentanyl peut être utilisé par voie **transdermique** (Durogésic®).

Cette voie d'administration permet d'allonger la durée d'action du fentanyl (72 heures) et limite l'effet de 1^{er} passage hépatique. En pratique, un patch de 25 µg par heure équivaut à 60 mg de morphine orale par 24 heures. La co-prescription d'entre-doses de morphine à libération normale est nécessaire.

Selon l'AMM, le fentanyl est indiqué dans les « douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables ».

L'utilisation des patches de fentanyl est une option thérapeutique dans l'initiation d'un traitement opioïde en cas de douleurs stables, c'est-à-dire sans paroxysme fréquent, sans douleur intense justifiant une voie injectable en raison de sa rapidité d'action, dans les situations suivantes :

- voie orale impossible dont nausées et vomissements rebelles au traitement,
- risque occlusif,
- malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhée profuse, etc.,
- insuffisance rénale chronique modérée,

– polymédication orale gênante pour le malade.

En dehors de ces situations, l'utilisation des patchs de fentanyl n'est pas recommandée dans l'initiation d'un traitement opioïde car l'adaptation fine des posologies est plus délicate (plateau plasmatique en 24 à 72 heures minimum, augmentation initiale obligatoire de 100 % lors du passage de 25 µg/h à 50 µg/h).

Par sécurité, l'application du patch de fentanyl se fera au moment théorique de la prise du traitement antalgique antérieur (par exemple, 12 heures après la dernière prise de morphine à libération prolongée) en prévoyant une couverture antalgique de type morphine à libération normale (interdoses calculées sur la base des 10 % de la dose journalière d'antalgique antérieure au fentanyl).

Toujours par sécurité, le changement de produit doit se faire plutôt le soir en raison de la pharmacocinétique. L'augmentation de la posologie de fentanyl se fait après 1 ou 2 applications de 72 heures si les prises d'interdoses (hors interdoses pour les soins) sont supérieures à 3 ou 4 prises par jour.

A partir de 50 µg/h, l'adaptation individuelle se fait par paliers de 30 à 50 % jusqu'à obtention d'une antalgie efficace (FNCLCC, 2003).

Une modification des conditions cutanées (source externe de chaleur, hyperthermie, irritation, inflammation locale, sueurs...) peut accroître l'absorption du fentanyl. Un érythème cutané ou un prurit peuvent apparaître. Ils disparaissent environ 24 heures après le retrait du dispositif.

Les dispositifs transdermiques ne doivent pas être coupés et doivent être appliqués sur une peau glabre, plane, propre, non irritée (pas de rasage traumatique récent), non irradiée et totalement sèche ; par exemple, au niveau du torse ou du bras.

Le changement de patch se fait sur un emplacement cutané différent à chaque pose.

Le fentanyl **transmuqueux** (Actiq®) est indiqué dans le traitement des accès douloureux, en complément d'un traitement morphinique de fond, chez les patients présentant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

L'accès douloureux est défini comme une exacerbation passagère d'une douleur chronique chez des malades présentant des douleurs chroniques par ailleurs contrôlées par un traitement de fond.

Les effets indésirables observés sous traitement par Actiq® sont ceux qui sont typiques des opioïdes. Souvent, ils disparaissent ou diminuent d'intensité au cours du traitement. Néanmoins, ces effets sont prévisibles et doivent être anticipés afin d'optimiser le traitement. Ces effets n'ont pas été observés dans le cadre des douleurs cancéreuses déjà prises en charge par un traitement de fond opioïde.

Concernant le mode d'administration, les malades doivent placer le comprimé avec dispositif pour application buccale dans la bouche entre la joue et la gencive (zone étendue de muqueuse), en déplaçant activement le comprimé au contact de la muqueuse jugale, afin d'optimiser le passage du fentanyl par voie transmuqueuse.

Il faut laisser fondre le comprimé, ne pas le croquer, ni le sucer car l'absorption du fentanyl par la muqueuse buccale est plus rapide que l'absorption systémique par voie gastro-intestinale. Les malades souffrant de sécheresse buccale peuvent boire un peu d'eau avant utilisation pour humidifier la muqueuse buccale.

La voie sublinguale concerne le fentanyl transmuqueux et la buprénorphine. Elle présente 2 avantages : résorption rapide et absence de 1^{er} passage hépatique.

La buprénorphine (administrée chez l'adulte à des posologies variant de 0,2 à 0,4 mg toutes les 8 heures) peut constituer une alternative entre les paliers 2 et 3 dans les douleurs chroniques chez le cancéreux.

Le chlorhydrate d'oxycodone (Oxycontin® LP) a l'AMM dans le traitement en 1^{ère} intention des douleurs chroniques, intenses ou rebelles aux antalgiques de palier 2, chez l'adulte atteint de cancer ; son rapport d'équianalgésie est de 1 pour 2 par rapport à la morphine (10 mg d'oxycodone = 20 mg de morphine orale).

L'hydromorphone Sophidone® (dérivé semi-synthétique de la morphine dont la puissance analgésique est de l'ordre de 7,5 fois celle de la morphine) est une autre alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.

La péthidine a perdu de son intérêt en tant qu'opioïde de niveau 3 OMS depuis la mise à disposition d'autres opioïdes.

d . Les effets indésirables induits par le traitement morphinique

Les effets secondaires sont très variables d'un sujet à l'autre pour un même produit administré à la même posologie.

Certains malades semblent plus exposés aux effets indésirables : les personnes âgées, les malades présentant des troubles métaboliques (insuffisance rénale, hypercalcémie, hypoprotidémie, insuffisance hépatocellulaire sévère) ainsi que les malades recevant des psychotropes.

La survenue d'effets indésirables n'est pas synonyme de surdosage. Le myosis est un signe d'imprégnation morphinique : ce n'est pas un signe de surdosage (FNCLCC, 2003).

- **Nausées, vomissements** : les opioïdes entraînent fréquemment à faible posologie et surtout en début de traitement une stimulation de la Chemoreceptor Trigger Zone. Les nausées et vomissements disparaissent en général en 5 à 10 jours après le début du traitement et avec l'augmentation des posologies.

Des antiémétiques, tels que métoprolamide, dompéridone, ou même des faibles doses d'halopéridol peuvent être donnés en début de traitement. Si les nausées et vomissements persistent malgré les antiémétiques, la cause morphinique de ces problèmes doit être remise en cause. Les agonistes antagonistes opioïdes sont le plus souvent à l'origine de ces effets secondaires, de même que la codéine (Calop, 2008).

- **Constipation** : la constipation iatrogène doit toujours être prévenue, car elle peut être un facteur d'échec du traitement morphinique ou compliquer ce traitement par l'utilisation d'une voie d'administration moins confortable (Belon, 2003).

L'impact de la morphine sur le tractus gastro-intestinal aboutit à une diminution de la sécrétion intestinale et du péristaltisme, ainsi qu'à un renforcement de la contraction de certains sphincters (pylore) entraînant une diminution de la vitesse de vidange gastrique.

Il en résulte un véritable syndrome sub-occlusif d'origine opioïde (nausées, vomissements, distension abdominale, constipation, fausses diarrhées, obstruction fonctionnelle, colique).

D'autres causes de constipation doivent être systématiquement recherchées :

- agents médicamenteux : anti-acides, anticonvulsivants, médicaments à propriétés anticholinergiques, verapamil,...
- causes anatomiques : progression tumorale, brides intestinales,
- troubles métaboliques : hypercalcémie, hypokaliémie,
- autres affections : diabète, hypothyroïdie, fissure anale, hémorroïdes.

Le risque de fécalome existe.

Un toucher rectal sera régulièrement effectué lors des traitements à long terme avec les morphiniques. Le toucher rectal oriente la prescription :

- selles dures : laxatifs à action ramollissante → laxatifs de lest (fibres alimentaires, mucilages), laxatifs lubrifiants (huile de paraffine), laxatifs osmotiques (lactulose, polyéthylène glycol) ;
- selles molles : laxatifs augmentant la pression intrarectale → laxatifs stimulants ou irritants (laxatifs anthracéniques) ; péristaltogènes (néostigmine) ;
- ampoule rectale vide : discuter une radiographie d'abdomen sans préparation, renforcer le traitement laxatif oral (type préparation à la coloscopie), reconsidérer le traitement morphinique per os ; pas de laxatif par voie rectale (FNCLCC, 2003) .

Le pharmacien est l'interlocuteur de choix pour la dispensation des conseils nutritionnels.

Ces conseils seront toujours prodigués quelque soit la cause de la constipation.

En 1^{er} lieu, il faut conseiller au patient d'éviter les aliments ralentisseurs du transit digestif :

- certains légumes (choux, céleris, radis, artichauts, lentilles, etc.) ;
- certaines viandes : viandes en sauce ou fumées, gibiers ;
- le poisson fumé ;

- les oeufs frits (brouillés, omelette...);
- certaines céréales et féculents : riz, pommes de terre (frites et chips);
- les fromages très fermentés ou à pâte persillée (roquefort, bleu);
- certains fruits : ananas, oranges, pamplemousse, citron, banane, melon;
- certaines pâtisseries et confiseries : gâteaux à la crème, glaces, fruits confits, pâte d'amande;
- les graisses végétales ou animales cuites (fritures, beurre noir);
- certaines boissons : bière, apéritifs, vins cuits, boissons gazeuses;
- certains assaisonnements : ail, échalote, oignon.

Les règles diététiques peuvent être expliquées à l'officine ; elles ont un double but :

- il faut réhydrater les selles en buvant abondamment des boissons non alcoolisées, mais surtout entre les repas pour obtenir au moins 1,5 litre d'eau par jour ;
- il faut apporter une alimentation riche en résidus : elle est constituée par des aliments dits « de ballast », c'est-à-dire riches en débris cellulosiques.

Les fibres alimentaires sont les éléments constitutifs des végétaux et sont non digestibles ; elles peuvent être glucidiques (cellulose, hémicellulose, pectines) ou non glucidiques (lignine).

Elles ont un effet osmotique par capture d'eau et favorisent ainsi une accélération du transit.

On les retrouve dans les légumes verts, crus (de préférence râpés) et cuits, également dans les fruits frais (pomme, banane, raisin) ou deséchés (pruneaux, figues) puis réhydratés (en buvant aussi l'eau de trempage).

Les aliments un peu gras et l'utilisation d'huile d'olive améliorent le transit.

L'utilisation du son peut être conseillée à condition de commencer par des paliers de 5 g pour atteindre progressivement 15 à 25 g par jour : mais ballonnements et douleurs abdominales sont fréquents.

Des règles d'hygiène et de rééducation, rappelées par le pharmacien, doivent être instaurées :

- prendre les repas à des horaires réguliers,
- améliorer l'activité physique pour tonifier les muscles de l'abdomen,
- déclencher le réflexe d'exonération le matin par la prise d'un grand verre d'eau fraîche ou de jus de fruits (à jeun),
- aller à la selle à heure fixe sans attendre le besoin.

→ **Sédation** : les opioïdes entraînent fréquemment une somnolence légère au début du traitement.

La diminution des doses peut limiter cet effet secondaire.

Cette somnolence impose de prévenir les patients des difficultés potentielles et du danger que représente la conduite automobile.

Elle ne doit pas être confondue avec de réels troubles de la conscience en relation avec un surdosage qui se traduit aussi par l'existence de myoclonies, bradypnée et pauses respiratoires.

Sa réapparition doit faire envisager une autre étiologie (troubles métaboliques, lésions cérébrales).

La morphine a un effet histaminolibérateur.

Elle épaissit les sécrétions bronchopulmonaires et inhibe le réflexe de toux.

Ces données sont à prendre en compte chez le malade asthmatique et/ou insuffisant respiratoire, mais ne contre-indiquent pas la prescription d'opioïdes.

→ **Dépression respiratoire** : chez le malade qui souffre, la douleur agit comme stimulant respiratoire.

Aux posologies nécessaires pour lutter contre la douleur, les risques de dépression respiratoire avec la morphine sont très faibles.

Si les posologies d'opioïdes sont trop élevées par rapport à la douleur du malade, on peut voir apparaître cette dépression respiratoire.

Il faut donc trouver la dose minimale efficace. Les risques sont plus élevés chez le nouveau-né, chez les sujets obèses, et en cas de dépression respiratoire décompensée.

La co-administration de dépresseurs respiratoires comme les benzodiazépines ou les neuroleptiques favorisent cet effet indésirable.

Le risque d'intoxication mortelle avec Durogésic® ou Actiq® en cas d'utilisation accidentelle est très élevé, en particulier chez l'enfant. Il faut donc ramener à la pharmacie les médicaments usagés afin qu'ils soient détruits.

En effet, la quantité résiduelle de fentanyl dans ces spécialités peut être très élevée et peut entraîner une dépression respiratoire mortelle.

Dans ce cas, le naloxone doit être utilisé comme antidote.

La diminution de la sensation de soif doit être connue car elle peut conduire à une déshydratation.

La rétention urinaire, surtout en cas de traitement associé, peut être observée chez la personne âgée essentiellement.

