



**HAL**  
open science

**Améliorer la coordination des soins en cancérologie  
entre l'hôpital et la ville : élaboration d'un document  
d'information sur la chimiothérapie intraveineuse destiné  
au médecin traitant**

Bao Tram Lam

► **To cite this version:**

Bao Tram Lam. Améliorer la coordination des soins en cancérologie entre l'hôpital et la ville : élaboration d'un document d'information sur la chimiothérapie intraveineuse destiné au médecin traitant. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00593138

**HAL Id: dumas-00593138**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593138v1>**

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.

**UNIVERSITE JOSPEH FOURIER - GRENOBLE I**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2010

N°

**Améliorer la coordination des soins en cancérologie entre l'hôpital  
et la ville : élaboration d'un document d'information sur la  
chimiothérapie intraveineuse destiné au médecin traitant.**

**Thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie**  
**Diplôme d'Etat**

Bao Tram LAM

Née le 31 juillet 1985 à Chambéry

Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble

Le Mercredi 24 Mars 2010

Devant le jury composé de :

**Président du jury** : Monsieur le Professeur Jean CALOP

**Membres** : Madame le Docteur C. REY, Directrice de Thèse

Monsieur le Docteur M. LARAMAS

Monsieur le Docteur E. NICOLLET

## 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

### PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie ( SMUR SAMU /PU-PH)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christophe	Immunologie médicale (GREPI-TIMC)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (PH2 / PU-PH)
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie cellulaire, Biothérapie (Therex, TIMC)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biotechnologie (IAB/ PU-PH)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

**PROFESSEUR EMERITE**

**FAVIER**                      Alain

**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)**

**RIEU**                              Isabelle                              Qualitologie (Praticien attaché CHU)

**TROUILLER**                      Patrice                              Santé Publique (Praticien hospitalier CHU)

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

**GAUCHARD**                      Pierre Alexis                      Chimie Inorganique (D.P.M)

## 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

### MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M.)
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique (THeMAS TIMC-IMAG/ MCU-PH)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B-LAN)
<b>BRIANCON-ARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et Génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologie (I.B.S.)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (I.V.H.C.I. / MCU-PH)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A.)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique et Biologie Végétale (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB/ MCU-PH)

<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B.)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

### ENSEIGNANTS ANGLAIS

<b>COLLE</b> Pierre Emmanuel	Maître de conférence
<b>FITE</b> Andrée	Professeur certifiée
<b>GOUBIER</b> Laurence	Professeur certifiée

### ATER

ATER	ELAZZOUZI Samira	Pharmacie galénique
ATER	SHEIKH HASSAN Hamed	Pharmacie galénique
ATER	MAS Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN Emilie	Physiologie Pharmacologie

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse 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

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PRAG** : Professeur Agrégé

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

**VHCI** : Unit of Virus Cell Interactions

## Sommaire

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>PREMIERE PARTIE</b> .....	<b>13</b>
<b>La relation ville-hôpital en cancérologie</b> .....	<b>13</b>
<b>1 La coordination des soins dans le cadre des Plans Cancer</b> .....	<b>13</b>
1.1 Plan cancer 2003-2007 : Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer....	13
1.2 Le bilan .....	16
1.3 Plan cancer 2009-2013 : Pour un nouvel élan .....	17
<b>2 Le partage de l'information entre les professionnels de santé</b> .....	<b>18</b>
<b>3 Le rôle central du médecin traitant</b> .....	<b>19</b>
<b>4 Les attentes des médecins traitants</b> .....	<b>21</b>
<b>5 Une démarche pluridisciplinaire pour une amélioration du suivi des patients</b> .....	<b>22</b>
5.1 Un suivi des patients : pourquoi ?.....	22
5.2 Le développement des réseaux de santé en cancérologie .....	22
5.2.1 Qu'est-ce qu'un réseau de santé ?.....	23
5.2.2 Les objectifs des réseaux de santé en cancérologie.....	24
5.2.3 L'exemple du réseau Onco38.....	25
<b>6 Le médecin traitant et le suivi du patient au cours de la chimiothérapie</b> .....	<b>26</b>
6.1 La mise en place du traitement initial .....	26
6.2 La gestion des effets indésirables .....	26
<b>7 La place du pharmacien d'officine</b> .....	<b>28</b>
7.1 Le pharmacien dans le cadre des plans Cancer.....	28
7.2 Son rôle de « Pharmacien correspondant ».....	29
<b>8 Identifier les principaux effets indésirables pouvant être gérés par le médecin traitant</b> .....	<b>31</b>
<b>9 Toxicité de la chimiothérapie</b> .....	<b>32</b>
9.1 Toxicité commune à la plupart des anticancéreux par effet antiprolifératif .....	32

9.1.1	Nausées et vomissements .....	32
9.1.2	Neutropénie fébrile.....	35
9.1.3	Mucites .....	36
9.1.4	Diarrhées .....	38
9.1.5	Alopécie .....	40
9.2	Exemples de toxicité spécifique liée au type de drogue .....	42
9.2.1	Neurotoxicité.....	42
9.2.2	Toxicité spécifique des antiangiogéniques.....	43
<b>DEUXIEME PARTIE .....</b>		<b>44</b>
<b>1</b>	<b>MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>44</b>
1.1	Méthode d'élaboration du document-type d'information.....	45
1.1.1	Travail préparatoire (recherche bibliographique) .....	45
1.1.2	Etapes de l'élaboration du document-type .....	46
1.2	Evaluation du document auprès d'un échantillon de médecins traitants impliqués dans le suivi de patients cancéreux .....	47
1.2.1	Sélection de l'échantillon de médecins traitants .....	47
1.2.1.1	Critères d'inclusion.....	47
1.2.1.2	Choix de la taille de l'échantillon et de la période d'évaluation.....	47
1.2.2	Envoi du document.....	48
1.2.3	Support d'évaluation .....	48
<b>2</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>49</b>
2.1	Elaboration d'un document-type d'information destiné au médecin traitant .....	49
2.1.1	Analyse de la pertinence du projet .....	49
2.1.2	Définition du thème, du public cible et du type de document écrit d'information .....	49
2.1.3	Définition du contenu du document.....	50
2.1.3.1	Identification des documents existants .....	50
2.1.3.2	Structure et volume final.....	53
2.1.4	Elaboration d'une stratégie de diffusion .....	55
2.2	Evaluation du document d'information .....	55
2.2.1	Durée de l'évaluation .....	55
2.2.2	Caractéristiques de l'échantillon de médecins traitants et des documents envoyés.....	55
2.2.3	Résultats au questionnaire d'évaluation.....	57



2.2.3.1	Evaluation de la forme du document .....	57
2.2.3.2	Evaluation du fond du document .....	58
2.2.3.3	Nombre de patient(e) suivi(e) pour une pathologie cancéreuse .....	59
2.2.3.4	Points positifs.....	60
2.2.3.5	Points négatifs.....	61
2.2.3.6	Points d'améliorations et commentaires divers .....	61
2.3	Finalisation du document.....	62
<b>3</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>63</b>
3.1	Limites .....	65
3.2	Perspectives .....	67
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>68</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>70</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>75</b>

## Liste des abréviations

**ALD** : Affection Longue Durée

**FFCD** : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

**FNCLCC** : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

**GEOQ** : Groupe d'Etude en Oncologie du Québec

**HCSP** : Haut Conseil de la Santé Publique

**HPST** : Hôpital, Patient, Santé et Territoire

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**INCa** : Institut National du Cancer

**IARC** : International Agency for Research on Cancer

**IV** : Intraveineuse

**N/V** : Nausées/vomissements

**PNN** : Polynucléaires Neutrophiles

**PPS** : Programme Personnalisé de Soins

**RPC** : Recommandations de Pratique Clinique

**SOR** : Standards, Options, Recommandations

**5-FU** : 5-Fluorouracile

## REMERCIEMENTS

**Au professeur Jean Calop**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

**Au Docteur Chrystelle Rey**, pour vos précieux conseils et votre disponibilité, merci infiniment d'avoir accepté de diriger ce travail, veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

**Au Docteur Matthieu Laramas**, vous avez contribué à l'aboutissement de ce travail, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

**Au Docteur Nicollet**, vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

**A mes parents**, pour votre soutien et pour m'avoir permis d'en arriver où je suis, que cette thèse témoigne de mon respect et de mon amour.

