



HAL
open science

Accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux : quel(s) outil(s) pour les professionnels de santé en ville ?

Laurent Giulietti

► To cite this version:

Laurent Giulietti. Accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux : quel(s) outil(s) pour les professionnels de santé en ville ?. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00593121

HAL Id: dumas-00593121

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593121>

Submitted on 13 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux :
Quel(s) outil(s) pour les professionnels de santé en ville ?**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Laurent Giulietti

Né le 01/10/1981 à Annecy (74)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE 09/04/2010

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

- Pr. Jean CALOP, *Président du jury*
- Dr. Leïla GOFTI-LAROCHE, *Directeur de thèse*
- Pr. Mireille MOUSSEAU
- Dr Carole COPPO-ZIFFEL
- Dr Claire GARNIER-TIXIDRE



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

| | | |
|---------------------------|-------------|--|
| ALDEBERT | Delphine | Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M) |
| ALLENET | Benoît | Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU) |
| BATANDIER | Cécile | Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU) |
| BRETON | Jean | Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B) |
| BRIANCON-MARJOLLET | Anne | Physiologie Pharmacologie (HP2) |
| BUDAYOVA SPANO | Monika | Biophysique (U.V.H.C.I) |
| CAVAILLES | Pierre | Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M) |
| CHOISNARD | Luc | Pharmacotechnie (D.P.M) |
| DELETRAZ-DELPORTE | Martine | Droit Pharmaceutique Economie Santé |
| DEMEILLIERS | Christine | Biochimie (N.V.M.C) |
| DURMORT-MEUNIER | Claire | Biotechnologies (I.B.S.) |
| ESNAULT | Danielle | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| GEZE | Annabelle | Pharmacotechnie (D.P.M.) |
| GERMI | Raphaële | Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU) |
| GILLY | Catherine | Chimie Thérapeutique (D.P.M.) |
| GROSSET | Catherine | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| HININGER-FAVIER | Isabelle | Biochimie (L.B.F.A) |
| JOYEUX-FAURE | Marie | Physiologie -Pharmacologie (HP2) |
| KRIVOBOK | Serge | Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M) |
| MOUHAMADOU | Bello | Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A) |
| MORAND | Jean-Marc | Chimie Thérapeutique (D.P.M.) |
| MELO DE LIMA | Christelle | Probabilités Biostatistiques (LE.C.A) |
| NICOLLE | Edwige | Chimie Organique (D.P.M.) |
| PINEL | Claudine | Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU) |
| RACHIDI | Walid | Biochimie (L.C.I.B) |
| RAVEL | Anne | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| RAVELET | Corinne | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| RICHARD | Jean Michel | Service Accueil Handicap (Direction) |
| SOUARD | Florence | Pharmacognosie (D.P.M) |
| TARBOURIECH | Nicolas | Biophysique (U.V.H.C.I.) |
| VANHAVERBEKE | Cécile | Chimie organique (D.P.M.) |
| VILLET | Annick | Chimie Analytique (D.P.M.) |

Mise à jour du 13/05/2009

1



ENSEIGNANTS ANGLAIS

| | |
|------------------------------|----------------------|
| COLLE Pierre Emmanuel | Maître de Conférence |
| FITE Andrée | Professeur Certifié |
| GOUBIER Laurence | Professeur Certifié |

ATER

| | | |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 ATER | RECHOUM Yassine | Immunologie / DMBMT |
| 1 ATER | GLADE Nicolas | Biophysique |
| ½ ATER | RUTA Joséphine | Chimie Analytique |
| 1 ATER | NZENGUE Yves | Biologie cellulaire / DMBMT |
| 1 ATER | ELAZZOUI Samira | Pharmacie Galénique |
| 1 ATER | VERON Jean Baptiste | Chimie Organique |
| 1 ATER | HADJ SALEM Jamila | Pharmacognosie |
| ½ ATER | REINICKE Anne Teresa | Pharmacologie |
| 1 ATER | CHENAU Jérôme | DMBMT |
| 1 ATER | NASER EDDINE Abeer | Anglais |

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
DMBMT : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009
Mise à jour : le 13 février 2009

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

| | | |
|---------------------|------------|---|
| BAKRI | Aziz | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR) |
| BOUMENDJEL | Ahcène | Chimie Organique (D.P.M.) |
| BURMEISTER | Wilhelm | Physique (U.V.H.C.I) |
| CALOP | Jean | Pharmacie Clinique (CHU) |
| DANEL | Vincent | Toxicologie (CHU SAMU-SMUR) |
| DECOUT | Jean-Luc | Chimie Inorganique (D.P.M.) |
| DROUET | Emmanuel | Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I) |
| FAURE | Patrice | Biochimie (DBI / CHU) |
| FAVIER | Alain | Professeur Emérite |
| GODIN-RIBUOT | Diane | Physiologie – Pharmacologie (HP2) |
| GRILLOT | Renée | Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / CHU) |
| MARIOTTE | Anne-Marie | Pharmacognosie (D.P.M.) |
| PEYRIN | Eric | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| SEVE | Michel | Biotechnologie (CHU / CRI IAB) |
| RIBUOT | Christophe | Physiologie - Pharmacologie (HP2) |
| ROUSSEL | Anne-Marie | Biochimie Nutrition (L.B.F.A) |
| WOUESSIDJEWÉ | Denis | Pharmacotechnie (D.P.M.) |



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

| | | |
|-----------|----------|----------------------|
| CHAMPON | Bernard | Pharmacie officine |
| RIEU | Isabelle | Qualitologie (CHU) |
| TROUILLER | Patrice | Santé Publique (CHU) |

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

| | | |
|----------|---------------|-----------------------------|
| GAUCHARD | Pierre Alexis | Chimie Inorganique (D.P.M.) |
|----------|---------------|-----------------------------|

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Monsieur le Professeur Jean Calop,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et pour m'avoir prodigué vos conseils avisés.

Madame le Docteur Leïla Gofti-Laroche,

Merci pour votre motivation, votre disponibilité, votre gentillesse et votre aide précieuse

Madame le Docteur Carole Coppo-Ziffel

Je vous remercie de m'avoir offert l'opportunité de faire mon stage chez vous (et de l'avoir prolongé...). Merci également pour votre soutien et votre gentillesse.

Madame le Professeur Mireille Mousseau

Je vous remercie d'avoir suivi ce projet et de me faire l'honneur de le juger

Madame le Docteur Claire Garnier- Tixidre

Merci d'avoir accepté de juger ce travail

Remerciements

A mes parents et à mon frère,

Voilà ça y est, cette fois on peut dire que j'ai fini mes études. Merci pour votre soutien durant toutes ces années et votre amour.

Aux vieux de la vieille, Flo, Seb, La Flute, Ben, Raph le Pouple, Marine, Rocco

Cette fois, c'est le dernier tour.

A David, Flo, Henri, Mig, Maud, Caro & Steph

Pour ces belles années bien studieuses...

Aux Dindes avec un grand D, Albane, Anne-So, Aurélie, Cécile, Fanny, Laure, Marion, Pauline, Romy & Sophie Roure

Vous êtes vraiment une belle brochette

A la pharmacie des Béalières, et l'équipe d'Onco38

A ma Sofinou,

Pour tout

En route pour la joie

Table des matières

| | |
|---|----|
| Liste des tableaux..... | 9 |
| Liste des figures..... | 9 |
| Liste des annexes | 9 |
| Introduction | 10 |
| Première partie Revue Bibliographique..... | 11 |
| Deuxième partie Contexte..... | 13 |
| I. Le Plan de Mobilisation Nationale contre le cancer | 13 |
| II. Le cancer : généralités..... | 14 |
| 1) Définition | 14 |
| 2) Perception de la maladie | 15 |
| 3) Données épidémiologiques | 16 |
| 4) Traitement..... | 19 |
| III. Les médicaments anticancéreux administrés par voie orale | 19 |
| A. Classification des médicaments anticancéreux disponibles en ville | 20 |
| B. Caractéristiques des médicaments anticancéreux par voie orale..... | 27 |
| C. Avantages de la voie orale | 28 |
| 1) Préférences du malade | 28 |
| 2) Avantages pharmacologiques, administrations prolongées ou répétées | 29 |
| 3) Facteurs économiques | 30 |
| D. Inconvénients de la voie orale..... | 31 |
| 1) D'un point de vue pharmacologique | 31 |
| 2) Problèmes liés aux conditionnements | 34 |
| 3) Inconvénients liés aux patients | 34 |
| IV. Education thérapeutique | 37 |
| Troisième partie Matériel et Méthode | 39 |
| I. Enquête..... | 39 |
| II. Site internet | 40 |
| Quatrième partie Résultats | 41 |
| I. Enquête..... | 41 |
| 1) Description des réponders ayant fait l'objet de l'analyse | 43 |
| 2) Retour d'expérience sur l'accompagnement des patients traités par des anticancéreux oraux par les professionnels de santé réponders ayant fait l'objet de l'analyse | 44 |
| 3) Avis et propositions des professionnels de santé sur l'accompagnement en ville des patients traités par des anticancéreux oraux | 46 |
| II. Site internet | 50 |
| 1) Sous-chapitre AFFECTIONS TUMORALES..... | 50 |
| 2) Sous-chapitre SPECIALITES..... | 59 |
| 3) Sous-chapitre EFFETS INDESIRABLES..... | 67 |
| Cinquième partie Discussion..... | 78 |
| Conclusion | 88 |
| Bibliographie | 89 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Tableau I : Classement des cancers par incidence et décès en France en 2005..... | 18 |
| Tableau II : Chimiothérapies « classiques » | 20 |
| Tableau III : Thérapies ciblées | 21 |
| Tableau IV : Tableau Récapitulatif des molécules anticancéreuses disponibles en ville..... | 22 |
| Tableau V : Stabilité de la biodisponibilité..... | 31 |
| Tableau VI : effets de la nourriture sur l'absorption d'anticancéreux oraux | 32 |

Liste des figures

| | |
|--|-----------|
| Figure 1 : Répartition des réponders par rapport aux personnes contactées..... | 41 |
| Figure 2 : Professions des réponders | 42 |
| Figure 3 : Répartition des anticancéreux oraux rencontrés en pratique | 43 |
| Figure 4 : Freins à l'accompagnement des patients par les professionnels de santé | 46 |
| Figure 5 : Freins à l'accompagnement des patients en fonction de la profession des réponders (en pourcentage de réponses)..... | 46 |
| Figure 6 : Moyens adaptés pour améliorer le suivi des patients | 47 |
| Figure 7 : Moyens à développer pour améliorer le suivi des patients en fonction de la profession des réponders (en pourcentage de réponses) | 48 |

Liste des Annexes

| | |
|--|-----------|
| Annexe 1 : Réseau Onco38..... | 91 |
| Annexe 2 : Charte du réseau de sante organisant la chimiothérapie à domicile Chimiothérapie anticancéreuse orale | 92 |
| Annexe 3 : Questionnaire « Accompagnement des patients traités par des anticancéreux oraux - Etat des lieux et propositions des professionnels –« | 94 |
| Annexe 4 : Présentation de la fondation Health On the Net (HON)..... | 98 |

Introduction

En France, comme ailleurs, le nombre de patients atteints de cancer est en augmentation, avec pour conséquence une croissance de la consommation des soins. Le nombre de patients traités par chimiothérapie (et thérapies ciblées) augmente également rapidement : en plus de l'effet volume, on observe un usage croissant des médicaments anticancéreux à la fois en complément des traitements locorégionaux dans la phase initiale de la maladie et en phase de récurrence [1].

Les formes orales constituent désormais une part non négligeable (plus de 20%) des chimiothérapies disponibles ou en cours de développement [2]. Elles présentent de nombreux avantages, notamment en termes de qualité de vie pour le patient, mais n'en restent pas moins caractérisées par des risques importants.

L'efficacité et la sécurité du traitement anticancéreux sont conditionnées par la qualité de l'information délivrée au patient lui-même, mais également aux professionnels de santé exerçant à proximité de son domicile ou de son lieu de vie.

Le réseau territorial de cancérologie **Onco38** qui a démarré son activité en septembre 2008 [annexe 1], a entre autres, pour mission d'organiser et sécuriser la chimiothérapie à domicile, et plus particulièrement de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients traités par anticancéreux oraux.

C'est dans ce contexte et avec cet objectif général d'amélioration de la prise en charge des patients traités par des anticancéreux oraux et de valorisation de la place des professionnels de santé en ville que s'inscrit ce travail de thèse. L'objectif spécifique a été d'essayer de répondre à la question : quel outil ou quels outils sont susceptibles de faciliter le rôle des pharmaciens d'officine et des médecins traitants auprès des patients, en complément et en relais des professionnels hospitaliers référents?

A cet effet, une revue de la littérature et des recherches spécifiques ont été réalisées (spécialités disponibles en ville, supports d'information existants, ressenti des patients ...), complétées par une enquête locale auprès des professionnels concernés par cette problématique. A partir de cet état des lieux, des outils ont été élaborés et seront proposés dans le cadre du réseau Onco38 aux professionnels de santé de l'Isère accompagnant des patients traités par des anticancéreux oraux.

Première partie

Revue bibliographique

Ce travail a commencé par une revue de la littérature française et anglo-saxonne dans Medline [3] avec comme mots clés « anticancer drug » ou « antineoplastic agent » ou « patient information » ou « oral chemotherapy » et « compliance » ou « ambulatory care ».

Une recherche a également été réalisée sur les sites web suivants :

- INCA (www.e-cancer.fr/)
- HAS (www.has-sante.fr/)
- ASCO guideline (www.asco.org/guidelines)
- SOR (www.fnclcc.fr/sor.html)

Les laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent des médicaments anticancéreux administrés par voie orale et disponibles en ville, ont été contactés par téléphone, fax ou courriel au cours du mois de Mai 2009. L'ensemble de la documentation disponible sur leurs médicaments leur a été demandée. Une première relance a été effectuée en Juin 2009 et une dernière en Juillet 2009.

Il apparaît que les traitements par médicaments anticancéreux oraux présentent des avantages certains pour les patients (absence d'hospitalisation et d'abord veineux, autonomie, qualité de vie...), mais de nombreux problèmes restent à résoudre. Un article a particulièrement retenu notre attention car il fait la synthèse des risques et des recommandations de bon usage des anticancéreux oraux et met en exergue la nécessité de sécuriser le circuit des ces médicaments. [2]

Le développement des formes orales, modalité d'administration, relativement nouvelle en oncologie, génère également d'autres types de risques, liés notamment à l'introduction du patient dans le processus d'administration (risque d'inobservance, mais également gestion des effets indésirables et des interactions médicamenteuses ...). L'efficacité et la sécurité du traitement anticancéreux sont donc conditionnées par la qualité de l'information

délivrée au patient lui-même, mais également aux professionnels de santé exerçant à proximité de son domicile ou de son lieu de vie. Le pharmacien d'officine qui dispense au patient ses médicaments et le médecin généraliste qui assure son suivi régulier, doivent également disposer de tous les éléments leur permettant de valider la prescription, d'informer correctement le patient et/ou de s'assurer que les informations dont il dispose ont bien été comprises. Ces conditions sont-elles remplies aujourd'hui ? Ces professionnels disposent-ils des supports adaptés sur le fond comme sur la forme ? Les divers documents recensés sont dans l'ensemble très bien faits. Cependant ils sont souvent difficiles, trop lourds et complexes ou posent des problèmes de diffusion et d'actualisation pour être de véritables outils pratiques au quotidien.

Par ailleurs, les référentiels et protocoles de prise en charge des chimiothérapies par voie orale sont rarement élaborés contrairement aux chimiothérapies par voie injectable. L'absence de supports standardisés et validés, mais également d'actions de formation/information spécifiques peut conduire dans la pratique à des erreurs de prescription, de dispensation ou de prise médicamenteuse.

Compte tenu de ces éléments, il a été décidé pour ce travail de faire un focus sur les outils (contenu, format et support de diffusion) susceptibles de faciliter l'accompagnement des patients traités par des anticancéreux oraux par les professionnels de santé de ville (pharmaciens d'officine et médecins traitants).

Deuxième partie

Contexte

I. Le Plan de Mobilisation Nationale contre le cancer

Le Plan Cancer est publié en 2003, et se décline en 70 mesures et 6 grands chapitres :

- Le premier est basé sur la **prévention** et la mise en place de mesures pour rattraper le retard pris dans ce domaine, et pour éviter les cancers évitables.
- Le second concerne le développement de campagnes de **dépistage** précoce afin de sensibiliser les personnes à risques.
- Le troisième porte sur les **soins**, sa finalité est de faire évoluer de façon très volontariste l'organisation des soins autour du patient.
- Le quatrième chapitre, **social**, vise à donner aux patients les possibilités de mener une vie active aussi normale que possible, afin de ne pas ajouter à l'épreuve de la maladie l'épreuve de l'exclusion sociale.
- Le cinquième chapitre concerne la **formation** et la mise en œuvre des réformes, notamment pour accroître le nombre de professionnels du cancer.
- Le sixième chapitre correspond à une série de mesures permettant de dynamiser et mieux coordonner la **recherche** en cancérologie.

Les réseaux de cancérologie, qu'ils soient régionaux (inter-établissements orientés qualité des soins et professionnels de la cancérologie) ou territoriaux (ville-hôpital orientés prise en charge globale des patients) sont confortés à travers plusieurs mesures de ce 1^{er} Plan Cancer. Leurs missions spécifiques et leur place dans la nouvelle organisation en cancérologie sont précisées.

En Région Rhône-Alpes, les mesures du Plan Cancer sont redéclinées, notamment à travers le cahier des charges des réseaux territoriaux, publié par l'ARH-URCAM en décembre 2005 **[4]. Depuis 2007, 4 réseaux ont été agréés et financés en région (fonds FIQCS).**

Le réseau Onco38 est le réseau territorial de cancérologie du bassin hospitalier 4 de la région Rhône-Alpes. Il a pour objectif d'optimiser la qualité de la prise en charge globale, « du dépistage aux soins de soutien », des personnes atteintes de pathologie cancéreuse, à proximité de leur lieu de vie, par une meilleure coordination et complémentarité des intervenants autour d'elles. Le réseau se veut un relais entre les acteurs de la ville et de l'hôpital, pour faire le lien autour du patient et éviter le morcellement de sa prise en charge. Le réseau offre une prise en charge « globale » des patients en répondant aux problèmes spécifiques qui peuvent se poser au long de leur parcours.

II. Le cancer : généralités

1) Définition [5]

Le cancer est un terme général désignant l'ensemble des tumeurs malignes se développant rapidement et ayant tendance à se généraliser (métastases). Ces tumeurs sont le résultat de la transformation des cellules saines composant un tissu en cellules cancéreuses (néoplasiques).

Toutes les cellules de l'organisme sont soumises à un renouvellement constant et programmé : les cellules d'un même type sont organisées pour former un tissu ou un organe. Régulièrement, des cellules meurent par vieillissement ou par dysfonctionnement et sont remplacées, afin que les tissus et les organes conservent leur fonction. Cette régulation est sous contrôle.

Au niveau cellulaire, ce contrôle est initié à partir des chromosomes qui contiennent l'information génétique. Sous l'influence de certains facteurs, l'information contenue peut être modifiée et le fonctionnement de la cellule perturbé. Il existe cependant des systèmes de réparation de l'information contenue sur les chromosomes mais ces systèmes de réparation peuvent être débordés et le processus de cancérisation débute.

Dans un cancer, les cellules se développent indépendamment de tout contrôle, d'abord au sein même du tissu ou de l'organe, puis se détachent de la tumeur d'origine (primitive) et migrent dans tout l'organisme (par voie sanguine ou à travers le système lymphatique). On parle alors de **métastases**.

Pour exemples, le cancer du sein métastase essentiellement dans le foie, les os, les poumons, le cerveau et la peau alors que le cancer digestif dissémine essentiellement vers le foie.

Les cancers seraient favorisés par un terrain héréditaire prédisposant, et des facteurs d'environnement très divers : produits chimiques (tabac, amiante, insecticides ...), radiations, rayonnements (UVA, UVB, rayonnements ionisants), virus, bactéries, stress, habitudes alimentaires, etc...

2) Perception de la maladie

Le cancer occupe une place centrale au sein des préoccupations des Français en matière de santé. En dépit des progrès réalisés, il demeure encore aujourd'hui perçu comme la maladie grave par excellence.

Selon la dernière édition du Baromètre cancer de l'Inpes, 92,3 % des Français citent spontanément le cancer parmi les trois maladies qu'ils jugent les plus graves, loin devant le sida (65,2 %) et les maladies cardiovasculaires (30,1 %). Une majorité d'entre eux considère que le cancer n'est pas une maladie comme les autres. Dans le même ordre d'idées, une enquête ultérieure réalisée par Ipsos pour l'INCa fait apparaître que 61 % des Français sont d'accord pour dire que le cancer est « la pire des maladies ».

Enfin, la quasi-totalité des Français estime que personne n'est à l'abri du cancer et 59 % pensent que le cancer frappe au hasard et qu'on ne peut rien faire pour l'éviter. L'opinion apparaît ainsi majoritairement angoissée et fataliste face au cancer.

En revanche, et selon une étude récente d'Ifop pour la Ligue contre le cancer, une très large majorité des Français approuve l'idée que les traitements contre le cancer ont beaucoup évolué ces dernières années (91 %) et qu'il existe aujourd'hui des traitements réellement efficaces (76 %).

En outre, l'amélioration de la prise en charge de la douleur des malades du cancer, critère essentiel de qualité des soins, est manifeste pour 87 % des répondants du Baromètre cancer de l'Inpes.

3) Données épidémiologiques [6]

a) Sources de données de mortalité

Les données de mortalité sont issues du CépiDc, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, de l'Inserm. Ces données sont exhaustives et recouvrent l'ensemble du territoire national.

Un « Atlas de l'évolution de la mortalité par cancer » sur la période 1970-2004, fruit de la collaboration entre le CépiDc et l'INCa, été publié en janvier 2009. Il est consultable sur le site internet de l'INCa [7]

b) Sources d'estimations nationales d'incidence et de mortalité

Les estimations nationales de nouveaux cas (incidence) et de mortalité des cancers sont produites de manière conjointe par le réseau Francim des registres du cancer, le département de biostatistique des Hospices civils de Lyon et l'Institut de veille sanitaire.

Les dernières estimations nationales produites concernent la période 1980-2005 issues des données métropolitaines de 17 registres (11 registres généraux et 6 registres spécialisés).

c) Les données d'incidence globales tous âges

En 2005, le nombre de nouveaux cas de cancers a été estimé à près de 320 000 (280 000 en 2000) dont 180 000 (56 %) chez les hommes et 140 000 (44 %) chez les femmes alors que le nombre de décès n'a augmenté que de 13 % (130 000 en 1980 et 146 000 en 2005).

Entre 1980 et 2005, le nombre de cas de cancer a augmenté de 89% (170 000 cas en 1980), cette augmentation est due à plusieurs facteurs : l'augmentation de la population (pour 21%), le vieillissement de la population (pour 24%) et surtout une augmentation du risque de survenu d'un cancer (48%).

L'augmentation de 13 % du nombre des décès est expliquée pour 12 % par l'augmentation de la population, 30 % par le vieillissement de la population, le risque de décéder ayant diminué de 29 %.

Quatre localisations sont responsables chacune de plus de 30 000 nouveaux cas en 2005, il s'agit de la prostate (62 245 cas), du sein (49 814 cas), du côlon-rectum (37 413 cas) et du poumon (30 651 cas). En proportion, ces quatre localisations représentent respectivement 19%, 16 %, 12 % et 10 % de tous les cancers.

Chez l'homme

L'âge moyen au diagnostic de cancer est de 67 ans, tandis que l'âge moyen au décès est de 71 ans.

Parmi les 180 000 cancers recensés chez l'homme en 2005, les plus fréquents sont :

- le cancer de la prostate (62 245 cas),
- du poumon (près de 24 000 cas),
- du côlon-rectum (près de 20 000 cas).

En terme de décès, le cancer du poumon occupe la première place (près de 21 000 morts), suivi du cancer de la prostate (9 202).

Les principales contributions à l'augmentation de l'incidence sont le cancer de la prostate pour lequel le taux standardisé à la population mondiale est passé de 26 pour 100 000 en 1980 à 121 pour 100 000 en 2005.

Chez la femme

L'âge moyen de diagnostic est de 64 ans et l'âge moyen au décès est de 74 ans.

Parmi les 140 000 cancers chez la femme, en 2005, on retrouve :

- Le cancer du sein (près de 50 000 cas) qui occupe la première place également en terme de décès (11 201 décès)
- les cancers du côlon-rectum (17 500 cas et 7964 décès)
- les cancers du poumon (6 700 cas et 5674 décès).

Les principales contributions à l'augmentation de l'incidence sont le cancer du sein qui est passé de 57 à 102 pour 100 000, le cancer de la thyroïde, le cancer du poumon, le mélanome malin et le lymphome non hodgkinien.