Il faut y penser systématiquement en cas de modifications récentes de la diurèse et rechercher systématiquement un globe vésical chez le patient sous morphinique.

Le prurit est rare. On fera attention à prescrire des antihistaminiques non sédatifs.

Le rôle du pharmacien est primordial dans la prise en charge des traitements de la douleur en assurant la délivrance régulière des antalgiques opiacés.

En ce qui concerne la prévention des effets indésirables, le pharmacien doit contribuer à la surveillance des manifestations inhérentes aux traitements, afin d'inciter le malade à consulter à nouveau son médecin.

II.1.2 . Les traitements co-antalgiques

L'échelle de l'OMS ne concerne que le traitement des douleurs par excès de stimulations nociceptives.

Les douleurs neuropathiques par désafférentation sensitive relèvent d'une autre approche thérapeutique faisant appel aux anticonvulsivants comme la carbamazépine Tégréto1® et le clonazépam Rivotril®, aux thymo-analeptiques comme l'amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®), sans oublier le recours éventuel aux techniques de neurostimulation.

Les traitements co-antalgiques qui ne sont pas des antalgiques, mais en potentialisent l'effet, doivent être prescrits à chaque palier.

II.1.2.1 . Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques sont des co-antalgiques très utiles dans les douleurs neuropathiques même si leur efficacité est rarement totale. Leur utilisation dans ces douleurs, en l'absence de dépression associée, se fait hors AMM sauf pour l'amitriptyline.

Ces médicaments semblent avoir des effets antalgiques propres principalement par inhibition du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine (amitriptyline, clomipramine et imipramine).

Les effets indésirables sont la sédation, l'hypotension orthostatique, l'aggravation de troubles du rythme préexistants et les effets de type anticholinergique : sécheresse de la bouche, constipation et rétention urinaire.

L'effet antalgique survient dans les 15 premiers jours après le début du traitement avec un pic d'efficacité vers la 4^{ème} ou la 6^{ème} semaine.

Le traitement doit être débuté par de petites doses, par exemple 10 à 20 mg d'amitriptyline au coucher, spécialement chez les malades fragiles, et la posologie doit être augmenté par paliers de 10 à 25 mg tous les 2 à 4 jours jusqu'à 150 mg par jour environ.

Cette approche thérapeutique atténue les effets sédatifs du produit et les risques d'hypotension orthostatique (Meynadier, 2002).

II.1.2.2 . Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants sont fréquemment utilisés également dans les douleurs neuropathiques (surtout sur les élancements, les décharges électriques).

Les produits habituellement utilisés sont le valproate de sodium, la phénytoïne, le clonazépam, la carbamazépine.

La toxicité hématologique réversible qui peut être associée à la carbamazépine nécessite une utilisation prudente chez les malades cancéreux soumis à d'autres thérapeutiques hématotoxiques.

La toxicité de ces produits est souvent corrélée à de fortes concentrations sanguines et, comme pour les phénantoïnes ou le valproate de sodium, des dosages sériques réguliers sont souhaitables (par exemple 1 fois par mois chez un malade stable).

Des doses progressives sont recommandées en particulier chez la personne âgée et compte tenu de la sédation souvent associée à ces produits.

D'autres anticonvulsivants semblent avoir une efficacité plus importante tandis que le risque d'effets indésirables est plus faible.

Il s'agit notamment de la gabapentine et de la lamotrigine.

Ainsi, chez le rat, l'administration intrathécale simultanée de morphine (0,2 mg) et de gabapentine (300 mg) a une action nociceptive importante tandis que son efficacité a été également mise en évidence chez 6 patients souffrant de dystrophie réflexe sympathique (Meynadier, 2002).

II.1.2.3 . Biphosphonates

Les douleurs sévères sont fréquentes dans les métastases osseuses.

Ces douleurs sont dues à une activité ostéoblastique et ostéoclastique anormale induite par la tumeur. Cette activité peut entraîner ostéolyse, ostéocondensation, hypercalcémie, microfractures et fractures.

Les biphosphonates ont la propriété de se fixer à la matrice osseuse et d'inhiber l'activité ostéoclastique, réduisant ainsi la résorption osseuse.

Il a été démontré que l'utilisation régulière de biphosphonates tels que le pamidronate ou l'acide zolédronique, en association avec la chimiothérapie ou l'hormonothérapie, réduisait l'incidence de certaines complications liées à la présence de métastases osseuses (fractures vertébrales et non vertébrales, hypercalcémie) et le recours à la radiothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein avec métastases osseuses.

Des études ont également montré que l'usage régulier de biphosphonates pouvait contribuer à diminuer la douleur et les besoins en analgésie (Beaulieu, 2005).

II.1.2.4 . Corticoïdes

Les corticostéroïdes sont parmi les médicaments les plus utilisés tout au long de la maladie cancéreuse.

Il sont inclus dans des protocoles chimiothérapeutiques pour leur action carcinostatique.

Plus souvent, les corticoïdes interviennent lors de traitements symptomatiques variés en raison de leur puissante action anti-inflammatoire et anti-oedémateuse mais aussi comme antinauséux, hypocalcémiants, etc.

Leurs effets peuvent être bénéfiques dans le traitement de la cachexie et de l'anorexie en phase avancée.

A la différence des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), une activité antalgique intrinsèque, indépendante de l'activité anti-inflammatoire, n'est pas aujourd'hui démontrée pour les corticoïdes.

Les corticostéroïdes sont essentiels dans le traitement des hypertensions intracrâniennes et des compressions médullaires.

L'association des corticostéroïdes avec les antalgiques est particulièrement indiquée dans les plexopathies brachiales ou lombosacrées d'origine néoplasique.

Les métastases osseuses représentent une autre indication de la corticothérapie, indication partagée avec les AINS dont la toxicité digestive et rénale reste problématique au long cours, en particulier en cas de chimiothérapie associée (Meynadier, 2002).

II.1.3. Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » des médicaments utilisés dans le traitement de la douleur cancéreuse

Les associations médicamenteuses à proscrire sont présentées dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1. Interactions médicamenteuses de niveau "contre-indication" et "association déconseillée" des médicaments utilisés dans le traitement de la douleur cancéreuse.

	Médicaments interagissant	Niveaux	Mécanismes	Remarques et conseils
Acide acétylsalicylique (aspirine)	anticoagulants oraux	AD pour l'aspirine à faibles doses	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale).	Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
		CI pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3g par jour)	Déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques.	
	autres AINS	AD pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3g par jour)	Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).	
	héparines	AD pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3g par jour)	Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'aspirine).	Surveillance clinique régulière. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par l'aspirine.
	méthotrexate	CI si le méthotrexate est utilisé à plus de 15 mg / semaine	Augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine).	
Antalgiques morphiniques	uricosuriques (benzbromarone, probénécide)	AD	Diminution de l'efficacité des uricosuriques par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.	Utiliser un autre antalgique.
	alcool	AD	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antalgiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.	Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

	Médicaments interagissant	Niveaux	Mécanismes	Remarques et conseils
Agonistes purs (alfentanil, codéine, dextropropoxyfène, dihydrocodéine, fentanyl, méthadone, morphine, oxycodone, péthidine, tramadol)	Agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine)	Cl	Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.	
	Dextropropoxyfène	AD	Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.	Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.
Péthidine, tramadol	IMAO non sélectif (ipromiazide)	Cl	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.	
	IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone)	Cl	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.	
	IMAO sélectif B (sélégriline)	Cl	Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.	
Tramadol	linézolide	Cl	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.	
	carbamazépine	AD	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.	
Floctafénine	bétabloquants	Cl	En cas de choc allergique ou d'hypotension à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bétabloquants.	

II.2 . PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE DES ANTICANCEREUX

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par :

- une prolifération incontrôlée
- une perte de la capacité de différenciation tissulaire
- une invasivité des tissus adjacents
- la capacité de métastaser.

La plupart des antinéoplasiques sont anti-prolifératifs et affectent également les cellules normales en division. Leur toxicité, liée à cette propriété, inclut :

- myélosuppression,
- troubles de la cicatrisation, alopecie et atteinte des muqueuses des voies digestives,
- retard de croissance (enfants),
- stérilité,
- tératogénicité.

De plus, nombre d'entre eux sont émétisants.

La myélotoxicité est la plus fréquente et la plus précoce des toxicités aiguës liées à la chimiothérapie anticancéreuse. Elle résulte de la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Elle est réversible, non cumulative et le plus souvent dépendante de la dose administrée.

Les 3 lignées peuvent être concernées mais cette toxicité s'observe essentiellement sur les lignées leucocytaire et plaquettaire dont les durées de vie sont brèves. Considérée dans la plupart des cas comme un effet indésirable, la myélotoxicité est l'effet recherché dans le traitement des hémopathies malignes (Calop, 2008).

II.2.1 . Neutropénie et risque infectieux

La leucopénie est une conséquence fréquente de l'administration de traitements cytotoxiques en particulier médicamenteux. Elle constitue une situation de menace vitale, la neutropénie étant un facteur largement favorisant pour la survenue d'infections.

Ainsi, la numération des leucocytes neutrophiles circulants constitue un des paramètres majeurs de la décision de débiter et/ou de poursuivre un traitement chimiothérapique cyclique.

La constatation d'un compte insuffisant de neutrophiles pour administrer le cycle suivant peut conduire soit à le retarder soit à diminuer les doses.

Il est habituel de préférer l'espacement des cycles à la réduction des doses dans les traitements à visée curative pour lesquels il est démontré que l'efficacité dépend en partie de l'intensité de dose ; en revanche, pour les chimiothérapies palliatives, la réduction de dose peut être préférée.

La leuconeutropénie (diminution du nombre de globules blancs) survient souvent entre le 8^{ème} et le 14^{ème} jour suivant l'administration de la chimiothérapie (Aguerri, 2000).

Elle s'accompagne d'un risque infectieux dès que les polynucléaires sont inférieurs à 1000 éléments/mm³, celui-ci étant d'autant plus important que la neutropénie est sévère et prolongée.

La survenue d'une fièvre chez un patient traité par chimiothérapie est une urgence médicale en raison du risque de neutropénie fébrile. Elle peut nécessiter une hospitalisation afin de débiter sans délai un traitement anti-infectieux (Calop, 2008).

L'éducation du patient est primordiale : il doit être averti de la nécessité de surveiller chaque jour sa température. Eviter, toutefois, la prise de la température rectale : la prise

rectale peut provoquer des lésions exposant à un risque infectieux potentiel et, favoriser une décharge bactérienne.

Le pharmacien doit être vigilant : attention à l'utilisation du paracétamol qui peut masquer la fièvre, un des premiers signes d'alarme de l'éventuelle survenue d'infections. En cas de température inexplicée de plus de 38,5°C mesurée une seule fois, ou 38°C confirmée à deux reprises dans la même journée, le patient doit consulter son médecin.

La neutropénie en elle-même, lorsqu'elle survient chez un sujet ambulatoire, n'impose pas l'hospitalisation. En revanche, il faut conseiller au patient des mesures d'hygiène simples, sans excès de dramatisation :

- se tenir à distance des personnes de l'entourage ayant une infection des voies aériennes ;
- éviter les situations à risque, notamment la fréquentation de lieux confinés ou à haut risque (transports en commun, grandes surfaces, cinéma, piscines...);
- renforcer les règles d'hygiène corporelle : la douche est préférable au bain (car l'eau du bain se contamine très rapidement dès l'immersion) ; attention aux lavettes suspendues au crochet de douche pendant plusieurs jours (elles deviennent un véritable « bouillon de culture ») ; bien sécher les plis cutanés pour éviter les macérations ; un savon liquide est plus hygiénique qu'une savonnette ; nettoyer régulièrement les bijoux et les bracelets des montres ;
- respecter les règles d'hygiène alimentaire : les micro-organismes se multiplient entre 5 et 60°C avec un développement particulièrement rapide entre 25 et 40°C.

La volaille crue, les oeufs, les tartes et desserts contenant de la crème, les produits laitiers et les crustacés peuvent contenir des salmonelles (*Salmonella enterica*). Elles se trouvent surtout dans des aliments insuffisamment cuits et non réfrigérés.

La listéria (*Listeria monocytogenes*) se trouve dans certains fromages au lait non-pasteurisé,

certains salamis et saucisses crues. Le *Bacillus cereus* est généralement présent dans le riz et ses spores. Le risque de multiplication commence lorsque le riz est gardé au chaud plusieurs heures.

Le *Clostridium* peut être à l'origine de diarrhées : pour éliminer cette bactérie, il faut impérativement cuire la viande à coeur. Ne jamais la laisser refroidir dans un récipient fermé car la bactérie peut se développer en l'absence d'oxygène.

Le *Campylobacter* est la plus importante cause de maladies diarrhéiques. La principale source est la volaille crue : il faut impérativement cuire la volaille à coeur.

La contamination microbienne de la nourriture est surtout due à un manque d'hygiène lors de la préparation d'aliments crus d'origine végétale ou animale ou lors de la conservation des aliments préparés.