**A mes frères**, pour leur bonne humeur et d'être là pour moi.

**A ma moitié**, pour ta patience dont tu as fais preuve à mon égard tout au long de ce parcours, pour ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments, que cette thèse soit la preuve de mon amour.

**A mes beaux-parents**, pour leur soutien sans faille et leur confiance en moi.

**A tous mes amis.**

## INTRODUCTION

Environ 350 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année en France. Le cancer est ainsi devenu en 2004 la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires<sup>60</sup>. Le lancement du premier Plan Cancer 2003-2007 en France annonce le début d'un long programme de lutte contre le cancer<sup>57</sup>. Parmi les 70 mesures de ce plan, l'une d'entre elles propose l'élaboration d'un programme personnalisé de soins (PPS) pour chaque patient ainsi que la mise en place d'un dossier communiquant ayant pour objectif de faciliter la transmission de l'information entre tous les professionnels de santé (ville et hôpital).

Parmi les traitements disponibles pour « combattre » le cancer, la chimiothérapie apparaît souvent comme une étape longue et difficile. Celle-ci impose au patient, à son entourage et aux professionnels de santé, une organisation et un suivi rigoureux qui nécessitent une complète coordination de tous. Le médecin traitant est un acteur essentiel dans le parcours de soins du patient et son rôle pivot est renforcé au travers du deuxième plan Cancer 2009-2013 (mesure 18)<sup>58</sup>. Il doit disposer de tous les éléments pour assurer la prise en charge globale de proximité du patient lors de son retour à domicile après la chimiothérapie (gestion des effets indésirables, prescription de traitements adjuvants ou symptomatiques). Plusieurs études rapportent la volonté des médecins généralistes de s'impliquer dans le suivi des traitements de leurs patients atteints de cancer mais elles soulignent toutefois les difficultés de communication entre la médecine hospitalière et celle de ville<sup>23,29</sup>.

Afin d'optimiser l'échange d'informations entre l'hôpital et la ville, nous avons proposé dans ce travail d'élaborer et de tester un document d'information relatif aux principaux protocoles de chimiothérapie intraveineuse utilisés au CHU de Grenoble. Ce document, fruit d'une collaboration médico-pharmaceutique, est destiné au médecin traitant. Il résume les

principaux effets indésirables liés à la chimiothérapie et propose quelques conseils de prise en charge et des éléments de surveillance. Dans un premier temps, nous expliquerons le contexte dans lequel s'inscrit ce projet puis nous présenterons dans une seconde partie le travail réalisé et son évaluation.

# PREMIERE PARTIE

## La relation ville-hôpital en cancérologie

### **1 La coordination des soins dans le cadre des Plans Cancer**

#### **1.1 Plan cancer 2003-2007 : Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer**

Le 24 mars 2003, le Président de la République, Jacques Chirac, présente le 1<sup>er</sup> Plan Cancer<sup>57</sup>. Il propose un grand chantier de lutte nationale contre cette maladie. Grâce à la participation et à la volonté de tous les acteurs – patients, professionnels de santé, chercheurs, travailleurs sociaux – à s’engager dans le même combat, un programme sur cinq ans est élaboré, comportant six chapitres et soixante-dix propositions structurés comme suit :

- **Prévention** (mesures 1 à 20)
- **Dépistage** (mesures 21 à 28)
- **Soins et en particulier la coordination autour du patient** (mesures 28 à 38), **accès à l’information** (mesures 39 à 41), **amélioration de la prise en charge** (mesures 42-43), **accès à l’innovation diagnostique et thérapeutique** (mesures 44 à 53)
- Un **accompagnement social** plus humain et plus solidaire (mesures 54 à 60)
- Une **formation plus adaptée** (mesures 61 à 65)
- Une **recherche porteuse d’espoir** (mesures 66 à 70)

Le volet « Soins » de ce plan de mobilisation propose notamment l’amélioration de la prise en charge du cancer et la coordination systématique des soins en ville et à l’hôpital autour du patient.

### Mesure 31 :

« Faire bénéficier 100% des nouveaux patients atteints de cancer d'une concertation pluridisciplinaire autour de leur dossier. Synthétiser le parcours thérapeutique prévisionnel issu de cette concertation sous la forme d'un "programme personnalisé de soins" remis au patient. ».

« Ce programme, établi après concertation pluridisciplinaire, sera remis et expliqué au patient. Il doit être parfaitement compréhensible par le patient. Dans l'attente d'un véritable dossier communiquant, ce programme doit, lors des épisodes extrahospitaliers (qui représentent environ 90 % du temps de traitement), **faciliter la transmission des informations entre les professionnels, et en premier lieu le médecin généraliste**. Ce programme identifiera en outre le réseau et l'établissement de prise en charge, le médecin référent pour le patient, et les coordonnées d'un représentant des patients pour l'hôpital. »

Cette mesure propose l'élaboration d'un **programme personnalisé de soins** (PPS) pour chaque patient et la mise en place d'un dossier permettant la communication entre tous les professionnels de santé (ville et hôpital) impliqués dans la prise en charge du patient.

Le programme personnalisé de soins est destiné à informer les patients, il doit être simple et comporter les modalités d'administration de la chimiothérapie, de surveillance et de prise en charge des effets indésirables, les coordonnées de l'établissement et de la personne à joindre en cas de besoin.

Plusieurs exemples de PPS sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer (INCa)<sup>40</sup>.

### **Mesure 33 :**

« Faciliter la prise en charge et le suivi de proximité des patients atteints de cancer par une meilleure insertion des médecins généralistes dans les réseaux de soins en cancérologie.

- Mettre en place un forfait de suivi par le généraliste, couvrant les épisodes inter-hospitaliers, les traitements à domicile et le suivi post-thérapeutique. Ce forfait est financé sur la dotation nationale de développement des réseaux de santé, et couvre les soins réalisés dans le cadre du réseau.

- Organiser la participation des médecins généralistes membres du réseau à la concertation multidisciplinaire, et l'accès au dossier médical des patients suivis. »

Cette mesure encourage les médecins généralistes à devenir membres d'un réseau de cancérologie. L'une des missions des réseaux de cancérologie au niveau des territoires de santé est de répondre au besoin de coordination entre les établissements de santé et les professionnels libéraux de ville.

La circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie précise en effet que le médecin traitant doit être informé et doit bénéficier, de la part de ses partenaires du réseau, de l'expertise complémentaire dont il peut avoir besoin pour assurer le meilleur suivi à domicile<sup>44</sup>.



## 1.2 Le bilan

Le Plan cancer 2003-2007 a donné lieu à plusieurs travaux de bilan et d'évaluation. Des groupes de réflexion internes à l'administration se sont réunis au début de l'année 2008 pour réaliser un état des lieux.