Tableau I : Classement des cancers par incidence et décès en France en 2005 [6]

| Localisations | Incidence | | | Décès | | |
|--|----------------|-------|------|----------------|-------|------|
| | Effectif | Poids | Rang | Effectif | Poids | Rang |
| Prostate | 62 245 | 19,5 | 1 | 9 202 | 6,3 | 4 |
| Sein | 49 814 | 15,6 | 2 | 11 201 | 7,7 | 3 |
| Côlon-rectum | 37 413 | 11,7 | 3 | 16 865 | 11,6 | 2 |
| Poumon | 30 651 | 9,6 | 4 | 26 624 | 18,3 | 1 |
| Lèvre-bouche-pharynx | 12 270 | 3,8 | 5 | 4 000 | 2,7 | 10 |
| Lymphome malin non Hodgkinien | 10 224 | 3,2 | 6 | 4 203 | 2,9 | 9 |
| Vessie | 9 679 | 3,0 | 7 | 4 482 | 3,1 | 8 |
| Rein | 7 949 | 2,5 | 8 | 3 684 | 2,5 | 12 |
| Mélanome de la peau | 7 401 | 2,3 | 9 | 1 440 | 1,0 | 18 |
| Pancréas | 7 218 | 2,3 | 10 | 7 787 | 5,3 | 5 |
| Estomac | 6 794 | 2,1 | 11 | 4 756 | 3,3 | 7 |
| Thyroïde | 6 672 | 2,1 | 12 | 403 | 0,3 | 23 |
| Foie | 6 433 | 2,0 | 13 | 7 390 | 5,1 | 6 |
| Corps de l'utérus | 7 574 | 1,8 | 14 | 1 800 | 1,2 | 17 |
| Œsophage | 4 721 | 1,5 | 15 | 3 850 | 2,6 | 11 |
| Myélomes multiples et maladies prolifératives | 4 516 | 1,4 | 16 | 2 789 | 1,9 | 15 |
| Ovaire | 4 374 | 1,4 | 17 | 3 180 | 2,2 | 13 |
| Système nerveux central | 4 120 | 1,3 | 18 | 3 019 | 2,1 | 14 |
| Larynx | 3 735 | 1,2 | 19 | 1 406 | 1,0 | 19 |
| Leucémies lymphoïdes chroniques | 3 224 | 1,0 | 20 | 1 059 | 0,7 | 22 |
| Leucémies aiguës | 3 082 | 1,0 | 21 | 2 733 | 1,9 | 16 |
| Col de l'utérus | 3 068 | 1,0 | 22 | 1 067 | 0,7 | 21 |
| Testicule | 2 002 | 0,6 | 23 | 82 | 0,06 | 25 |
| Maladie de Hodgkin | 1 544 | 0,5 | 24 | 218 | 0,1 | 24 |
| Plèvre | 906 | 0,3 | 25 | 1 090 | 0,7 | 20 |
| Tous cancers | 319 380 | | | 145 762 | | |

4) Traitement

Traiter un cancer consiste à éliminer la tumeur et éradiquer les cellules cancéreuses.

Chaque cancer est particulier et nécessite une prise en charge appropriée et un traitement adapté. La prise en compte de cette réalité s'est traduit avec le 1^{er} Plan Cancer par la demande de généralisation du dispositif d'annonce et de remise d'un Programme Personnalisé de Soins « PPS » à chaque patient.

Il existe différents types de traitements pouvant être utilisés seuls ou en association :

- La chirurgie, la curiethérapie et la radiothérapie qui sont des traitements locaux du cancer
- La chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie agissant par voie générale c'est-à-dire sur les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps.

Dans le cadre de cette thèse nous allons développer plus particulièrement les médicaments anticancéreux par voie orale, regroupant les chimiothérapies et les thérapies ciblées.

III. Les médicaments anticancéreux administrés par voie orale

- La **chimiothérapie** est un traitement courant en cancérologie, visant à éliminer les cellules cancéreuses, soit en les détruisant, soit en les empêchant de se multiplier. Elle est réalisée par voie parentérale, le plus souvent en perfusion intraveineuse (IV) ou *per os* (c'est-à-dire par voie orale). Elles présentent une toxicité non seulement pour les cellules cancéreuses mais aussi pour les cellules saines d'où les nombreux effets indésirables associés (aplasie, perte d'appétit, nausées et vomissements, fatigue, alopecie, troubles des phanères...).

- Les **thérapies ciblées**, apparues il y a une dizaine d'année, désignent les médicaments dirigés contre des cibles moléculaires : récepteurs, gènes ou protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes. Ces médicaments sont administrés soit par perfusion IV, soit par voie orale. Leurs effets indésirables sont très différents de ceux de la chimiothérapie.

A. Classification des médicaments anticancéreux disponibles en ville [8]

Tableau II : Chimiothérapies « classiques »

| Classe | Type | Sous-type | Mode d'action | Exemples |
|---|---|--|---|--|
| Inhibiteurs de la synthèse d'ADN | Antimétabolites | Antifolates | Analogue acide folique : Blocage de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques | Méthotrexate |
| | | Analogues des bases puriques | Incorporation dans l'ADN : blocage de la synthèse et de la réparation | Fludarabine |
| | | Analogues des bases pyrimidiques | | Capécitabine Tégafur-uracile |
| | Inhibiteurs des enzymes impliquées dans la synthèse ADN | Inhibiteurs des topoisomérases | Blocage de la réparation de l'ADN → Apoptose | Topotécan Etoposide |
| | | Inhibiteurs de la ribonucléotide-réductase | Blocage du passage ribonucléotide en déoxyribonucléotide | Hydroxyurée |
| Agents interagissant directement avec l'ADN | Alkylants | Dérivés de la moutarde à l'azote | Fixation sur l'ADN et blocage de la réplication et la transcription | Melphalan Chlorambucil Cyclophosphamide |
| | | Nitroso-urées | | Carmustine |
| | | Alkylo-sulfates | | Busulfan |
| | | Apparentés | | Altrétamine Procarbazine Témazolomide |
| | Agents intercalants | Anthracyclines | Fixation entre 2 brins d'ADN | Idarubicine |
| Agents interagissant avec les protéines de la mitose | Poison du fuseau | Alcaloïdes de la pervenche | Fixation sur la tubuline et blocage des cellules en métaphase | Vinorelbine |

Tableau III : Thérapies ciblées

| Classe | Type | Mode d'action | DCI |
|---|--------------------------|--|--|
| | Anti-EGFR | Inhibition de l'activité tyrosine kinase des EGFR qui entraîne le blocage de la cascade de réactions | Erlotinib |
| Inhibiteurs des tyrosine-kinases | Anti-VEGFR, PDGFR, c-Kit | Inhibition de l'activité tyrosine kinase des VEGFR & des PDGFR c-kit, qui entraîne le blocage de la cascade de réactions | Sorafénib Sunitinib Dasatinib |
| | Anti PDGFR, c-Kit | Inhibition de l'activité tyrosine kinase des PDGFR, c-kit, qui entraîne le blocage de la cascade de réactions | Imitinib |

Tableau IV : Tableau Récapitulatif des molécules anticancéreuses disponibles en ville

au 30 Novembre 2009 (page suivante)

| DCI / Noms de spécialités | Classe thérapeutique | Indications | Posologies | Règles de délivrance |
|--|----------------------------------|--|--|--|
| <p>Méthotrexate</p> <p>METHOTREXATE BELLON[®]</p> <p>comprimé, jaune crème, dosé à 2,5mg en tube plastique de 20</p> | Antifolique | <ul style="list-style-type: none"> - LAL¹ (traitement d'entretien) - Tumeurs solides | De 15 à 30 mg/m ² par semaine | Prescription et renouvellement par tous médecins |
| <p>Fludarabine</p> <p>FLUDARA[®]</p> <p>Comprimé pelliculé non sécable, rose dosé à 10mg en blister de 5 comprimés dans un flacon protecteur contenant 15 ou 20 comprimés</p> | Antipurique | - LLC ² à cellules B | 40 mg/m ² /jour en cure de 5 jours/mois | PIH 6 mois Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie |
| <p>Capécitabine</p> <p>XELODA[®]</p> <p>comprimé pelliculé, non sécable, dosé à 150mg (beige, blister de 60 comprimés) et 500mg (pêche, blister de 120 comprimés)</p> | Anti Pyrimidique | <ul style="list-style-type: none"> - Cancers colorectaux - Cancers gastriques - Cancers du sein | 2500 mg/m ² /jour pendant 14 jours suivis d'une période sans traitement de 7 jours | PH Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement |
| <p>Tégafur-uracile</p> <p>UFT[®]</p> <p>Gélule blanche dosée à 100mg de tégafur et 224mg d'uracile en boîte de 7 plaquettes contenant 3, 4, 5 ou 6 gélules</p> | Anti Pyrimidique | - Cancers colorectaux | 300 mg/m ² /jour pendant 28 jours puis 7 jours d'arrêt Association avec 90 mg/j de folinate de calcium | PH Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement |
| <p>Topotécan</p> <p>HYCAMTIN[®]</p> <p>Gélule dosée à 0,25 mg (blanc à blanc cassé) et 1mg (rose), en boîte de 10</p> | Inhibiteur de la topoisomérase I | -CPPC ³ | 2,3 mg/m ² /jour pendant 5 jours consécutifs toutes les 3 semaines | PH Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement |

| DCI / Noms de spécialités | Classe thérapeutique | Indications | Posologies | Règles de délivrance |
|--|---|--|--|---|
| <p>Etoposide</p> <p>VEPESIDE[®]</p> <p>CELLTOP[®]</p> <p>Capsule dosée à 25mg (blister de 40) et 50mg (blister de 20)</p> | Inhibiteur de la topo isomérase II | <p>- CBPC⁴</p> <p>- Cancers du testicule, de l'ovaire et du sein</p> <p>-Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens</p> <p>-Leucémies aiguës</p> | <p>De 80 à 300 mg/m²/jour en cures de 3 à 5 jours tous les 21 à 28 jours</p> <p>En cure de 50 à 100 mg/m²/jour pendant 21 jours par mois, voire en administration continue</p> | <p>PH</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement</p> <p>Un carnet personnel de suivi doit être remis au malade</p> |
| <p>Hydroxyurée</p> <p>HYDREA[®]</p> <p>Gélule, rose et verte dosée à 500mg, en boîte de 20</p> | Inhibiteur de la ribonucléotide réductase | -LMC ⁵ | <p>30 à 50 mg/m²/j en traitement d'attaque</p> <p>15 à 30 mg/m²/j en traitement d'entretien</p> | <p>Prescription et renouvellement par tous médecins</p> |
| <p>Melphalan</p> <p>ALKERAN[®]</p> <p>Comprimé pelliculé, non sécable, blanc à blanc cassé et dosé à 2mg en flacon de 50</p> | Agent alkylant bifonctionnel | <p>-Myélomes multiples</p> <p>-Cancers de l'ovaire</p> <p>-Cancers du sein</p> | <p>~ Myélome : 0,15 à 0,25 mg/kg/j en cures de 4 à 7 jours toutes les 4 à 6 semaines</p> <p>~ Ovaire : 0,2 mg/kg/j sur 5 jours, toutes les 4 à 8 semaines</p> <p>~ Sein : 0,15 mg/kg/j ou 6 mg/m²/j pendant 4 à 6 jours, à renouveler toutes les 6 semaines</p> | <p>PH</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement</p> |

| DCI / Noms de spécialités | Classe thérapeutique | Indications | Posologies | Règles de délivrance |
|--|------------------------------|--|---|---|
| <p>Chlorambucil</p> <p>CHLORAMINOPHENE®</p> <p>Gélule blanche, opaque dosée à 2mg en boîte de 30</p> | Agent alkylant | <ul style="list-style-type: none"> - LLC - Lymphomes hodgkinien et non hodgkinien | De 4 à 8 mg/m ² /j pendant 2 à 3 semaines | Prescription et renouvellement par tous médecins |
| <p>Cyclo-Phosphamide</p> <p>ENDOXAN®</p> <p>Comprimé enrobé dosé à 50mg, en boîte de 50</p> | Agent alkylant bifonctionnel | <ul style="list-style-type: none"> - Cancers du sein, de l'ovaire, du testicule, des bronches, de la vessie - Sarcomes - Lymphomes malins | De 50 à 100 mg/m ² /j en continu ou 100 à 200 mg/m ² /j par cycles courts de 15 j/mois répétés toutes les 2 à 4 semaines | <p>PH</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement</p> <p>Médicament inscrit sur la liste des spécialités autorisées à la rétrocession</p> |
| <p>Busulfan</p> <p>MYLERAN®</p> <p>Comprimé blanc, pelliculé dosé à 2mg en flacon de 25</p> | Agent alkylant bifonctionnel | -LMC | <p>0,06 mg/kg/j, avec une dose initiale max de 4 mg/j pendant 12 à 20 semaines en traitement d'induction</p> <p>0,5 à 2 mg/j en continu ou en schéma séquentiel en traitement d'entretien</p> <p>Ne pas dépasser la dose cumulative de 3 000 mg en chronique</p> | <p>PH</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement</p> |
| <p>Altrétamine</p> <p>HEXASTAT®</p> <p>Gélule, violet transparent dosée à 100mg (boîte de 25, en blister de 5)</p> | Agent alkylant | <ul style="list-style-type: none"> -CBPC -Cancer de l'ovaire | 260 mg/m ² /j pendant 14 à 21 jours, tous les 28 jours | <p>PH</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement</p> <p>Médicament inscrit sur la liste des spécialités autorisées à la rétrocession</p> |

| DCI / Noms de spécialités | Classe thérapeutique | Indications | Posologies | Règles de délivrance |
|---|---------------------------|---|---|--|
| Procarbazine NATULAN[®] Gélule jaune clair dosée à 50mg en flacon de verre brun de 50 | Agent alkylant | -Lymphomes malins -Tumeurs cérébrales -CPPC | 100 à 150 mg/m ² /j pendant 5 à 14 jours par mois en association | Prescription et renouvellement par tous médecins |
| Témazolomide TEMODAL[®] Gélule en flacon de 5, dosée à : ~5 mg corps blanc - coiffe verte ~20 mg corps blanc - coiffe jaune ~100 mg corps blanc - coiffe rose ~250 mg corps blanc - coiffe blanche | Agent alkylant | -Gliomes malins | 150 à 200 mg/m ² /j pendant 5 jours, un cycle tous les 28 jours | PH Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement Médicament inscrit sur la liste des spécialités autorisées à la rétrocession |
| Idarubicine ZAVEDOS[®] Gélule dosée à 5 (orange), 10 (blanc & orange), ou 25 mg (blanc) | Agent alkylant | -LAM ⁶ | - Schéma hebdomadaire : 20 mg/m ² /sem pendant 4 semaines avec augmentation à 40 mg/m ² /sem en cas d'échec -Schéma quotidien : 15 à 30 mg/m ² /j pendant 3 jours | PH Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement Médicament inscrit sur la liste des spécialités autorisées à la rétrocession |
| Vinorelbine NAVELBINE[®] Capsule molle dosée à 20 mg (marron clair) ou 30 mg (rose) en boîte unitaire, en plaquette thermoformée | Alcaloïde de la pervenche | - CBNPC ⁷ - Cancers du sein métastatiques | 60 mg/m ² lors des trois premières semaines de traitement puis 80 mg/m ² /sem | PH Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement Un livret d'information et de suivi destiné au malade est fourni |

| DCI / Noms de spécialités | Classe thérapeutique | Indications | Posologies | Règles de délivrance |
|--|--|--|--------------------------|---|
| <p>Erlotinib TARCEVA[®]</p> <p>Comprimé pelliculé blanc à jaunâtre, rond, dosé à 25, 100 et 150 mg en bte de 30</p> | <p>Inhibiteur de la tyrosine – kinase d'EGFR</p> <p>Métabolisme par CYP3A4</p> | <p>- CBNPC</p> <p>- Cancers du pancréas</p> | 100 à 150 mg/jour | <p>PH</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement</p> |
| <p>Sorafenib NEXAVAR[®]</p> <p>Comprimé pelliculé, rouge et rond, dosé à 200 mg, boîte de 112 (4 blisters de 28)</p> | <p>Inhibiteur de différentes kinases</p> <p>Métabolisme par CYP3A4</p> <p>Inhibiteur du CYP2C9</p> <p>Inhibiteur de la Pgp</p> | - Cancers du rein | 400mg deux fois par jour | <p>PH</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement</p> |
| <p>Sunitinib SUTENT[®]</p> <p>gélule en boîte de 28 (4 blisters de 7) dosée à : ~12,5mg (orange) ~25mg (caramel et orange) ~50mg (caramel)</p> | <p>Inhibiteur de différentes kinases</p> <p>Métabolisme par CYP3A4</p> | <p>- Cancers du rein</p> <p>- Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)</p> | 37,5 à 87,5 mg par jour | <p>PH</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement</p> |
| <p>Dasatinib SPRYCEL[®]</p> <p>Comprimé blanc pelliculé blanc rond et biconvexe dosé à 20 mg, 50 mg, 70 mg, en bte de 60</p> | <p>Inhibiteur de différentes kinases</p> <p>Métabolisme par CYP3A4</p> | <p>- LAL</p> <p>- LMC</p> | 100 à 140 mg/jour | <p>PIH 6 mois</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement</p> |
| <p>Imatinib GLIVEC[®]</p> <p>Comprimé pelliculé, jaune très foncé à brun orangé, dosé à 100 mg (rond et sécable, boîte de 60) et à 400 mg (ovaloïde, biconvexe et non sécable, bte de 30)</p> | <p>Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase des PDGFR, c-kit</p> <p>Inhibiteur et inducteur des CYP3A4</p> <p>Substrats des CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2D6</p> | <p>- LMC (phases chroniques et accélérées)</p> <p>- GIST</p> | 400 à 600 mg/jour | <p>PIH 6 mois</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, en médecine interne, en hépato/gastro-entérologie</p> |

| DCI / Noms de spécialités | Classe thérapeutique | Indications | Posologies | Règles de délivrance |
|--|---|-----------------|--|--|
| Lapatinib TYVERB® Comprimé pelliculé ovale, jaune, Gravé « GS XJG » 250 mg en 2 boîtes de plaquettes thermoformées de 70 comprimés | Double inhibiteur des tyrosines kinases (ErB1/ErB2) Métabolisme par CYP3A4 et CYP3A5 | -Cancer du sein | 1 250 mg (5 comprimés) par jour, en continu, en 1 prise par jour de préférence à la même heure | PH Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement Médicament inscrit sur la liste des spécialités autorisées à la rétrocession |

¹ LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique

² LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

³ CPPC : Carcinome Pulmonaire à Petites Cellules

⁴ CBPC : Carcinome Bronchique à Petites Cellules

⁵ LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

⁶ LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde

⁷ CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules

⁸ GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales

B. Caractéristiques des médicaments anticancéreux par voie orale

Pendant longtemps, le traitement des cancers fut restreint à une administration par voie intraveineuse (IV), l'administration par voie orale se trouvant limitée essentiellement au domaine de l'hématologie. Les principaux obstacles à l'administration par voie orale étaient d'ordre pharmacocinétique et galénique (mauvaise biodisponibilité, variations intra et interindividuelles). Les interactions pharmaceutiques avec d'autres médicaments ou avec l'alimentation ainsi que l'intolérance digestive de ces traitements représentent également des inconvénients des traitements par voie orale [9] [42].

Les progrès thérapeutiques des quinze dernières années, le cancer devenant progressivement une pathologie chronique, et les progrès pharmacologiques et galéniques, ont favorisé le développement des traitements anticancéreux par voie orale. Il s'agit soit de

formes orales qui ont été mises au point à partir de la voie parentérale soit de molécules directement conçues pour être prises par voie orale. Les formes galéniques orales permettent d'élargir l'éventail des choix thérapeutiques. Actuellement, les médicaments anticancéreux par voie orale représentent environ 5% de l'ensemble des médicaments de chimiothérapies et 20 à 25% des chimiothérapies en cours d'évaluation au cours d'essais thérapeutiques se présentent sous une forme orale [2].

La voie orale privilégiée dans les situations suivantes :

- ✓ en cas d'impossibilité ou de refus de la voie IV
- ✓ en traitement palliatif de patients présentant des métastases disséminées
- ✓ chez les personnes qui supportent mal une chimiothérapie agressive et la mise en place d'une chambre implantable
- ✓ en relais d'une chimiothérapie IV comme traitement d'entretien pour prolonger la réponse tout en ménageant la qualité de vie
- ✓ en traitement combiné voie IV et voie orale pour un retour facilité à domicile
- ✓ en traitement « tout per os » en faisant de nouvelles associations
- ✓ pour faciliter un schéma séquentiel de type IV/per os
- ✓ pour diminuer la toxicité par rapport à la voie IV en diminuant l'effet de pic

C. Avantages de la voie orale

1) Préférences du malade

L'essor des traitements par voie orale ces dernières années concorde avec les préférences des patients.

Une étude [9] menée au Canada en 1997 a réuni 135 patients atteints de tumeurs solides ou de lymphomes de stade avancé et nécessitant la mise en place d'une chimiothérapie palliative.

A efficacité égale, les patients ont été confrontés au choix entre une administration IV ou une administration orale.

Les résultats de cette étude montrent de façon très nette que la préférence des patients va vers la chimiothérapie orale.

La voie orale remporte **89%** des suffrages à condition qu'il n'y ait pas de perte de chance. L'âge, le sexe, l'expérience d'une chimiothérapie antérieure, le type de tumeur ne semblent pas influencer ces résultats, en revanche l'efficacité du traitement prime sur tout le reste. En effet, les patients n'acceptent pas des taux (70%) ou des durées de réponse (74%) inférieurs à ceux envisageables par voie intraveineuse.

Cette préférence forte pour la voie orale s'explique par une amélioration significative de la qualité de vie : la prise du traitement à domicile libère le patient des contraintes liées aux nombreuses hospitalisations et réduit le stress inhérent à la maladie.

La voie orale apporte également un plus en terme :

- de confort, en évitant les injections souvent douloureuses et l'angoisse associée aux aiguilles chez certains patients
- de sécurité: contrairement à la voie IV, elle n'implique pas de risque de saignement, d'extravasation, d'infection et de thrombose. Elle épargne le capital veineux.

On retrouve des résultats similaires dans une étude randomisée, qui vise à comparer les deux voies d'administration **[10]**, menée en 2000 chez 31 patients atteints d'un cancer colorectal à un stade avancé. Chaque patient a reçu un cycle de fluopyrimidine par voie orale (tegafur-uracile (UFT®) plus Leucovorine) suivi d'un cycle de bolus de 5-FU/LV (Mayo Clinic regimen) ou vice et versa. A la fin de l'étude, 84% préféraient continuer avec un traitement per os car le traitement pouvait se faire à domicile sans présenter les inconvénients de la voie veineuse.

2) Avantages pharmacologiques, administrations prolongées ou répétées :

Des études **[11-12]** ont montré que l'administration prolongée de certains agents anticancéreux entraîne une augmentation de l'activité avec une réduction de leur toxicité.

L'utilisation de la mercaptopurine dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant en est un bon exemple. L'administration orale quotidienne de mercaptopurine pendant plusieurs semaines est un élément important de la plupart des protocoles d'entretien de leucémies aiguës lymphoïdes de l'enfant et ce schéma ne peut pas être appliqué par voie veineuse. Le développement des voies orales permettrait d'éviter le système d'administration continue sur pompe, pouvant être source d'inconfort et de complications liées à la voie d'abord veineuse.

3) Facteurs économiques

Sur le plan économique, un traitement oral apparaît dans un 1^{er} temps comme substantiellement plus élevé que le traitement équivalent par voie intraveineuse, mais un bénéfice se dégage au final du fait d'une réduction des séjours à l'hôpital et des déplacements. De plus les équipes hospitalières bénéficient d'un gain de temps et de moyens humains.

Ceci a été montré dans une étude française réalisée en 2007 [13], qui compare les coûts de la capécitabine administrée par voie orale à ceux de l'association 5-fluorouracile/acide folinique administrée par voie intraveineuse dans le cadre d'une thérapie adjuvante du cancer du côlon au stade III. L'administration parentérale concernait deux protocoles distincts (De Gramont et Mayo Clinic). Sur une période de 3,8 années, les coûts économiques de la capécitabine s'avèrent être les moins élevés (3,654 euros par patient), tandis que les montants relevés pour les deux protocoles d'administration parentérale s'élèvent à 7,204 euros par patient (de Gramont) et 10,481 euros par patient (Mayo Clinic).

Concernant la voie parentérale, aux montants de l'administration de la perfusion (personnel soignant, matériel utilisé...) s'adjoignent des coûts indirects (pertes de revenu du patient) et des coûts dits non médicaux (transport, repas, garde d'enfants...).

D. Inconvénients de la voie orale

1) D'un point de vue pharmacologique

Le passage d'un médicament par voie intraveineuse peut être interrompu contrairement à l'absorption d'un comprimé qui représente un acte définitif.