Les staphylocoques sont à l'origine de certaines intoxications alimentaires : ils se trouvent dans les fosses nasales et dans des blessures ouvertes. C'est pour cette raison que le lavage des mains est un geste très important avant de cuisiner (Schneider, 2005).

La susceptibilité du patient neutropénique aux infections peut être aggravée par une immunodépression comme celle liée à une splénectomie ou une hypogammaglobulinémie.

Les infections à bactéries Gram négatif sont aujourd'hui supplantées par les infections à Gram positif et notamment celles à streptocoques et à staphylocoques probablement en raison de l'usage répandu de DIVLD (Dispositif Intra-Veineux de Longue Durée), de la pratique de chimiothérapies à hautes doses entraînant des mucites sévères et de la réalisation fréquente d'antibiothérapies prophylactiques par les fluoroquinolones qui facilitent par ailleurs l'apparition d'infections à bactéries Gram négatif résistantes. Les infections au cours d'une neutropénie sont en général dues à des bactéries pathogènes mais dans près de la moitié des cas aucun site infectieux ou aucun germe ne peut être mis en évidence.

Par ailleurs, des infections systémiques à levures peuvent survenir en particulier quand la neutropénie est sévère et prolongée (moins de 500 éléments/mm³ pendant plus de 10 jours).

Il existe en outre des causes, propres à la tumeur maligne et à son traitement, favorisant la survenue d'une infection : DIVLD en place, mucite chimio et/ou radio-induite, lymphopénie, corticothérapie au long cours, plaie tissulaire, tumorale et/ou thérapeutique.

La majorité des infections survenant chez un patient neutropénique sont toutefois d'origine endogène, la flore bactérienne et fongique ainsi que les infections herpétiques latentes représentant l'essentiel des germes en cause.

Les causes exogènes (infections nosocomiales, contamination hydrique ou alimentaire) sont moins fréquentes (Daly-Schweitzer, 2008).

L'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires permet de diminuer l'intensité et la durée de la neutropénie et donc de réduire les risques infectieux liés à la chimiothérapie.

Ces facteurs de croissance (ou G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor) stimulent la prolifération et la maturation des progéniteurs de la lignée neutrophile : filgrastim **Neupogen**[®] (300 ou 480 µg) et lénograstim **Granocyte**[®] (13,4 ou 33,6 Millions d'Unités).

Notons qu'il existe également une forme pégylée : le pegfilgrastim **Neulasta**[®] (la pégylation est la conjugaison d'un médicament à du polyéthylène-glycol PEG qui permet d'allonger la demi-vie d'élimination) dont la manipulation paraît beaucoup plus simple dans le cadre de la prévention des neutropénies sévères après chimiothérapie (Faure, 2008).

Injecté par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, le G-CSF provoque transitoirement, pendant les premières heures, une diminution du nombre de neutrophiles, en raison probablement de leur fixation au niveau des cellules endothéliales, puis une nette augmentation qui est proportionnelle à la dose administrée.

Il est important de commencer le traitement au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie et de le poursuivre jusqu'à ce que la date du nadir (taux le plus bas de neutrophiles) soit dépassée et que le chiffre des polynucléaires se normalise.

Ce traitement peut s'accompagner de douleurs osseuses et musculaires liées à la stimulation de la moelle osseuse.

II.2.2 . Thrombopénie

La thrombopénie apparaît généralement pour des doses importantes de cytotoxiques ou en cas d'atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire.

Elle peut se manifester par un purpura, des épistaxis ou gingivorragies. Le risque hémorragique est majeur quand le taux de plaquettes est inférieur à 20 G/l.

Les anticancéreux les plus thrombopéniants sont les nitroso-urées (carmustine, lomustine, fotémustine, mitomycine C, témozolomide), le carboplatine, la gemcitabine, le topotécan, le busulfan, le cyclophosphamide à forte dose, et le melphalan en traitement continu ou à fortes doses.

La survenue d'une thrombopénie peut imposer une réduction des doses de chimiothérapies ou un report du traitement.

Il n'existe pas de facteur de croissance plaquettaire disponible à ce jour.

En cas de thrombopénie importante avec risque hémorragique associé, la transfusion de concentrés plaquettaires est un recours. Le seuil de transfusion est variable en fonction de la pathologie, de l'état clinique du patient et des modalités de traitement.

La transfusion permet une remontée rapide des taux de plaquettes, mais ce effet ne persiste pas au-delà de 48 heures compte tenu de la courte durée de vie des thrombocytes.

Conseils à l'officine :

- chaque anticancéreux nécessite des surveillances clinique et biologique spécifiques.

Le contrôle de la NFS est commun à toutes les spécialités.

L'apparition d'hématomes, d'ecchymoses, d'épistaxis, de gingivorragies, de rectorragies, d'hématurie ou encore des saignements importants en cas de blessure minime sont des signes d'appel de la baisse des plaquettes (consulter le médecin).

Le rasage de la barbe doit s'effectuer avec un rasoir électrique. Il est recommandé d'éviter, dans la mesure du possible, l'utilisation d'un rasoir manuel car le risque de se couper augmente et les blessures sont de véritables portes d'entrée aux micro-organismes.

- avant une chimiothérapie, une remise en état de la dentition est nécessaire.

Certaines dents doivent être enlevées. Une bonne hygiène bucco-dentaire est importante pour limiter, dans la mesure du possible, l'apparition de mucites au cours des cures. Choisir un bain de bouche contenant du bicarbonate de sodium. Eviter tous les produits à haute teneur d'alcool afin de diminuer au maximum une irritation de la muqueuse buccale.

L'utilisation de brosses à dents à soies souples est préconisée pour éviter les saignements importants en cas de chute du nombre de plaquettes, ainsi qu'un dentrifrice fluoré (en prévention des caries dentaires, effet indésirable de certains médicaments provoqué par la diminution du flux salivaire et la baisse du pH buccal).

II.2.3 . Anémie

L'anémie est définie comme la diminution du taux d'hémoglobine en dessous du taux normal de référence : 110 g/L (échelle OMS « Organisation Mondiale de la Santé) ou 120 g/L (échelle EORTC « European Organization for Research and Treatment of Cancer).

La pathologie tumorale est elle-même souvent responsable d'une anémie généralement d'origine multifactorielle. Avant tout traitement, 60 % des patients atteints de cancer ont une hémoglobininémie inférieure à 80 % du taux normal et 18 % des patients atteints de cancer (34 % en cas de cancer bronchique) nécessitent au minimum une transfusion.

L'anémie concerne la très grande majorité des patients atteints d'une tumeur solide et traités par chimiothérapie :

- cancers bronchiques : 70 à 100 % de patients les plus concernés par l'importance du problème, dont 12 à 55 % présentant une anémie de grade 3-4, avec 30 à 50 % des patients transfusés ;
- cancers du sein et du côlon-rectum : 50 à 60 % des patients, dont 5 à 10 % présentant une anémie de grade 3-4, avec 15 à 20 % de patients transfusés dans les situations réputées les moins anémiantes (FNCLCC, 2007).

L'anémie est souvent d'apparition progressive après plusieurs cycles de chimiothérapie (en particulier après les traitements à base de sels de platine).

Elle se manifeste essentiellement sur le plan clinique par une asthénie et une dyspnée à l'origine d'une altération de la qualité de vie des patients.

Sa prise en charge repose sur l'administration sous-cutanée d'érythropoïétine recombinante (EPO) à titre préventif ou curatif dans le but de réduire les besoins transfusionnels et/ou de corriger les symptômes.

Avant tout traitement par EPO, il est impératif de rechercher une éventuelle carence en fer ou en vitamines et de la corriger.

En cas d'anémie sévère (taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL), le recours à une transfusion de culots globulaires est nécessaire (Calop, 2008).

L'érythropoïétine, appelée aussi époïétine ou époétine, souvent désignée par le sigle EPO, est une glycoprotéine qui existe sous différentes isoformes se différenciant essentiellement par leur degré de glycosylation.

L'érythropoïétine endogène est synthétisée chez le fœtus par le foie et chez l'adulte essentiellement par les cellules péri-tubulaires et les cellules endothéliales des capillaires du rein.

L'EPO augmente le nombre de réticulocytes et la synthèse d'hémoglobine. Elle agit à de nombreux stades de la maturation des érythrocytes dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique.

L'EPO utilisée en thérapeutique est obtenue par génie génétique et est dite recombinante.

Elle est indiquée dans le traitement des anémies, en particulier celle des insuffisants rénaux chroniques, dialysés et non dialysés.

Elle est aussi utilisée pour traiter les anémies après une perte importante de sang, après chimiothérapie, lors d'une intervention chirurgicale, par exemple, ou encore pour constituer une réserve de sang en vue d'une intervention chirurgicale (dons autologues).

La prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré est une indication possible de l'EPO (Faure, 2008).

L'ASE (Agent Stimulant l'Erythropoïèse) est une alternative validée de la transfusion dans la prise en charge de l'anémie. Son administration dépend de plusieurs facteurs :

- la concentration initiale en hémoglobine,
- le type de cancer,
- l'âge,
- le traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie),

- le terrain (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire) et le pronostic du patient (FNCLCC, 2007).

Trois molécules possèdent actuellement en France une AMM en cancérologie :

- l'époétine alfa EPREX[®], indiqué dans le traitement de l'anémie et dans la réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie) ;
- l'époétine bêta NEORECORMON[®], indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie ; dans le traitement de l'anémie symptomatique des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit en EPO et sont sous thérapie anti-tumorale ;
- la darbépoétine alfa ARANESP[®], indiqué dans le traitement de l'anémie chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

Les doses initiales recommandées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des 3 molécules disponibles aujourd'hui sont les mêmes, à savoir 450 UI/kg par semaine (correspondant à 2,25 µg/kg pour la darbépoétine alfa, sur la base de 1 µg = 200 UI).

Les érythropoïétines alfa et bêta possèdent une demi-vie et un délai d'attente des concentrations maximales plus courts, et une affinité plus forte pour le récepteur que la

darbépoétine alfa. Aucune étude prospective comparant l'efficacité de ces 3 EPO n'a été menée jusqu'à présent.

Dans l'hypothèse où elles auraient le même rapport bénéfice/risque pour un même dosage, le choix d'un traitement devrait reposer sur sa maniabilité d'utilisation et son coût, argument majeur dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé.

En général, l'administration d'époïétines est bien tolérée.

Les effets indésirables connus sont l'hypertension artérielle et la survenue d'épisodes thromboemboliques, survenant dans moins de 10 % des cas.

Un cadre pour le suivi du traitement a été établi, basé principalement sur l'évolution du taux d'hémoglobine.

En pratique, celui-ci doit être mesuré toutes les 4 semaines et la posologie du traitement érythropoïétique ajustée en fonction des résultats.

Elle peut être augmentée à la fin des 4 premières semaines de traitement s'il n'y a pas d'augmentation du taux d'hémoglobine ou pas d'amélioration des symptômes. Une concentration cible de 12-13 g/dL d'hémoglobine sous EPO a été fixée.

Une fois le taux cible atteint, il convient de rechercher, par paliers successifs, la posologie d'entretien efficace la plus faible possible et celle-ci doit être adaptée pas à pas et au cas par cas.

Deux arguments majeurs poussent à avoir un schéma thérapeutique bien surveillé.

Le premier est bien sûr de s'assurer de l'efficacité du traitement par l'intermédiaire du contrôle du taux d'hémoglobine.

Il est inutile de poursuivre le traitement chez les patients non répondeurs et des critères

d'échec ont été clairement définis (absence d'augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 1 g/dL au bout de 8 semaines de traitement).

Le deuxième argument pour la surveillance du traitement est l'importance de s'assurer que le taux cible n'est pas dépassé.

Le risque d'évènements thrombo-emboliques est multiplié par 1,6 avec les EPO et cette augmentation pourrait être corrélée au taux cible d'hémoglobine obtenu.

Des taux cibles élevés d'hémoglobine (supérieure à 12 g/dL) obtenus dans certaines études cliniques pourraient avoir contribué à la proportion importante d'évènements thrombovasculaires rapportés dans ces mêmes études.

Seule la dose minimale adéquate d'EPO doit donc être prescrite et, le taux cible d'hémoglobine de 12 g/dL ne doit pas être dépassé (Daguenel-Nguyen, 2007).

Le pharmacien d'officine doit avoir des connaissances théoriques précises et approfondies sur l'ensemble des soins de support nécessaires aux malades atteints de cancer conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques.

Ces connaissances doivent être transcrites et appliquées au comptoir de l'officine. Mais, sont-elles suffisantes, sont-elles bien mises en application par le pharmacien d'officine ?

Il est nécessaire, pour ce faire, de comprendre les différentes facettes de la relation qui s'établit entre le pharmacien et ses patients atteints de pathologies cancéreuses. C'est donc, au travers d'un questionnaire réalisé à l'intention des pharmaciens et d'une autre enquête menée en parallèle directement avec les patients, que je définis l'importance du rôle tenu (ou à tenir) dans cette thérapeutique par le pharmacien d'officine.