La Cour des comptes a rendu public le 12 juin 2008 son rapport : le financement, la gestion et le pilotage ont été analysés<sup>47</sup>. Elle considère que « *plus d'un tiers des mesures a été intégralement ou largement réalisées et qu'un autre tiers l'a été à un degré moyen ou variable* », c'est en matière de prise en charge de la maladie que le bilan est le meilleur.

L'évaluation de l'efficacité du Plan en terme d'impact médical et scientifique a été confiée au Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) qui a remis son rapport le 24 février 2009 : celui-ci parle de bilan « positif mais contrasté »<sup>49</sup>.

L'INCa, pour sa part, a dressé un bilan du Plan cancer 2003-2007 en juin 2008. Il a établi les points forts et points faibles des mesures de ce plan. Parmi les points faibles du volet « Soins » figure l'absence de coordination entre la ville et l'hôpital. L'INCa souligne le manque d'articulation entre la prise en charge hospitalière et de ville, ou encore entre les professionnels libéraux de ville<sup>50</sup>. Les professionnels de ville restent encore trop peu formés au suivi de la prise en charge des malades atteints de cancer. Il existe encore aussi de fortes lacunes dans l'accompagnement continu des patients au-delà du traitement initial, notamment dans les périodes charnières (entre traitement curatif et surveillance, rechutes, décisions de non traitement et soins palliatifs).

### **1.3 Plan cancer 2009-2013 : Pour un nouvel élan**

Le plan Cancer 2009-2013 s'appuie sur les recommandations du rapport remis en février 2009 par le professeur Jean-Pierre Grünfeld et s'inscrit dans la continuité du plan cancer 2003-2007<sup>46</sup>.

Le deuxième plan Cancer comprend 5 grands axes, 30 mesures et 118 actions différentes<sup>58</sup>.

Trois grands thèmes transversaux structurent la stratégie du plan et visent :

- à mieux prendre en compte les inégalités de santé pour assurer plus d'équité et d'efficacité dans l'ensemble des mesures de lutte contre les cancers ;
- à stimuler l'analyse et la prise en compte des facteurs individuels et environnementaux pour personnaliser la prise en charge avant, pendant et après la maladie ;
- à renforcer le rôle du médecin traitant à tous les moments de la prise en charge pour permettre notamment une meilleure vie pendant et après la maladie.

La mesure 18 du chapitre «Soins» de ce deuxième plan cancer vise notamment à « *personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant* ».

Cette mesure a pour objectif de renforcer la coordination des soins au-delà de l'hôpital et d'améliorer ainsi la prise en charge globale du patient. Elle appelle à une meilleure implication des médecins traitants et formalise leur rôle de pivot dans le parcours de soins du patient.

Deux évaluations du plan cancer 2009-2013 sont prévues : l'une à mi-parcours à la fin 2011 et l'autre à la fin du plan en 2013.

## **2 Le partage de l'information entre les professionnels de santé**

Le dossier patient est l'un des éléments clés pour assurer les échanges d'informations entre professionnels de santé. Il s'agit d'un outil indispensable pour la synthèse, l'organisation et la traçabilité des soins.

Le code de déontologie précise les conditions de la nécessaire **continuité des soins** :

« Tout médecin doit, à la demande du patient ou avec son consentement, transmettre aux médecins qui participent à sa prise en charge ou à ceux qu'il entend consulter, les informations et documents utiles à la continuité des soins» et « le consultant (...) doit donner toutes les informations nécessaires pour le suivi du patient »<sup>42,43</sup>.

Traditionnellement, les informations concernant le suivi du patient (compte-rendu de consultation ou d'hospitalisation) sont systématiquement envoyées par l'hôpital au cabinet libéral, mais avec des délais variables. Ce modèle traditionnel, fragmenté entre les différents professionnels et non communiquant, évolue vers la mise en place d'un véritable dossier partagé, volonté politique affirmée dès le 1<sup>er</sup> plan cancer<sup>57</sup>. Les échanges d'informations entre le médecin traitant et le médecin hospitalier doivent permettre de compléter le dossier médical personnel (DMP) du patient atteint d'une pathologie chronique, en particulier ici d'un cancer.

Les nouvelles technologies de l'information et de la communication apportent des outils qui répondent à ces besoins croissants d'échange d'informations<sup>15</sup>.

Les formes de transmission des informations médicales les plus souvent utilisées sont le courrier postal et l'accès au dossier du patient via le système d'information hospitalier (SIH).

Il faut également prendre en compte les nouveaux moyens de communication et notamment de la messagerie électronique sécurisée.

### **3 Le rôle central du médecin traitant**

Le « dispositif » du médecin traitant, instauré par la loi de réforme de l'Assurance Maladie du 13 août 2004, incite au choix d'un médecin traitant, ce qui renforce le rôle de ce médecin<sup>54</sup>. Cette loi précise l'ensemble de ses missions, et notamment celle de « *favoriser la coordination par la synthèse des informations transmises par les différents intervenants et l'intégration de cette synthèse dans le dossier médical personnel* ». Il permet une coordination des soins et l'orientation du patient vers d'autres professionnels de santé. En conséquence, il renforce la nécessité d'échanges d'informations avec les autres professionnels de santé sur les patients suivis en commun.

Le médecin traitant devient ainsi le coordinateur du parcours de soins, et le référent qui concentre les informations médicales. La Haute Autorité de Santé (HAS) inclut d'ailleurs la mention des coordonnées du médecin traitant dans ses recommandations quant à la tenue du dossier médical. Le médecin traitant peut être un généraliste ou un spécialiste, notamment pour les patients souffrant d'affection longue durée ou de maladie chronique.

Durant la phase active du traitement du cancer, le généraliste a un rôle reconnu comme important mais plus ou moins bien défini<sup>34</sup>.

Les différentes enquêtes montrent que le médecin généraliste doit participer à la prise en charge du patient en conservant une approche globale<sup>3</sup>. Les patients veulent maintenir le contact avec leur médecin traitant qui est appelé à gérer les effets indésirables, la douleur, la surveillance de l'état général, les difficultés socio-familiales etc.

Le médecin traitant est concerné par la maladie cancéreuse à tous les stades. Il conserve un rôle central dans la prise en charge du malade, depuis les premières manifestations de la maladie, durant le traitement et après celui-ci :

<b>Avant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Il est le plus proche pour aider le patient pour toutes les actions de prévention et de dépistage.</li> <li>▪ Il effectue le plus souvent le diagnostic de la maladie.</li> <li>▪ Il annonce la mauvaise nouvelle ou s'assure de sa compréhension</li> </ul>
<b>Pendant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pour le suivi et la surveillance des traitements spécifiques et de leurs effets indésirables, à plus forte raison si une chimiothérapie est administrée au domicile du patient.</li> <li>▪ Le généraliste est dans tous les cas un acteur essentiel pour la bonne coordination des soins de support : prise en charge de la nutrition, douleur, asthénie, rééducation fonctionnelle, psycho-oncologie, difficultés sociales, soins palliatifs etc....</li> </ul>
<b>Après</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toujours pour le suivi à long terme car c'est sûrement le médecin traitant qui connaît le mieux le patient, son entourage familial et socioprofessionnel.</li> </ul>

Le médecin traitant a en général dans sa patientèle un nombre limité de patients qui bénéficient d'une prise en charge active d'un cancer. Or, l'investissement personnel nécessaire à la formation continue en cancérologie est conséquent avec en regard, un bénéfice souvent limité au vu du nombre de patients suivis.

Dans ces conditions, il ne faut pas toujours attendre de ce dernier, par exemple, une implication dans les réseaux de cancérologie équivalente à celle des spécialistes de la discipline. Toutefois, il existe de nombreuses possibilités de suivi conjoint mais qui restent souvent inexploitées.