De nombreux facteurs propres au médicament peuvent faire varier les concentrations sanguines : par exemple

- les propriétés physico-chimiques de la molécule
- le pH et la réplétion gastrique
- les facteurs contrôlant la dissolution (surface, solubilité, précipitation).
- différentes barrières biochimiques impliquées dans la diminution de l'absorption, comme la glycoprotéine P (Pgp)

La **biodisponibilité** des agents reste un des problèmes essentiels de la voie orale, néanmoins cet obstacle pharmacocinétique a largement été étudié et les nouvelles molécules orales présentent une biodisponibilité plus stable que les premières générations :

Tableau V : Stabilité de la biodisponibilité (BD)

| 1 ^{ère} génération de molécules orales | Nouvelles molécules orales |
|---|----------------------------|
| Etoposide : 48-76% BD réduite au dessus de 100 mg | Tégafur-uracile : 100% |
| Méthotrexate : 20-90% BD réduite au dessus de 30mg/m² | Capécitabine : 61% |

Ces facteurs sont pris en charge lors de la conception du médicament et les études cliniques.

Cependant certains autres facteurs de variabilité peuvent encore intervenir au niveau du patient et nécessitent une bonne connaissance de la part des professionnels de santé.

La nature de l'**alimentation** (fibres, graisses) et le délai entre les repas et la prise médicamenteuse peuvent également interférer avec l'absorption du médicament aboutissant à des moments privilégiés de prise fonction du médicament.

C'est le cas dans le cancer du sein métastatique traité par lapatinib (TYVERB®) et capécitabine (XELODA®). La capécitabine doit être prise trente minutes avant les repas, tandis que le lapatinib doit être ingéré une heure avant ou deux heures avant les repas.

Le tableau suivant renseigne sur les effets de la nourriture sur l'absorption gastrointestinale de différentes drogues chez l'adulte suite à la prise de repas « standard » (sauf indications supplémentaires) [14].

Tableau VI : effets de la nourriture sur l'absorption d'anticancéreux oraux

| Absorption : | Retardée | Diminuée | Augmentée | Non affectée |
|---------------------------------------|---|---|-------------|-----------------------------|
| Agents alkylants | Chlorambucil Busulfan | Altretamine Estramustine ^a Melphalan Chlorambucil Busulfan | | Temozolomide |
| Antimétabolites | Fluoro-uracile Methotrexate ^b | Fluoro-uracile Methotrexate Capécitabine Tegafur/Uracile ^c | | Fludarabine |
| Anthracyclines | | | Idarubicine | |
| Inhibiteurs de tyrosine kinase | | Gefitinib | | Imatinib^c |

a : alimentation lactée

b : chez les adultes et les enfants

c : alimentation riche en lipides

D'autre part, une polymédication peut être source **d'interactions médicamenteuses (IM)**.

Une étude réalisée en 2007 montre qu'il existe un écart important entre les IM recensées par les bases de données et les ouvrages de référence (seulement 26% des IM sont décrites dans le dictionnaire VIDAL) **[15]**.

Ces IM peuvent entraîner des modifications au niveau :

- de l'Absorption (modification du pH gastrique...)
- de la Distribution (compétition de la liaison sur les protéines ...)
- du Métabolisme (interaction au niveau des CYP 450 ou de la P-gp...)
- de l'Élimination (diminution du débit de filtration glomérulaire...).

Par exemple l'induction des protéines intestinales P-gp et MRP2 par la rifampicine apparaît être le mécanisme responsable d'une diminution de concentrations plasmatiques de certains substrats (comme le métabolite SN 38 de l'irinotécan) **[16]**.

De plus, parmi les thérapies ciblées, de nombreuses molécules sont métabolisées par le cytochrome P450 ou inductrices ou inhibitrices de ce dernier.

C'est le cas pour l'imatinib qui voit son taux plasmatique augmenter en association avec le voriconazole (VFEND®) **[17]**, ou pour l'erlotinib (TARCEVA®) qui entraîne un accroissement du taux plasmatique de phénytoïne **[18]**.

Il est important de noter que 28% des patients traités pour un cancer utilisent au moins une forme de thérapies alternatives (homéopathie, diététique, phytothérapie...) **[19]** et qu'un tiers de ces patients n'en informe pas leur oncologue. Ces thérapies peuvent interférer avec le traitement anticancéreux en cours et modifier son efficacité. Par exemple, le millepertuis conseillé dans les dépressions mineures induit l'augmentation du métabolisme de l'imatinib **[20]**.

Le rôle du pharmacien est donc primordial car il est souvent en mesure d'avoir une vision d'ensemble des traitements pris par le malade (prescrits par un médecin ou non) et donc les interactions pharmaceutiques possibles.

2) Problèmes liés aux conditionnements

Les conditionnements des médicaments anticancéreux par voie orale ne correspondent pas toujours aux plans de prise, ce qui peut entraîner des confusions chez le patient. Prenons l'exemple du sunitinib (SUTENT[®]) qui doit être pris pendant 28 jours consécutifs suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma thérapeutique 4/2)...Or jusqu'à présent, il était conditionné en flacon de 30 gélules alors qu'il devait être pris pendant 28 jours. Chez les patients qui ne sont pas attentifs, cela peut prêter à confusion et amener les patients à prendre leur traitement durant 30 jours. Ce problème est maintenant résolu, le conditionnement passant à 28 gélules. Mais pour d'autres traitements anticancéreux, ce problème persiste (cas du XELODA[®] par exemple).

De plus, la forme galénique n'est pas toujours pratique. Ainsi les gélules sont souvent de grande taille et sont donc difficiles à avaler entières (particulièrement pour les personnes âgées).

3) Inconvénients liés au patient

a) Niveau de compréhension du patient

Dans le cadre d'un traitement ambulatoire oral, la responsabilité des patients et/ou de leur entourage est engagée, à la fois dans la prise du traitement et dans la gestion des effets secondaires. C'est pourquoi la prescription et la dispensation d'anticancéreux oraux ne s'adressent pas à tous les patients. Elles visent en particulier les patients étant en mesure de se prendre en charge, valides, volontaires, informés, observants et bénéficiant d'un entourage familial adapté. Elle ne doit pas être imposée mais proposée et éclairée (accompagnée d'une information adéquate).

b) Perte de repères :

Le malade peut avoir un ressenti négatif et penser qu'il s'agit d'un traitement de confort et qu'il est dès lors abandonné voire condamné. En effet dans l'esprit du grand public un passage à la voie orale peut signifier une efficacité (et une toxicité) moindre et donc une perte de chance (*point abordé en 1^{ère} partie*).

Ceci peut avoir pour conséquence une banalisation du traitement et une mauvaise surveillance des effets thérapeutiques et toxiques.

En ce sens, la réduction du contact avec l'équipe hospitalière est un désavantage car elle réduit les possibilités de prise en charge rapide du malade. Il est donc important d'éduquer le patient sur sa maladie, ses traitements et sur les effets indésirables potentiels pour qu'il y soit vigilant et en capacité de les reconnaître.

c) Observance

Bien que la plupart des recherches se soient concentrées sur l'observance médicale, le terme observance englobe également le comportement général d'une personne face à ses problèmes de santé.

La définition utilisée de nos jours est celle donnée par l'OMS en 2003, qui reprend et complète les définitions données par Haynes en 1979 et Rand en 2001. Elle définit l'observance comme le « **degré de coïncidence entre le comportement du patient (en terme de prise de médicaments, de suivi de régimes alimentaires, de modification du style de vie) et l'avis médical ou la recommandation de santé qui lui a été prescrite** ».

La **mal observance** peut prendre différentes formes : absence aux consultations prévues, non suivi des recommandations de dose, d'horaires de prises, oubli de prises ou au contraire prise de doses complémentaires, etc.

Dans ce travail, nous nous intéresserons surtout à l'observance relative au traitement médicamenteux (bon dosage, bonne fréquence, association avec l'alimentation, intervalle interdose respecté...)

A partir de différentes études sur l'observance, une classification générale des profils d'observance a été proposée [21]:

- un patient sur six maintient des intervalles entre les prises réguliers, adhère strictement à la prescription et n'oublie quasiment jamais de dose
- un patient sur trois a une observance satisfaisante, mais oublie occasionnellement une dose. Les intervalles entre les prises varient légèrement par rapport à la prescription

- un patient sur trois est partiellement observant, prenant entre 40% et 80% des doses prescrites
- un patient sur six a une observance très faible, prenant moins de 40% des doses prescrites, avec des intervalles entre les prises parfois très longs et irréguliers.

Une analyse rétrospective [22] a mis en évidence que les patientes atteintes d'un cancer du sein prenant 85% ou moins de leur chimiothérapie adjuvante avaient des temps de survie globale et sans rechute plus faible que celles qui avaient une meilleure observance. Les patients qui recevaient moins de 65% de la thérapie prévue montraient des temps de survie sans maladie inférieurs. De plus, la prise d'un traitement aux dosages et aux horaires corrects a été associée à des taux de survie améliorés chez des enfants atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë.

Dès lors, quelles sont les pistes pour améliorer l'observance ?

Il a été suggéré que la compréhension du traitement et du pronostic favorisent l'observance :

Dans une étude menée en 1989 [23], 20 adolescents atteints de cancer ont été amenés à définir sur une échelle de 0 à 100% quel pourcentage de leur dose prescrite ils pensaient devoir prendre pour que le traitement soit efficace. Près de la moitié des patients ont répondu qu'il était suffisant de prendre entre 25 et 75% du traitement oral prescrit.

Une étude [24] conduite en 1993 sur l'interprétation des instructions données concernant des médicaments a montré que seuls 36% des patients étaient en capacité d'expliquer correctement la signification de l'expression « toutes les 6 heures ». Les auteurs ont également constaté une grande variabilité dans l'interprétation des instructions de prendre le médicament « avec le repas » ou le « soir ».

Mais il faut être prudent car la connaissance d'une pathologie peut engendrer des comportements contradictoires sur l'observance. Une étude [25] concernant des diabétiques a en effet montré que les patients qui avaient une très faible connaissance ou au contraire une connaissance très poussée de leur maladie (notamment sur les conséquences à long terme, les issues possibles et le pronostic) n'étaient pas observants alors que ceux qui

avaient une connaissance correcte de leurs traitements et de la manière de les administrer étaient très observants.

De manière générale, de nombreux autres facteurs sont importants à une bonne observance. De façon schématique, et pour simplifier, 3 conditions sont nécessaires à l'observance :

- **Vouloir** se traiter : en effet l'adhésion à la décision de traitement est un pré-requis essentiel. Pour cela, le patient doit être un partenaire privilégié et pouvoir échanger, négocier et décider avec le médecin. Il doit être convaincu et motivé par la nécessité des thérapies tout en ayant évalué les contraintes.
- **Pouvoir** avoir accès aux soins et aux traitements : Pouvoir prendre un traitement fait référence à la capacité physique, financière, à des compétences psychologiques et comportementales. Des déficiences somatiques, gestuelles ou psychiques invalideront l'observance des traitements si des soutiens ne sont pas mis en place.
- **Savoir** ce qu'est le traitement. Le patient doit ainsi connaître les conditions d'administration des médicaments, le moment de prise, les conditions alimentaires de prises, les effets indésirables, bénéfiques, les modalités de conservation...

IV. Education thérapeutique

Comme nous l'avons vu, une multitude de facteurs est associée à la non observance (les caractéristiques du traitement, le patient lui-même, son environnement social, la relation clinicien-patient). La connaissance de ces facteurs peut alerter les professionnels de santé, médecins et pharmaciens, à déceler des situations où l'observance n'est pas optimale et les aider à cibler des actions pourvoyeuses de changements. C'est pourquoi l'éducation du patient devient une grande préoccupation.

L'éducation thérapeutique a été définie par l'OMS en 1998 comme *un « processus continu, intégré dans les soins médicaux et centré sur le patient. Elle implique des activités organisées de sensibilisation, d'informations, d'apprentissage du traitement et de soutien psychologique concernant la maladie, le traitement prescrit et les soins. Elle vise à former*

le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie. Elle permet également d'aider le patient et sa famille à comprendre la maladie et son traitement, de coopérer avec les soignants, de vivre plus sainement et de maintenir ou améliorer la qualité de vie. ». [26]

Cette démarche doit être réalisée à différents niveaux et nécessite l'implication et la participation de chaque professionnel de santé (médecin, infirmier, pharmacien, kinésithérapeute...). Un nouveau modèle « global » de prise en charge, recentré sur le patient, substitue progressivement le modèle de « médecin décideur » et préconise une prise en charge multidisciplinaire, au sein de laquelle s'inscrit l'éducation thérapeutique [27].

Les professionnels de santé ont le devoir de se montrer disponibles et se présenter comme partenaires du patient. Ils se doivent pour ce faire, améliorer la pertinence et l'accessibilité de leurs explications en tenant compte des perceptions culturelles, spirituelles et psychologiques du patient vis-à-vis du traitement et de la maladie. Les entretiens doivent avoir lieu de préférence dans un endroit calme, afin d'accorder toute son attention au patient, et réalisés dans un langage clair, compréhensible, et adapté au patient. Une mauvaise communication peut entraîner des confusions sur la nécessité du traitement et sur la façon dont il doit être pris.

Troisième partie

Matériel & méthode

I. Enquête [annexe 3]

Un questionnaire a été élaboré en vue d'être diffusé aux médecins et pharmaciens libéraux et hospitaliers, potentiellement concernés par la problématique et identifiés par le réseau Onco38. Il a pour but de dresser un rapide état des lieux des pratiques des professionnels de santé du territoire vis-à-vis des patients ambulatoires traités par anticancéreux oraux. Il doit également permettre de recueillir des propositions pour développer un ou des outils pouvant répondre à leurs besoins et attentes.

Une première version du questionnaire a été réalisée fin août 2009. Il comportait une quinzaine de questions fermées. Le questionnaire a été finalisé entre septembre et novembre 2009 en concertation avec un panel de professionnels hospitaliers et libéraux impliqués dans le réseau. Une réunion a eu lieu début décembre dans les locaux d'Onco38 pour le valider, en présence de l'infirmier et du médecin du réseau, et d'un pharmacien hospitalier. Des modifications ont été apportées sur le nombre des questions et leur contenu. Il a également été soumis à la validation de 2 pharmaciens officinaux.

Début janvier 2010, le questionnaire a été présenté à la réunion de soutien de l'Unité Qualité et Evaluation Médicale (UQEM) du CHU, et la majorité des recommandations ont été prise en compte.

En définitive, le questionnaire adressé aux professionnels de santé comporte **quinze questions (quatorze questions fermées et une question ouverte)** réparties en 3 chapitres : informations générales concernant le professionnel répondant, leur expérience relative à la prise en charge des patients traités par des anticancéreux oraux, et leurs avis et suggestions pour améliorer cette prise en charge.

Le temps nécessaire pour répondre à la totalité des questions n'excède pas 10 minutes. Pour plus de détails sur le contenu, se reporter au questionnaire en annexe.

139 questionnaires ont été envoyés. La diffusion par courriel a été la solution retenue pour limiter les coûts et privilégier les délais de réception et de retour des questionnaires. Une fois les questionnaires recueillis, les données ont été enregistrées à l'aide du logiciel Excel® 2007 et retranscrites dans Statview® pour une analyse descriptive.

Un envoi des résultats de cette analyse est prévu pour les professionnels de santé ayant participé à l'enquête.

II. Site internet

Un site internet de santé doit répondre à des critères de qualité dictés par la Haute Autorité de Santé et la fondation Health On the Net (HON) **[annexe 4]**.

Le site web du réseau Onco38 (en cours de développement) est destiné à faire connaître le réseau, présenter ses différentes missions, services et outils. L'accès aux actualités doit être simple et intuitive pour ne pas dissuader l'utilisateur (les professionnels ont peu de temps à consacrer à la navigation) et la mise à jour des données par l'équipe du réseau doit également être facile (car les nouvelles actualités sont très fréquentes).

Ce site web a vocation à héberger des « fiches pratiques », notamment celles dédiées aux chimiothérapies orales. Ces fiches doivent permettre une mise à jour des connaissances des professionnels et leur apporter une aide concrète à la dispensation et au suivi des médicaments anticancéreux disponibles en ville. Ces fiches sont divisées en trois grands sous-chapitres (pathologies, médicaments anticancéreux par voie orale, et effets indésirables). Chaque sous-chapitre doit être proposé dans une version web et une version imprimable au format A4.

Les professionnels de santé de ville (médecins, pharmaciens, mais aussi infirmiers, kinésithérapeutes...) en contact avec les patients traités par des médicaments anticancéreux représentent la cible principale de ces fiches. L'accès aux « fiches pratiques » pourra être sécurisé et accessible uniquement aux professionnels de santé ayant fait la démarche de s'inscrire, le réseau Onco38 ne souhaitant en aucun cas se substituer aux interlocuteurs directs des patients et de leurs proches.

Quatrième partie

Résultats

I. Enquête

Le questionnaire a été adressé par voie électronique (e-mail) à 139 professionnels de santé, identifiés par le réseau Onco38. Le taux de réponse est de 35% (49 répondants/139 sondés). Onze répondants n'ont pas renvoyé le questionnaire complété car leurs pratiques professionnelles ne leur permettaient pas de répondre selon eux de façon pertinente (prescripteurs uniquement de médicaments I.V., ou radiologues n'étant pas en contact avec les médicaments). Deux questionnaires ont été envoyés hors délai et n'ont pas été analysés.

Le nombre total de questionnaire exploitable est donc de 37. Il est arrivé pour 6 pharmacies que plusieurs pharmaciens répondent pour une même adresse de messagerie.

Tous ces questionnaires ont été pris en compte dans l'analyse, même ceux pour lesquels il existait des données manquantes, car dans l'ensemble les professionnels ont pris le soin de préciser sous forme de texte libre les raisons de leur absence de réponse à telle ou telle question.

Les résultats bruts sont donnés en **annexe 3**.

La répartition des répondeurs est présentée dans le graphique suivant :

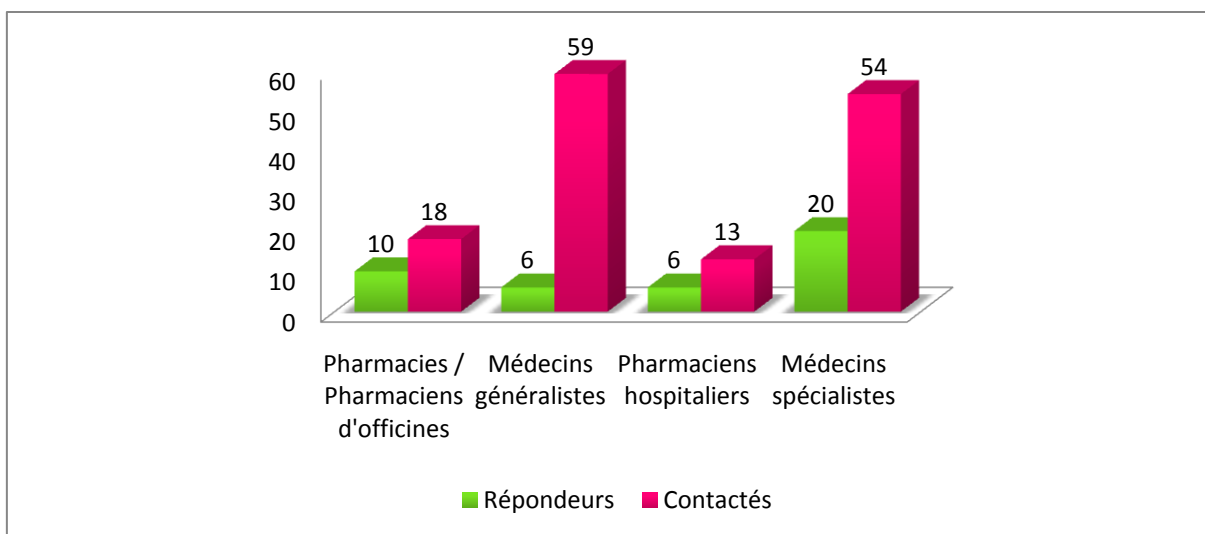


Figure 1 : Répartition des répondeurs par rapport aux personnes contactées

1) Description des répondeurs ayant fait l'objet de l'analyse

La répartition des professions des répondeurs est représentée ci-dessous

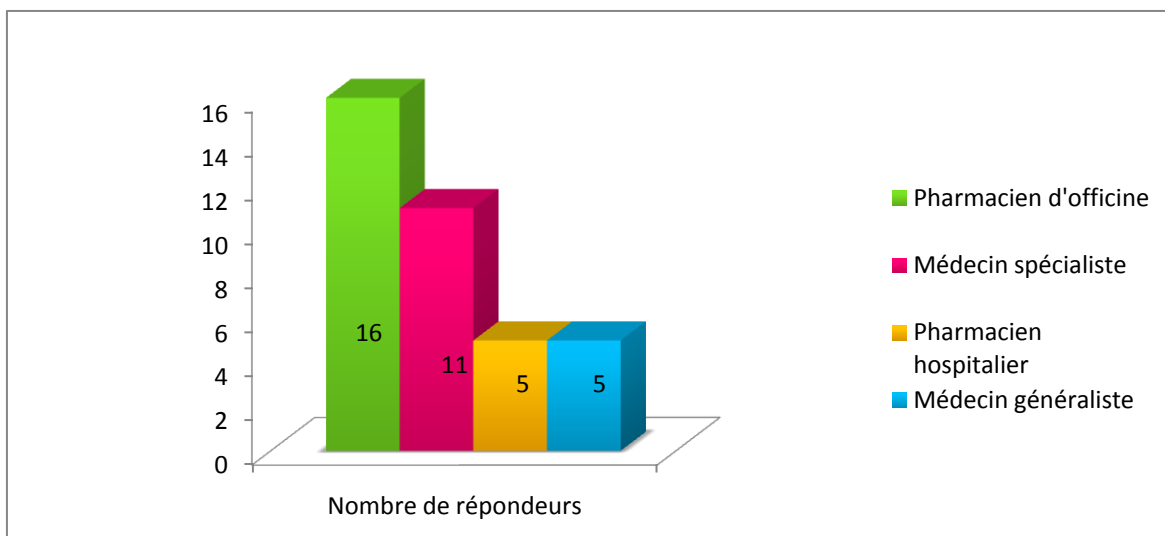


Figure 2 : Professions des répondeurs

Les catégories « médecin spécialiste » et « pharmacien hospitalier » contiennent chacune 3 internes.

Pour les professionnels exerçant en milieu libéral, la majeure partie exerce en milieu urbain (85% - 23).

Pour les professionnels hospitaliers, plus de la moitié exerce dans un service clinique (Hématologie clinique, onco pneumologie, oto-rhino-laryngologie, en oncologie médicale, dermatologie et hépato-gastroentérologie), près d'un quart en pharmacie hospitalière, les autres répondants exercent en hospitalisation de jour, au sein du réseau Onco 38 ou en équipe mobile de soins palliatifs.

Parmi les 37 répondeurs analysés, 32% (12) sont prescripteurs d'anticancéreux oraux ; plus de 24% (9) ont une participation effective au sein du réseau Onco38 et environ 40% (15) pensent que la collaboration au réseau est envisageable.

2) Retour d'expérience sur l'accompagnement des patients traités par des anticancéreux oraux par les professionnels de santé répondants ayant fait l'objet de l'analyse

Le retour d'expérience des professionnels interrogés (correspondant à la deuxième partie du questionnaire) témoigne de la palette des anticancéreux oraux prescrits :

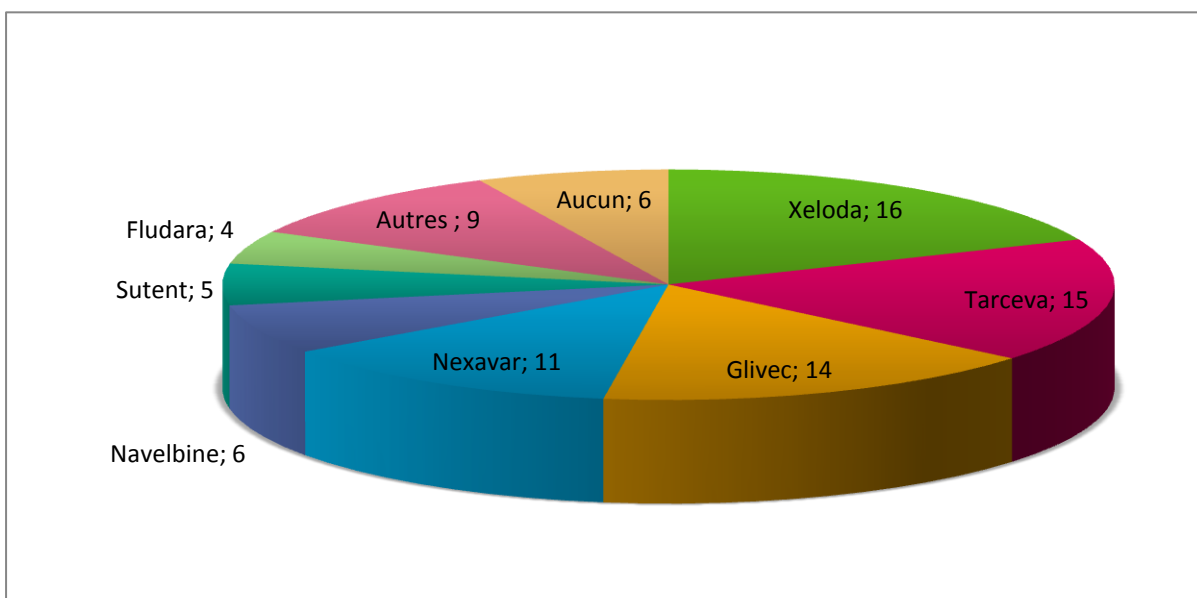


Figure 3 : Répartition des anticancéreux oraux rencontrés en pratique

Les autres anticancéreux cités sont l'ALKERAN®, le SPRYCEL®, le TEMODAL®, le TASIGNA®, le NATULAN®, le TYVERB® ET l'UFT®.