III . ENQUETES AUPRES DE PATIENTS PORTEURS D'UNE MALADIE CANCEREUSE ET AUPRES DE PHARMACIENS D'OFFICINE

III.1 . METHODOLOGIE DE L'ENQUETE ET CONSTRUCTION DES QUESTIONNAIRES

Chacune de mes 2 enquêtes a été effectuée directement auprès des personnes concernées.

Afin d'améliorer le taux de réponse et la qualité des réponses, je me suis rendue personnellement dans chacune des 17 pharmacies interrogées : le questionnaire n'a ni fait l'objet d'appels téléphoniques, ni été envoyé par courrier.

Le recueil des données s'est fait de manière anonyme.

Toutes les officines interrogées ont accepté de répondre à mon questionnaire.

Ces contacts directs avec mes futurs confrères ont été de nombreuses fois l'occasion d'un dialogue très enrichissant.

D'ailleurs, lors des commentaires des résultats du questionnaire, j'essaierai de mettre en évidence les fruits de ces discussions.

Ma démarche m'a également permis de me rendre compte de l'accueil intéressé et encourageant que recevait, dans la majorité des cas, le sujet de ma thèse.

Le questionnaire à l'intention des pharmaciens est présenté page 109 (annexe 4).

En ce qui concerne l'enquête effectuée dans le service d'Oncologie Médicale, 32 patients ont été interrogés afin d'obtenir des chiffres statistiquement significatifs.

Nous avons, d'abord, pensé interroger des patients hospitalisés en hôpital de jour mais ces

patients reçoivent pour la plupart une chimiothérapie par voie intraveineuse ; ce qui ne rentre pas dans le cadre d'un traitement à domicile.

La relation pharmacien/patient n'est alors pas existante, du moins en cancérologie.

Nous avons, finalement, opté pour une enquête auprès de patients présents en consultation : les patients en consultation reçoivent, pour certains, une chimiothérapie orale.

Seuls les patients vus en consultation, dont le traitement médicamenteux de la pathologie cancéreuse se prend à domicile, ont été interrogés : chimiothérapie, hormonothérapie et thérapeutiques ciblées constituant les principaux traitements rencontrés.

Ont été exclus de cette enquête les patients recevant exclusivement une chimiothérapie par voie intraveineuse.

Par ailleurs, il a été décidé que, pour l'ensemble du questionnaire, je privilégie les questions fermées (le temps consacré à chaque malade devant être inférieur au temps consacré aux pharmaciens dans le cadre de la 2nde enquête).

Le questionnaire à l'intention des patients est présenté page 98 (annexe 1).

L'ensemble des données collectées sont intégrées dans deux tableaux Excel présentés pages 101 et 114 (annexes 2 et 5).

III.2 . ENQUETE REALISEE DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE

Cette enquête porte sur un effectif de 32 patients.

L'âge moyen est de 62,7 ans avec des extrêmes allant de 33 ans à 85 ans.

59,4 % sont des femmes et 40,6 % des hommes.

La répartition des diagnostics, par ordre décroissant de nombre de patients, est la suivante :

- néoplasie mammaire (31 %), métastatique dans 40 % des cas avec localisations osseuses, hépatiques et/ou cérébrales ;
- néoplasie colo-rectale (25 %), métastatique dans 38 % des cas avec localisations pulmonaires ;
- adénocarcinome d'origine pulmonaire (9 %) découvert, dans deux tiers des cas, lors d'un talcage pleural ;
- carcinome rénal à cellules claires métastatique (6 %) ;
- tumeur stromale gastro-intestinale (6 %) ;
- cancer du pancréas (6 %) ;
- cancer de la prostate (6 %) ;
- néoplasie ovarienne avec carcinose péritonéale et métastases hépatiques (3 %) ;
- néoplasie gastrique métastatique (3 %) ;
- mélanome malin métastatique (3 %).

Le traitement médicamenteux des 32 patients est constitué de 15 protocoles de chimiothérapie cytotoxique dont 13 intégralement administrés per os, 7 protocoles d'hormonothérapie et 10 traitements ciblés à base d'inhibiteurs de protéine-tyrosine kinases.

Une présentation succincte des différentes molécules chimiques rencontrées lors de l'enquête est exposée pages 102 à 108 inclus (annexe 3).

A la question n°1 « allez-vous dans une seule et même pharmacie ? », seuls 3 patients déclarent ne pas avoir d'officine attitrée et se rendre, ainsi, dans 2 ou 3 pharmacies différentes sans aucune raison particulière.

A la question n°2 « l'accueil de la clientèle et la dispensation des médicaments s'effectuent-ils dans des conditions de confidentialité permettant la tenue d'une conversation à l'abri des tiers ? », 6 patients estiment que les médicaments sont dispensés avec la discrétion que requiert le respect du secret professionnel et ne sont ainsi pas gênés pour parler avec leur pharmacien.

Néanmoins, ces mêmes patients souhaitent davantage de confidentialité, ceci passant par un réajustement de l'agencement de certaines officines.

A la question n°3 « quels types de questions posez-vous au pharmacien ? », 4 patients interrogent leur pharmacien sur la maladie et ses traitements, 13 patients interrogent leur pharmacien uniquement sur les traitements de la maladie : mode d'administration, effets indésirables, incompatibilités médicamenteuses.

« Peut-on se faire vacciner contre la grippe ? Est-ce un placebo ou un vrai médicament ? » sont les questions posées par certains patients à leur pharmacien.

15 patients ne posent aucune question à leur pharmacien. Les principales raisons avancées sont les suivantes : questions posées au médecin, manque de temps de la part du pharmacien, discussions plutôt que des questions.

A la question n°4 « votre pharmacien vous renseigne-t-il spontanément sur les différents points suivants : les modalités d'administration des médicaments, la conservation des médicaments, les posologies, les effets indésirables ? », la quasi-totalité des patients reçoit systématiquement une information sur les modalités d'administration des médicaments, 20 patients ont une information sur la conservation des médicaments, 25 patients sont informés spontanément de la posologie par leur pharmacien (toutefois, dans certains cas, les patients

n'ont l'information que s'ils en font la demande), et 10 patients sont informés des effets indésirables par leur pharmacien.

A la question n°5 « jugez-vous utile qu'il vous donne l'ensemble de ces informations ? », le ressenti général est positif pour 29 patients.

A la question n°6 « ces connaissances en oncologie vous paraissent-elles suffisantes ? », le ressenti général est positif pour 13 patients ; pour 6 des points négatifs sont répertoriés : des progrès à faire dans cette matière, sujet tabou, délivrance de « boîtes » uniquement, manque de communication (décloisonner les relations ville-hôpital). 13 patients ne souhaitent pas émettre un jugement sur les compétences de leur pharmacien en matière de cancérologie.

A la question n°7 « quel est (ou quel a été) l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré ? », 5 patients, au total, ne mentionnent aucun effet secondaire gênant attribué au traitement.

Les effets indésirables décrits par 27 patients sont les suivants :

- majoritairement (31 %) asthénie ;
- un grand nombre de troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements (22 %), troubles du transit (diarrhée ou constipation), diminution de l'appétit, troubles du goût ;
- des troubles cutané-muqueux (19 %) avec essentiellement des paresthésies et des éruptions cutanées, quelques prurits, sécheresse cutanée, ongles cassants ;
- des troubles divers : bouffées de chaleur, oedème périorbitaire, arthralgie, crampes musculaires, incontinence urinaire d'effort.

A la question n°8 « votre pharmacien vous a-t-il orienté lors de l'apparition de ces effets indésirables ou, prodigué des conseils ? », seuls 6% des patients répondent positivement, soit 2 patients.

Les conseils apportés respectivement par leur pharmacien sont les suivants :

- la prise d'un ralentisseur du transit intestinal suite à l'apparition d'une diarrhée sous l'association Xeloda® - Tyverb®,
- la prise d'un traitement homéopathique suite à l'apparition de bouffées de chaleur sous l'association Nolvadex® - Enantone®.

Chez certains patients traités par Sutent®, la nécessité d'éviter les expositions solaires sans crème protectrice est énoncé, à plusieurs reprises, par leur pharmacien et ceci, en prévention des éventuels effets indésirables cutanés.

Les principaux motifs évoqués par les patients dans le manque de conseils apportés par leur pharmacien sont les suivants :

- le pharmacien n'a pas connaissance de ces effets indésirables ;
- le patient a évoqué l'apparition de ses effets indésirables à son médecin qui lui a prodigué les conseils adaptés ;
- le patient s'est renseigné lui-même, notamment, par le biais d'Internet.

A la question n°9 « prenez-vous d'autres médicaments, médicaments autres que votre traitement habituel, et qui vous sont dispensés par votre pharmacien sans la nécessité d'une prescription ? », seuls 4 patients déclarent en prendre : la prise de Dexeryl®, par exemple, crème émolliente et hydratante, chez un patient traité par Tarceva®.

A la question n°10 « quel est le rôle le plus important tenu par votre pharmacien : le contact humain, l'écoute et la disponibilité du pharmacien ; les conseils apportés sur le bon usage des médicaments ; les informations apportées sur les effets secondaires ? », 17 patients estiment que l'un ne va pas sans l'autre : tout dépend du moment et du besoin, mais les 3 items sont importants.

A la question n°11 « êtes-vous satisfait du service rendu par votre pharmacien ? Quelle aide supplémentaire voudriez-vous qu'il vous apporte ? », tous les patients se déclarent satisfaits.

Certains d'entre eux évoquent le fait que l'acte de dispensation du médicament ne soit pas juste un acte de vente, « il faut passer du temps sur la prise », dit monsieur F.. D'autres évoquent le fait que le pharmacien doit s'approcher du malade atteint de cancer.

« On est suspendu dans le vide... Sensation difficile. » dit madame Y.

Au cours de cette enquête réalisée dans le service d'Oncologie Médicale, il m'a été, ainsi, possible d'assister à plusieurs consultations médicales et consultations infirmières, de découvrir le fonctionnement du service, de comprendre les protocoles de chimiothérapie avec une approche plus concrète.

Mais, c'est principalement la rencontre avec les patients qui m'a apporté quelque chose que je n'attendais pas. Outre le fait que les réponses obtenues à mon questionnaire ne correspondaient pas à mes attentes, des dialogues se sont ouverts entre le patient, l'infirmière présente à chaque interrogatoire et moi.

Cet intérêt porté à mon travail amenait, en effet, à des discussions qui m'ont permis d'une part, de me rendre compte du besoin réel des malades chroniques en termes de conseils et

d'accompagnement par les officinaux, et d'autre part, de la nécessité absolue de se former de manière à être réactif pour répondre aux attentes des malades atteints de pathologies lourdes.

Alors que 66 % des patients inclus déclarent ne pas être spontanément renseignés des éventuels effets indésirables par leur pharmacien, 38 % affirment ne disposer d'aucune donnée sur les conditions de conservation des médicaments, et 25 % ne sont pas informés des posologies par leurs pharmaciens.

Or, 91 % d'entre eux jugent utile et rassurant que le pharmacien donne l'ensemble de ces informations.

« Le médecin nous l'a dit, mais redit par le pharmacien, c'est mieux », dit monsieur K.

L'enquête souligne aussi que la gêne des patients comme des pharmaciens à parler de la maladie et de ses traitements (53 % des malades ne posent aucune question à leur pharmacien) provient essentiellement des connaissances insuffisantes du pharmacien en matière de cancérologie.

19 % des patients considèrent que les pharmaciens n'ont pas intégré toutes les connaissances en cancérologie requises pour bien dispenser les traitements et participer à un suivi thérapeutique efficace et de qualité (41 % ne se sont pas prononcés sur le sujet).

Le fait de disposer ou non d'un local indépendant susceptible d'accueillir les patients en toute confidentialité ne constitue pas pour eux un obstacle : 84 % se déclarent tout à fait à l'aise au comptoir de l'officine.

Le contact humain, l'écoute et la disponibilité sont incontestablement les atouts d'un pharmacien, notamment en milieu rural.

A la question « quel est le rôle le plus important tenu par votre pharmacien ? », 53 % des patients estiment que les items cités sont indissociables les uns des autres.

D'autres points ont été soulignés :

- le rôle du pharmacien dans les interactions médicamenteuses,
- rassurer le malade, même si le pharmacien ne peut pas augurer de l'avenir du diagnostic, ni garantir une bonne tolérance aux traitements : ne pas hésiter à renouveler des explications afin de lui permettre une meilleure compréhension.

« Suffisamment lui expliquer pour qu'il n'ait pas à lire la notice : notice du médicament, le plus souvent, inquiétante pour le malade », dit madame J.,

- enfin, accompagner le malade, c'est aussi savoir lui proposer des solutions adaptées à ses problèmes comme lui conseiller du matériel (un lit médicalisé en cas de diminution de l'autonomie par exemple).

III.3 . ENQUETE REALISEE AUPRES DE PHARMACIENS D'OFFICINE

L'enquête a été réalisée sur un échantillon représentatif de 17 pharmacies (pharmacies de diverse importance en terme de superficie et de nombre d'employés) : la majorité des pharmacies sondées se trouve en zone rurale (71 %).