#### **4 Les attentes des médecins traitants**

On sait que des difficultés de communication existent entre les médecins de ville et les médecins hospitaliers. Une étude, menée en 2006 auprès de praticiens de la région Rhône-Alpes, a évalué les besoins et les attentes des médecins généralistes, hospitaliers et gynécologues libéraux en matière d'échanges d'informations dans la prise en charge de patientes atteintes d'un cancer du sein<sup>29</sup>. Cette étude descriptive montre que les médecins de ville et hospitaliers ressentent une réelle envie de changement pour une meilleure prise en charge de leurs patientes. Les médecins traitants rapportent des difficultés pratiques de communication avec les praticiens hospitaliers pour obtenir par exemple des informations sur le plan de soins au décours d'une hospitalisation. Les généralistes souhaitent pour la plupart être davantage contactés (61%) et pouvoir contacter davantage les médecins des services spécialisés.

Les médecins de ville attendent principalement d'être davantage impliqués dans la prise en charge du patient : 79% des généralistes souhaitent « volontiers » ou « absolument » être considérés comme des partenaires par les services hospitaliers. Quand les médecins traitants sont interrogés sur le type d'information attendu, ils sont 95% à vouloir être informés sur les effets indésirables prévisibles des traitements et 93% veulent disposer des coordonnées d'un oncologue coordinateur.

## **5 Une démarche pluridisciplinaire pour une amélioration du suivi des patients**

### **5.1 Un suivi des patients : pourquoi ?**

Les protocoles de chimiothérapie associant plusieurs médicaments anticancéreux sont nombreux et ils entraînent chacun des effets indésirables différents et d'intensité variable selon les doses administrées et la sensibilité de l'individu. Le suivi médical des patients traités par chimiothérapie a pour objectifs d'apprécier l'efficacité du traitement et de traiter au mieux les effets indésirables tout en prévenant leur réapparition<sup>38</sup>.

Avant de commencer tout traitement par chimiothérapie, le patient est vu par l'oncologue qui assurera la prescription. Lors de cette consultation, celui-ci informe le patient des principaux effets indésirables attendus ainsi que des moyens de les éviter ou d'en limiter l'intensité (traitements symptomatiques, conseils hygiéno-diététiques, etc.). Le patient, son entourage et son médecin traitant doivent être informés du retentissement potentiel de la chimiothérapie sur la qualité de vie du patient.

En effet, ces effets indésirables peuvent être à l'origine d'une diminution de l'observance du traitement (cas des chimiothérapies orales) et imposer des réductions de posologie voire des arrêts thérapeutiques délétères<sup>8</sup>.

### **5.2 Le développement des réseaux de santé en cancérologie**

Face à des maladies complexes comme le cancer et devant l'évolution rapide des connaissances et des techniques, il est devenu indispensable pour les professionnels de santé de travailler ensemble et de partager leurs connaissances et leurs compétences pour garantir à chaque patient une qualité de soin optimale.

### 5.2.1 Qu'est-ce qu'un réseau de santé ?

« Un réseau de santé constitue une forme organisée d'action collective apportée par des professionnels en réponse à un besoin de santé des individus et/ou de la population, à un moment donné, sur un territoire donné »<sup>41</sup>.

Les réseaux sont maintenant reconnus par la loi sur le plan administratif. Depuis le 4 mars 2002, le Code de la santé publique en son article L6321-1 définit ainsi les réseaux de santé<sup>53</sup>:

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

Pour répondre à leur mission de coordination, ils doivent favoriser les échanges d'information entre les différents acteurs du système<sup>7</sup>.

Le travail en réseau est **transdisciplinaire**, il associe des médecins généralistes et spécialistes, mais il est aussi **transprofessionnel**, en associant des médecins, des paramédicaux, des pharmaciens et des travailleurs sociaux.



### **5.2.2 Les objectifs des réseaux de santé en cancérologie**

Le fonctionnement propre du réseau ville/hôpital repose sur le principe de la coordination de professionnels et d'institutions appartenant aux secteurs marchand, associatif et public et n'ayant entre eux aucun lien structurel ni contractuel<sup>19</sup>.

Le réseau de santé a pour objectif de favoriser la coordination et l'organisation tout au long de la prise en charge du patient afin de lui offrir une qualité de soins optimale et égale pour chacun. Replacé au centre de ce système, le patient est encadré par un réseau qui cherche à s'adapter à ses attentes et ses besoins particuliers pour lui donner un rôle actif dans sa prise en charge.

Un réseau de cancérologie est chargé de plusieurs missions : il doit veiller à coordonner les différents intervenants de la prise en charge du cancer, fédérer les réseaux locaux déjà existants (les réseaux de proximité, ville-hôpital, soins palliatifs dans certains départements de la région par exemple) ; à organiser les outils communs (développer le système d'information et de partage du dossier patient, créer des guides de bonnes pratiques, organiser l'évaluation de ses membres)<sup>19</sup>.

### **5.2.3 L'exemple du réseau Onco38 : [www.arcalpin-onco.org](http://www.arcalpin-onco.org)**

Le Réseau Onco38 est un réseau de santé ville-hôpital. Il regroupe principalement des Etablissements de Santé (public/privé) qui assurent la prise en charge des patients atteints de cancer en Isère, Savoie, Haute-Savoie et Hautes Alpes. Il travaille en particulier en collaboration avec le CHU de Grenoble et l'Institut Daniel Hollard.

L'équipe de coordination est composée d'un médecin, de deux infirmiers coordonnateurs, d'une assistante sociale et d'une secrétaire médicale. Le réseau propose de faciliter la circulation de l'information entre tous les intervenants auprès du patient en privilégiant le lien avec le médecin traitant.

L'équipe peut être sollicitée par toute personne atteinte de cancer, ou un de ses proches, résidant ou soignée dans le bassin de santé de Grenoble-Voirion-La Mûre (Sud Isère) ainsi que tout médecin généraliste et/ou tout professionnel exerçant en ville, en établissement de santé, et impliqué dans la prise en charge du patient.

## **6 Le médecin traitant et le suivi du patient au cours de la chimiothérapie**

### **6.1 La mise en place du traitement initial**

Une enquête comparative franco-norvégienne a été menée auprès des généralistes de chaque pays afin de déterminer leur rôle dans la prise en charge du cancer<sup>9,10</sup>. La mise en place du traitement initial ne relève pas de la compétence des médecins généralistes et l'enquête confirme ce point. La participation des médecins généralistes reste exceptionnelle dans le choix du traitement de chimiothérapie et ne concerne que 13% des patients français et 4% des patients en Norvège.

Les médecins généralistes sont néanmoins tenus au courant de la nature des traitements initiaux pour 86% d'entre eux. Ce chiffre peut remettre en question le fait que l'on a déploré plus haut le manque de retour d'information de la part des spécialistes. Il est toutefois possible de l'interpréter comme étant le résultat des différentes mesures prises ces dernières années et notamment au travers du plan Cancer. On peut donc supposer que les mesures mises en place commencent à produire leurs effets.

### **6.2 La gestion des effets indésirables**

La même étude propose quelques chiffres quant à l'information du médecin généraliste sur la prise en charge des effets indésirables<sup>9</sup>. Parmi les médecins français interrogés, seuls 47% d'entre eux estiment avoir été informés des éventuels effets indésirables du traitement de chimiothérapie. Pourtant, 55% des médecins auront à intervenir pour gérer un de ces effets indésirables, ce qui signifie que 8% vont prendre en charge leur patient sans avoir les connaissances nécessaires. En Norvège, les généralistes interviendront pour un patient sur cinq pour des effets dont ils n'auront pas été informés<sup>9</sup>.