Les estimations du **nombre de patients** pris en charge par les répondants est également très variable avec une moyenne de **3,6 patients par mois**. Les extrêmes vont de 1 patient par an (pour des pharmaciens ou médecins libéraux) à 10 à 20 par mois (pour les professionnels hospitaliers). En moyenne, les pharmaciens officinaux en rencontrent 1,4/mois, les médecins généralistes 1,4/an, les pharmaciens hospitaliers 3,5/mois et les médecins spécialistes 7,2/mois.

Les patients ne possèdent pas de **cahier d'observance** dans la majorité des situations (assez rarement : 21,6% (8) et très rarement : 37,8% (14)).

Alors que 48% (18) des professionnels de santé déclarent ne disposer d'aucun **support d'information relatif aux anticancéreux oraux**, 11% (3 médecins hospitaliers et un pharmacien d'officine) déclarent au contraire en disposer pour tous les médicaments qu'ils utilisent.

Pour ceux qui en possèdent, seulement un tiers déclare en remettre de temps en temps et un seul professionnel les remet systématiquement (mais cette personne n'utilise que le NEXAVAR®).

Seize répondants ont explicité les **raisons de non remise** des supports d'information (réponses multiples) : 37,5% (6) disent ne pas en posséder assez, 25% (4) ne les trouvent pas adaptés, 19% (3) n'y pensent pas et 31% (5) ont donné d'autres avis : pas de support pour toutes les molécules, pas d'occasion et certains préfèrent adapter leurs informations aux patients (en fonction du niveau de compréhension).

Dans près de 80% (29) des cas, les professionnels ont « souvent » **connaissance des autres traitements** suivis par le patient.

D'après plus de la moitié des professionnels, les patients (ou leurs proches) sont « assez souvent » (30% - 11) voire « très souvent » (24,3% - 9) **demandeurs d'information** sur leurs traitements anticancéreux oraux.

La **capacité** des professionnels de santé à **conseiller** les patients est variable, répartie comme suit :

- 5 personnes (13,5%) n'ont pas répondu
- 7 personnes (18,9%) estiment être « très souvent » capables de conseiller,
- 9 (24,3%) « assez souvent »,
- 12 (32,4%) « assez rarement »
- 3 (10,8%) « très rarement ».

Si l'on analyse ces réponses en fonction de la profession des répondants, les pharmaciens officinaux s'estiment majoritairement « assez rarement » capables de conseiller (9 réponses sur 14 exprimés soit 64%). Les deux derniers pharmaciens de ville disent être en mesure de conseiller « assez souvent » et « très rarement », 1 seule personne a répondu « très souvent ».

Pour les 4 médecins généralistes qui se sont exprimés sur cette question, 4 réponses différentes ont été recueillies.

En milieu hospitalier, 2 pharmaciens disent être « assez rarement » en capacité de conseiller le patient, 1 « assez souvent » et 1 « très souvent » (1 pharmacien ne s'est pas exprimé).

Les médecins hospitaliers répondent être « très souvent » en capacité de conseiller dans 42,5% (5) des cas et « assez souvent » dans 64,5% (7) des cas.

Quand ils le peuvent, les professionnels délivrent « toujours » ces conseils (40% des répondeurs (10)) et « parfois » (52% des répondeurs (13)). Deux professionnels (8%) ne délivrent pas de conseils et 12 ont fait l'impasse sur cette question. Parmi les raisons invoquées : le manque de formation arrive en priorité (15 réponses), les raisons inhérentes aux patients (6 réponses), le manque d'information (4 réponses), le manque de temps (1 réponse) ainsi qu'une réorientation vers le spécialiste, sont également cités.

Cinquante-quatre pour cent des professionnels (20) **contactent (ou essaient de contacter) un de leur confrère** au cours de la prise en charge de leurs patients. Les 5 pharmaciens officinaux qui se sont exprimés contactent pour 2 d'entre eux le médecin généraliste, pour 2 autres le prescripteur et pour un, le pharmacien hospitalier. Les médecins généralistes répondent tous s'adresser aux prescripteurs. Les pharmaciens hospitaliers et les médecins spécialistes dialoguent avec tous les autres professionnels cités et même des confrères de leur spécialité d'origine. Un professionnel a déclaré contacter un médecin spécialiste non prescripteur, le cardiologue.

3) Avis et propositions des professionnels de santé sur l'accompagnement en ville des patients traités par des anticancéreux oraux

L'avis des professionnels de santé sollicités relatif à l'**amélioration de prise en charge en ville** des patients traités par des anticancéreux oraux reste partagé, oscillant entre « assez satisfaisant » pour 48,6% (18) d'entre eux et « assez insatisfaisant » pour 32,4% (12) (« très satisfaisant » pour 5,4% (2) des sondés, « très insatisfaisant » pour 8,1% (3), deux personnes ne se sont pas exprimées).

Les freins à l'accompagnement des patients en ville sont répartis dans la figure ci-dessous.

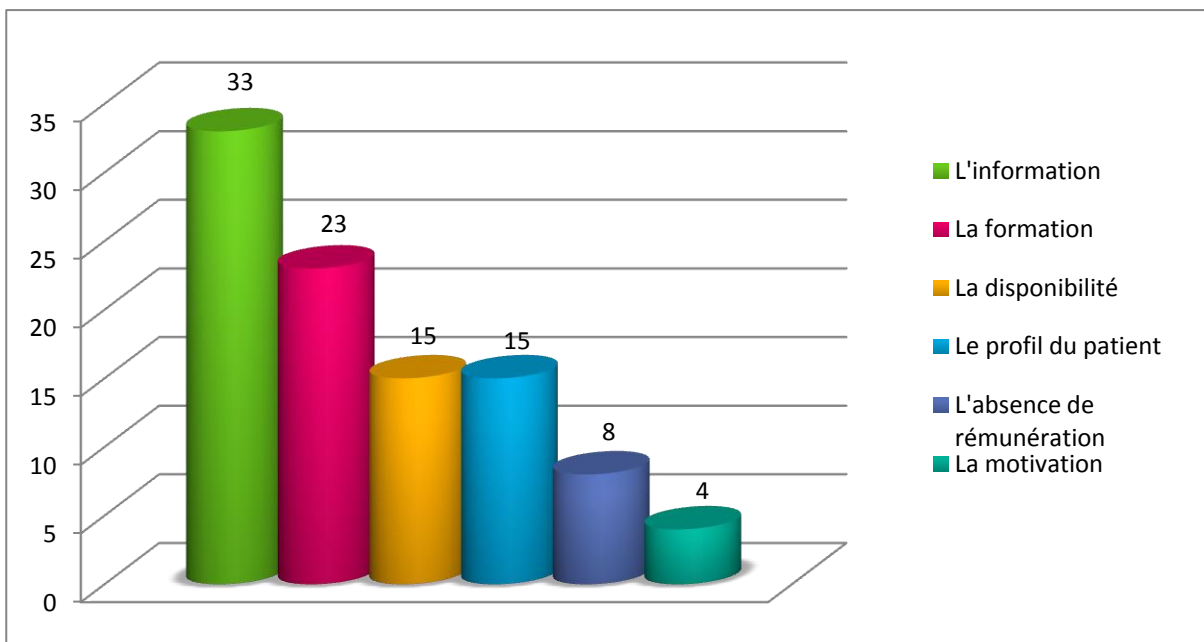


Figure 4 : Freins à l'accompagnement des patients par les professionnels de santé

En s'intéressant plus particulièrement aux réponses de chaque profession, les réponses se répartissent comme suit :

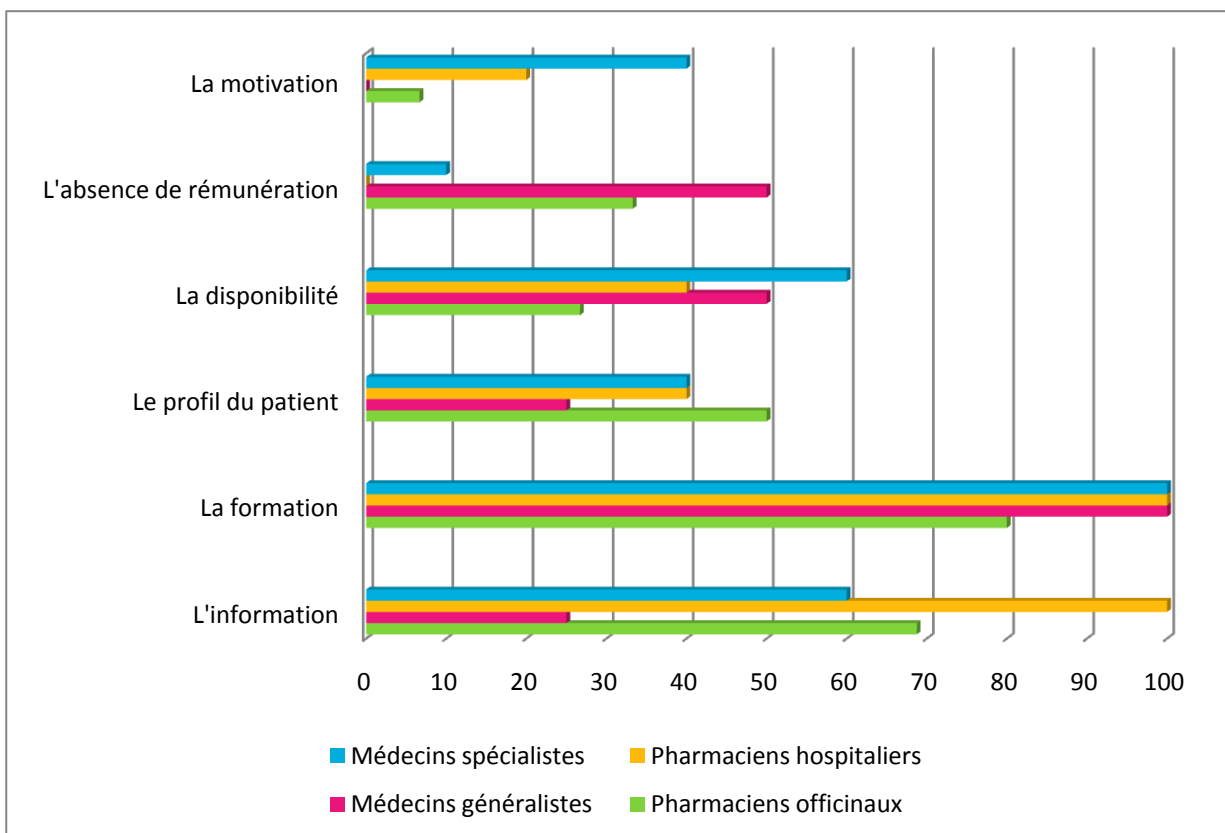


Figure 5 : Freins à l'accompagnement des patients en fonction de la profession des répondeurs (en pourcentage de réponses)

Les propositions relatives aux **moyens d'améliorer le suivi des patients** par les pharmaciens et les médecins de ville sont :

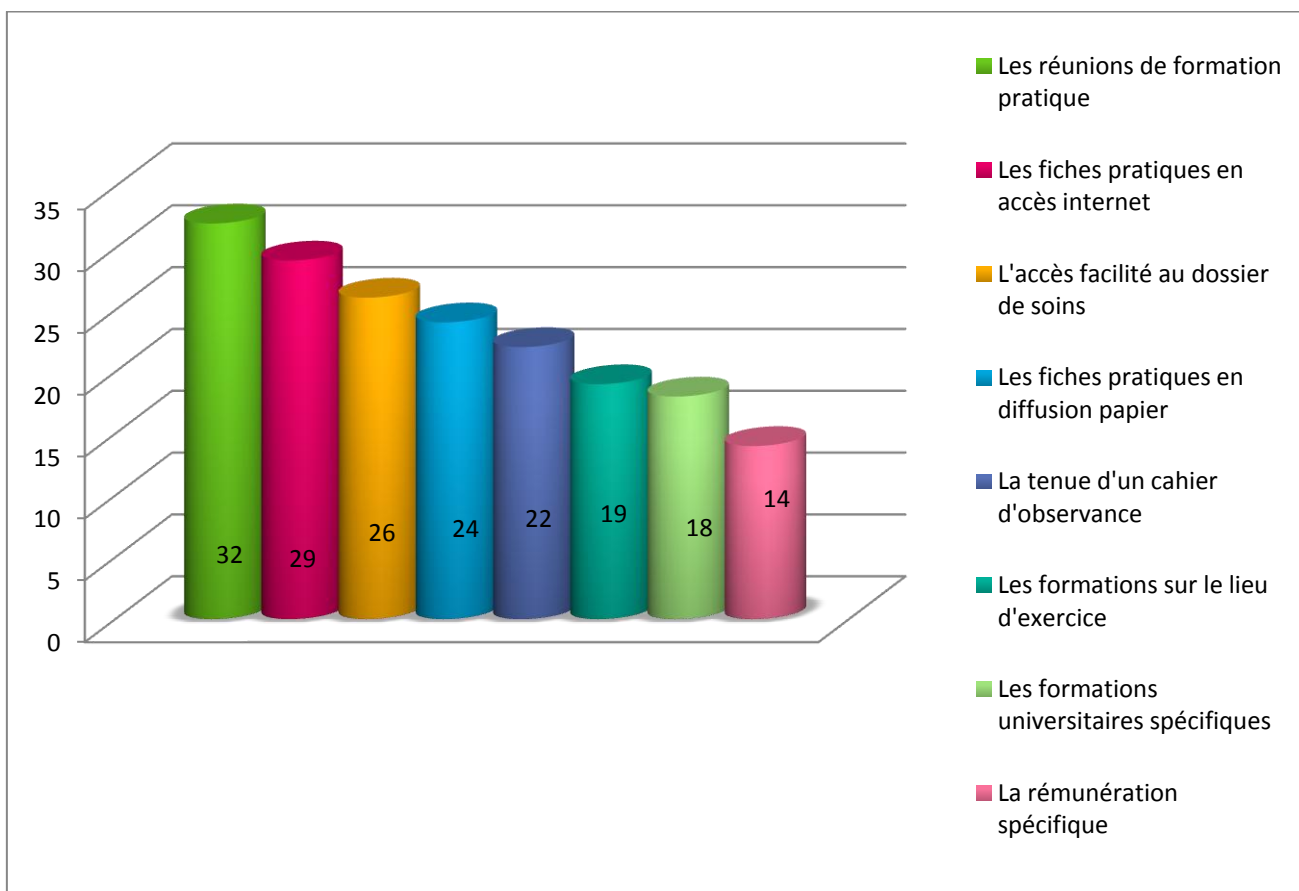


Figure 6 : Moyens adaptés pour améliorer le suivi des patients

En s'intéressant plus particulièrement aux réponses de chaque profession, les réponses se répartissent comme indiquées dans la figure suivante :

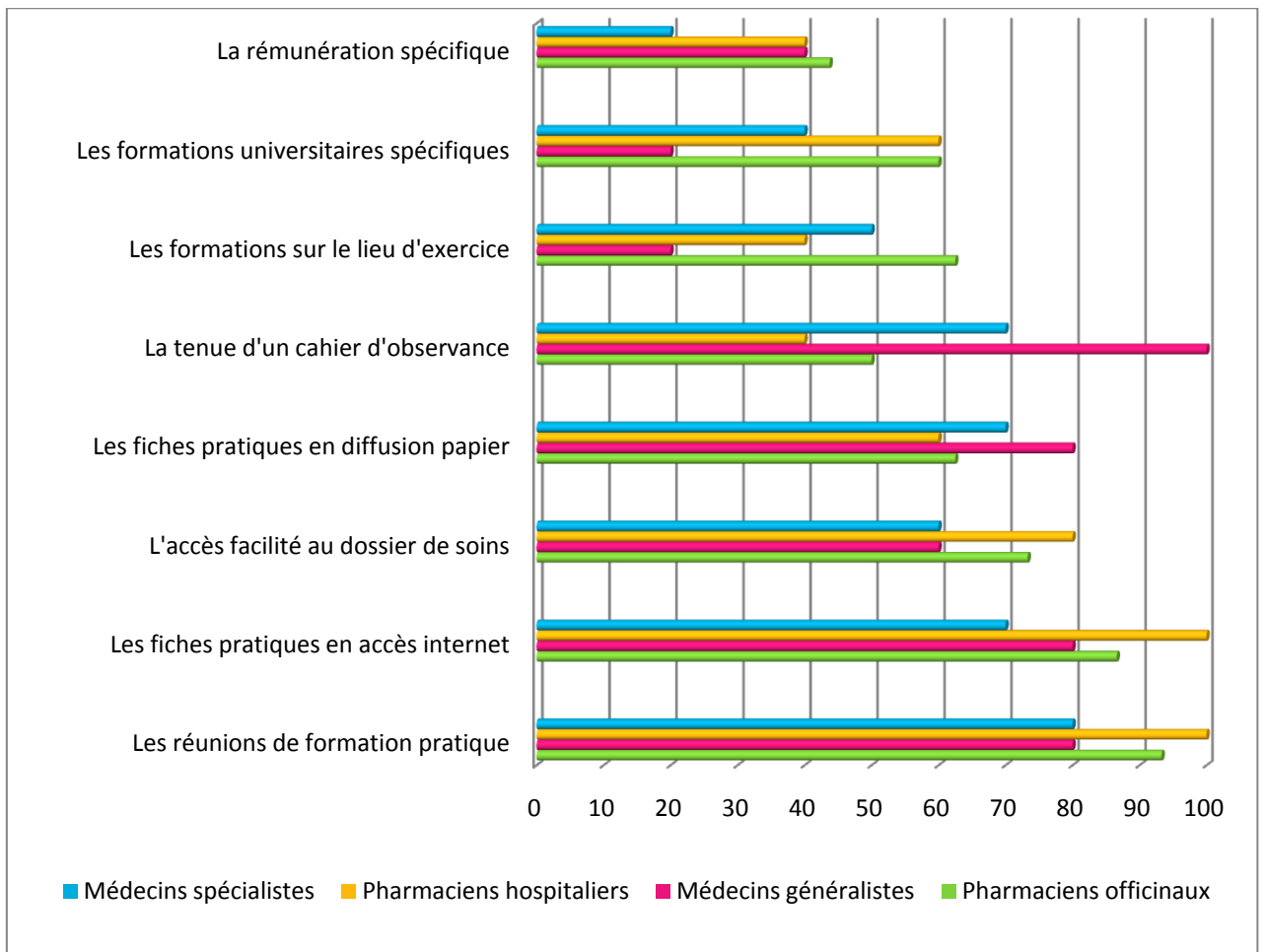


Figure 7 : Moyens à développer pour améliorer le suivi des patients en fonction de la profession des répondeurs (En pourcentage de réponses)

Plus particulièrement, la **formation** des professionnels de santé de ville sur cette problématique est jugée à 67,5% (25) comme « assez insatisfaisante » (10,8% (4) la jugent « assez satisfaisante » et 16,2% (6) « très insatisfaisante »).

De même, **l'information médicale** qui leur est transmise est « assez insatisfaisante » pour 70,2% (26) des professionnels (10,8% (4) l'estiment « assez satisfaisante » et 13,5% (5) « très insatisfaisante »).

Enfin, le **rôle des pharmaciens et médecins de ville** dans l'accompagnement du patient traité par un anticancéreux oral est estimé comme « indispensable » par 56,7% (21) des professionnels interrogés (pour 40,5% (15): « important » et 2,7% (1) : « limité »).

Dans les remarques ouvertes, plusieurs messages ont été laissés :

- Il faut améliorer les relations ville-hôpital
- Le rôle des professionnels de ville semble indispensable parce qu'ils ont des liens plus étroits avec les patients qui n'osent pas « faire répéter » les conseils à l'oncologue
- Il faut tenir compte des individualités, certains professionnels étant plus impliqués que d'autres qui préfèrent réorienter le patient vers un oncologue
- une pharmacienne d'officine nous a dit s'être inscrite à des formations professionnelles complémentaires sur la nutrition et l'aspect psychologique des patients cancéreux afin d'améliorer leur prise en charge.
- Enfin, une personne estime que la politique de santé actuelle va vers une prise en charge plus importante par les médecins généralistes, ce qui nécessite une formation adéquate de ces professionnels.

II. Site internet

Afin de permettre une homogénéité dans l'organisation des informations mises à disposition et faciliter leur mise à jour, les fiches ont été structurées en 3 sous-chapitres : affections tumorales, spécialités médicamenteuses, et effets indésirables.

Chaque fiche est développée sous 2 versions : une version dite complète disponible en consultation sur le site internet et une version dite pratique épurée et imprimable tenant sur 1 recto A4.

1) Sous-chapitre AFFECTIONS TUMORALES

Chaque affection tumorale sera traitée selon le plan suivant :

| |
|-------------------------------------|
| I. Description |
| II. Données épidémiologiques |
| III. Facteurs de risque |
| IV. Dépistage – Diagnostic |
| V. Stratégies thérapeutiques |
| VI. Liens utiles |

Les données disponibles sur les sites de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) et de l'Institut national du Cancer (INCa) constituent la principale source d'information pour la réalisation de ces fiches.

Le cancer du sein a été retenu comme exemple, son incidence et le nombre de décès étant les plus importants chez la femme.

Cancer du sein

I. Description

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules de la glande mammaire. Les cellules malignes se multiplient de manière désordonnée jusqu'à créer une tumeur qui s'attaque aux tissus sains avoisinants. Le cancer du sein peut métastaser dans l'os, le foie, le système central, les ganglions lymphatiques, la peau et le poumon.

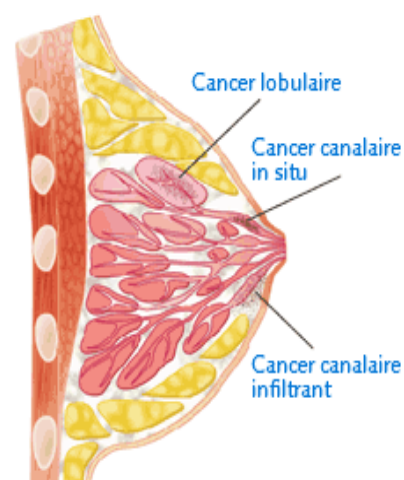
Carcinomes non infiltrants → très faible risque métastatique

- **Carcinome lobulaire in situ** : carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaires comblées et distendues par une prolifération de cellules de petite taille sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Il représente 2,5% des cancers.
- **Carcinome canalaire in situ ou intraépithélial** : localisé à l'intérieur du canal mammaire, sans invasion des tissus sains adjacents. La membrane basale empêche le contact avec les tissus environnants et les vaisseaux. Il représente 4% des cancers.

Carcinomes infiltrants

- **Carcinome canalaire infiltrant** : Il peut présenter trois types d'architecture : bien différencié avec des structures tubulaires prédominantes, moyennement différencié et indifférencié avec une absence de structures glandulaires. Forme la plus fréquente (70 % des cancers).
- **Carcinome lobulaire infiltrant** : 5 à 15 % des cancers.
- **Carcinome mucineux** : carcinome riche en mucus extracellulaire.
- **Carcinome médullaire** : bien limité constitué de nappes de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant, lymphoïde.

Exemples de localisation de cancer du sein



Le symptôme le plus fréquent est la présence d'une induration ou d'une nodosité fixée à la peau, palpable, et le plus souvent indolore se situant au niveau du sein ou sous l'aisselle. D'autres signes peuvent s'y associer tel qu'une rougeur, une lésion du mamelon, un écoulement sanguinolent, un changement de pigmentation...

Mais la majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein ne présente aucun symptôme au moment du diagnostic.

II. Données épidémiologiques

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme dans les pays occidentaux. Il représente 36,8% des nouveaux cas de cancers chez la femme en France en 2008 [28].

Il est responsable de plus de 10 000 décès par an et va se développer en moyenne chez 10% des femmes en France.

Comme pour la majorité des cancers, le risque d'en être atteinte augmente avec l'âge. Moins de 10 % des cancers du sein surviennent avant 40 ans. L'incidence augmente ensuite régulièrement jusqu'à l'âge de 65 ans. L'âge moyen de survenue est de 61 ans.