L'âge moyen des pharmaciens est très variable.

64,7 % sont des femmes et 35,3 % des hommes.

A la question « avez-vous déjà participé à des formations sur le médicament anticancéreux et la cancérologie ? », 12 pharmaciens ont répondu positivement.

A la question « êtes-vous membre du réseau ONCOLIM ? », 6 pharmaciens font partie du réseau de cancérologie de la région Limousin.

Ce chiffre doit être rapporté aux 10 pharmacies sondées dans le département de la Haute-Vienne, les autres officines interrogées (soit 7 officines) se situant dans les départements de la Dordogne et de la Charente.

A la question « qu'est-ce qui vous paraît être le plus important vis-à-vis du cancer ? », la majorité des pharmaciens s'accorde à dire que tous les items cités sont importants. Une proposition a été suggérée par un pharmacien : celle d'informer le patient atteint de cancer sur la possibilité de son maintien à domicile par le biais de la pharmacie.

A la question « en moyenne, combien de patients cancéreux rencontrez-vous par jour ? », 9 pharmaciens déclarent rencontrer de 1 à 4 patients par jour, 4 pharmaciens déclarent avoir moins d'un patient par jour, 3 pharmaciens rencontrent quotidiennement 5 à 9 patients et, 1 pharmacien rencontre plus de 10 patients atteints de cancer par jour.

A la question « le patient ressent-il une gêne au comptoir, est-il embarrassé pour parler de la maladie et de ses traitements ? Vous, pharmacien, ressentez-vous cette même gêne ? D'où provient-elle ? », 10 pharmaciens estiment que le patient n'est pas à l'aise au comptoir de l'officine ; 3 pharmaciens déclarent eux-mêmes ne pas être à l'aise devant les patients atteints de cancer.

Le manque de confidentialité, le manque d'informations et de formations sur le cancer et la prise en charge des patients ainsi que le manque de temps sont les motifs énumérés par les pharmaciens. Néanmoins, le ressenti des pharmaciens est très souvent fonction de la

personnalité du patient ; tout dépend également du stade de la maladie et de la connaissance du patient par rapport à son état de santé.

A la question « au sein de votre officine, disposez-vous d'un lieu de confidentialité ? », 14 pharmaciens ont répondu positivement.

Cependant, bon nombre de pharmaciens s'accorde à dire qu'aménager un lieu de confidentialité n'est que stigmatiser le patient et son entourage en leur montrant qu'ils ne sont pas tout à fait comme les autres.

A la question « quels types de questions vous sont-ils le plus fréquemment posés ? », 12 pharmaciens sont questionnés à propos des traitements (effets indésirables, périodicité du traitement, examens complémentaires, hygiène de vie) ; 3 pharmaciens sont questionnés à propos de la maladie en elle-même ; 2 pharmaciens n'ont aucune question de la part du patient ou de ses proches.

A la question « comment évaluez-vous le niveau de vos compétences en cancérologie ? », les réponses sont très disparates : 5 pharmaciens s'estiment assez compétents ; 8 pharmaciens ne s'estiment pas très compétents ; 4 pharmaciens s'estiment peu compétents.

A la question « connaissez-vous le nom des médicaments récemment sortis ? Êtes-vous directement informé des sorties de réserve hospitalière par les patients ? », 7 pharmaciens ne connaissent pas le nom des spécialités pharmaceutiques récemment sorties ; 3 pharmaciens sont parfois informés des sorties de réserve hospitalière directement par les patients.

A la question « avez-vous connaissance du diagnostic ? Avez-vous contact avec les médecins concernés ? », 6 pharmaciens ont connaissance du diagnostic ; 16 pharmaciens n'ont aucun contact avec les différents professionnels de santé (infirmiers, pharmaciens hospitaliers, médecins spécialistes).

« Je ne sais pas ce que le médecin a dit ; je ne sais pas ce que le malade sait », dit monsieur T.

A la question « donnez-vous spontanément des conseils lors de la dispensation des médicaments en cancérologie ? », 14 pharmaciens ont répondu positivement.

A la question « que pensez-vous de la place du pharmacien auprès du malade atteint de cancer ? Tous les moyens sont-ils mis à votre disposition ? De quoi avez-vous besoin pour optimiser la prise en charge du patient cancéreux ? », l'ensemble du corps pharmaceutique est catégorique : tous les moyens ne sont pas mis à leur disposition en termes de traitements.

Les pharmaciens d'officine ont besoin d'une meilleure relation ville-hôpital. Un dialogue doit s'instaurer entre médecins et pharmaciens dans le seul but d'améliorer le suivi thérapeutique du patient atteint de cancer.

La rétrocession des chimiothérapies en officine implique le pharmacien. Son rôle tend à se développer : de conseiller et expert, il devient accompagnant. Proche du patient, il est en mesure de le soutenir, vérifier qu'il prend correctement son traitement et, le cas échéant, déterminer les causes de ce rejet pour favoriser un retour à l'observance.

En effet, malgré son apparente simplicité, la chimiothérapie orale, qui requiert une grande régularité, peut pâtir d'une mauvaise observance.

L'adhésion optimale aux traitements implique donc une meilleure éducation des patients, démarche qui s'inscrit dans une politique globale de santé établissant des passerelles ville-hôpital.

D'où la nécessité d'une meilleure coordination des soins et un vrai partenariat entre médecins et pharmaciens. « Un voeu pieu »

En attendant que le Dossier Pharmaceutique permette en partie à l'information de circuler entre le pharmacien d'officine et le pharmacien hospitalier, le carnet de liaison pour chaque spécialité anticancéreuse reste le principal outil de communication entre la ville et l'hôpital.

Le parcours de traitement du patient atteint de cancer est éprouvant. De par son expertise scientifique associée à une proximité avec l'entourage du patient, le pharmacien a les moyens de jouer un rôle majeur dans l'accompagnement du traitement du malade atteint de cancer. L'officine est proche et facile d'accès pour le patient.

Tout d'abord, même s'il connaît bien l'environnement du malade, le pharmacien manque encore trop souvent d'informations précises sur sa pathologie pour qu'il puisse efficacement lui répondre et adapter son discours.

65 % des pharmaciens n'ont pas connaissance du diagnostic, 88 % n'ont aucun contact avec les autres professionnels concernés (hospitaliers, infirmiers...).

De plus, accueillir et renseigner un patient atteint de cancer ou sa famille demande beaucoup plus de temps qu'en exigent la plupart des situations en officine. Or, le temps peut faire défaut.

Le pharmacien se doit donc d'anticiper ces situations pour se rendre disponible au maximum pour ces personnes venant chercher son aide.

Pour aller de l'hôpital à son domicile, le patient passe par sa pharmacie de ville.

En France, la distribution des produits d'oncologie évolue avec les récentes sorties de la réserve hospitalière.

Si 2/3 du marché en valeur des médicaments anticancéreux est encore réalisé dans l'enceinte hospitalière, la pharmacie de ville assure la distribution de la quasi totalité des produits supports des traitements.

Cette nouvelle répartition du marché donne à la pharmacie de ville une place importante et les laboratoires devraient davantage intégrer dans leur stratégie les pharmaciens d'officine, de plus en plus fréquemment impliqués dans l'information, la prise en charge et le suivi quotidien des patients cancéreux.

Afin de faciliter et d'améliorer la prise en charge des patients de l'hôpital vers la ville, des solutions doivent être trouvées entre pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers et/ou infirmiers.

Comment faire, par exemple, pour anticiper les sorties ?

Le pharmacien peut avoir de bonnes qualités relationnelles et l'envie de les exploiter.

Il peut cependant être limité par son manque de formation en matière de cancérologie et, en particulier, en matière de psychologie et de communication, aspects qui font souvent défaut aux études de pharmacie.

Enfin, certaines situations ou questions peuvent le déstabiliser. Ces limites peuvent même le conduire à éviter certains échanges de peur de ne pouvoir répondre de manière adaptée ou de ne pas savoir interrompre le dialogue si nécessaire.

Selon l'enquête, 29 % des pharmaciens n'ont à ce jour pas suivi de formations liées spécifiquement à la prise en charge du cancer mais aimeraient le faire.

Pour le pharmacien, l'enjeu du suivi du patient cancéreux passe aussi par l'adhésion à un réseau d'oncologie. Il est important que les pharmaciens s'impliquent dans des réseaux, « sous peine de se faire doubler par des prestataires de services ».

Malgré ses limites, dont il doit avoir conscience pour offrir un accompagnement adapté, le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié du patient atteint de cancer.

IV . LE RESEAU ONCOLIM

Le réseau de cancérologie ONCOLIM existe dans le but de permettre une meilleure coordination des acteurs et une homogénéisation des pratiques dans la prise en charge des patients atteints de cancer en Limousin. Il s'inscrit dans le cadre d'une priorité de santé publique et d'un plan de mobilisation nationale.

Son meilleur atout est la pluridisciplinarité.

IV.1 . QU'EST-CE QU'UN RESEAU DE SANTE ?

IV.1.1 . Définition officielle des réseaux de santé

Article L.6321-1 du Code de la Santé Publique.

« Les réseaux de santé ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations.

Ils sont constitués entre les professionnels de santé libéraux, les médecins du travail, des établissements de santé, des groupements de coopération sanitaire, des centres de santé, des institutions sociales ou médico-sociales et des organisations à vocation sanitaire ou sociale, ainsi qu'avec des représentants des usagers. »

IV.1.2 . Typologie des réseaux

Il existe 4 types de réseaux :

– les réseaux d'établissements

« Constitués entre établissements de santé, ils sont bien formalisés et bénéficient d'une accréditation délivrée par les Agences Régionales de l'Hospitalisation. Ils n'ont pas pour objet la coordination entre la ville et l'hôpital. »

– les réseaux ville-hôpital monothématiques

« Constitués entre professionnels de la ville et de l'hôpital, ces « réseaux pionniers » ont d'abord eu pour objet la prise en charge des personnes atteintes du VIH et des toxicomanes. Ils peuvent concerner d'autres pathologies (cancer, hépatite C, d'autres maladies chroniques et complexes) et adoptent le plus souvent le statut d'association relevant de la loi du 1^{er} juillet 1901. »

– les réseaux de santé de proximité

« Centrés sur les populations, à l'échelle du quartier ou de la ville, ces réseaux ont développé, parallèlement à la prise en charge médico-sociale des personnes, une activité de santé publique ou de santé communautaire. Ils associent les services publics locaux, les professionnels de santé et les associations autour de projets de diagnostic, de prévention et de formation. Ils sont généralement constitués sous la forme associative. »

– les réseaux de soins

« Ce sont les réseaux expérimentaux visés par le code de la sécurité sociale. Centrés sur le soin et des pathologies très spécifiques, ils doivent faire l'objet d'un agrément ministériel. Actuellement, peu de réseaux bénéficient de cet agrément. »

IV.1.3 . Comment financer un réseau de santé ?

Les réseaux de santé bénéficient d'un financement spécifique : le Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins. Il est alimenté par l'assurance maladie et est géré dans chaque région par la Mission Régionale de Santé.

Le Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins (FIQCS), créé par l'article 94 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2007 fusionne deux modes de financements antérieurs : le Fonds d'Aide à la Qualité des Soins de Ville (FAQSV) et la Dotation Régionale de Développement des Réseaux (DRDR).

Pour la création d'un réseau de santé et la demande de financement auprès du FIQCS, les promoteurs doivent répondre à une réglementation définie depuis 2002 et à une procédure bien établie et réglementée.

Chaque réseau bénéficiant d'une décision de financement au titre du FIQCS fait l'objet d'un suivi et d'une évaluation.

Le décret n°2007-973 du 15 mai 2007 relatif au FIQCS a été publié le 16 mai 2007 et prend effet au 1^{er} juillet 2007. Ce décret inscrit de nouveaux articles dans le code de la Sécurité sociale, précise que le FIQCS est placé au sein de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et en confie la gestion aux Missions Régionales de Santé.

La loi de réforme de l'Assurance Maladie du 13 août 2004 a prévu dans son article 67 la création d'une Mission Régionale de Santé (MRS) constituée entre l'Agence Régionale de

l'Hospitalisation (ARH) et l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie chargée de préparer et d'exercer les compétences conjointes à ces 2 institutions.

L'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) regroupe :

- les caisses primaires d'Assurance Maladie du régime général de la Corrèze, de la Creuse et de la Haute-Vienne ;
- la caisse régionale des artisans et commerçants du Limousin ;
- la caisse de Mutualité Sociale Agricole du Limousin.

Les modalités d'organisation et de fonctionnement de la MRS sont fixées par une convention conclue entre l'ARH et l'URCAM.

Cette mission est dirigée alternativement, par périodes d'une année, par le directeur de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation et le directeur de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie dans des conditions définies par décret.

Les décisions de financement sont ainsi prises par le directeur de la Mission Régionale de Santé.