Ces difficultés de prise en charge pendant le traitement ont également été soulignées dans une autre étude intitulée « Parcours de femmes » : 64% et 51% des médecins interrogés souhaitent respectivement recevoir une aide ou un soutien pour la prise en charge des problèmes digestifs hauts (nausées, vomissements) et des problèmes intestinaux (constipation, diarrhée)<sup>31,32</sup>.

## **7 La place du pharmacien d'officine**

### **7.1 Le pharmacien dans le cadre des plans Cancer**

L'Institut National du Cancer (INCa) a souligné l'implication du pharmacien dans le plan Cancer. Il souhaite établir un partenariat privilégié avec l'ensemble des pharmaciens, qu'ils soient hospitaliers ou officinaux<sup>48</sup>.

#### **L'Institut National du Cancer : un nouveau partenaire des pharmaciens**

Les 8 missions confiées par la loi du 9 août 2004 impliquent les pharmaciens<sup>55</sup>:

- 1- **Observer et évaluer** le dispositif de lutte contre le cancer
- 2- **Définir les référentiels de bonnes pratiques** et les critères d'agrément
- 3- **Informers les professionnels et le public**
- 4- Participer à la mise en place et à la validation d'actions de **formation continue**
- 5- Mettre en œuvre, financer et coordonner des **actions de recherche**
- 6- Développer et suivre des actions public-privé dans les domaines de **la prévention, de l'épidémiologie, du dépistage, de la recherche, de l'enseignement, des soins et de l'évaluation**
- 7- Participer au développement **d'actions européennes et internationales**
- 8- **Réaliser, à la demande des ministres concernés, toute expertise** sur les questions relatives à la cancérologie et à la lutte contre le cancer.

Le pharmacien d'officine tient une place tout aussi importante que le médecin traitant dans le suivi du patient cancéreux. Il doit contribuer, à travers sa disponibilité, sa proximité géographique, sa connaissance des patients et sa formation, à la prise en charge du patient, notamment en s'impliquant dans la prévention et le traitement des effets indésirables du cancer et de la chimiothérapie. Il doit savoir informer, écouter et gérer les éventuels problèmes rencontrés par le patient dans l'inter-cure, en lien avec les autres professionnels de

santé intervenant dans la prise en charge (médecins, infirmières, kinésithérapeutes...). L'objectif est d'aider le patient à vivre au mieux avec sa maladie.

Le pharmacien doit être en mesure de pouvoir s'informer sur l'ensemble des aspects thérapeutiques : modalités d'utilisation des médicaments, effets indésirables, interactions médicamenteuses ou alimentaires.

## **7.2 Son rôle de « Pharmacien correspondant »**

L'article 38 de la loi **HPST (Hôpital, Patient, Santé et Territoire)** définit les nouvelles missions du pharmacien d'officine en proposant un rôle de « pharmacien correspondant »<sup>56</sup>.

Dans la perspective de cette loi, l'Académie de Pharmacie a remis un rapport à la Ministre de la Santé et des Sports fin 2009<sup>59</sup>. Elle propose une amélioration des soins en renforçant le rôle de coordination et de transmission de l'information du pharmacien avec les autres professionnels de santé : « **la relation du pharmacien sera particulièrement privilégiée avec le médecin traitant du patient**, afin de décider en commun de variations éventuelles de posologie justifiées par des risques d'interaction, d'éviter les doubles prescriptions quand le patient consulte plusieurs médecins ou se procure des médicaments non prescrits. Le pharmacien exécute alors pleinement sa mission de pharmacie clinique ».

Cet article s'inscrit dans le cadre du suivi pharmaceutique : le pharmacien pourra suivre un patient cancéreux, asthmatique, diabétique, hypertendu, etc. Il pourra intervenir dans le contrôle du mésusage du médicament et dans la lutte contre l'iatrogénie en développant les actes nécessaires autour de l'utilisation du **Dossier Pharmaceutique (DP)**.

Dans le cadre de la coordination des soins ville-hôpital, le DP pourrait devenir l'outil de communication incontournable pour la circulation de l'historique médicamenteux du patient. Le pharmacien se verra attribuer la mission de coordinateur : la mise en place du DP a permis de formaliser et de mettre en valeur ce rôle. Ce document aura pour objectif de faciliter le suivi du pharmacien coordinateur et des autres pharmaciens en cas de déplacement du patient. En choisissant son pharmacien correspondant, le patient pourra établir une relation privilégiée avec lui au même titre qu'avec son médecin traitant.

## **8 Identifier les principaux effets indésirables pouvant être gérés par le médecin traitant**

La chimiothérapie conventionnelle est en règle générale administrée en milieu hospitalier et le plus souvent en hôpital de jour ; ce qui permet de gérer en toute sécurité les toxicités aiguës (telles que les réactions immuno-allergiques par exemple). Les effets indésirables retardés apparaîtront quant à eux dans les jours ou les semaines suivants le retour à domicile du patient.

D'une part, il est important que le patient et son entourage soient informés des effets indésirables attendus avec le traitement de chimiothérapie et connaissent les modalités de prévention associées. Des outils d'information à leur intention ont été proposés récemment au cours d'un travail de thèse d'exercice en pharmacie<sup>37</sup>.

D'autre part, le médecin traitant peut être confronté dans le suivi ambulatoire du patient aux complications et aux effets indésirables retardés du traitement. Il doit donc aussi être destinataire d'une information sur la chimiothérapie.

Nous nous sommes volontairement limités dans ce travail à la description et à la gestion des effets indésirables et des complications les plus fréquentes, relevant d'une prise en charge ambulatoire sans nécessiter l'intervention spécifique de l'oncologue hospitalier.

Ainsi, la survenue d'évènements intercurrents tels que les nausées et vomissements, une diarrhée ou une fièvre, demande une intervention rapide à la fois diagnostique et thérapeutique alors que par exemple l'anémie, d'installation souvent progressive, relève de la prise en charge par l'oncologue.



## **9 Toxicité de la chimiothérapie**

Il existe deux grands types de toxicités :

- La toxicité commune à la plupart des anticancéreux par effet antiprolifératif
- La toxicité spécifique liée au type de drogue

### **9.1 Toxicité commune à la plupart des anticancéreux par effet antiprolifératif**

#### **9.1.1 Nausées et vomissements**

Les nausées et vomissements chimio-induits sont des effets indésirables très fréquents et souvent redoutés par les patients car ils altèrent fortement la qualité de vie. D'importants progrès thérapeutiques ont été réalisés ces dernières années pour limiter cette toxicité grâce à la mise à disposition des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (anti 5HT3 ou sétrons) et plus récemment de l'aprépitant, premier représentant de la classe des inhibiteurs de la substance P. La prise en charge thérapeutique optimale repose donc aujourd'hui sur la prescription prophylactique systématique d'une association d'anti-émétiques tenant compte du niveau émétisant de la chimiothérapie et de facteurs individuels liés au patient (sexe, âge, antécédents etc..). Ces pratiques font l'objet de plusieurs recommandations internationales globalement consensuelles<sup>13,14</sup>.