III. Les facteurs de risque [29]

| Facteurs de risque avérés | Idées reçues (facteurs de risques discutés mais sans preuve à ce jour) |
|---|---|
| Sexe féminin (99% des cas) | Virus |
| Age (> 50 ans) | Déodorant corporel |
| Antécédents familiaux de cancer du sein | Soutien-gorge à armature |
| Absence de grossesse ou première grossesse après 40 ans | Avortements provoqués ou fausses couches |
| Apparition du cycle menstruel avant 12 ans et ménopause tardive (après 55 ans) | Contraceptifs oraux, Traitement Hormonal Substitutif (THS) |
| Prédispositions génétiques (gènes BRCA1 ou BRCA2) | Implants mammaires |
| Mode de vie (alcool, obésité, alimentation riche en graisse, sédentarité) | Pollution, facteurs de stress, tabac |

Dans un souci de promotion de la santé, il semble important de rappeler aux femmes que l'allaitement prolongé, une alimentation variée et équilibrée, ainsi qu'une activité physique régulière constituent des facteurs qui diminuent significativement le risque de développer un cancer du sein.

IV. Dépistage – Diagnostic

A tout âge

L'auto-palpation peut amener la patiente à consulter après la découverte d'anomalies :

- Tuméfaction ou méplat (déformation du galbe du sein)
- Anomalies du mamelon ou des aires ganglionnaires sous-axillaires
- Écoulement mamelonnaire
- Douleur (mastodynies)

L'auto-palpation peut être réalisée une fois par mois dès l'âge de 18 – 20 ans

Les gestes :

- **Debout, devant un miroir, inspecter les deux seins** et vérifier qu'il n'y a rien d'anormal : écoulement par le mamelon, liquide ou sang, crevasses, fossettes, plis ou peau qui pèle...
 - Lever le bras droit et palper attentivement et complètement le sein droit avec 3 doigts de la main gauche. Puis parcourir le sein de la partie externe jusqu'au centre, en effectuant des petits cercles avec le bout des doigts
 - Examiner **tout le sein**, et la zone entre le sein et l'aisselle, cette dernière comprise. Chercher toute induration ou nodosité.
 - Terminer par le mamelon, le presser délicatement et vérifier qu'aucun écoulement ne se produit.
- Si c'est le cas, consulter le médecin rapidement.

De plus, un suivi régulier par un médecin traitant ou par un gynécologue est à effectuer. Ce suivi médical doit avoir lieu tous les 6 mois ou tous les ans à partir de 30 ans.

A partir de 50 ans Dépistage organisé

Le dépistage "organisé" concerne les **femmes de 50 à 74 ans**. Elles bénéficient, tous les deux ans, d'une mammographie prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie sans avance de frais et dans des conditions contrôlées de qualité et de sécurité. D'après les données fournies par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), les premiers essais randomisés de dépistage ont montré que la mammographie pratiquée tous les 2 ans permet de réduire de l'ordre de 30 % la mortalité spécifique des femmes de 50 à 69 ans, après 7 à 13 ans de suivi.

La mammographie est l'examen radiographique des seins. Elle est réalisée chez un radiologue agréé, en ville ou à l'hôpital, à l'aide d'un mammographe (composé d'un générateur de rayons X de faible énergie, et d'un système de compression du sein) et se pratique en position debout. Les éventuelles anomalies détectées font l'objet d'une classification en degrés de gravité croissante (ACR) (voir tableau).

« **ACR 0** » Classification « d'attente » qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété qui permettront une classification définitive

« **ACR 1** » Mammographie normale

« **ACR 2** » Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire

« **ACR 3** » Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée

« **ACR 4** » Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique, c'est-à-dire une biopsie

« **ACR 5** » Anomalie évoquant un cancer

Lorsque des anomalies sont détectées, d'autres examens complémentaires sont nécessaires pour établir le diagnostic :

- échographie mammaire
- prélèvement (biopsie)
- IRM mammaire

Si la mammographie est normale, les clichés sont transmis au centre départemental de dépistage pour une 2^{ème} lecture.

V. Stratégies thérapeutiques [30]

Pour les cancers in situ, un traitement local peut suffire : chirurgie et/ou radiothérapie.

Pour les cancers infiltrants, des traitements généraux sont associés aux traitements locaux : chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie

1) Chirurgie traitement le plus courant

- **Tumorectomie** : ablation complète de la tumeur tout en conservant le reste du sein. Cette opération très localisée est réalisable pour les tumeurs de moins de 3 cm et est généralement associée à une radiothérapie et parfois à une chimiothérapie préventive.
- **Mastectomie** : ablation de la glande mammaire dans sa totalité mais avec conservation des muscles pectoraux, ce qui permettra une reconstruction mammaire ultérieure.

L'ablation de ganglions de l'aisselle du côté de la tumeur et leur analyse sont systématiques en cas de cancer du sein. En effet, la présence de cellules tumorales dans ces ganglions modifie de façon importante le traitement ultérieur.

2) Radiothérapie

Elle permet la destruction des cellules cancéreuses à l'aide de radiations à haute énergie. Ce traitement est appliqué sur le sein, si ce dernier n'a pas été enlevé, ou parfois sur la paroi après ablation complète du sein. Il dure en moyenne de 5 à 6 semaines, généralement sans hospitalisation.

3) Chimiothérapie

Principaux médicaments anticancéreux utilisés (liste non exhaustive):

- Alkylants : cyclophosphamide (ENDOXAN®), Adriamycine (DOXORUBICINE®)
- Antimétabolites : méthotrexate (LEDERTREXATE®), 5-FU (FLUOROURACILE®), gemcitabine (GEMZAR® en adjuvant), capécitabine (XELODA® en adjuvant)
- Agents intercalants : Epirubicine (FARMORUBICINE®)
- Taxanes : docétaxel (TAXOTERE®), paclitaxel (TAXOL®)

Les protocoles de chimiothérapie varient en fonction du stade de la tumeur (si les ganglions sont envahis ou non) et de la présence de récepteurs à la surface des cellules de la tumeur.

Les protocoles les plus souvent utilisés :

a) Les protocoles dits FAC ou FEC.

Ils associent le 5-FU (F), le cyclophosphamide (C) et la doxorubicine (A) : FAC ou l'épirubicine (E) : FEC.

Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois semaines, en général six fois de suite. Chaque cure correspond à une séance de perfusion. Chaque séance est suivie de trois semaines de repos avant la séance suivante.

b) Le protocole dit AC.

Il associe la doxorubicine (A) et le cyclophosphamide (C) : AC.

Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois semaines et ce, quatre fois de suite. Chaque cure correspond à une séance de perfusion. Chaque séance est suivie de trois semaines de repos avant la séance suivante.

c) Le protocole FEC 100 - TAXOTERE®.

Il associe le 5-FU (F), l'épirubicine (E) et le cyclophosphamide (C) : FEC. Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois semaines, soit 3 FEC 100, suivie de 3 TAXOTERE®. Chaque séance est suivie de trois semaines de repos avant la séance suivante.

d) Le protocole dit TAC.

Il associe le TAXOTERE® (T), la doxorubicine (A) et le cyclophosphamide (C): TAC. Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois semaines, six fois de suite. Chaque cure correspond à une séance de perfusion. Chaque séance est suivie de trois semaines de repos avant la séance suivante.

e) Le protocole AC -TAXOL®.

Il associe la doxorubicine (A), le cyclophosphamide (C): AC et le TAXOL®.

Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois semaines soit 4 AC, suivie de 4 TAXOL®. Chaque cure correspond à une séance de perfusion. Chaque séance est suivie de trois semaines de repos avant la séance suivante.

f) Le protocole dit CMF.

Il associe le cyclophosphamide (C), le méthotrexate (M) et le 5-FU (F): CMF.

Ce traitement consiste en six cures de chimiothérapie. Chaque cure correspond à deux séances de perfusion espacées d'une semaine.

Elles sont suivies de trois semaines de repos durant lesquelles des comprimés sont à prendre à domicile avant la cure suivante. Ce protocole varie parfois légèrement.

g) Le protocole TAXOTERE®-ENDOXAN®

4) Hormonothérapie

Dans certains types de cancer comme dans le cancer du sein, les hormones sont liées à son développement. Les cellules de la tumeur doivent posséder des récepteurs hormonaux qui détectent et captent les hormones qui passent dans le sang.

L'hormonothérapie vise à priver la tumeur des hormones.

Il s'agit d'un traitement adjuvant qui complète le traitement local et qui a deux objectifs :

- réduire le risque de récurrence dans le sein opéré, dans l'autre sein ou à distance (métastases)
- faciliter le traitement local du cancer. Lorsqu'une hormonothérapie est prescrite avant une chirurgie ou une radiothérapie, elle permet de diminuer la taille de la tumeur et facilite ainsi la chirurgie ou la radiothérapie. On parle alors d'hormonothérapie néoadjuvante.

Il existe trois types d'hormonothérapie utilisés en traitement adjuvant:

- les antioestrogènes (le tamoxifène)
- les antiaromatases
- la suppression ovarienne chez les femmes non ménopausées.

5) Anticorps monoclonaux

Dans un quart des tumeurs du sein, les cellules sur-expriment la protéine HER2 (ou c-erb B2). HER2 est un récepteur qui stimule la production de cellules cancéreuses.

Le trastuzumab (HERCEPTIN®), un anticorps monoclonal, empêche cette protéine d'agir en le bloquant. La production des cellules cancéreuses est alors stoppée. Il est donc proposé comme traitement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant avec une amplification de HER2 et pour lesquelles une chimiothérapie adjuvante est nécessaire.

Le traitement par trastuzumab dure en général de 52 semaines, mais peut être interrompu en cas de récurrence du cancer du sein.

Il permet une réduction de 50 % environ du risque de récurrence dans les premières années.

VI. Liens utiles

<http://www.cancerdusein.org/cds/>

<http://www.ecancer.fr>

<http://www.invs.sante.fr>

<http://www.europadonna.fr>

Description

- Tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules de la glande mammaire. Les cellules malignes se multiplient de manière désordonnée jusqu'à créer une tumeur qui s'attaque aux tissus sains avoisinants. Le cancer du sein peut métastaser dans l'os, le foie, le système central, les ganglions lymphatiques, la peau et le poumon.

On distingue :

- **Carcinomes non infiltrants (faible risque métastatique)** → **traitements locaux : chirurgie +/- radiothérapie**
- **Carcinomes infiltrants** → **traitements locaux associés à des traitements généraux (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie)**
- Symptôme le plus fréquent : présence d'une induration ou d'une nodosité fixée à la peau, palpable, et le plus souvent indolore se situant au niveau du sein ou sous l'aisselle.
- Autres signes associés : rougeur, lésion du mamelon, écoulement sanguinolent, changement de pigmentation... Mais la majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein ne présente aucun symptôme au moment du diagnostic.

Données épidémiologiques

- Le plus fréquent des cancers de la femme (36,8% des nouveaux cas de cancers chez la femme en France en 2008)
- Responsable de plus de 10 000 décès par an et va se développer chez 10% des femmes en France.
- Age moyen de survenue est de 61 ans.

Les facteurs de risque

| Facteurs de risque avérés | Idées reçues (Facteurs de risque discutés mais sans preuves à ce jour) |
|--|---|
| Sexe féminin (99% des cas) | Virus |
| Age (> 50 ans) | Déodorant corporel |
| Antécédents familiaux de cancer du sein | Soutien-gorge à armature |
| Absence de grossesse ou première grossesse après 40 ans | Avortements provoqués ou fausses couches |
| Apparition du cycle menstruel avant 12 ans et ménopause tardive (après 55 ans) | Contraceptifs oraux, Traitement Hormonal Substitutif (THS) |
| Prédispositions génétiques (gènes BRCA1 ou BRCA2) | Implants mammaires |
| Mode de vie (alcool, obésité, alimentation riche en graisse, sédentarité) | Pollution, facteurs de stress, tabac |

Ces facteurs de risque ne suffisent pas à connaître les causes exactes d'un cancer du sein chez une femme donnée.

L'allaitement, une alimentation variée et équilibrée, et une activité physique régulière constituent des facteurs qui diminuent le risque de développer un cancer du sein.

Dépistage – Diagnostic

A tout âge

L'auto-palpation peut amener la patiente à consulter après la découverte d'anomalies (Les gestes)

Suivi médical tous les 6 mois ou tous les ans à partir de 30 ans.

A partir de 50 ans Dépistage organisé → Mammographie

Stratégies thérapeutiques

- **Traitement primaire** : Chirurgie (tumorectomie ou mastectomie) et Radiothérapie
- **Traitement systémique adjuvant** : Chimiothérapie, hormonothérapie ou immunothérapie

Liens utiles

<http://www.cancerdusein.org/cds/>

<http://www.ecancer.fr>

<http://www.europadonna.fr>

<http://www.invs.sante.fr>

2) Sous-chapitre SPECIALITES

Chaque spécialité médicamenteuse sera traitée selon le plan suivant :

- I. Mécanisme d'action**
- II. Indications thérapeutiques**
- III. Posologies usuelles et mode d'administration**
- IV. Modalités de délivrance**
- V. Interactions médicamenteuses**
- VI. Effets indésirables**
- VII. Conduite à tenir**
- VIII. Conditions de conservation**
- IX. Coordonnées du laboratoire**

L'objectif de ces fiches n'est pas de reprendre les recommandations en vigueur déjà disponibles par ailleurs mais d'en faire une synthèse en soulignant les points les plus importants pour faciliter l'accompagnement des patients par les professionnels de ville.

C'est pourquoi dans ces fiches l'accent a surtout été mis sur les informations permettant de répondre aux questions pratiques, voire basiques, des patients sur leurs traitements (par exemple le moment de la prise) et sur la détection des effets indésirables et des interactions.

Les données du VIDAL 2009, 85^e édition, les Dossiers du CNHIM : Revue d'évaluation sur le médicament anticancéreux : utilisation pratique 5^e édition, 2004, XXV, 4-5, et le DOROSZ 2009, 28^e édition, constituent la principale source d'information pour la réalisation de ces fiches.

L'imitanib (GLIVEC®) a été choisi comme exemple, car il entre dans le top 10 en valeur (en euros) des anticancéreux oraux les plus dispensés à l'officine [31].

Imatinib GLIVEC®

I. Mécanisme d'action

L'imatinib est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase, inhibant sélectivement la prolifération et entraînant une apoptose des cellules Bcr-Ab1 positives, produites par le chromosome de Philadelphie.

II. Indications thérapeutiques

- **Leucémie myéloïde Chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie Positive (Ph+)**
- **Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)**
- Leucémie aiguë lymphoïde (LAL) à chromosome Philadelphie positive (Ph+)
- Syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs (SMD/SMP)
- Syndrome hyperéosinophilique (SHE), leucémie chronique à éosinophile (LCE)
- Dermato fibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand)

III. Posologies usuelles et mode d'administration

| | Chez l'adulte | Chez l'enfant |
|----------------|-------------------------------------|--|
| LMC Ph+ | 400 à 600 mg/j en 1 prise | 340 jusqu'à 570 mg/m ² en 1 ou 2 prises (matin et soir) |
| GIST | 400 mg/j en 1 prise | |
| LAL Ph+ | 600 mg/j en 1 prise | |
| SMD/SMP | 400 mg/j en 1 prise | |
| SHE/LCE | 100 mg/j en 1 prise | |
| DFSP | 800 mg/ en 2 prises (matin et soir) | |

Les doses administrées sont ajustées en fonction de la tolérance, de la réponse et des effets indésirables.

Les patients présentant des pathologies cardiaques ou des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque devront être étroitement surveillés.

IV. Modalités de délivrance

- Liste I - Remboursement Sécurité sociale 100% - Agréé aux collectivités
- Prescription initiale hospitalière de 6 mois réservé aux oncologues, hématologues, internistes, gastro-entérologues
- Renouvellement par un médecin de ville ou hospitalier
- Comprimé à 100 mg, sécable, en boîte de 60 CIP 362 247.5
- Comprimé à 400 mg, non sécable, en boîte de 30 CIP 362 249.8

V. Interactions médicamenteuses

L'intervention des CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C9 lors de sa métabolisation exige la connaissance absolue de la totalité des traitements médicamenteux du malade.

| Molécules | Mécanisme | Gestion de l'interaction |
|---|---|---|
| PARACETAMOL | Augmentation du risque de toxicité hépatique du paracétamol par inhibition de la glucuroconjugaison du paracétamol | Eviter l'association Avertir le patient afin de proscrire l'automédication |
| INHIBITEURS DU CYP450 3A4 <ul style="list-style-type: none"> - Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole) - Inhibiteurs des protéases du VIH (ritonavir, saquinavir...) - Antidépresseurs (fluoxétine, fluvoxamine) - Macrolides (clarithromycine, roxithromycine, érythromicine...) - Anti-infectieux (acide fusidique, chloramphénicol, doxycycline) <ul style="list-style-type: none"> - Jus de pamplemousse - Amiodarone - Acide valproïque - Diltiazem - Vérapamil | Augmentation de la concentration sanguine de l'imatinib entraînant un risque d'augmentation de sa toxicité. L'imatinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inhibiteur réduit la métabolisation de l'imatinib | Eviter l'association |
| INDUCTEURS DU CYP450 3A4 <ul style="list-style-type: none"> - Anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital...) <ul style="list-style-type: none"> - Millepertuis - Anti-tuberculeux : rifampicine <ul style="list-style-type: none"> - Dexaméthasone - Méprobamate - Vitamine C (> 1g/j) | Diminution de la concentration sanguine de l'imatinib entraînant un risque de réduction de son activité. L'imatinib est métabolisé principalement par ce cytochrome donc tout inducteur augmente la métabolisation de l'imatinib | Eviter l'association |

| Molécules | Mécanisme | Gestion de l'interaction |
|---|---|---|
| SUBSTRATS DU CYP450 3A4 <ul style="list-style-type: none"> - Hypocholestérolémiants : statines (sauf pravastatine) - Immunosupresseurs (ciclosporine...) - Benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone) <ul style="list-style-type: none"> - Clopidrogrel - Inhibiteurs calciques (dihydropyridines, vérapamil, diltiazem) <ul style="list-style-type: none"> - Digoxine - Warfarine | Augmentation de la concentration des substrats du cytochrome P450 3A4 par l'imatinib qui en est un inhibiteur | <p>Dans la mesure du possible choisir un traitement n'interagissant pas avec l'imatinib</p> <p>Sinon, surveiller le traitement</p> |
| SUBSTRATS DU CYP450 2C9 <ul style="list-style-type: none"> - Antivitamines K | Augmentation de la concentration des substrats du cytochrome P450 3A4 par l'imatinib qui en est un inhibiteur | <p>Dans la mesure du possible choisir un traitement n'interagissant pas avec l'imatinib</p> <p>Utiliser de l'héparine comme anticoagulant</p> |

VI. Effets indésirables

Le plus fréquemment, ce médicament provoque des troubles gastro-intestinaux, de l'asthénie, des myalgies, des crampes musculaires et des rashes. La prise de diurétiques, la mise en place d'autres mesures symptomatiques ou la réduction des doses de GLIVEC® permettent le contrôle des œdèmes superficiels péri-orbitaux ou des membres inférieurs.

| Effets indésirables | | Prise en charge |
|---|-------------------------------|---|
| Hématologiques (apparition en moyenne 2 à 8 semaines après le début du traitement) | Neutropénie Très fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance de la fièvre - Surveillance de la NFS : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 fois par semaine le 1^{er} mois, ▪ 1 fois tous les 15 jours les 3 mois suivants, ▪ Puis 1 fois par mois si stabilité hématologique - Contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux |
| | Thrombopénie Très fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance des signes hémorragiques - Surveillance des plaquettes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 fois par semaine le 1^{er} mois, ▪ 1 fois tous les 15 jours les 3 mois suivants, ▪ Puis 1 fois par mois si stabilité hématologique - Contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux |

| Effets indésirables | | Prise en charge |
|---------------------|---|---|
| | Anémie Très fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance de la NFS : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 fois par semaine le 1^{er} mois, ▪ 1 fois tous les 15 jours les 3 mois suivants, ▪ Puis 1 fois par mois si stabilité hématologique - Contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux qui peut décider de mettre le patient sous une supplémentation en fer en fonction du bilan ferrique |
| Cutanés | Œdème (rétention hydrique ou œdèmes péri-orbitaires) Très fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance quotidienne du poids - Limiter les apports en sels - Pour les personnes à risque (problème cardiaque, rénal...), procéder par paliers à l'instauration du traitement - Diurétiques - Traitement local par crème à base de corticoïdes - Contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux |
| | Troubles cutanés* (apparition dans les premiers mois du traitement) Très fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Contacter systématiquement le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour un bilan diagnostic complet et pour décider de la prise en charge (réduction de doses, corticoïdes voire antibiothérapie...) |
| | Modification de la pigmentation Peu fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Rassurer le patient car réversible rapidement lors de l'interruption du traitement - Protection solaire en cas d'exposition car photosensibilité des zones dépigmentées - Maquillage camouflant |
| Digestifs | Diarrhée Très fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Hydratation - Anti-diarrhéiques : <ul style="list-style-type: none"> ▪ loperamide (2 gélules puis 1 après chaque selle liquide) ▪ +/- racécadotril (1 gélules 3 fois/jour) - Contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux pour envisager la prise en charge (réhydratation, hospitalisation...) |
| | Nausées – vomissements Très fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Prise en cours de repas pour éviter l'irritation de la muqueuse digestive - Anti-émétique : métoclopramide ou sétron |

| Effets indésirables | | Prise en charge |
|---|--|--|
| Musculo-articulaire (surtout en début de traitement) | Myalgie, crampes, arthralgies Très fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Supplémentation en calcium, magnésium - En cas de douleurs : <ul style="list-style-type: none"> ▪ AINS si le risque hémorragique est faible ▪ Antalgique de palier 2 (tramadol) ▪ Eviter le paracétamol |
| Hépatique | Elévation des transaminases Peu fréquent | <ul style="list-style-type: none"> - Bilan hépatique avant l'instauration du traitement - Bilan hépatique : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 fois par semaine le 1^{er} mois, ▪ 1 fois tous les 15 jours les 3 mois suivants, ▪ Puis 1 fois par mois si stabilité hématologique - Contacter le médecin prescripteur du traitement anticancéreux si persistance des perturbations hépatiques |

*troubles cutanés : éruption maculo-papuleuse, érythème palmo-plantaire avec hyperkératose, prurit, eczéma, rash, érythème sur tout le corps.

VII. Conduite à tenir

- Respectez strictement le traitement. Ne jamais l'interrompre sans avis du médecin
- Prenez votre médicament tous les jours avec un grand verre d'eau pendant le repas le plus important
- Ne prenez aucun autre médicament sans demander l'avis de votre pharmacien ou de votre médecin
- Soyez prudent lors de la conduite de véhicules et lors de l'utilisation de machines : des vertiges et des troubles visuels peuvent survenir
- N'oubliez pas vos contrôles sanguins
- Contactez votre médecin le plus rapidement possible, lors d'apparition d'effets inhabituels
- Pesez-vous régulièrement
En cas de jambes lourdes et enflées ou de prise de poids rapide, consultez votre médecin
- En cas d'oubli, ne prenez pas la dose oubliée, Ne doublez pas la dose suivante, attendez le moment de la prise suivante pour poursuivre le traitement à sa dose habituelle.

VIII. Conditions de conservation

A une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Tenir hors de portée des enfants et des autres membres de la famille.

IX. Coordonnées du laboratoire

Novartis Pharma SAS

Téléphone : 01.55.47.60.00

e-mail : icm.phfr@novartis.com

Posologies usuelles

- De 100 à 800 mg/jour chez l'adulte selon l'affection (En 2 prises matin & soir si 800 mg/j)
- De 340 à 570 mg/m² chez l'enfant en 1 ou 2 prises/jour

Modalités de délivrance

- Liste I - Remboursement Sécurité sociale 100% - Agréé aux collectivités
- Prescription initiale hospitalière de 6 mois réservée aux oncologues, hématologues, internistes, gastro-entérologues
- Renouvellement par un médecin de ville ou hospitalier
- Comprimé à 100 mg, sécable, en boîte de 60 CIP 362 247.5
- Comprimé à 400 mg, non sécable, en boîte de 30 CIP 362 249.8

Interactions médicamenteuses ([cf. liste complète](#))


Associations à éviter :

- **Paracétamol** (risque accru de toxicité hépatique)
- Inhibiteurs et inducteurs des CYP3A4
- Substrats des CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6

Effets indésirables les plus rencontrés (liste non exhaustive)

| | |
|--------------------------------|--|
| Troubles digestifs | Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale, ballonnements, RGO, constipation, mucite |
| Spasmes et crampes musculaires | Crampes, arthralgies, gonflement des articulations |
| Troubles cutanés | Œdème périorbitaire, rash cutané |
| Affections oculaires | Conjonctivite, hypersécrétion lacrymale |
| Rétention hydrique | Œdème des membres inférieurs, prise de poids |
| Troubles hématologiques | Neutropénie, thrombopénie, anémie |
| Céphalées | Vertiges, dysgueusie, paresthésie, insomnie |
| Divers | Anorexie, dyspnée, épistaxis, élévation des ASAT-ALAT |

Conduite à tenir

- Surveillance clinique et biologique +++ (Poids, NFS, Bilan hépatique)
→ **Consulter en cas de prise de poids rapide ou de sensations de jambes lourdes (traitement par diurétiques et localement par crèmes à base de corticoïdes)**
-  Prise **au cours du repas** avec un grand verre d'eau
- Possibilité de disperser les comprimés dans un verre d'eau minérale ou de jus de pomme (50 ml pour un comprimé de 100 mg et 200 ml pour un comprimé de 400 mg)
→ Remuer avec une cuillère et **boire rapidement**.
- Possibilité de diviser la dose quotidienne totale par 2 et de prise lors de 2 repas différents en cas de nausées et vomissements
- En cas d'oubli, ne pas prendre la dose oubliée, attendre le moment de la prise suivante pour poursuivre le traitement **sans doubler la dose**. Et contacter le médecin dans les plus brefs délais
- Ne pas boire de jus de pamplemousse durant le traitement et éviter la Vitamine C à des doses > 1g/j.