IV.2 . LES RESEAUX REGIONAUX DE CANCEROLOGIE

L'organisation des soins pour des pathologies lourdes et complexes comme les pathologies tumorales nécessite une structuration régionale de partage des connaissances, de mise en commun des compétences, des ressources techniques et des moyens pour l'amélioration de la qualité des pratiques au service de la prise en charge globale des patients.

Le plan de mobilisation nationale contre le cancer 2003-2007 a identifié le réseau régional de cancérologie comme une organisation pivot dans le champ sanitaire.

La structuration des réseaux de cancérologie s'appuie sur deux niveaux géographiques nécessairement articulés :

- un réseau territorial dont la dimension permet d'assurer aux patients des soins coordonnés, continus et de proximité en lien avec le médecin traitant. Cette organisation n'est pas nécessairement structurée exclusivement autour du cancer ;
- le réseau régional de cancérologie qui s'inscrit dans une logique de coordination des opérateurs de santé à l'échelle régionale, et d'amélioration continue des pratiques en cancérologie ; ce n'est pas un réseau de prise en charge et d'inclusion directe des patients.

Les missions des réseaux régionaux de cancérologie sont les suivantes :

- la promotion et l'amélioration de la qualité des soins en cancérologie comprenant l'élaboration de référentiels régionaux.

Les référentiels d'ONCOLIM sont des documents synthétiques d'aide à la décision thérapeutique destinés aux professionnels de santé.

Les référentiels sont élaborés par des professionnels de la cancérologie au niveau régional. Ils sont régulièrement actualisés au vu des dernières connaissances scientifiques et médicales (nationales et internationales).

Leur objectif n'est pas d'imposer un traitement à un malade particulier mais d'harmoniser la prise en charge des patients depuis la phase initiale jusqu'au traitement. La relation individuelle entre malade et médecin reste toujours essentielle, comme la liberté de prescription médicale et le choix du patient.

Les référentiels n'ont pas pour but de s'y substituer.

- la promotion d'outils communs de communication au sein de la région dont le dossier communicant de cancérologie.

Ce projet complexe est attaché aux avancées du contexte national autour du Dossier Médical Personnel (DMP) et plus largement des systèmes d'information de santé.

Ce dossier est un espace commun aux professionnels de santé qui prennent en charge un patient présentant un cancer où sont hébergées des données médicales partagées entre les professionnels de santé, avec l'accord du patient, afin d'optimiser leur prise en charge.

- l'information des professionnels de santé, des patients et de leurs proches : les réseaux régionaux assurent une information adaptée notamment quant à l'accès et à l'organisation de l'offre de soins en cancérologie dans la région.
- l'aide à la formation continue des professionnels de santé : les réseaux régionaux participent à l'amélioration et à la réactualisation des connaissances et des pratiques professionnelles.
- le recueil des données relatives à l'activité de soins cancérologiques et l'évaluation de la qualité des pratiques en cancérologie : les réseaux régionaux participent à améliorer les connaissances relatives à l'activité de soins cancérologiques.

Ils mesurent et analysent l'impact des actions menées notamment dans le domaine de l'amélioration de la qualité des soins en cancérologie, de la coordination des acteurs et des pratiques professionnelles collectives.

IV.3 . ONCOLIM : LE RESEAU DE CANCEROLOGIE DE LA REGION LIMOUSIN

Initié dès 1999 par la volonté de professionnels de santé impliqués en cancérologie, ONCOLIM a pour objectif principal d'améliorer la prise en charge de patients atteints de pathologies cancéreuses en Limousin.

La création d'ONCOLIM vise à répondre à la circulaire de la Direction Générale de la Santé du 24 mars 1998 selon laquelle la décision thérapeutique en cancérologie doit faire l'objet d'une décision pluridisciplinaire autour du patient.

Le réseau ONCOLIM existe sous forme d'association loi 1901. Il est agréé par l'Agence Régionale de l'Hospitalisation du Limousin depuis le 10 juillet 2001.

Le réseau ONCOLIM est organisé en secteurs de spécialités d'organes (urologie, gynécologie, pneumologie, gastro-entérologie, dermatologie, ORL) et fonctionne avec les établissements publics et privés de santé de la région ayant une activité en cancérologie, les professionnels de santé impliqués en cancérologie des secteurs publics et privés (spécialistes d'organes, oncologues médicaux, radiothérapeutes, spécialistes de l'imagerie médicale, radiologues, anatomo-cyto-pathologistes, pharmaciens et infirmiers) et, les médecins généralistes (représentés par l'Union Régionale des Médecins Libéraux).

ONCOLIM est coordonné par 4 instances décisionnelles :

- un conseil d'administration élu pour 3 ans renouvelables, qui finalise la politique générale, médicale et scientifique d'ONCOLIM par des travaux, délibérations, résolutions et avis ;
- un conseil scientifique élu pour 3 ans renouvelables, qui donne des avis sur des propositions nouvelles ou en cours, et peut promouvoir des travaux scientifiques ;
- un bureau, organe de pilotage, qui a été élu par le conseil d'administration en son sein pour une durée de 3 ans renouvelables ;
- une assemblée générale qui réunit, au moins une fois par an, l'ensemble des membres du réseau ONCOLIM quelle que soit la section de cancérologie à laquelle ils appartiennent.

Chaque section de cancérologie est coordonnée par un comité directeur qui décide des modalités de fonctionnement propres à sa spécialité de cancérologie pour tout ce qui concerne les aspects médicaux (fréquence des réunions de concertation pluridisciplinaire, utilisation des thésaurus existants...).

L'objectif fondamental du réseau est décliné en six missions principales :

- organiser, formaliser et diffuser la concertation pluridisciplinaire en cancérologie au niveau régional,
- veiller à l'harmonisation des pratiques en cancérologie, par la mise à jour régulière et la diffusion de référentiels de bonnes pratiques cliniques définis régionalement, sur la base de recommandations nationales ou internationales,
- mettre en place un système d'information régional,
- contribuer au développement de la recherche clinique en cancérologie sur la région,
- contribuer à la formation continue en cancérologie des professionnels médicaux impliqués en cancérologie,
- favoriser et maintenir une étroite collaboration entre tous les acteurs professionnels et les structures concernés dans la région, en termes de traitements spécifiques, palliatifs ou soins de support.

IV.4 . L'INCORPORATION DES PHARMACIENS DANS LE RESEAU ONCOLIM

Le pharmacien est un intervenant important dans la prise en charge des patients atteints de pathologies cancéreuses.

Pour cette raison, le 28 février 2006, une nouvelle section « Pharmacie » intègre tout naturellement le réseau ONCOLIM.

La section « Pharmacie » est ouverte à tous les pharmaciens d'officines (titulaires et adjoints), à tous les pharmaciens d'établissements de santé et les pharmaciens de répartitions.

En cancérologie, de plus en plus de produits sortent sur le marché et sont délivrés en pharmacie de ville.

Les pharmaciens se retrouvent confrontés quotidiennement aux demandes des patients. La plupart du temps, ils connaissent les antécédents, l'entourage et le contexte socio-culturel dans lesquels ils évoluent.

Les pharmaciens sont l'interface entre les patients et les spécialistes :

- ils délivrent aux patients des produits avec des toxicités non négligeables, qui nécessitent une bonne connaissance des médicaments,
- ils répondent aux diverses questions des malades et de leur entourage,
- ils font remonter des informations vers les spécialistes, les laboratoires et les structures de pharmacovigilance.

Au-delà de l'organisation dans toute la région de réunions de concertation pluridisciplinaire visant à proposer des stratégies de prise en charge diagnostique, thérapeutique et de surveillance en fonction des pathologies concernées, l'extension du réseau par l'intégration des pharmaciens semblait évidente.

Ces derniers sont un maillon indispensable à la qualité des prestations du réseau et à la sécurisation du circuit du médicament.

En effet, l'amélioration des soins, à long terme, va tendre vers une prise en charge des patients à domicile, donc vers l'administration de traitements lourds chez les malades.

Le but d'un réseau de santé est, avant tout, d'améliorer le service médical rendu au patient.

Les pharmaciens membres d'ONCOLIM participent au réseau en terme de formation spécifique en oncologie et d'échange d'informations avec les autres professionnels de santé membres du réseau afin d'améliorer la prise en charge des patients pour le suivi des traitements médicamenteux.

Les pharmaciens membres du réseau souhaitent impliquer l'équipe officinale dans une démarche qualité quant à la dispensation des traitements médicamenteux.

Aux termes de la nouvelle réglementation concernant les réseaux, les pharmaciens ne peuvent, désormais, plus faire partie d'ONCOLIM en tant que personnes physiques.

La Société de Pharmacie du Limousin, en tant qu'association, devient membre d'ONCOLIM et se substitue aux pharmaciens adhérents d'aujourd'hui.

Ainsi chaque adhérent de la Société de Pharmacie du Limousin participe de facto à ONCOLIM.

Conclusion

Bien expliquer, bien dispenser, participer à un suivi thérapeutique efficace, surveiller et répondre à la survenue d'effets indésirables, créer la confiance et l'entretenir... le pharmacien d'officine est désormais un acteur indispensable à la réussite d'une prise en charge globale du patient atteint de cancer. Mais pour améliorer le suivi, il faut être bien formé, bien informé et si possible, impliqué, en particulier dans les réseaux.

Tous les professionnels de santé doivent tenir le même langage. Le service oncologique de l'hôpital explique dans un premier temps au patient en quoi consiste son traitement. Le pharmacien d'officine doit tenir le même discours à l'officine ou à domicile en associant à sa délivrance, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, les conseils nécessaires au bon usage du médicament, et participer au soutien apporté au patient. Le rôle du pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, est d'éduquer le patient.

La nécessité absolue, aujourd'hui, est donc d'instaurer une relation et une réelle coordination entre le médecin et le pharmacien afin de faciliter et d'améliorer la prise en charge des patients atteints de pathologies cancéreuses de l'hôpital vers la ville, et garantir l'observance des traitements. Pourquoi ne pas mettre en place, par exemple, la rédaction d'une lettre par le médecin spécialiste au pharmacien « référent » désigné par le malade, lettre sur laquelle serait mentionner les antécédents du patient, le diagnostic ainsi que les traitements médicamenteux prescrits par l'oncologue ?

Il serait également intéressant de réitérer les deux enquêtes menées respectivement auprès des pharmaciens et des patients dans le but de comparer, après plusieurs années, les réponses ; d'annoter les différences et les éventuelles améliorations apportées ; et, par conséquent, de redéfinir les objectifs.

TABLE DES ABREVIATIONS

AD : Association Déconseillée

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARH : Agence Régionale de l'Hospitalisation

ARN : Acide Ribonucléique

AVK : Antivitamines K

CI : Contre-Indication

CYP 1A2 : Cytochrome P450 1A2

CYP 3A4 : Cytochrome P450 3A4

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

DIVLD : Dispositif Intra-Veineux de Longue Durée

EGFr : Epidermal Growth Factor receptor

EPO : Erythropoïétine

FIQCS : Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins

5-FU : 5-Fluoro-Uracile

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

antagoniste H2 : antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine

antagoniste 5-HT3 : antagoniste des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine

IM : Intramusculaire

INR : International Normalized Ratio

IV : Intraveineux

LP : Libération Prolongée

MRS : Mission Régionale de Santé

NFS : Numération Formule Sanguine

récepteurs NMDA : récepteurs activés par le N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

SC : Sous-Cutanée

TP : Temps de Prothrombine

UI : Unités Internationales

URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

ANNEXES

Annexe 1. Questionnaire établi par Aurélie FISCHER à l'intention des patients en consultation dans le service d'Oncologie Médicale

Age du patient :

Sexe : Masculin (M) Féminin (F)

Lieu d'habitation : Rural (R) Urbain (U)

Diagnostic :

Traitement :

Question n°1 : Allez-vous dans une seule et même pharmacie ?

Oui

Non

Si non, dans combien d'officines différentes vous rendez-vous ?

Pourquoi ?

Envie de passer « le plus inaperçu possible »

Aucune raison particulière

Autre motif :

Question n°2 : L'accueil de la clientèle et la dispensation des médicaments s'effectuent-ils dans des conditions de confidentialité permettant la tenue d'une conversation à l'abri des tiers ?

Oui

Non

Si non, ressentez-vous alors une gêne pour parler avec votre pharmacien ? Oui Non

Question n°3 : Quels types de questions posez-vous au pharmacien ?

- Interrogations sur la maladie elle-même (M)
- Interrogations sur les traitements de la maladie (T)
- Aucune question (Ø)
- Autres :

Question n°4 : Votre pharmacien vous renseigne-t-il spontanément sur les différents points suivants :

- a. Les modalités d'administration des médicaments
- b. La conservation des médicaments
- c. Les posologies
- d. Les effets indésirables ?

Question n°5 : Jugez-vous utile qu'il vous donne l'ensemble de ces informations ?

- Oui
- Non

Question n°6 : Ces connaissances en oncologie vous paraissent-elles suffisantes ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas (Ø)

Question n°7 : Quel est (ou quel a été) l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré ?