Deux éléments sont à prendre en compte dans la stratégie de prévention et de traitement<sup>37</sup>:

**i. le potentiel émétisant propre de chaque anticancéreux.**

Le risque de survenue de nausées et vomissements (N/V) peut être appréhendé en fonction du potentiel émétisant des médicaments et de leur dose : **hautement émétisant (risque de N/V supérieur à 90 % en l'absence de traitement anti-émétique), moyennement émétisant (risque de 30 à 90 %), faiblement émétisant (risque de 10 à 30 %) et minime (risque inférieur à 10%)**. En cas d'association de plusieurs médicaments, on considère que c'est le médicament le plus émétogène de l'association qui définit le niveau émétogène global du protocole de chimiothérapie.

**ii. le délai d'apparition et la durée des symptômes.**

Le type de nausées et vomissements se définit en fonction de leur moment d'apparition par rapport à l'administration de chimiothérapie :

- les nausées et vomissements **anticipés** apparaissent en général dans les 24 heures qui précèdent la chimiothérapie.
- les nausées et vomissements **aigus (ou immédiats)** surviennent dans les 24 heures qui suivent l'administration de la chimiothérapie,
- les nausées et vomissements **retardés (ou différés)** débutent au-delà des 24 heures après administration de la chimiothérapie et jusqu'à 4 jours après.

Deux types de traitement sont à disposition pour prévenir et contrôler les N/V chimio-induits :

- un **traitement prophylactique** comportant des antiémétiques administrés systématiquement avant de débiter l'administration de la chimiothérapie à l'hôpital.
- un **traitement de secours** administré en cas d'échec du traitement prophylactique lorsque le patient expérimente des N/V retardés à son domicile. C'est à ce niveau que le médecin traitant peut être amené à intervenir.

**Tableau 1** : Incidences des nausées et vomissements en fonction du protocole de chimiothérapie.

<i>Nausées (et vomissements)</i>			
	<b>Incidence globale (%)</b>	<b>Grade III (%)</b>	<b>Grade IV (%)</b>
<b>TAC<sup>26</sup></b>	80,5 (44,5)	5,1 (4,3)	
<b>FOLFIRI<sup>2</sup></b>	72 (50)	13 (8)	0 (2)
<b>FOLFOX<sup>1</sup></b>	73,7 (47,2)	4,8 (5,3)	0,3 (0,5)
<b>FEC<sup>18</sup></b>	92 (-)	35 (-)	
<b>LV5FU2<sup>22</sup></b>	59 (30)	2 (2)	
<b>DOCETAXEL<sup>16</sup></b>	-	3 (1)	

### 9.1.2 Neutropénie fébrile

Le risque infectieux est majeur chez le patient traité par chimiothérapie. La neutropénie fébrile constitue une urgence médicale en raison des risques évolutifs rapides et d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité et elle peut nécessiter dans certains cas une prise en charge rapide en milieu spécialisé. Le médecin traitant est amené à décider, en fonction du contexte et d'éventuels signes de gravité, de la conduite à tenir<sup>37</sup>.

*La **neutropénie** est une baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles, elle est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1 G/L ou 1000 PNN/mm<sup>3</sup> et on parle d'agranulocytose lorsque ce nombre est inférieur à 0,5G/L.*

*La **fièvre** est définie de façon consensuelle par une seule détermination de la température supérieure ou égale à 38,5°C ou deux déterminations à plus de 38°C sur une période de 2 heures.*

Le risque d'infections est lié à la profondeur (nadir) de la neutropénie ainsi qu'à sa durée (le risque augmente après 7 jours).

La surveillance du risque infectieux repose d'abord sur la vigilance du patient et de son entourage qui doivent être systématiquement informés de ce risque et suivre les recommandations qui leur sont faites : mesure de la température en cas de sensation fiévreuse, contrôle de la numération formule sanguine (NFS) et appel immédiat du médecin traitant en cas de fièvre avérée ou de tout autre signe clinique évocateur d'une infection. Des mesures d'hygiène simples (lavages des mains, éviter les contacts rapprochés avec des personnes malades, etc.) sont également à respecter.

L'antibiothérapie ambulatoire proposée repose le plus souvent sur une association à large spectre associant bêta-lactamine + fluoroquinolone<sup>16</sup>. Le suivi à domicile devra comporter une surveillance clinique et biologique rapprochée.

La prescription de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) à titre préventif n'est pas systématique et relève d'une décision de l'oncologue.

**Tableau 2 : Incidence des neutropénies et des neutropénies fébriles en fonction du protocole de chimiothérapie.**

<i>Neutropénies (et neutropénies fébriles)</i>			
	<b>Incidence globale (%)</b>	<b>Grade III (%)</b>	<b>Grade IV (%)</b>
<b>TAC<sup>26</sup></b>	71,4 (28,8)	65,5 (-)	
<b>FOLFIRI<sup>2</sup></b>	76 (7)	15 (4)	9 (3)
<b>FOLFOX<sup>1</sup></b>	78,9	28,8	12,3
<b>FEC<sup>18</sup></b>	55	25 (-)	
<b>LV5FU2<sup>22</sup></b>	- (1)	- (1)	
<b>DOCETAXEL<sup>16</sup></b>	-	-	54 (8)

### 9.1.3 Mucites

La mucite buccale (stomatite) est une complication de la chimiothérapie dont la fréquence et l'intensité varient en fonction des protocoles de chimiothérapie<sup>37</sup>.

Sa physiopathologie associe deux types de toxicité :

- une toxicité **directe** de la chimiothérapie sur la muqueuse buccale par le biais d'une diminution des capacités de renouvellement cellulaire épithélial,

- une toxicité **indirecte** via la surinfection fongique ou virale favorisée par la neutropénie et les lésions muqueuses qui constituent une porte d'entrée aux agents infectieux.

Le médecin traitant doit connaître les mesures de prévention mais aussi thérapeutiques afin de répondre aux besoins du patient.

Les principales mesures préventives pour en limiter l'apparition sont<sup>27,35</sup> :

- Eviter alcool, tabac et aliments épicés.
- **Une hygiène bucco-dentaire rigoureuse** : brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple et un rinçage de la bouche régulier avec une solution de bicarbonate de sodium 1.4%, 3 à 6 fois par jour après les repas.
- Une **hydratation suffisante** (1,5 litres d'apport hydrique).
- L'utilisation de la **cryothérapie** : l'effet vasoconstricteur de la glace sur la muqueuse jugale pourrait réduire la concentration locale de cytotoxiques de demi-vie brève. Il a été montré que le risque de mucite secondaire au 5-FU était lié de manière significative à la concentration salivaire du médicament<sup>21</sup>. L'utilisation de glace à sucer 5 minutes avant et jusqu'à 30 minutes après une perfusion de 5-FU a montré une diminution significative des mucites chez des malades traités par acide folinique et 5-FU en bolus<sup>24</sup>.

La prise en charge des mucites reste actuellement essentiellement symptomatique. Une méta-analyse regroupant 26 essais et 1 353 patients a montré que peu de traitements sont efficaces dans le traitement de la mucite chimio-induite (allopurinol, immunoglobulines, extraits de placenta humain, GM-CSF), avec un niveau de preuve très faible<sup>11</sup>.

Le traitement curatif repose sur :

- **Le renforcement de l'hygiène buccale** avec des bains de bouche associant par exemple bicarbonate de sodium 1,4% + corticoïde (méthylprednisolone) + antifongique buvable + anesthésique local (lidocaïne).
- **La prise en charge de la douleur** par un traitement antalgique adapté et régulièrement réévalué.
- Il n'y a pas lieu d'associer un traitement anti-infectieux en l'absence de signe infectieux avéré<sup>12</sup>.