Rédigé par Laurent Giulietti pour Onco 38, le 02.02.2010

3) Sous-chapitre EFFETS INDESIRABLES

Chaque effet indésirable sera traité selon le plan suivant :

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">I. DéfinitionII. PhysiopathologieIII. Grades OMSIV. Prise en charge |
|--|

Les effets indésirables communs aux médicaments anticancéreux (toxicité hématologique, mucite, nausées & vomissements, diarrhée, constipation, alopecie...) seront traités ici. L'objectif est de permettre aux professionnels de santé l'identification rapide des effets indésirables, afin qu'ils proposent des solutions adaptées et validées à leur patient. Un effet indésirable, même mineur sur le plan médical, non pris en charge peut être une grande source d'inconfort (physique et/ou psychologique), et entraîner une modification de l'observance, voir amener à l'arrêt de la prise du traitement.

La mucite a été prise en exemple ici, car elle peut être facilement détectée à l'officine ou dans un cabinet médical et peut entraîner des complications importantes pour le patient (difficultés à parler, à manger, douleurs, diarrhée, anorexie...).

Les travaux de Céline Jacquemet dans sa thèse « élaboration d'outils pour informer les professionnels de santé de ville sur la prise en charge des effets indésirables des anticancéreux par voie orale », soutenue en 2008 ont été repris dans cette partie.

Le « Référentiel de Pratiques Professionnelles en soins de support et soins palliatifs » du Réseau de Cancérologie de l'Arc Alpin (version décembre 2006) a également été utilisé.

Mucite

I. Définition [32-39]

Une **mucite** est une inflammation de la muqueuse buccale, œsophagienne et/ou gastro-intestinale (on parle de **stomatite** lorsque l'inflammation se limite à la muqueuse de la cavité buccale).

Elle peut être la conséquence d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie.

Cette inflammation de la muqueuse digestive est associée à une sécheresse buccale, des maux de gorge et peut évoluer vers une ulcération, associée ou non à des saignements pouvant devenir hémorragiques.

Les lésions de la mucite orale induite par la chimiothérapie se situe en générale au niveau de la muqueuse mobile de la bouche et beaucoup plus rarement au niveau du palais, du dos de la langue et des gencives.



La mucite peut s'accompagner de multiples **complications** :

- **douleur** : l'ulcération peut entraîner des douleurs très sévères
- **dysphagie** : liée à la modification de la structure de la muqueuse
- **diarrhées** : dues à l'atteinte de la muqueuse gastro-intestinale
- **nausées**
- **saignements** : liés à l'ulcération et donc à la fragilité de la muqueuse digestive
- **surinfection(s)** : l'inflammation de la muqueuse digestive facilite sa colonisation par des germes et donc l'évolution vers une infection, d'autant plus qu'une neutropénie peut survenir pendant une chimiothérapie.

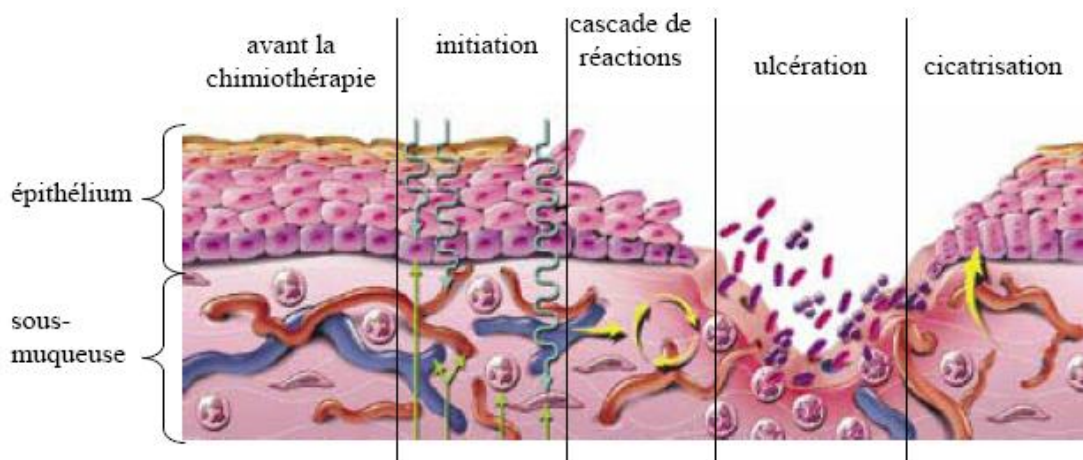
Les conséquences pour le patient :

Difficultés à avaler et à manger à cause de la douleur et de la gêne et des nausées possibles pouvant entraîner une perte d'appétit voire une perte de poids qui peut être accélérée par une diarrhée éventuelle et la malabsorption des nutriments par une muqueuse digestive abîmée.

- Difficulté à parler et à communiquer avec son entourage
- Diminution de la qualité de vie
- Risque d'hospitalisation pour un bilan diagnostique et une prise en charge
- Diminution de l'efficacité du traitement anticancéreux à cause de l'obligation dans certains cas de réduire les doses ou d'interrompre le traitement

II. Physiopathologie

Le mécanisme est complexe et ne correspond pas uniquement à une atteinte de l'épithélium de la muqueuse digestive suite à l'agression directe des médicaments de chimiothérapie sur des cellules à renouvellement rapide.



Le développement d'une mucite peut se découper en différentes phases :

- **Initiation**

Des radicaux libres de l'oxygène formés suite à l'exposition à la chimiothérapie, vont attaquer l'ADN ce qui entraîne des atteintes cellulaires, tissulaires et vasculaires.

- **Formation du message et Amplification**

Ces atteintes induisent une activation des facteurs de transcription de gène comme le NFκB, famille AP1. Ce signal est amplifié par des gènes régulateurs.

Ceci est suivi par une cascade de réactions aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires (comme IL1, IL6, TNF α) qui amplifient le phénomène inflammatoire, induisent des apoptoses cellulaires et augmentent les atteintes tissulaires (épithélium et fibroblastes).

Un rétrocontrôle positif entre également en jeu ayant pour conséquence une amplification du signal aboutissant à un phénomène inflammatoire et à l'apparition des douleurs.

- **Ulcération**

L'épithélium peut alors pénétrer dans la sous-muqueuse ce qui aboutit à une ulcération et un risque de colonisation des blessures par des bactéries pouvant évoluer en septicémie (en particulier chez un patient neutropénique).

- **Cicatrisation**

La matrice extracellulaire de la sous-muqueuse va stimuler la migration, la différenciation et la prolifération des cellules épithéliales qui vont restructurer la muqueuse digestive.

Au niveau intestinal l'augmentation du phénomène apoptotique induit une réduction des villosités intestinales et de la multiplication des cellules. Puis apparaissent les douleurs abdominales, la diarrhée et les troubles d'absorption.

Cette cascade de réactions est à la base de nouvelles cibles pour développer des traitements spécifiques de la mucite.

III. Grades (OMS) [40]

| Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|--|--|--|---|
| Douleur, érythème, alimentation normale | Douleur, érythème, alimentation modifiée | Ulcération, douleur, alimentation liquide uniquement | Alimentation orale impossible, nécrose des tissus |

En général, une mucite induite par chimiothérapie apparaît dans la semaine qui suit le début du traitement et cicatrise en moyenne en 3 semaines.

IV. Prise en charge [32-41]

1) Les facteurs de risques liés au patient et à son traitement

Une mucite peut se déclarer chez toute personne traitée par des médicaments anticancéreux. Néanmoins, il existe des facteurs de risque liés au patient et au type de médicaments. Le risque de mucite est aussi dépendant de la dose-intensité du traitement.

a) Facteurs liés au patient

| Age | Poids | Fonction rénale | Traitement anticancéreux préalable | Hygiène buccale |
|---|---|--|---|--|
| 2 populations à risque : ~Jeunes enfants : renouvellement cellulaire plus rapide ~Personnes âgées : cicatrisation plus lente | ~Sujets dénutris : taux de cicatrisation plus faible | ~Insuffisants rénaux : augmentation de la fréquence des mucites | ~Patients ayant eu une mucite au cours d'un précédent traitement : terrain propice | Une mauvaise hygiène buccale favorise l'apparition de mucite (d'autant plus que le patient est fumeur) |

b) Facteurs liés aux médicaments anticancéreux

Les médicaments anticancéreux par voie orale les plus à risque :

| DCI | Spécialités |
|------------------|----------------------|
| Capécitabine | XELODA® |
| Méthotrexate | METHOTREXATE BELLON® |
| Melphalan | ALKERAN® |
| Tegafur- uracile | UFT® |
| Sunitinib | SUTENT® |

2) Prévention

On peut limiter l'apparition de mucite et son aggravation grâce à des mesures préventives.

a) Avant l'instauration de la chimiothérapie :

- **Visite systématique chez le dentiste habituel du patient** : soin des caries, détartrage, extraction des dents trop abimées pour être soignées (15j à 3 semaines avant la première cure).
- **Education du patient sur l'importance de l'hygiène dentaire** :
 - Lavage des dents avec une brosse à dent souple (de type chirurgical) après chaque repas pendant environ 1min30
 - Utilisation d'un fil dentaire pour retirer le tartre inter- dentaire une fois par jour.
 - Se rincer la bouche régulièrement avec du sérum physiologique ou une solution de bicarbonate de sodium (pour limiter les dépôts).
- **Education du patient sur la surveillance journalière** de sa cavité buccale au cours du traitement pour détecter toute modification afin d'avertir son médecin pour une prise en charge rapide
- **Autres conseils aux patients** :
 - Maintenir une bonne salivation : mâcher des chewing-gums, manger des bonbons, sucer de la glace ou des glaçons assez régulièrement dans la journée, voir utiliser de la salive artificielle (ARTISIAL®) ou un sialagogue (SULFARLEM®).
 - Avoir une bonne hydratation de la cavité buccale : boire des liquides régulièrement (au moins 1,5L d'eau par jour)
 - Utiliser un agent graissant pour les lèvres (pour assurer une bonne hydratation et éviter la sécheresse des lèvres (l'un des premiers signes de la mucite) : stick à lèvres gras, voire vaseline à appliquer plusieurs fois par jour
 - Eviter les substances qui agressent la muqueuse digestive :
 - ne pas consommer de plats épicés, des boissons et aliments acides (tomate, raisin...)
 - éviter les aliments durs (noisettes, chips, cacahuètes...)
 - ne pas boire d'alcool
 - ne pas fumer (proposer une aide à l'arrêt du tabac)
 - éviter d'ingurgiter de la nourriture trop chaude

- **Repérer les patients à risque** pour effectuer une surveillance plus étroite de l'état clinique (molécules très mucotoxiques ou patient à risque).

b) Au cours du traitement

Le médecin (généraliste ou spécialiste) devra évaluer l'état de la muqueuse digestive du patient par des questions simples (« Avez-vous des sensations différentes au niveau buccal ? ») ou par un examen systématique de la cavité buccale du patient. Il devra également lui conseiller de bien inspecter tous les jours sa cavité buccale, réévaluer la compréhension du patient sur les signes d'alerte de la mucite et lui rappeler si nécessaire les conseils sur son hygiène buccale et autres.

c) A l'arrêt du traitement

- Espacer progressivement la surveillance de la cavité buccale.
- Surveiller l'évolution de la cicatrisation de la muqueuse s'il y a eu mucite.
- Préciser au patient qu'il est important de poursuivre les soins d'hygiène bucco-dentaires malgré l'arrêt de la chimiothérapie.

3) Les traitements spécifiques

Il n'y a pas de consensus sur des molécules pour la prise en charge d'une mucite.

En effet, aucun médicament n'a prouvé sa réelle efficacité malgré plusieurs études. Ce qui suit est un inventaire des traitements d'intérêt les plus courants

a) Les molécules classiques

- **Oméprazole** (MOPRAL®) à 20 mg/j en 1 prise et/ou **ranitidine** (AZANTAC®, RANIPLEX®) à 300 mg/j en 1 prise : ils peuvent être indiqués en cas de douleurs épigastriques (ce qui permet de diminuer le risque d'ulcération).
- **Cryothérapie** : l'utilisation de glaçons au moment de la prise de la chimiothérapie semble réduire le risque et la sévérité de la mucite. Cependant cela n'est valable que pour les molécules à courte demie- vie (par exemple, pour les bolus de 5- FU par voie parentérale).

- **Sulfasalazine** (SALAZOPYRINE®) à 500 mg 2x/j: semble réduire l'incidence et la sévérité des mucites touchant le tractus gastro-intestinal et associées à des douleurs et des diarrhées.
- **Allopurinol** (ZYLORIC®): utilisé en bains de bouche, elle semble réduire la mucite.

b) Les nouvelles cibles

Amifostine (ETHYOL®) : peu d'efficacité pour beaucoup d'effets indésirables → non utilisé dans cette indication en pratique.

4) Les traitements symptomatiques

a) Prise en charge des complications liées à la mucite

- **La douleur**

Le patient qui développe une mucite présente rapidement des douleurs qui peuvent être très sévères quand la mucite atteint un grade 3 ou 4.

- **anti-inflammatoire et antalgique de palier 1 ou 2** (paracétamol, tramadol, codéine...) en première intention.
- si la douleur devient trop intense, la **morphine** est recommandée soit par voie orale (dans la mesure du possible) soit par voie parentérale (car le patient souffrant de douleurs aura du mal à avaler des gélules).

L'évaluation de la douleur par le médecin doit se faire régulièrement, pour que le patient soit rapidement soulagé.

L'absorption au niveau buccal des anesthésiques et les effets indésirables qui peuvent en découler n'ont pas été évalués mais l'utilisation d'anesthésiques locaux (lidocaïne...) semble soulager le patient pour une courte durée. Attention cependant aux risques de fausse route et d'irritation de la muqueuse.

- **La perte de poids**

L'amaigrissement est fréquent chez les patients à cause de leur maladie et leurs traitements. Or l'état du patient joue un rôle important dans la cicatrisation.

La mucite entraîne très souvent une difficulté à avaler, une dysphagie et de la douleur aboutissant à une malnutrition voir à une totale incapacité à se nourrir.

Il est donc important de pouvoir proposer des solutions adaptées à chaque patient :

- Proposer des aliments attractifs et sous des formes plus faciles à prendre (semi-liquide ou liquide).
- Envisager l'utilisation de compléments alimentaires pour éviter que le patient ne perde du poids.
- En cas d'incapacité quasi totale à s'alimenter, l'hospitalisation devient nécessaire et le recours à la **nutrition parentérale** est obligatoire ; elle pourra par la suite être poursuivie à domicile.

Le retour à une alimentation normale sera envisagé quand la mucite sera en cours de rémission et elle sera facilitée si la douleur est correctement contrôlée.

- **Les infections**

Elles doivent être rapidement prises en charge pour éviter l'évolution vers une septicémie et donc la mise en jeu du pronostic vital du patient. Deux points sont à surveiller particulièrement :

- la cavité buccale et l'évolution de la mucite
- l'apparition de fièvre chez le patient (la fièvre pouvant être le signe d'une infection faisant suite à une neutropénie qui favoriserait l'évolution vers une septicémie).

En cas de suspicion d'infection virale, fongique ou bactérienne, mettre en place rapidement un traitement anti-infectieux :

- Antifongique en cas d'infection liée à un champignon : un antifongique par voie systémique est recommandé (fluconazole...).
- Aciclovir ou valaciclovir pourront être utilisés en cas de surinfections avec le virus de l'herpès
- Antibiotiques pour les infections bactériennes : utiliser une antibiothérapie par voie systémique (à adapter en fonction du germe responsable, et des éventuelles interactions)

- **La diarrhée**

- L'utilisation de loperamide (IMODIUM®) est recommandée (2 gélules d'emblée puis 1 gélule après chaque selle liquide avec un maximum de 8 gélules par jour)

- Le racécadotril (TIORFAN®) peut être associé au lopéramide (1 gélule tout de suite puis 1 gélule juste avant les 3 repas journaliers)
- Surveillance des électrolytes (K⁺, Na⁺...) et de l'état d'hydratation du patient : maintien de l'état d'hydratation par un apport en liquide suffisant voir par un apport par perfusion quand la mucite condamne la voie orale.

5) A ne pas conseiller

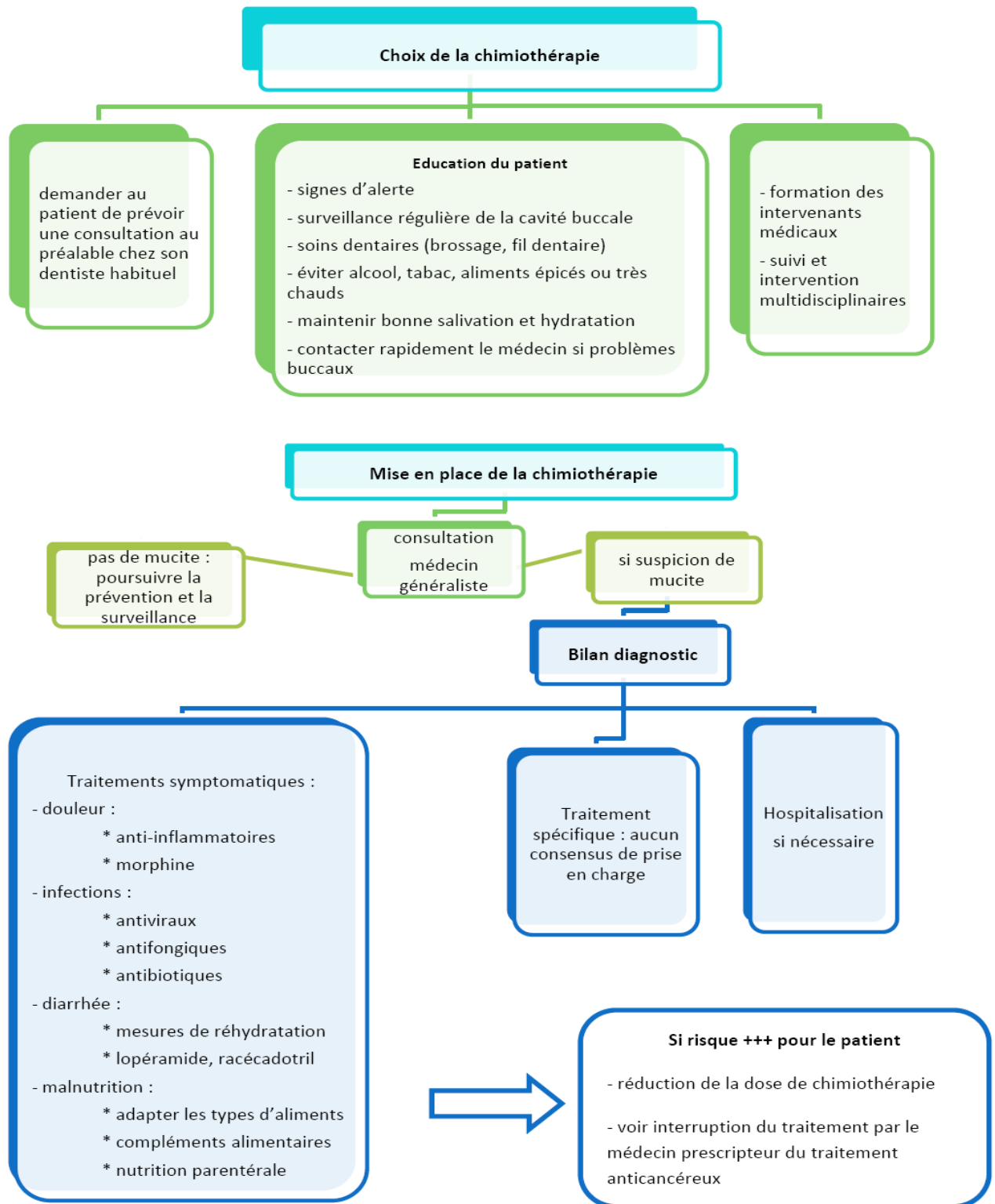
- L'utilisation de bain de bouche contenant de la chlorhexidine en prévention ou en traitement de la mucite n'apporte ni diminution de la douleur, ni diminution de la durée de rémission de la mucite
- Les anti- infectieux en prophylaxie n'entraînent pas de diminution des mucites
- La pentoxifylline (TORENTAL®) a été testée en prévention de la mucite mais aucune efficacité n'a été démontrée
- La glutamine utilisée au départ en prévention des mucites gastro-intestinales n'a pas montré son efficacité
- Le sucralfate (KEAL®, ULCAR®) par voie orale, utilisé au départ comme protecteur de la muqueuse ulcérée n'a montré aucune efficacité par rapport à un placebo.
- Le benzydamine en application locale (qui a une action anti-inflammatoire, analgésique, anesthésique et anti-infectieuse, inhibant aussi la production des cytokines pro-inflammatoire, semble réduire la sévérité de la douleur, et la fréquence et la sévérité de l'ulcération liée à une mucite mais il n'existe pas de spécialité en France.

Toutes ces molécules nécessitent plus d'études. Aucun consensus ne valide une des molécules dans la prévention ou le traitement des mucites.

De nouveaux traitements pourraient être développés : comme des anti- oxydants ou des médicaments qui ciblent de nouveaux sites d'action découlant de la physiopathologie de la mucite (cytokines pro- inflammatoires, facteurs de transcription...).

Prise en charge d'un patient ayant une mucite

Inflammation de la muqueuse buccale, oesophagienne et/ou gastro-intestinale



Rédigé par Laurent Giulietti pour Onco 38, le 10.02.2010

Discussion

Discussion des résultats

A propos de l'enquête

Les outils d'aide à l'accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux ayant pour vocation d'être élaborés et diffusés aux professionnels du territoire couvert par le réseau Onco38, il était apparu important de compléter les recherches bibliographiques par une évaluation locale des besoins de ces professionnels.

Le choix de diffuser le questionnaire élaboré par voie électronique répondait à un souci d'économie de temps et d'argent. Les professionnels contactés étant familiers de cette modalité de communication avec le réseau, il n'y avait pas véritablement besoin d'introduire le réseau. Il convient de noter qu'il y a eu très peu de retours d'adresses e-mails erronées et que pour les professionnels qui le souhaitaient (si souci d'anonymat par exemple) une réponse par fax ou courrier était tout à fait possible.

Dans un souci d'homogénéité de la population sondée, n'ont été retenus à partir de l'annuaire du réseau que les médecins et pharmaciens ayant déjà une collaboration avec le réseau, soit 139 correspondants, ce qui est relativement faible au regard des professionnels du territoire potentiellement concernés par cette problématique (environ 1350 répartis comme suit : 350 pharmaciens titulaires, 900 médecins généralistes, 30 pharmaciens hospitaliers et 60 médecins spécialistes).

Le taux de réponse au questionnaire étant d'un peu plus de 30%, l'enquête repose finalement sur un échantillon modeste de professionnels. Il convient de noter par ailleurs que la répartition des répondants par catégorie professionnelle diffère de celle de la population correspondante : les pharmaciens ayant été les plus mobilisés pour répondre à ce questionnaire (58,8% des répondeurs alors qu'ils ne représentent que 28% des professionnels ciblés du territoire).

Dans ce contexte, les résultats de cette enquête doivent être relativisés, mais nous pouvons quand même en retenir les tendances et enseignements suivants qui restent cohérents avec les données de la littérature et ce que nous savons des pratiques :

- Les 4 spécialités les plus souvent rencontrées par les professionnels répondants sont : le **XELODA®**, le **TARCEVA®**, le **GLIVEC®** et le **NEXAVAR®**. Mais de nombreuses autres spécialités sont également citées soulignant les difficultés rencontrées par les professionnels libéraux. Ces derniers sont en effet susceptibles de conseiller et répondre aux sollicitations des patients sur un large éventail des médicaments disponibles.

- Le nombre de patients traités par anticancéreux oraux suivis par les professionnels de ville reste assez faible : **1,75/mois** pour les **pharmaciens** et **1,4/an** pour les **médecins généralistes**, constituant une difficulté supplémentaire pour eux, en terme notamment de « rentabilité » de leur investissement en temps sur cette problématique au regard des autres prises en charge. En toute logique, les professionnels hospitaliers répondants sont concernés par un plus grand nombre de patient (3,45/mois pour les pharmaciens et 7,2/mois pour les médecins).