- A. Modifications de la formule sanguine
- B. Nausées et vomissements
- C. Diarrhée ou constipation

D. Chute des cheveux

E. Fatigue

F. Autres :

Question n°8 : Votre pharmacien vous a-t-il orienté lors de l'apparition de ces effets indésirables ou, prodigué des conseils ?

Oui

Non

Si oui, lesquels ?

Question n°9 : Prenez-vous d'autres médicaments, médicaments autres que votre traitement habituel, et qui vous sont dispensés par votre pharmacien sans la nécessité d'une prescription ?

Oui

Non

Si oui, lesquels ?

Question n°10 : Quel est le rôle le plus important tenu par votre pharmacien ?

1. Le contact humain, l'écoute et la disponibilité du pharmacien

2. Les conseils apportés sur le bon usage des médicaments

3. Les informations apportées sur les effets secondaires.

4. Autres :

Question n°11 : Etes-vous satisfait du service rendu par votre pharmacien ? Quelle aide supplémentaire voudriez-vous qu'il vous apporte ?

Annexe 2.

Enquête réalisée dans le service d'Oncologie Médicale

Patient	Age	Sexe	Habitat	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Diagnostic	Traitement
1	67	F	R	oui	oui	Ø	abc	oui	oui	E	non	non	2	oui	GIST	Sutent*
2	82	F	R	oui	oui	Ø	ac	non	Ø	EF	non	non	1	oui	gliome malin	Temodal*
3	44	F	U	non	oui	T	c	oui	non	F	non	non	123	oui	cancer sein	Xeloda*-Lyverb*
4	71	F	R	oui	non	T	abc	oui	non	BCF	oui	non	123	oui	cancer sein	Xeloda*-Lyverb*
5	76	M	U	oui	oui	Ø	abcd	oui	Ø	CF	non	non	2	oui	cancer colorectal	Xeloda*
6	75	F	U	oui	oui	M-T	abc	oui	Ø	E	non	non	12	oui	cancer pancréas	Tarceva*-Gemzar*
7	65	M	R	oui	oui	M-T	abc	oui	oui	BE	non	non	23	oui	cancer pancréas	Tarceva*-Gemzar*
8	77	F	U	oui	non	T	/	oui	Ø	B	non	non	4	oui	cancer ovaire	Alkéran*
9	59	M	U	oui	oui	T	abcd	oui	oui	BF	non	non	123	oui	cancer gastrique	Xeloda*-Cisplatyl*
10	44	F	R	oui	oui	Ø	ac	oui	oui	EF	oui	non	12	oui	cancer sein	Nolvadex*-Enantone*
11	85	F	R	oui	oui	Ø	abcd	oui	Ø	F	non	non	12	oui	cancer colorectal	Xeloda*
12	40	M	R	oui	non	Ø	abd	oui	Ø	F	non	non	12	oui	cancer colon	Xeloda*-Eloxatine*
13	53	F	R	oui	oui	T	abcd	oui	oui	F	non	non	123	oui	CBNPC	Tarceva*
14	59	F	U	oui	oui	Ø	abc	oui	Ø	E	non	non	/	non	cancer sein	Navelbine*-Xeloda*
15	59	F	R	oui	oui	Ø	abc	oui	non	/	non	non	2	oui	cancer sein	Navelbine*-Xeloda*
16	79	M	R	oui	oui	T	abcd	oui	oui	F	non	non	123	oui	cancer colorectal	Xeloda*
17	77	F	R	oui	oui	Ø	abcd	oui	Ø	ABEF	non	non	1	oui	cancer rein	Sutent*
18	66	M	R	oui	oui	M-T	a	oui	oui	E	non	non	123	oui	cancer prostate	Distibène*
19	57	F	R	oui	non	T	abc	oui	Ø	EF	non	non	123	oui	cancer colorectal	Xeloda*
20	54	M	R	oui	non	Ø	ac	oui	non	F	non	non	4	oui	cancer rein	Sutent*
21	41	F	R	non	oui	Ø	ac	oui	non	F	non	non	2	oui	cancer sein	Nolvadex*-Décrapeptyl*
22	62	M	R	oui	oui	T	abd	oui	Ø	/	non	non	123	oui	cancer colorectal	Xeloda*
23	41	F	R	non	non	Ø	abc	oui	Ø	F	non	non	2	oui	cancer sein	Faslodex*-Décrapeptyl*
24	76	M	R	oui	oui	Ø	ac	oui	Ø	/	non	non	2	oui	cancer prostate	Taxotère*-Zoladex*
25	57	M	R	oui	oui	Ø	a	non	oui	F	non	non	2	oui	GIST	Glivec*
26	71	M	R	oui	oui	M-T	abcd	oui	oui	/	non	non	12	oui	cancer colorectal	Xeloda*
27	53	F	U	oui	oui	T	ac	oui	oui	/	non	non	2	oui	cancer sein	Navelbine*
28	33	M	R	oui	oui	T	abc	oui	oui	BCEF	non	non	1	oui	CBNPC	Tarceva*
29	76	F	R	oui	oui	T	ad	oui	non	BF	non	oui	123	oui	cancer colorectal	Xeloda*
30	57	F	U	oui	oui	T	abc	oui	Ø	F	non	oui	123	oui	cancer sein	Arimidex*
31	67	F	R	oui	oui	Ø	/	oui	oui	F	non	oui	24	oui	cancer sein	Arimidex*
32	84	M	U	oui	oui	T	abc	non	oui	F	non	non	1	oui	CBNPC	Navelbine*

Annexe 3. Indications thérapeutiques des différents traitements rencontrés lors de l'enquête

ALKERAN[®] melphalan (DCI).

Comprimé pelliculé à 2 mg.

Antinéoplasique, alkylant.

Indications :

- myélome multiple,
- adénocarcinome ovarien dans les stades avancés,
- carcinome du sein dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.

ARIMIDEX[®] anastrozole (DCI).

Comprimé pelliculé à 1 mg.

Inhibiteur de l'aromatase.

Indications : traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs :

- soit en traitement adjuvant ;
- soit à un stade avancé.

CISPLATYL[®] cisplatine (DCI).

Solution injectable pour perfusion IV à 10 mg/10 mL, 25 mg/25 mL et 50 mg/50 mL.

Antinéoplasique, alkylant.

Les indications thérapeutiques sont limitées à :

- tumeurs du testicule,

- tumeurs de l'ovaire,
- tumeurs du col de l'utérus,
- tumeurs de l'endomètre,
- tumeurs de la sphère ORL,
- tumeurs de l'oesophage,
- tumeurs de la vessie,
- cancers épidermoïdes,
- cancers bronchiques,
- cancers de l'estomac.

Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie, en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.

DECAPEPTYL® LP 11,25 mg triptoréline (DCI).

Poudre et solvant pour suspension injectable IM, forme à libération prolongée sur 3 mois.

Analogue de la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines).

Indications :

- traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique ;
- endométriose à localisation génitale et extragénitale.

DISTILBENE® diéthylstilbestrol (DCI).

Comprimé enrobé à 1 mg.

Estrogène de synthèse.

Indication : cancer de la prostate.

ELOXATINE® 5 mg/mL oxaliplatine (DCI).

Solution à diluer pour perfusion IV.

Antinéoplasique, alkylant.

L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans :

- le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale ;
- le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

ENANTONE® LP 3,75 mg leuproréline (DCI).

Poudre et solvant pour suspension injectable (SC ou IM) à libération prolongée.

Analogue de la GnRH.

Indications :

- traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique,
- traitement de la puberté précoce (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon),
- traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale,
- traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire,
- traitement préopératoire des fibromes utérins associés à une anémie, ou dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie trans-vaginale.

FASLODEX® fulvestrant (DCI).

Solution injectable (IM) à 250 mg/5 mL.

Antagoniste des récepteurs aux estrogènes.

Indications : traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme

ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogènes.

GEMZAR® gemcitabine (DCI).

Poudre pour solution pour perfusion IV à 200 mg et 1000 mg.

Antinéoplasique, antimétabolite.

La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patients atteints de :

- cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique ;
- adénocarcinome du pancréas, localement avancé ou métastatique ;
- cancer de la vessie au stade invasif ;
- cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante-néoadjuvante, en association au paclitaxel.

GLIVEC® imatinib (DCI).

Comprimés pelliculés à 100 mg et 400 mg.

Antinéoplasique, inhibiteur de protéine-tyrosine kinase.

Glivec® est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (Bcr-Abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de 1^{ère} intention.

Glivec® est également indiqué dans le traitement des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron α , ou en phase accélérée ou en crise blastique.

Glivec® est également indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-

intestinales (GIST – gastro-intestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques.

NAVELBINE® vinorelbine (DCI).

Capsules molles à 20 mg et 30 mg.

Antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes, poison du fuseau mitotique.

La Navelbine® orale est indiquée en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), cancer du sein métastatique.

NOLVADEX® tamoxifène (DCI).

Comprimé pelliculé à 10 mg, comprimé enrobé à 20 mg.

Antiestrogène.

Indications : traitement du carcinome mammaire :

- soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences),
- soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

SUTENT® sunitinib (DCI).

Gélules à 12,5 mg, 25 mg et 50 mg.

Antinéoplasique, inhibiteur de protéine-tyrosine kinase.

Sutent® est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

Sutent® est également indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.

TAXOTERE[®] docétaxel (DCI).

Solution à diluer et solvant pour perfusion à 20 mg et à 80 mg.

Antinéoplasique, stabilisant du fuseau mitotique.

Indications :

- cancer du sein,
- cancer bronchique non à petites cellules,
- cancer de la prostate métastatique hormono-résistant,
- cancer gastrique.

TEMODAL[®] témozolomide (DCI).

Gélules à 5 mg, 20 mg, 100 mg et 250 mg.

Antinéoplasique, alkylant.

Indications : traitement des patients atteints de :

- glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie ;
- gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard.

TYVERB[®] lapatinib (DCI).

Comprimé pelliculé à 250 mg.

Antinéoplasique, inhibiteur de protéine-tyrosine kinase.

Tyverb[®] est utilisé par voie orale en association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, chez des patients réfractaires ayant reçu un traitement incluant une anthracycline, un taxane et le trastuzumab et, en progression et pour lesquels la poursuite ou la reprise du trastuzumab ne sont pas indiquées.

ZOLADEX® 10,8 mg goséréline (DCI).

Implant SC.

Analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines.

Indications :

- traitement du cancer de la prostate métastasé ;
- traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 – T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).

Annexe 4. Questionnaire établi par Aurélie FISCHER à l'intention des pharmaciens d'officine

Milieu : Urbain (U),
 Rural (R).

Première partie : A propos de vous.

Question n°1 : A quelle tranche d'âge appartenez-vous ?

- 20-30 ans
- 31-40 ans
- 41-50 ans
- 51-60 ans
- Plus de 60 ans

Question n°2 : Quel est votre sexe ?

- Masculin (M)
- Féminin (F)

Question n°3 : Avez-vous déjà participé à des formations sur le médicament anticancéreux et la cancérologie ?

- Oui
- Non

Question n°4 : Etes-vous membre du réseau ONCOLIM ?

- Oui
- Non

Deuxième partie : A propos de votre pratique officinale.

Question n°5 : Qu'est-ce qui vous paraît être le plus important vis-à-vis du cancer ?

1. Prévention et dépistage des cancers (mise en garde contre l'exposition au soleil, informations sur la détection précoce du mélanome, prise en charge de la désaccoutumance au tabac, lutte contre l'alcool, informations et conseils sur la nutrition...)

2. Accompagnement social des malades (écoute, soutien)

3. Conseils associés à une prescription.

4. Prévention et prise en charge des effets indésirables du cancer et de son traitement : effets indésirables dégradant la qualité de vie sans pour autant faire l'objet de notifications au système de pharmacovigilance.

5. Autre réponse :

Question n°6 : En moyenne, combien de patients cancéreux rencontrez-vous par jour ?

a. Moins de 1

b. De 1 à 4

c. De 5 à 9

d. 10 et plus

Question n°7 : Le patient ressent-il une gêne au comptoir, est-il embarrassé pour parler de la maladie et de ses traitements ?

Oui

Non

Vous, pharmacien, ressentez-vous cette même gêne ? Oui Non

D'où provient-elle ? (Sélectionnez une ou plusieurs réponses)

manque de confidentialité

manque d'informations et de formations sur le cancer et la prise en charge des patients

manque de temps

autre réponse :

Question n°8 : Le pharmacien occupe une place privilégiée pour être l'oreille que vient chercher le malade ou son proche, d'où l'importance de matérialiser si possible un espace de confidentialité et de proposer la disponibilité nécessaire.

Au sein de votre officine, disposez-vous d'un lieu de confidentialité ?

Oui

Non

Remarques :

Troisième partie : Rôle du pharmacien dans les thérapeutiques anticancéreuses et adjuvantes.

Question n°9 : Quels types de questions vous sont-ils le plus fréquemment posés ?