**Tableau 3 : Récapitulatif des incidences des mucites en fonction du protocole**

<i>Mucites</i>			
	<b>Incidence globale (%)</b>	<b>Grade III (%)</b>	<b>Grade IV (%)</b>
<b>TAC<sup>26</sup></b>	69,4	7,1	
<b>FOLFIRI<sup>2</sup></b>	51	10	0
<b>FOLFOX<sup>1</sup></b>	41,6	2,7	0
<b>FEC<sup>18</sup></b>	28	4	
<b>LV5FU2<sup>22</sup></b>	28	0	
<b>DOCETAXEL<sup>41</sup></b>	-	-	-

#### 9.1.4 Diarrhées

Plusieurs agents cytotoxiques, notamment le 5-Fluorouracile (5-FU) ou l'irinotécan utilisés dans le traitement des cancers digestifs, peuvent être responsables de la survenue de diarrhées parfois sévères.

La fréquence des diarrhées induites par les chimiothérapies est très variable, elle est de 50% à 80 % chez les patients traités par 5-FU seul, irinotécan seul ou les deux en combinaison, et elle est de 30 % pour les diarrhées de grade 3-4 en cas de traitement associant de l'irinotécan<sup>6,25</sup>.

Les diarrhées dites «**précoces**» peuvent survenir au cours de la perfusion de l'irinotécan et sont prévenues par une injection sous-cutanée d'atropine. Les diarrhées dites «**retardées**» dont le mécanisme est principalement sécrétoire avec une composante exsudative, apparaissent dans les jours qui suivent la chimiothérapie. La prise en charge repose sur un traitement symptomatique et des règles hygiéno-diététiques<sup>39</sup>.

Il s'agit d'un effet indésirable à ne pas négliger dès les premières manifestations, compte tenu de ses répercussions sur la qualité de vie du patient mais aussi des complications possibles (troubles hydro-électrolytiques)<sup>30</sup>.

Une prise en charge en urgence s'impose en présence de diarrhées associées à une déshydratation, une fièvre, une neutropénie, à des rectorragies ou à de fortes douleurs abdominales.



**Tableau 4 : Incidence des diarrhées en fonction du protocole de chimiothérapie.**

<i>Diarrhées</i>			
	<b>Incidence globale (%)</b>	<b>Grade III (%)</b>	<b>Grade IV (%)</b>
<b>TAC<sup>26</sup></b>	35,2	3,8	
<b>FOLFIRI<sup>2</sup></b>	63	9	5
<b>FOLFOX<sup>1</sup></b>	56,3	8,3	2,5
<b>FEC<sup>18</sup></b>	-	-	-
<b>LV5FU2<sup>22</sup></b>	53	6	
<b>DOCETAXEL<sup>16</sup></b>	-	2	

### **9.1.5 Alopécie**

L'alopécie, totale ou partielle, concerne tous les phanères : cheveux, barbe, cils, sourcils et poils. Elle est toujours réversible à l'arrêt du traitement. Son intensité est fonction du (des) cytotoxique(s), de la voie d'administration, de la dose et du schéma d'administration<sup>37</sup>.

Les médicaments anticancéreux les plus alopeciant sont les taxanes et les anthracyclines (responsables d'une alopécie complète) qui sont largement utilisés dans le traitement du cancer du sein.

Des mesures de prévention peuvent être mises en place :

- en informant le patient de la chute des cheveux et des phanères et de la réversibilité du phénomène à l'arrêt de la chimiothérapie ;
- en conseillant aux patientes une coupe de cheveux courte avant de débiter la chimiothérapie pour que la chute soit moins impressionnante. Il faut préciser que le délai

de survenue de la chute est d'environ une dizaine de jours pour les chimiothérapies les plus alopeciantes ;

- en proposant l'achat d'une prothèse capillaire (ou foulards, bandeaux etc...), avec une prise en charge partielle par l'assurance maladie ;
- en conseillant éventuellement le port d'un casque réfrigérant, à mettre en place 5 à 10 minutes avant le début de l'injection et à maintenir jusqu'à deux heures après. Son efficacité reste cependant très limitée.

**Tableau 5 : Incidences de l'alopecie en fonction du protocole de chimiothérapie**

<i>Alopecie</i>			
	<b>Incidence globale (%)</b>	<b>Grade III (%)</b>	<b>Grade IV (%)</b>
<b>TAC<sup>26</sup></b>	97,8	-	
<b>FEC<sup>18</sup></b>	100	80	

*Les autres protocoles de chimiothérapie étant peu alopeciants, leurs incidences ne figurent pas dans ce tableau.*

## 9.2 Exemples de toxicité spécifique liée au type de drogue

### 9.2.1 Neurotoxicité

La neurotoxicité est une complication fréquente rencontrée principalement avec les alcaloïdes de la pervenche (vincristine), les sels de platine (cisplatine, oxaliplatine) et les taxanes (paclitaxel, docétaxel). Elle se manifeste essentiellement par des dysesthésies et/ou des paresthésies des extrémités, précipitées ou exacerbées par le froid (pour l'oxaliplatine), qui débutent quelques heures après la perfusion et qui peuvent persister durant quelques jours. Ces manifestations régressent le plus souvent en quelques jours puis disparaissent.

Il n'existe pas de traitement prophylactique spécifique et la surveillance clinique est impérative. Si ces troubles se majorent ou qu'ils ne régressent pas entre deux cures de chimiothérapie, un ajustement ou une interruption du traitement devront être envisagés.

**Tableau 6 : Incidence des neuropathies en fonction du protocole de chimiothérapie.**

<i>Neuropathies</i>			
	<b>Incidence globale (%)</b>	<b>Grade III (%)</b>	<b>Grade IV (%)</b>
<b>TAC<sup>26</sup></b>	26,7	0,8	
<b>FOLFOX<sup>1</sup></b>	92	12,4	
<b>DOCETAXEL<sup>16</sup></b>	-	1	

*Les autres protocoles de chimiothérapie donnant peu ou pas de neuropathies, leurs incidences n'apparaissent pas dans ce tableau.*

### **9.2.2 Toxicité spécifique des antiangiogéniques**

La toxicité de ces nouveaux médicaments est vraisemblablement l'élément limitant à l'heure actuelle qui impose une sélection importante des patients.

Parmi les antiangiogéniques, les principaux sont ceux visant à inhiber la voie du VEGF :

- **les anticorps anti-VEGF (bevacizumab=Avastin®) :**

Le risque principal est constitué par des hémorragies (hémoptysies, hémorragies cérébrales ou digestives...) qui ont été rapportées pour le bevacizumab. L'hypertension artérielle est également rapportée avec toutes les molécules ciblant l'angiogenèse<sup>28</sup>.

- **les anti-EGFR (cétuximab, panitumumab) :**

Ces médicaments sont associés à une importante toxicité cutanée, expérimentée par 60 à 70% des patients qui reçoivent ces traitements. Il s'agit le plus souvent d'une éruption acnéiforme maculopapuleuse, voire pustuleuse. On retrouve également une toxicité digestive qui se traduit principalement par des diarrhées<sup>5</sup>.

Ces toxicités sont toutefois gérées par l'oncologue mais ont été indiquées à titre informatif.

## **DEUXIEME PARTIE**

L'objectif de ce travail était de concevoir et de tester un document d'information synthétisant les principaux effets indésirables liés à un protocole de chimiothérapie et les points clés de leur prise en charge. L'objectif était d'associer ce document au courrier médical du patient et de l'adresser au médecin généraliste référent.

### **1 MATERIEL ET METHODE**

Pour aboutir à cet objectif, le travail a été organisé en deux étapes :

- Elaboration d'un document-type d'information, décliné ensuite pour chacun des principaux protocoles de chimiothérapie les plus fréquemment utilisés.
  