- Alors que les patients sont « **souvent** » **demandeurs d'informations**, les professionnels ont « **rarement** » **des supports d'information** à leur remettre en complément de leurs conseils éventuels. La moitié des professionnels répondants en possèdent pour certaines molécules uniquement et 12% seulement en ont pour l'ensemble des médicaments qu'ils utilisent.

Par ailleurs, les professionnels qui disposent de ces documents, ne les remettent pas toujours aux patients pour des raisons diverses : supports en nombre insuffisant, supports jugés inadaptés ...

- Les patients tiennent « **rarement** » **un cahier d'observance et de suivi**, pourtant utile au moment des consultations médicales ou des visites à l'officine, ce qui n'empêche pas les professionnels de répondre qu'ils soient bien informés sur les autres traitements en cours.

- D'une manière générale, les professionnels répondants ne se sentent **pas toujours capables de conseiller** au mieux les patients sur leur traitement anticancéreux oral. Ce sont les pharmaciens officinaux qui doutent le plus de leur capacité de conseil (70% ont répondu « assez rarement » et même 15% « très rarement ») et relie cette faiblesse

essentiellement à un manque de formation. Les médecins hospitaliers, en toute logique se disent en mesure de conseiller leurs patients.

Lorsque les professionnels ne délivrent pas de conseils, la raison principale qu'ils nous ont exposée, est le manque de formation sur le sujet.

- La moitié des professionnels répondants **n'hésitent pas à contacter un autre professionnel** s'il le juge nécessaire. Ces contacts sont très variables selon la profession, mais d'une manière générale, leur diversité traduit l'importance de la pluridisciplinarité de la prise en charge de la pathologie cancéreuse et ma recherche d'une bonne communication entre les professionnels.

Au-delà de leur pratique individuelle, les professionnels ont également été interrogés pour recueillir leur avis général sur l'accompagnement en ville des patients traités par anticancéreux oraux.

Cette **prise en charge** est globalement jugée comme « assez satisfaisante », mais il convient de noter que plus de 40% des sondés la jugent « **assez** » voire « **très insatisfaisante** », soulignant le potentiel de progression.

Les **principaux freins** actuels à l'accompagnement en ville de cette catégorie de patients sont :

- Essentiellement, le **manque de formation** spécifique (considéré pour ou par tous les professionnels) et le **manque d'information** (dans une moindre mesure pour ou par les médecins généralistes).

Mais également,

- Selon les professionnels hospitaliers : un manque de motivation
- Selon les professionnels libéraux : l'absence de rémunération spécifique
- Les pharmaciens d'officine seraient ceux qui auraient le moins de problème de disponibilité, ce qui constitue un atout pour l'implication de cette profession dans le suivi des patients cancéreux ambulatoires.

Enfin, les **principales suggestions** des professionnels répondants (quelque soit leur catégorie) pour **améliorer** cette modalité de prise sont :

- Mise en place de **réunions de formation pratiques**, type atelier ...
- Elaboration de **fiches pratiques validées et régulièrement actualisées en accès internet**.
- La mise à disposition du dossier patient n'arrive qu'en troisième position.

Les réponses aux autres moyens proposés diffèrent en fonction de la catégorie professionnelle : la tenue d'un cahier d'observance serait plus appréciée par les médecins alors que les formations universitaires ont la préférence des pharmaciens.

En conclusion de cette enquête, nous pouvons retenir que la formation et l'information des professionnels de santé de ville sont jugées majoritairement comme assez insatisfaisantes, alors que le rôle est jugé comme « indispensable » : plus de 60% des répondeurs, avec des différences en fonction des catégories professionnelles, i.e. : 67% des pharmaciens d'officine, 20% des médecins généralistes (qui considèrent ce rôle « important » à 80%), et 60% des pharmaciens et médecins hospitaliers.

A propos des fiches internet

La mise à disposition via internet de fiches pratiques sur les traitements anticancéreux oraux, validées et régulièrement actualisées, est apparue comme un moyen intéressant de répondre au besoin des professionnels de santé de ville.

Les questions qui se posent aux professionnels pouvant globalement se classer en 3 catégories : par indication, par spécialité, par effet indésirable observé, il a été fait le choix de permettre la recherche d'information selon ces 3 critères, et donc d'élaborer 3 types de fiches et de permettre la navigation d'une fiche à l'autre à partir de liens hypertexte.

Les fiches présentées dans ce travail sont des 1^{ères} versions, testées pour l'instant auprès d'un panel réduit d'utilisateurs potentiels mais qui ont vocation à être testées par un panel plus large, à l'occasion des groupes de travail initiés par le réseau Onco38 (groupe chimiothérapie à domicile et groupe effets indésirables des traitements).

La mise en ligne de fiches pratiques présente *a priori* l'avantage d'un accès aisé, à condition de disposer d'un ordinateur avec connexion haut débit. Elle permet alors une consultation rapide, une diffusion à grande échelle à moindre coût, et a le mérite d'être facilement

actualisable. Des versions imprimables au format A4 sont également disponibles pour ceux qui préfèrent les supports papiers ou pour un éventuel ajout au dossier patient.

L'intégration de ces fiches pratiques dans les outils de fonctionnement du réseau leur confère un caractère rapidement opérationnel ce qui constitue une originalité par rapport aux fiches élaborées dans un contexte purement universitaire ou hospitalier qui ne bénéficient pas de moyens et de professionnels dédiés pour veiller à leur implémentation, leur diffusion et leur actualisation. Ces fiches s'inscrivent également dans une stratégie complète visant à accompagner les acteurs de santé et les patients concernés par les traitements anticancéreux oraux.

Discussion générale

Le 1^{er} Plan de mobilisation nationale contre le cancer a permis des avancées importantes ces 5 dernières années, notamment avec la généralisation de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et la mise en œuvre du dispositif d'annonce (temps médical, temps d'accompagnement soignant, accès à une équipe impliquée dans les soins de support, et temps d'articulation avec la médecine de ville).

Le Plan Cancer 2003-2007 a également positionné les réseaux de cancérologie comme des outils d'amélioration des prises en charge des patients atteints de cancer, et a fait la promotion de la sécurisation des chimiothérapies à domicile, qu'elles soient parentérales ou per os. Un groupe de travail INCa a notamment été dédié à cette thématique entre 2005 et 2007 aboutissant à la production d'une charte type « chimiothérapie à domicile », et de conventions types : colisage, transport et déchets, ainsi que d'une annexe spécifique pour la chimiothérapie orale **[annexe 2]**.

La charte insiste sur l'information délivrée au patient mais ne propose pas les modalités d'information des professionnels libéraux. Elle souligne en revanche l'intérêt d'une coordination par un réseau territorial et la mise à disposition par le pharmacien d'officine d'un cahier pour le suivi de l'observance.

En Rhône-Alpes, les autorités sanitaires ont publié en novembre 2005 le cahier des charges des réseaux territoriaux de cancérologie qui confirme entre autres missions de ces réseaux celle de « promouvoir et sécuriser la chimiothérapie à domicile ».

En Isère, le réseau Onco38 mis en place en 2007, et qui a ouvert son activité clinique en septembre 2008, s'est donc rapidement engagé sur l'axe de travail chimiothérapie à domicile :

- Chimiothérapie IV avec l'HERCEPTIN® à partir d'avril 2009 et projet de 2 nouvelles molécules en 2010, dont GEMZAR® ;
- Chimiothérapie orale en mettant en avant cette modalité de traitement dans ces critères de sollicitation revus en janvier 2010.

L'équipe du réseau intervient directement auprès de tout patient traité par un anticancéreux administré par voie orale, se déplaçant notamment à son domicile. Pour contribuer à l'amélioration de la qualité et la sécurité de cette modalité de traitement, le réseau souhaite également accroître ses actions en direction des professionnels de santé libéraux, en mettant à leur disposition des outils d'aide à l'accompagnement des patients.

Le 2^{ème} Plan Cancer (2009-2013) s'inscrit dans la continuité du 1^{er} Plan en reprenant les objectifs insuffisamment réalisés (comme l'amélioration de la relation ville-hôpital) et en donnant la priorité à des actions nouvelles (réduction des inégalités sociales d'accès aux soins). Le principal échec du Plan est en effet que, selon toute vraisemblance, même si les valeurs moyennes se sont améliorées, des écarts se sont accrus pendant la période du plan.

Les 3 « priorités » générales du nouveau Plan publié en novembre 2009 sont :

- La réduction des inégalités
- Une meilleure prise en compte des facteurs individuels et environnementaux (personnaliser la maladie)
- Un renforcement du rôle du médecin traitant

En introduction de l'Axe Soins, il est précisé : « Le nouveau Plan s'attachera (...) à améliorer le parcours de soins des patients qui manque trop souvent encore de continuité entre l'hôpital et le domicile. Une vraie coordination est aujourd'hui nécessaire (...) pour mieux accompagner les malades pendant leur traitement (...). **Le médecin traitant est le référent médical légitime pour coordonner les soins à domicile à côté des infirmier(e)s libéraux, pharmaciens et acteurs des réseaux de santé.** »

Une des mesures phare du nouveau Plan, la mesure 18, souligne la nécessité de « personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant. L'objectif est de faire bénéficier 80% des patients d'un PPSanté impliquant systématiquement le médecin traitant

Le médecin traitant (...) doit être mieux informé et associé au parcours du (malade) afin qu'il dispose de tous les éléments pour assurer pleinement la prise en charge globale de proximité du patient ». Il convient également « d'élaborer des recommandations de surveillance partagée entre médecins hospitaliers et médecins traitants (cancers sein et colorectaux prioritaires) » (mesure 18.2) et de « partager et échanger des données médicales entre professionnels de santé hospitaliers et libéraux (intérêt d'un courrier récapitulatif de sortie) » (mesure 18.3).

Dans ce contexte, l'activité des réseaux de cancérologie relative à l'amélioration de la prise en charge des traitements anticancéreux par voie orale devrait rapidement augmenter, d'autant plus que la politique d'économie de santé préconise le maintien à domicile avec des traitements ambulatoires, quand cela est possible. Dans ses recommandations, l'ANAES (2003), rappelle qu'« à efficacité équivalente, les formes orales sont à privilégier par rapport aux formes parentérales ».

Par ailleurs, les traitements anticancéreux oraux se sont considérablement développés en raison d'un bénéfice réel pour le confort du patient [32-33] qui ne doit pas faire oublier les nouveaux problèmes liés à cette voie d'administration. Plusieurs auteurs mettent les difficultés de gestion de ces traitements, l'observance étant un enjeu majeur.

L'**observance** ne doit jamais être supposée acquise, même et surtout en oncologie ; chaque patient doit être considéré comme étant à risque d'inobservance. Une multitude de facteurs conditionnent l'observance : la relation patient-soignant, les facteurs liés à la maladie et à son traitement, les facteurs liés au patient, les facteurs démographiques, socio-économiques et culturels. Les perceptions, les connaissances et les motivations du patient apparaissent être les déterminants les plus importants de l'observance [11].

Parmi les interventions qui permettent d'optimiser l'observance, **l'éducation thérapeutique** du patient tient une place privilégiée. Son objectif est de rendre le patient partenaire des soignants en lui donnant une certaine autonomie et des habilités pour dépister ses propres besoins.

L'éducation thérapeutique implique une collaboration pluridisciplinaire et synergique centrée sur le patient. L'information (orale et/ou écrite) concernant la maladie et son traitement, délivrée par les médecins et pharmaciens, permet de développer la responsabilité du patient qui devient acteur de sa maladie et de son traitement.

Il faut veiller cependant à ne pas entretenir une confusion fréquente entre les concepts « d'information » et « d'éducation » du patient. De nombreux documents d'information sont disponibles mais, il ne suffit pas de les mettre à la disposition des patients et de leurs familles, pour qu'ils se les approprient efficacement. En effet, deux patients présentant la même maladie diffèrent dans leur capacité à réagir et à mettre en place une coopération avec l'équipe soignante. La dissimilitude réside dans les qualités et les compétences personnelles que chaque patient met en œuvre pour faire face à sa maladie [27].

Les professionnels de santé de ville, acteurs de proximité du lieu de vie des patients et de leurs proches, souvent en première ligne, jouent (ou devraient jouer) un rôle primordial et indispensable.

En relais de l'information délivrée par les professionnels hospitaliers, ils peuvent conseiller les patients sur le bon usage de leurs médicaments, veiller à la survenue d'effets indésirables, mais surtout permettre aux patients de reconnaître les effets indésirables et d'adopter les comportements adaptés à chaque situation.

Ces professionnels doivent être en mesure de reformuler, vulgariser et faire intégrer aux patients les tenants et aboutissants de leur traitement. Pour cela ils ont eux même besoin d'être correctement formés et informés, sur les traitements, les molécules et leurs effets, mais également sur l'histoire médicale de leurs patients.

Perspectives

Il s'agira à la suite de ce travail de définir la liste des localisations, spécialités et effets indésirables à traiter en priorité au sein du réseau Onco38, ainsi que les modalités de validation et de mise à jour des fiches pratiques mises à disposition sur internet. Une organisation intégrant le recours aux médecins et pharmaciens en formation (externes ou internes ?) pourrait à terme être envisagée ?

En complément des fiches pratiques élaborées, il conviendrait de veiller à une meilleure circulation de l'information médicale du patient vers les acteurs de la ville (lien à faire avec le Programme Personnalisé de Soins rédigé dans le cadre du dispositif d'annonce) et à proposer des réunions ou ateliers de travail pluridisciplinaire ou entre pairs.

Il serait sans doute également intéressant pour conforter et affiner les résultats de ce travail de reproduire cette enquête à plus grande échelle, par exemple en l'adressant par voie postale à tous les médecins et pharmaciens de l'Isère.

D'autres axes pistes peuvent également être évoqués :

Il serait par exemple intéressant de compléter la formation des professionnels de santé de ville (et notamment des pharmaciens) par une approche sociale de cette problématique. En effet, les patients, outre les questions pratiques, sont très souvent demandeurs d'un réconfort voire d'un soutien psychologique. Dans cette perspective, au sein de chaque équipe officinale un (ou des) pharmacien(s) pourraient être formé(s) en sciences humaines et sociales et à des techniques de communication (dans le cadre de groupes de travail par exemple), et pourraient ainsi accompagner le patient tout au long de son traitement.

Il semble également intéressant de réfléchir à des approches structurées autour d'une démarche éducative collective réunissant des groupes de patients lors de séances participatives animées par des soignants préalablement formés à l'éducation thérapeutique (bases théoriques et techniques d'animation). Dans cette optique, des programmes d'éducation des patients (PEP) en cancérologie sont actuellement en cours de réalisation au sein du cancéropôle Lyon-Rhône-Alpes-Auvergne [27].

Ces réunions pourraient entrer dans le cadre de celles qui sont suggérées par les résultats de notre enquête : tous les professionnels de santé ont plébiscité les réunions de formation pratique comme moyen d'améliorer l'accompagnement des patients en ville.

Pour contribuer à l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients traités par des anticancéreux oraux, il apparaît clairement que le réseau Onco38 ne pourra pas se contenter d'un seul outil, d'une seule action et d'une seule population professionnelle cible. La réalisation de cet objectif général devra se décliner en objectifs secondaires et complémentaires pour dessiner une démarche cohérente et nous l'espérons qui portera ses fruits à moyen terme au service des patients de l'Isère et des professionnels de santé qui les entourent.

THESE SOUTENUE PAR : Mr Laurent Giulietti

TITRE : Accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux : quel(s) outil(s) pour les professionnels de santé en ville ?

CONCLUSION

Le cancer est un problème majeur de santé publique, ayant des répercussions sociales et économiques importantes. En France, l'élaboration du premier plan de mobilisation nationale cancer (Plan Cancer 2003-2007) a formalisé les principes d'une prise en charge de qualité ainsi que les modes d'organisations à mettre en place pour les satisfaire.

La prise en charge globale des patients et l'organisation de la relation « ville-hôpital » relève des réseaux de santé de proximité. A cet effet, le réseau Onco38 a été développé en Isère.

Ce réseau propose aux patients le nécessitant un accompagnement spécifique à domicile, et offre une plate forme de services aux professionnels de santé qui les entourent.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail dont l'objectif général est de contribuer à améliorer la prise en charge des patients traités par des anticancéreux oraux, et plus spécifiquement d'identifier le ou les outils facilitant le rôle du pharmacien d'officine et du médecin généraliste directement auprès de leur patient (conseils et suivi).

Une enquête a été conduite pour réaliser un état des lieux et recueillir les propositions d'un échantillon de professionnels de santé libéraux et hospitaliers concernés par cette problématique. Il apparaît qu'ils sont particulièrement demandeurs de formations et d'une meilleure circulation de l'information médicale. La mise à disposition de fiches pratiques via internet est « plébiscitée ». Une maquette a donc été développée avec 3 points d'entrée : par pathologie, par spécialité, et par effets indésirables. Chaque fiche pratique est illustrée par 1 exemple : le cancer du sein, l'imatinib (GLIVEC®), la mucite.

Ce travail est la 1^{ère} étape de la démarche conduite au sein du réseau Onco38 pour favoriser une meilleure observance des patients traités par anticancéreux oraux et pour aider les professionnels de santé libéraux impliqués dans leur suivi. Il a vocation à être repris et consolidé à travers les différents groupes de travail mis en place par le réseau.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Jean CALOP

Bibliographie

1. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2009. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne-Billancourt, novembre 2009.
2. **Ranchon F., Bouret C., Charpiat B., Leboucher G.** Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses orales administrables par voie orale. Le pharmacien hospitalier 2009 ; 44 : 36-44.
3. Pubmed:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> - mars 2010
4. **"Réseaux territoriaux de cancérologie en Rhône-Alpes - Cahier des charges". Novembre 2005. Rapport publié par l'Agence Régionale d'Hospitalisation et l'Union Régionale des Caisses Primaires d'Assurance Maladie**
5. Ligue nationale contre le cancer
<http://www.ligue-cancer.net/article/le-cancer/qu-est-ce-que-le-cancer-> - septembre 2009
6. La situation du cancer en France en 2009 :
http://www.e-cancer.fr/les-soins/dispositif-d-annonce/outils-de-liaison-medecin-ide/doc_download/1285-la-situation-du-cancer-en-france-en-2009 - novembre 2009
7. INCa
<http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/p1-4-atlas-cancers-ovt.pdf> - aout 2009
8. CNHIM, dossier du CNHIM : Revue d'évaluation sur le médicament, anticancéreux : utilisation pratique 5è édition, 2004, XXV, 4-5
9. **Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E.** Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15 (1): 110-115.
10. **Borner M, Schsffski P, et al.** A randomized crossover trial comparing oral UFT (uracil/tegafur)+leucoverin (LV) and intravenous fluorouracil (FU) + LV for patient preference and pharmacokinetics in advanced colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000; 19 abstract 741.
11. **Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, et al.** Patient noncompliance with self administered chemotherapy. Cancer 1990; 65 (1):17-22.
12. **Blum JL.** The role of capecitabine, an oral, enzymatically activated fluoropyrimidine, in treatment of metastatic breast cancer. Oncologist 2001; 6 (1): 56-64.
13. **Douillard JY, Tilleul P, et al.** Cost consequences of adjuvant capécitabine, Mayo Clinic and de Gramont regimens for stage III colon cancer in the French setting. Oncology 2007; 72:248-254.
14. **Singh BN, Malhotra BK.** Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents: underlying mechanics and implications for oral chemotherapy. Clin pharmacokinet 2004; 43 (15): 1127-56.
15. **Schwartz V, Bertin C, Henry A, Charpiat B.** Number and nature of drug interactions concerning antineoplastic drugs. Bull Cancer. 2007 ; 94 (5): 477-82.
16. **Westphal K, Weinbrenner A, Zschiesche M, et al.** Induction of P-glycoprotein by rifampicin increases intestinal secretion of talinolol in human beings: a new type of drug/drug interaction. Clin Pharmacol Ther 2000 ; 68 (4): 345-355.
17. **Gambillara E, Laffite E, Widmer N et al.** Severe pustular eruption associated with imatinib and voriconazole in a patient with chronic myeloid leukaemia. Dermatology 2005; 211 (4): 363-5.
18. **Grenader T, Gipps M, Shavit L, Gabizon A.** Significant drug interaction: phenytoin toxicity due to erlotinib. Lung Cancer 2007; 57 (3): 404-6.
19. **Simon L, Prebay D, Beretz A et al.** Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux de France. Bull Cancer 2007 ; 94 (5) : 483-8.
20. **Smith PF, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson C, Jusko WJ.** Induction of imatinib metabolism by hypericum perforatum. Blood 2004; 104 (4): 1229-30.
21. **Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics.** A review of recent research. Clin Pharmacokinet 1994; 27: 202-15.

22. **Bonadonna G, Valagussa P.** Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304:10–5.
23. **Tebbi CK, Zevon MA, Richards ME, Cumming KM.** Attributions of responsibility in adolescent cancer patients and their parents. *J Cancer Educ* 1989; 4; 135-42.
24. **Tebbi CK.** Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer* 1993, 71 (10 Suppl):3441-9
25. **Hamburg BA, Inoff GE.** Relationships between behavioral factors and diabetic control in children and adolescents: a camp study. *Psychosom Med* 1982; 44; 321-39.
26. **Europe WHO.** Therapeutic patient education: continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen: WHO Europe, 1998.
27. **Perol D, Toutenu P, et al.** L'éducation thérapeutique en cancérologie : vers une reconnaissance des compétences du patient *Bull Cancer* 2007 ; 94 (3) : 267-74.
28. Analyse de vente des médicaments aux officines et aux hôpitaux de France
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/bf1436c1cc9ffd8e8d8771ab85c410dc.pdf - Janvier 2010
29. Institut National Du Cancer, Cancer du sein, mise à jour avril 2008.
<http://www.invs.sante.fr/> - Février 2010
30. Ligue Nationale contre le Cancer. Cancer du sein :
http://www.ligue-cancer.net/article/317_cancer-du-sein?gclid=CNLw0fmA7Z8CFR-Y2AodiDSOXg - Février 2010
31. Institut National du Cancer. Cancer du sein
<http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancers-du-sein> - Février 2010
32. **Eilers J, Million R.** Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer, seminars in oncology nursing, 2007 ; 23 (3) : 201- 212
33. **Rubenstein E B, Peterson D E, Schubert M et al.** Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy- induced oral and gastrointestinal mucositis, *cancer*, 2004 ; [suppl 100] (9) : 2026- 2046.
34. **Scully C, Sonis S, Diz P D.** Mucosal diseases series, oral diseases, 2006 ; 12: 229- 241
35. **Silverman S.** Diagnosis and management of oral mucositis, *supportive oncology*, 2007; 5 (2): 13- 21.
36. **Keefe D M, Schubert M M, Elting L S et al.** Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis, *cancer*, 2007 ; 109 (5) : 820- 83
37. **Peterson E D.** New strategies for management of oral mucositis in cancer patients, 2005, *supportive oncology*, 2006 ; 4 (2) [suppl 1] : 9- 13
38. **Worthington H V, Clarkson J E, Eden O B.** Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment, *cochrane database of systematic reviews*, 2006 ; 2, CD000978, DOI :10.1002/14651858.CD0000978.pub2.
39. **Clarkson J E, Worthington H V, Eden O B.** Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment, *cochrane database of systematic reviews*, 2007 ; 2, CD001973. DOI: 10.1002/ 14651858. CD001973.pub3.
40. CNHIM, dossier du CNHIM : Revue d'évaluation sur le médicament, anticancéreux : utilisation pratique 5è édition, 2004, XXV, 4-5.
41. **Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J.** Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis, *support care cancer*, 2006 ; 14 : 528- 532
42. **Grober SE, Carpenter RC, Glassman M, et al.** A comparison of patients' perceptions of oral cancer treatments and intravenous cancer treatments: what the health care team needs to know. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 22: 746 (abstract n° 3000)
43. **Catania C, Didier F, Sbanotto A, et al.** Fully oral chemotherapy regimens, patient's or physician's preference. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 22: 777 (abstract n° 3122)

Annexe 1

Réseau Onco38



Conformément au Plan Cancer 2003-2007, la coordination des différents acteurs intervenant dans la prise en charge de personnes atteintes de pathologie cancéreuse s'appuie sur le fonctionnement d'un réseau de santé.

Le Réseau Onco38 est un réseau ville-hôpital, porté par une association loi 1901, créée en juin 2007, et financé par des fonds publics.

Le Réseau est né de la coopération des deux établissements de référence en cancérologie du territoire de santé de Grenoble, le Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (CHU) et l'Institut Privé

de Cancérologie de Grenoble (IPC), en concertation avec les professionnels de santé libéraux et les structures associées du territoire.

L'équipe

L'équipe de coordination du Réseau Onco38 est composée d'un médecin, de deux infirmiers coordonnateurs, d'une assistante sociale et d'une secrétaire médicale.

Nos missions

Le Réseau Onco38 a pour principal objectif d'optimiser, la qualité de la prise en charge globale des patients atteints de cancer, au plus près de leur lieu de vie.