Interrogations sur les traitements de la maladie (T)

Interrogations sur la maladie elle-même (M)

Aucune question (Ø)

Autres (spécifiez) :

Question n°10 : Comment évaluez-vous le niveau de vos compétences en cancérologie ?

(Rayez les mentions inutiles.)

- A. « Je me sens tout à fait compétent »
- B. « Je me sens assez compétent »
- C. « Je ne me sens pas très compétent »
- D. « Je me sens peu compétent »

Question n°11 : Avec la publication, au Journal Officiel du 16 juin 2004, du décret rétrocession, précisant les critères et les modalités d'inscription des médicaments sur la liste des spécialités autorisées à la rétrocession, de nombreux médicaments sortent de la réserve hospitalière.

Connaissez-vous le nom des médicaments récemment sortis ?

- Oui
- Non

Êtes-vous directement informé des sorties de réserve hospitalière par les patients ?

- Oui
- Non

Question n°12 : Dans l'objectif de la qualité et de la sécurité des soins (ceci passant par une analyse éclairée des prescriptions), dans le rôle d'accompagnement du patient pendant et après le traitement : avez-vous connaissance du diagnostic ?

- Oui
- Non

Avez-vous contact avec les médecins concernés ? Oui Non

Question n°13 : Donnez-vous spontanément des conseils lors de la dispensation des médicaments en cancérologie ?

- Oui
- Non

Si oui, lesquels ?

- 1. Modalités d'utilisation et de conservation des médicaments.
- 2. Effets indésirables.
- 3. Interactions médicamenteuses ou alimentaires.
- 4. Autres (spécifiez) :

Question n°14 : Que pensez-vous de la place du pharmacien auprès du malade atteint de cancer ? Tous les moyens sont-ils mis à votre disposition ? De quoi avez-vous besoin pour optimiser la prise en charge du patient cancéreux ?

Annexe 5.

Enquête réalisée auprès de pharmaciens d'officine

Pharmaciens	Milieu	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
1	R	31-40	F	non	non	1234	b	Oui / non	non	T	B	Non / non	Non / non	oui 12	non
2	U	20-30	F	non	non	1234	b	Non / non	oui	T	C	Oui / non	Non / non	oui 12	non
3	R	41-50	F	non	non	1234	b	Oui / oui	oui	T	B	Oui / non	Non / non	oui 123	non
4	R	31-40	F	non	non	1	b	Oui / non	oui	T	D	Non / oui	Oui / non	oui 23	non
5	U	20-30	F	non	non	123	a	Oui / non	oui	T	C	Oui / non	Oui / non	oui 13	non
6	R	51-60	M	oui	non	1234	c	Oui / non	oui	∅	C	Oui / non	Non / oui	non	non
7	R	51-60	F	oui	oui	12345	a	Oui / oui	oui	T	C	Oui / non	Oui / non	oui 123	non
8	U	41-50	F	oui	oui	24	c	Oui / non	oui	T	D	Oui / non	Non / non	oui 1234	non
9	U	41-50	F	oui	oui	1234	d	Non / non	oui	M	C	Non / oui	Non / non	oui 1	non
10	R	41-50	M	oui	oui	1234	b	Non / non	oui	T	D	Oui / non	Non / non	non	non
11	R	31-40	M	oui	oui	1234	c	Non / non	non	T	B	Non / non	Non / non	oui 12	non
12	R	51-60	M	oui	non	4	b	Oui / non	non	T	B	Non / oui	Non / non	oui 2	non
13	R	51-60	M	oui	non	124	b	Non / non	oui	T	C	Oui / non	Non / non	non	non
14	R	51-60	M	oui	non	234	a	Non / non	oui	∅	D	Non / non	Non / non	oui 23	non
15	R	41-50	F	oui	non	1	b	Non / non	oui	T	C	Oui / non	Oui / non	oui 123	non
16	R	41-50	F	oui	non	1	a	Oui / non	oui	M	B	Oui / non	Oui / non	oui 12	non
17	U	31-40	F	oui	oui	1234	b	Oui / oui	oui	M	C	Non / non	Oui / non	oui 123	non

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AGUERRI M.-F., BERGER C., CHABROL M., et al. Pratique des soins ambulatoires en oncologie. Montrouge : éditions John Libbey Eurotext, 2000, 207 p.

Article L.6321-1 du Code de la Santé Publique. Partie législative. Etablissements et services de santé. Aide médicale urgente, permanence des soins, transports sanitaires et autres services de santé. Site disponible sur : <http://legifrance.gouv.fr>. (Page consultée le 16 août 2008)

BEAULIEU P. Pharmacologie de la douleur. Edité par : Les Presses de l'Université de Montréal, Canada, 2005, 593 p.

BELON J.-P. Conseils à l'officine. Guide du suivi pharmaceutique. 5^{ème} édition. Paris : Masson Editeur, 2003, 419 p.

CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson, 2008, 1308 p.

CHU - Hôpitaux de Rouen. Les types de réseaux. Site disponible sur : <http://www3.chu-rouen.fr/Internet/professionnelSante/reseaux/> (Page consultée le 16 août 2008)

DAGUENEL-NGUYEN A., NAJMAN A., HO C.T., et al. Les érythropoïétines recombinantes humaines en oncologie-hématologie : de l'observatoire de prescription à l'évolution des pratiques. Journal de Pharmacie Clinique, 2007, 26, 3, p. 137-141

DALY-SCHVEITZER N. Suivi médical du patient traité pour un cancer. De l'annonce du traitement au suivi à long terme en médecine de ville. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008, 302 p.

DI-PALMA M. Soins de support [Professionnels]. In : Institut National Du Cancer. Site disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/v1> (Page consultée le 03 septembre 2008)

FAURE S. Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse. Actualités pharmaceutiques, 2008, 470, p. 9-21

Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Montrouge : Editions John Libbey Eurotext ; Paris : FNCLCC, 2003, 129 p.

Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2007 pour l'indication de l'agent stimulant l'érythropoïèse (ASE : époétine alpha, époétine bêta et darbépoétine) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie. Paris : FNCLCC, 2007, 95 p.

KTIOUET-ABASSI S. Toxicité cutanée des anti-EGF-R. Oncologie, 2007, 8, 10, p. 889-894

MARANINCHI D., PODEUR A., VAN ROEKEGHEM F. Circulaire DHOS/CNAMTS/INCA/2007/357 du 25 septembre 2007 relative aux réseaux régionaux de cancérologie. In : La Santé en Limousin. Site disponible sur : <http://www.sante-limousin.fr>

(Page consultée le 14 décembre 2007)

MERIC J.-B., ZELEK L., KHAYAT D. Guide pratique de cancérologie. 3^{ème} édition. Paris : Masson Editeur, 2004, 309 p.

MEYNADIER J. Douleur et... cancer. Paris : Editions Médicales Phase 5, 2002, 39 p.

RIVERA P. Chimiothérapie orale et cancer du sein métastatique. La Lettre du Sénologue, 2007, 36, p. 16-18

ROCHE Conseils pour bien vous alimenter pendant le traitement. Cancer du sein. Neuilly-sur-Seine : Roche, 2007, 15 p.

ROCHE Votre chimiothérapie orale en pratique. Cancer du sein. Neuilly-sur-Seine : Roche, 2008, 15 p.

SCHNEIDER P. Neutropénie transitoire et qualité de vie. Mesures préventives contre les infections.

Edité par : Clinique de Genolier, Suisse, 2005, 47 p.

Vidal® 2007 : le dictionnaire. 83^{ème} édition. Paris : Editions du Vidal®, 2007, 2556 et 326 p.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	5
PLAN.....	9
Introduction.....	11
I .CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE.....	12
I.1 .GENERALITES.....	12
I.2 .EXEMPLES D'ANTINEOPLASIQUES.....	13
I.2.1 .Capécitabine XELODA®.....	13
I.2.1.1 .Validation de la prescription.....	13
I.2.1.2 .Conseils au patient.....	17
I.2.2 .Erlotinib TARCEVA®.....	21
I.2.2.1 .Validation de la prescription.....	21
I.2.2.2 .Conseils au patient.....	24
II .SOINS DE SUPPORT EN ONCOLOGIE.....	30
II.1 .LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CANCEREUSE.....	31
II.1.1 .Traitement médicamenteux des douleurs nociceptives.....	32
II.1.1.1 .Antalgiques non morphiniques.....	32
II.1.1.2 .Antalgiques morphiniques.....	35
A .Opioïdes faibles.....	35
B .Opiacés forts.....	37
a .Maniement de la morphine par voie orale.....	37
b .Autres voies d'administration de la morphine.....	40
c .Les autres opiacés forts.....	41
d .Les effets indésirables induits par le traitement morphinique.....	44
II.1.2 .Les traitements co-antalgiques.....	50

II.1.2.1 .Antidépresseurs.....	50
II.1.2.2 .Anticonvulsivants.....	51
II.1.2.3 .Biphosphonates.....	52
II.1.2.4 .Corticoïdes.....	53
II.1.3 .Interactions médicamenteuses de niveau « contre-indication » et « association déconseillée » des médicaments utilisés dans le traitement de la douleur cancéreuse....	54
II.2 .PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE DES ANTICANCEREUX.....	57
II.2.1 .Neutropénie et risque infectieux.....	58
II.2.2 .Thrombopénie.....	62
II.2.3 .Anémie.....	63
III .ENQUETES AUPRES DE PATIENTS PORTEURS D'UNE MALADIE CANCEREUSE ET AUPRES DE PHARMACIENS D'OFFICINE.....	69
III.1 .METHODOLOGIE DE L'ENQUETE ET CONSTRUCTION DES QUESTIONNAIRES.....	69
.....	69
III.2 .ENQUETE REALISEE DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE.....	70
III.3 .ENQUETE REALISEE AUPRES DE PHARMACIENS D'OFFICINE.....	77
IV .LE RESEAU ONCOLIM.....	84
IV.1 .QU'EST-CE QU'UN RESEAU DE SANTE ?.....	84
IV.1.1 .Définition officielle des réseaux de santé.....	84
IV.1.2 .Typologie des réseaux.....	85
IV.1.3 .Comment financer un réseau de santé ?.....	86
IV.2 .LES RESEAUX REGIONAUX DE CANCEROLOGIE.....	87
IV.3 .ONCOLIM : LE RESEAU DE CANCEROLOGIE DE LA REGION LIMOUSIN.	89

IV.4 .L'INCORPORATION DES PHARMACIENS DANS LE RESEAU ONCOLIM.....	91
Conclusion.....	94
TABLE DES ABREVIATIONS.....	95
ANNEXES.....	97
Annexe 1. Questionnaire établi par Aurélie FISCHER à l'intention des patients en consultation dans le service d'Oncologie Médicale.....	98
Annexe 2.....	101
Annexe 3. Indications thérapeutiques des différents traitements rencontrés lors de l'enquête	102
Annexe 4. Questionnaire établi par Aurélie FISCHER à l'intention des pharmaciens d'officine	109
Annexe 5.....	114
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	115

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3305

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la prise en charge thérapeutique du patient atteint de cancer, notamment en matière d'écoute et de conseils nécessaires au bon usage du médicament. Cette thèse expose, tout d'abord, la chimiothérapie anticancéreuse avec en particulier deux antinéoplasiques administrés par voie orale Xeloda® et Tarceva® ; puis s'attarde sur la prise en charge de la douleur cancéreuse et de la toxicité hématologique des anticancéreux, soins de support pour lesquels le pharmacien d'officine est très souvent impliqué. Une enquête menée auprès de 32 patients dans le service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges et une autre enquête réalisée simultanément auprès de 17 officines permettent de vérifier s'il y a concordance ou non entre la perception du pharmacien et celle de ses patients et, soulignent les manques et les points que l'on doit développer dans l'accompagnement du patient cancéreux. Finalement, une présentation du réseau de santé Oncolim est faite : ce réseau, dans lequel sont intégrés les pharmaciens, constitue une des solutions apportées dans le but d'améliorer la prise en charge des patients atteints de pathologies cancéreuses.

The place of the pharmacist in taking into consideration of person with cancer.

SUMMARY

The pharmacist takes an important place in therapeutic taking into consideration of person with cancer, in particular as far as listening and necessary advice for medicine good use is concerned. This thesis explains first of all antineoplastic chemotherapy with particularly orally two of them Xeloda® and Tarceva® ; then dwells on the taking into account of cancerous pain and hematological toxicity in antineoplastic, treatment support with the pharmacist is often involved. An investigation leads next thirty-two patients in Limoges Hospital Oncology service and an other one simultaneously realised next seventeen chemist's allow to check if there is a compatibility or no between pharmacist perception and patients one, and underline the lacks and points that we must developpe in support for person with cancer. Finally, health web Oncolim presentation is done : this one, in witch are inserted the pharmacist, is one of bring solutions in the aim of improve the taking into account of patients with cancer.

DISCIPLINE – SPECIALITE DOCTORALE

Pharmacie

MOTS-CLES

Cancer – chimiothérapie orale – pharmacien – officine – antalgiques

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE

Faculté de Pharmacie
2 rue du Docteur Marcland
87 025 LIMOGES