Il vise notamment à :

- Offrir aux patients, proches ou professionnels, une écoute, une information, un conseil ou une orientation adaptée
- Faciliter, en privilégiant le lien avec le médecin traitant, la circulation de l'information entre tous les acteurs intervenants auprès du patient
- Permettre la mise en œuvre de soins spécifiques en ville, tels que les consultations psychologiques, diététiques, et lorsque cela est possible, l'administration des chimiothérapies à domicile
- Favoriser l'accès des patients aux services médico-sociaux et la coordination des professionnels avec ces services
- Mettre à disposition du professionnel de santé des outils et services, tels que des protocoles validés et des formations pratiques.

Qui peut nous solliciter ?

Toute personne atteinte de cancer, ou un de ses proches, résidant ou soignée dans le bassin de santé de Grenoble-Voiron-La Mûre (Sud Isère) ainsi que tout médecin généraliste et/ou tout professionnel exerçant en ville, en établissement de santé ou au sein d'une structure associée, et impliqué dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer.

CONTACTS

L'équipe du Réseau Onco38 est joignable les jours ouvrables, de 9 h à 17 h

Par téléphone 04 76 24 90 35

Par courriel onco38@orange.fr

Par fax 04 76 70 02 94

Sur Rendez-vous Maison des Réseaux Sud Isère- 16, rue du Tour de l'Eau – Parc Héliopolis, porte E – 38400 St Martin d'Hères

Annexe 2

CHARTRE DU RESEAU DE SANTE

ORGANISANT LA CHIMIOOTHERAPIE A DOMICILE

Chimiothérapie anticancéreuse orale

Préambule

Cette annexe a pour objet de préciser les modalités de prise en charge des patients traités des anticancéreux par voie orale.

La décision de chimiothérapie est prise dans le cadre de la RCP / au moins un médecin présentant les compétences décrites dans le décret¹ en cohérence avec les référentiels de chimiothérapie, dont les référentiels de bon usage. La chimiothérapie orale peut comporter un ou plusieurs médicaments anticancéreux associés ou non à des médicaments protecteurs.

La décision de mise en œuvre du traitement fait l'objet d'une discussion au cours d'un entretien singulier de ce médecin (ou d'un autre médecin tel que décrit dans le 1) avec le patient dont le choix doit être éclairé.

Cette proposition de traitement suppose :

- que le médecin, en plus de l'examen clinique et biologique ait la connaissance des facteurs susceptibles d'interférer avec la chimiothérapie orale tels que : âge, malabsorption, comorbidités (diabète, insuffisance cardiaque, hypertension ...), autres traitements en cours (prescrits ou non), contexte familial, géographique et professionnel.
- qu'il réalise une information précise du patient et de ses proches sur le déroulement du traitement et les modalités de surveillance particulière pendant la cure et lors de l'intercure.

Information du patient et des proches

De la qualité de l'information donnée au patient dépend l'observance. Cette information est optimisée grâce à la mise à disposition de documents d'information et d'éducation.

Elle porte sur :

- les caractéristiques des médicaments et la justification des associations
- les éléments d'orientation pour la reconnaissance effective et la gestion des signes de gravité, des complications et des effets indésirables prévisibles et les modalités de prévention
- la conduite à tenir en cas d'effet indésirable majeur (conditions de ré hospitalisation en urgence, recours au médecin traitant etc)

¹ qualifié spécialiste en oncologie médicale ou qualifié spécialiste en oncologie radiothérapique ou titulaire du diplôme d'études spécialisées en oncologie ou (seulement pour les pathologies correspondant à la spécialité dans laquelle ils sont inscrits au tableau de l'ordre) qualifié compétent en cancérologie ou titulaire du diplôme d'études spécialisées complémentaires en cancérologie

Si le médecin le juge nécessaire, des consultations d'éducation thérapeutique organisées par le réseau ou l'établissement de santé pourront lui être proposées.

Formalisation des conclusions de cet entretien par écrit et intégration dans le PPS qui sera remis au patient

Le PPS comprend également :

- la description des conditions du OK chimio pour le démarrage de la cure réalisée si possible par le médecin traitant avec examen clinique et contrôle des données biologiques la veille ou le jour même.
- les coordonnées du médecin hospitalier qui a réalisé le PPS

En cas de modifications des données cliniques ou biologiques, celui-ci pourra être contacté pour une ré-adaptation du traitement

- La programmation des cures (cf calendrier)

Prescription médicale sur une ordonnance pré imprimée ou informatisée selon le protocole désigné dans le référentiel par le programme personnalisé de soins pour ? (durée à définir) mois par un prescripteur habilité selon les conditions de prescription et délivrance décrites dans le RCP

La traçabilité de cette prescription est assurée dans le cadre du système d'information de l'établissement de santé.

Transmission de l'ensemble de ces informations à la cellule de coordination du réseau territorial

A la sortie d'hospitalisation ou de consultation du patient, elle s'assure par entretien téléphonique avec ce dernier et son entourage proche de la bonne compréhension des informations données et lui transmet le numéro de la permanence téléphonique organisée au sein du réseau. Elle peut lui proposer en fonction de la durée de prescription des appels à fréquence régulière.

Dispensation

Le pharmacien consolide, si nécessaire, l'information donnée par le médecin prescripteur et met à disposition du patient d'un carnet de suivi pour le suivi de l'observance.

Des conseils lui sont prodigués sur les horaires de prise, les précautions à prendre pour la manipulation des anticancéreux, la gestion des médicaments non utilisés etc

Annexe 3

RÉSEAU DE SANTÉ



Accompagnement des patients traités par des anticancéreux oraux - Etat des lieux et propositions des professionnels -

Madame, Monsieur,

Pharmacien en officine, je réalise dans le cadre de ma thèse d'exercice un état des lieux sur la prise en charge des patients traités par des anticancéreux oraux. Cette enquête s'adresse aux pharmaciens et médecins, libéraux et hospitaliers, et s'inscrit dans le projet « chimiothérapie à domicile » conduit au sein du réseau Onco382.

L'objectif de ma thèse est d'élaborer un outil professionnel adapté au conseil et au suivi des patients en ville. A cet effet, nous vous proposons de nous faire part de votre expérience et de vos suggestions en répondant au questionnaire ci-joint.

Une synthèse des résultats de cette enquête sera adressée systématiquement à tous les répondants.

Vous remerciant par avance de l'attention que vous porterez à ce travail et du temps que vous voudrez bien lui consacrer (estimé à 6 minutes), je vous prie de recevoir, Madame, Monsieur, mes respectueuses salutations.

Laurent Giulietti

Encadré par Leïla Gofiti-Laroche, pharmacien hospitalier CHU de Grenoble et administrateur du Réseau Onco38

PJ : Enveloppe-réponse pour le retour du questionnaire.

² Réseau territorial de cancérologie du bassin hospitalier 4 de la région Rhône-Alpes (agglomération de Grenoble, Voironnais, La Mure et la plateau du Vercors). Ce réseau ville-hôpital financé par l'assurance maladie dans le cadre du Plan Cancer a pour objectif d'optimiser la qualité de la prise en charge globale des personnes atteintes de cancer, et notamment de favoriser la continuité des soins, les collaborations et la circulation d'information entre les acteurs de ville et de l'hôpital.

Accompagnement des patients traités par des anticancéreux oraux Etat des lieux et propositions des professionnels

Informations générales vous concernant

Vous êtes

| | |
|------------------------|----|
| Pharmacien d'officine | 16 |
| Médecin généraliste | 4 |
| Pharmacien hospitalier | 5 |
| Médecin spécialiste | 11 |

Merci de cocher si vous êtes prescripteur d'anticancéreux oraux oui 12 non

Si vous êtes un professionnel libéral, vous exercez

| | |
|------------------|----|
| En milieu rural | 3 |
| En milieu urbain | 17 |

Si vous êtes un professionnel d'établissement de santé, vous exercez

| | |
|--------------------------------------|---|
| Au sein de la pharmacie hospitalière | 4 |
| Au sein d'une HDJ | 3 |
| Au sein d'un service clinique | 8 |

Précisez SVP Hématologie clinique, ORL, oncopneumologie, Institut Daniel HOLLARD.

Autre 2 Onco 38 et Equipe Mobile de soins palliatifs

Votre participation au réseau Onco38 est

| | |
|--------------|----|
| Effective | 9 |
| Envisageable | 15 |
| Peu probable | 13 |

Accompagnement des patients traités par des anticancéreux oraux - Votre expérience -

1 - Les anticancéreux oraux que vous rencontrez dans votre pratique professionnelle (cocher SVP)

| | |
|------------------------------------|----|
| Fludara [®] Fludarabine | 4 |
| Glivec [®] Imatinib | 14 |
| Navelbine [®] Vinorelbine | 6 |
| Nexavar [®] Sorafenib | 11 |
| Sutent [®] Sunitinib | 5 |
| Tarceva [®] Erlotinib | 15 |
| Xeloda [®] Capécitabine | 16 |
| Aucun | 5 |

Autres (voir liste à la fin de ce questionnaire) 9...l'Alkéran[®], le Sprycel[®], le Temodal[®], le Tassigna[®], le Natulan[®] et l'UFT[®], Tous

2 - Disposez-vous de supports d'information sur les traitements anticancéreux oraux?

| | |
|--------------------------------|----|
| Oui, pour toutes les molécules | 4 |
| Oui, pour certaines | 15 |
| Non | 18 |

2.1 - Si oui, en remettez vous aux patients ?

| | |
|---------------|----|
| Oui, toujours | 1 |
| Oui, parfois | 11 |
| Non | 12 |

(12 données manquantes)

2.2 – Si oui, mais que vous n’en remettez pas toujours aux patients, merci de préciser la ou les raisons ?

| | | |
|------------------------------|---|-------------------------|
| Je n’en ai pas assez | 6 | |
| Je ne les trouve pas adaptés | 4 | |
| Je n’y pense pas | 3 | |
| Autre | 6 | (21 données manquantes) |

3 – Estimation du nombre de patients traités par des anticancéreux oraux pour lesquels vous intervenez dans votre pratique professionnelle, merci de préciser la période de référence (ex : 10 patients par mois)

| | | | | | | |
|--------|--------|---------|--------|---------|--------|--------|
| 1/an | 2/mois | 20/mois | 3/mois | 1/mois | 1/mois | 2/mois |
| 1/mois | 1/an | 2/mois | 1/mois | 1/mois | 1/mois | |
| 1/sem | 3/mois | 6/mois | 2/mois | 2/mois | 2/an | |
| 1/an | 125/an | 1/mois | 2/mois | 20/mois | 4/mois | |

4 – Vos patients disposent ils d’un cahier d’observance ?

| | | | | | | | |
|--------------|---|---------------|---|----------------|---|---------------|----|
| Très souvent | 1 | Assez souvent | 6 | Assez rarement | 8 | Très rarement | 14 |
|--------------|---|---------------|---|----------------|---|---------------|----|

(8 données manquantes)

5 – Vos patients (ou leurs proches) sont ils demandeurs d’informations liées à leur traitement anticancéreux oral ?

| | | | | | | | |
|--------------|---|---------------|----|----------------|---|---------------|---|
| Très souvent | 9 | Assez souvent | 11 | Assez rarement | 6 | Très rarement | 3 |
|--------------|---|---------------|----|----------------|---|---------------|---|

(8 données manquantes)

6 – Quand vous prenez en charge un patient traité par un anticancéreux oral, avez-vous connaissance des autres traitements en cours ?

| | | | | | | | |
|--------------|----|---------------|----|----------------|---|---------------|---|
| Très souvent | 16 | Assez souvent | 13 | Assez rarement | 1 | Très rarement | 1 |
|--------------|----|---------------|----|----------------|---|---------------|---|

(6 données manquantes)

7- Quand vous prenez en charge un patient traité par un anticancéreux oral, êtes vous en capacité de le conseiller sur son traitement ?

| | | | | | | | |
|--------------|---|---------------|---|----------------|----|---------------|---|
| Très souvent | 7 | Assez souvent | 9 | Assez rarement | 12 | Très rarement | 4 |
|--------------|---|---------------|---|----------------|----|---------------|---|

(5 données manquantes)

7.1 – Si oui, délivrez vous ces conseils ?

| | | |
|---------------|----|-------------------------|
| Oui, toujours | 10 | |
| Oui, parfois | 13 | |
| Non | 2 | (12 données manquantes) |

7.2 – Si non, merci d’en préciser les 3 principales raisons?

| | |
|---|----|
| Je me sens insuffisamment formé sur ce type de traitement | 15 |
| Je ne dispose pas des informations médicales suffisantes concernant mon patient | 4 |
| Le patient (ou ses proches) ne semble pas demandeur | 7 |
| Je n’en ai pas le temps | 1 |
| Je n’ose pas aborder ce sujet | 0 |
| Autre raison: Orientation vers spécialiste | 1 |

8 – Quand vous prenez en charge un patient traité par un anticancéreux oral, vous arrive t’il de contacter (ou essayer) un autre professionnel de santé du patient ?

| | | |
|-----|----|------------------------|
| Oui | 20 | |
| Non | 12 | (5 données manquantes) |

8.1 – Si oui, le(s)quel(s) ?

| | |
|--------------------------------------|----|
| Le pharmacien d’officine | 3 |
| Le pharmacien hospitalier | 3 |
| Le médecin généraliste | 7 |
| Le médecin (ou service) prescripteur | 11 |
| Autreinfirmière..... | 2 |

Accompagnement des patients traités par des anticancéreux oraux – Votre avis -

9 – D’une manière générale, vous diriez que le suivi des patients traités par des anticancéreux oraux est

| | | | | | | | |
|-------------------|---|--------------------|----|----------------------|----|---------------------|---|
| Très satisfaisant | 2 | Assez satisfaisant | 18 | Assez insatisfaisant | 10 | Très insatisfaisant | 3 |
|-------------------|---|--------------------|----|----------------------|----|---------------------|---|

(2 donnée manquante)

10 – Selon vous, quel est le ou les frein(s) à l’accompagnement des patients par les pharmaciens et médecins de ville ?

| | | | | | |
|--------------------------------------|-----|----|-----|----|------------------------|
| Leur formation | oui | 23 | non | 9 | (5 données manquantes) |
| Leur information | oui | 33 | non | 2 | (2 données manquantes) |
| Leur motivation | oui | 4 | non | 26 | (7 données manquantes) |
| Leur disponibilité | oui | 15 | non | 17 | (5 données manquantes) |
| L’absence de rémunération spécifique | oui | 8 | non | 22 | (7 données manquantes) |
| Le profil du patient | oui | 15 | non | 16 | (6 données manquantes) |
| Autre | | | | | |

11 – Selon vous, quel est le ou les moyen(s) le plus adapté pour améliorer le suivi des patients par les pharmaciens et médecins de ville ?

| | | | | | |
|--------------------------------------|-----|----|-----|----|------------------------|
| Formation universitaire spécifique | oui | 18 | non | 13 | (9 données manquantes) |
| Réunion de formation pratique | oui | 32 | non | 4 | (1 donnée manquante) |
| Formations sur le lieu d’exercice | oui | 19 | non | 14 | (4 données manquantes) |
| Fiches pratique en diffusion papier | oui | 25 | non | 11 | (1 donnée manquante) |
| Fiches pratique en accès internet | oui | 30 | non | 4 | (3 données manquantes) |
| Tenue d’un cahier d’observance | oui | 23 | non | 11 | (3 données manquantes) |
| Accès facilité au dossier du patient | oui | 26 | non | 6 | (5 données manquantes) |
| Rémunération spécifique | oui | 14 | non | 19 | (4 données manquantes) |
| Autre | | | | | |

12 – D’une manière générale, vous diriez que la formation des pharmaciens et médecins de ville sur les traitements anticancéreux oraux est

| | | | | | | | |
|--------------------|---|---------------------|---|-----------------------|----|----------------------|---|
| Très satisfaisante | 0 | Assez satisfaisante | 4 | Assez insatisfaisante | 25 | Très insatisfaisante | 6 |
|--------------------|---|---------------------|---|-----------------------|----|----------------------|---|

(2 données manquantes)

13 – D’une manière générale, vous diriez que l’information délivrée aux pharmaciens et médecins de ville

| | | | | | | | |
|--------------------|---|---------------------|---|-----------------------|----|----------------------|---|
| Très satisfaisante | 0 | Assez satisfaisante | 4 | Assez insatisfaisante | 26 | Très insatisfaisante | 5 |
|--------------------|---|---------------------|---|-----------------------|----|----------------------|---|

(2 données manquantes)

14 - Selon vous, quel rôle ont les pharmaciens et médecins ville dans l'accompagnement du patient traité par un anticancéreux oral

| | |
|---------------|----|
| Indispensable | 21 |
| Important | 15 |
| Limité | 1 |
| Aucun | 0 |

15 - Vos remarques et suggestions

.....
.....
.....

Si vous le souhaitez, merci de nous communiquer

Nom Prénom
Coordonnées

Nous vous remercions vivement de votre précieuse collaboration

Autres anticancéreux par voie orale disponible en ville

| | |
|-------------------------------|---------------------------|
| SPRYCEL® Dasatinib | TYVERB® Lapatinib |
| CELLTOP® Etoposide | ALKERAN® Méphalan |
| CHLORAMINOPHENE® Chlorambucil | ENDOXAN® Cyclophosphamide |
| UFT® Tégafur-uracile | HYCANTIN® Topotécan |
| HEXASTAT® Altrétamine | ZAVEDOS® Idarubicine |
| NATULAN® Procarbazine | TEMODAL® Témazolamide |
| MYLERAN® Busulfan | |

Annexe 4

Présentation de la fondation Health On the Net (HON)

La fondation HON a été choisie par la HAS pour mettre en place la certification des sites de santé français selon la loi française du 13 août 2004. HON certifiera tous les sites français de santé qui en font la demande selon les [huit principes du HONcode](#) dans le cadre de la loi française sus mentionnée.

Principe no 1 – L'autorité

Toute information de santé ou médicale fournie par votre site, doit être attribuée à un (des) auteur(s), ou un éditeur en chef ou un comité éditorial. La formation ou qualifications ou spécialité médicale des responsables du contenu médical doivent être indiqués.

Vous pouvez le faire soit sur chaque page où figurent lesdites informations de santé, soit, plus simplement, sur une page séparée, par exemple nommée *comité éditorial*, regroupant les noms et qualifications ou spécialités médicales des auteurs ou des conseillers.

Si l'auteur ou l'éditeur en chef du site n'est pas un médecin ou un professionnel de santé, cela doit aussi être clairement indiqué.

Remarque :

Les acronymes désignant les grades ou les affiliations doivent être explicités sur la page d'information. Ils peuvent être recensés sur une page séparée intitulée «page d'information».

Principe no 2 – La complémentarité

L'information diffusée sur le site Web est destinée à encourager, et non à remplacer, les relations directes entre patient et les professionnels de santé. Les buts du site Web et ses missions, aussi bien pour le site que pour l'organisation à l'origine du site, doivent être décrits ainsi que le public visé.

Principe no 3 – La confidentialité

Ce principe s'applique à tous les cas, même si des dossiers de patients ou des renseignements personnels et médicaux les concernant ne sont pas exploités dans votre site.

Le traitement des informations confidentielles, privées ou semi-privées, telles que les adresses de courrier électronique (email), le contenu de celui-ci ainsi que les échanges par email entre le visiteur et vous-même, doit être clairement décrit dans votre site. Il faut indiquer si ces données sont enregistrées dans votre base de données (ou serveur), qui peut y accéder (tiers, uniquement vous, personne), si elles servent à établir vos propres statistiques (anonymes ou pas), ou si ces statistiques sont utilisées par d'autres sociétés. Vous devez aussi mentionner si votre site utilise des cookies.

Vous devez déclarer comment sont gérées les informations qui vous sont envoyées par vos utilisateurs (adresse email ou information de contacts, noms, informations personnelles ou données médicales. Informez-en vos visiteurs.

Votre code de confidentialité concernant les données privées doit être clairement présenté sur la page qui s'y rapporte.

Principe no 4 – Attribution et datation des informations fournies

Dans les domaines scientifiques, l'évolution des connaissances peut être très rapide, il est donc nécessaire d'informer les personnes visitant votre site de la date de parution et l'origine de la source que vous citez, ainsi que celle de la mise à jour de l'information qui peut être directement fournie par vos services ou vous-même.

Il est en effet important d'indiquer la date de la première publication et celle des éventuelles modifications apportées ultérieurement aux pages traitant de sujets cliniques, notamment lorsqu'il s'agit de nouveaux traitements.

La date de la « dernière mise à jour » ne correspond pas forcément à la date actuelle. Les études faites par HON à ce sujet ont démontré que la pratique consistant à les faire coïncider peut, en fait, nuire à la crédibilité du site. Il est en effet très important pour celui-ci de savoir si les informations médicales données sont récentes ou si elles datent de plusieurs années.

Les points essentiels :

- D'où provient l'information fournie ?
- Sur quelle base (littérature scientifique ou autre) les informations sont-elles fondées ?
- Le cas échéant, une bibliographie doit être incluse avec, si possible, les liens hypertextes.
- La date des dernières modifications effectuées est-elle indiquée sur chaque page de santé ou médicale ?
- La date des dernières modifications effectuées est-elle indiquée sur chaque page contenant la politique de confidentialité et des informations légales ?
- La date des dernières modifications effectuées est-elle indiquée sur les pages décrivant le(les) auteur(s), la mission et l'audience du site?

Principe no 5 - La preuve

Toute affirmation relative au bénéfice ou à la performance d'un traitement donné, d'un produit ou d'un service commercial, sera associée à des éléments de preuve appropriés et pondérés selon le principe no 4 ci-dessus.

Le rédacteur doit pouvoir justifier toute réclamation concernant l'efficacité ou la non efficacité d'un produit commercialisé ou d'un traitement préconisé. Il doit, en outre, fournir une information équitable en mentionnant les traitements (génériques) alternatifs.

Si pour une raison quelconque un produit commercialisé, qui n'est pas un ingrédient actif mais une marque commerciale spécifique, est recommandé, la bibliographie (la preuve scientifique) étayant cette information doit également être fournie.

Principe no 6 - Professionnalisme

Les créateurs du site s'efforceront de fournir l'information de la façon la plus claire possible, et fourniront une adresse de contact - sous forme d'email ou de formulaire - pour les utilisateurs qui désireraient obtenir des détails ou un soutien. Cette adresse valide doit être clairement indiquée et son accès doit être aisé sur tout le site.

En outre, les réponses fournies rapidement par votre service (ensemble de personnes en charge de répondre aux questions d'ordre médical ou autre) souligneront la qualité de votre site.

Principe no 7 - Transparence du financement

Comment le site a-t-il été et est-il financé ?

Le support du site doit être clairement identifié, y compris les entités commerciales et non-commerciales qui contribuent au financement, services ou matériel du site.

Toute source de financement doit être mentionnée sur votre site : agence gouvernementale, l'état, organisation publique, compagnie privée, donations, publicités, personnelle, etc

Vous devez mentionner les conflits d'intérêts.

Principe no 8 - Honnêteté dans la publicité et la politique éditoriale

Politique publicitaire :

Si la publicité est une source de revenus du site, cela sera clairement indiqué. Le propriétaire du site fournira une brève description de la règle publicitaire adoptée. Il doit également mentionner que toute bannière publicitaire sera clairement identifiée.

Tout apport promotionnel ou publicitaire, sous forme d'article, de bannière ou de logo, sera présenté à l'utilisateur de façon claire afin de le différencier de l'apport uniquement créé ou rassemblé par l'institution gérant le site.

Identification de la publicité :

Toute publicité (y compris, mais pas seulement, les fenêtres et les bandes-annonces qui se détachent) doivent être identifiées par le terme « publicité » ou un terme similaire, permettant immédiatement d'identifier l'entité commerciale qui la cautionne.

Si des bandes-annonces sont utilisées à partir d'un réseau d'accueil gratuit, ou de ce qu'il est convenu d'appeler « échange de bandes-annonces », le webmestre doit préciser de façon claire qu'elles proviennent d'un réseau hôte et qu'elles ne sont pas endossées par le rédacteur du site.

Toute bannière non commerciale concernant des échanges ou des collaborations doivent être clairement identifié et les modalités des échanges précisé dans la politique éditoriale du site.

La procédure d'inscription

Lors de la procédure d'inscription, le demandeur remplira un questionnaire qui lui apporte des indications rapides sur les principes particulièrement importants à respecter. Le demandeur pourra ainsi commencer tout de suite à apporter les changements nécessaires sur son site afin d'accroître ses chances d'être accepté lorsque le réviseur HONcode visitera son site quelques jours plus tard.

Les directives pour l'affichage du sceau dynamique HONcode vous seront transmises après évaluation de votre site par le comité HON qui l'aura certifié comme conforme aux principes du HONcode. Vous recevrez l'avis d'acceptation ainsi que les instructions pour l'affichage du sceau par email.

Lorsque vous aurez été certifié, il vous faudra informer Health On the Net de tout changement que vous apporterez à votre site, affectant la conformité au HONcode (par ex. en cas de fusion avec une autre société, de changements de noms, de changements d'adresses de courrier électronique ou de politique de publicité, etc.).



Serment des Apothécaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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.