- Evaluation de l'intérêt du document auprès d'un échantillon de médecins traitants impliqués dans le suivi de patients cancéreux. Pour cela, une enquête téléphonique a été réalisée, après envoi du document à chacun des médecins traitants des patients suivis à l'hôpital de jour du CHU de Grenoble sur une période définie. Une évaluation du document était proposée par le biais d'un questionnaire.

## **1.1 Méthode d'élaboration du document-type d'information**

L'objectif était d'élaborer un document **synthétique** et **pertinent** pour faciliter la prise en charge du patient cancéreux par son médecin traitant.

### **1.1.1 Travail préparatoire (recherche bibliographique)**

Dans un premier temps, nous avons identifié les supports d'information écrits existants (en langue française) destinés aux professionnels de santé et relatifs à la chimiothérapie anticancéreuse.

Une recherche bibliographique a été réalisée en interrogeant la base de données Google, Yahoo, en utilisant les mots clés suivants, seuls ou en association, «protocole de chimiothérapie», «chimiothérapie intraveineuse» et «médecin traitant». Ces données ont été complétées par une recherche manuelle des documents de travail mis à disposition des professionnels de santé sur les sites institutionnels, les sites des réseaux régionaux de cancérologie et les sites de sociétés savantes en lien avec la cancérologie.

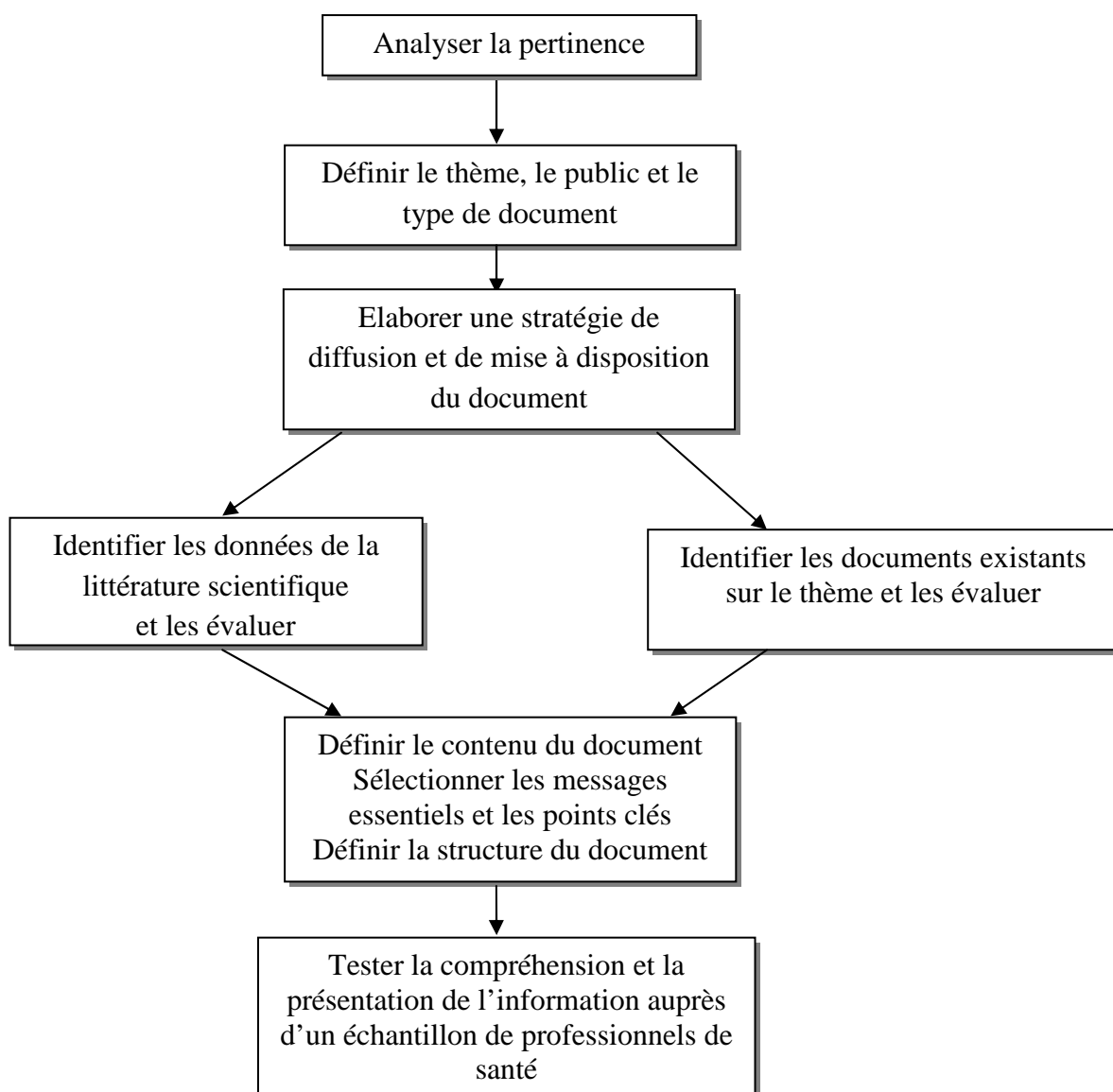
Dans un second temps, nous avons identifié les données récentes de la littérature relatives à la prise en charge des principaux effets indésirables liés à la chimiothérapie. La base de données Medline a été interrogée en utilisant les mots clés suivants (seuls ou en association) «management», «chemotherapy-induced», avec chaque effet indésirable retenu :

- Nausées et vomissements : «nausea and vomiting», «antiemetics»
- Neutropénie fébrile : «febrile neutropenia»
- Diarrhée : «diarrhea»
- Mucites : «mucositis»

### 1.1.2 Etapes de l'élaboration du document-type

Aucune recommandation n'existe à ce jour quant à la rédaction d'un document d'information à l'attention des professionnels de santé.

Il est cependant possible de s'appuyer sur le guide méthodologique de la HAS qui propose les étapes d'élaboration d'un document d'information destiné aux patients<sup>52</sup>. Cette méthodologie peut être extrapolée, en tout ou partie, pour élaborer un document d'information à un professionnel de santé :



La structure et le contenu des documents ont été élaborés par un groupe de travail associant une étudiante en pharmacie de 6<sup>ème</sup> année (Bao LAM, dans le cadre d'une thèse d'exercice), d'un pharmacien hospitalier (Chrystelle REY) et d'un oncologue médical (Mathieu LARAMAS).

## **1.2 Evaluation du document auprès d'un échantillon de médecins traitants impliqués dans le suivi de patients cancéreux**

### **1.2.1 Sélection de l'échantillon de médecins traitants**

#### **1.2.1.1 Critères d'inclusion**

Le document d'information s'adresse aux médecins traitants des patients traités en hôpital de jour de cancérologie du CHU de Grenoble par l'un des protocoles de chimiothérapie suivants: LV5FU2, FEC, TAC, FOLFIRI, FOLFIRI-AVASTIN, FOLFOX, et DOCETAXEL.

#### **1.2.1.2 Choix de la taille de l'échantillon et de la période d'évaluation.**

La taille de l'échantillon et la durée de l'évaluation n'ont pas été définis à l'avance. Nous avons décidé de tester le document-type (décliné pour les 7 principaux protocoles de chimiothérapie les plus fréquemment utilisés) avec envoi systématique au médecin traitant des patients suivis chaque jour en hôpital de jour. Les envois ont été suspendus lorsque nous avons retrouvé les mêmes patients (et donc leurs médecins traitants), déjà inclus dans l'étude.



### **1.2.2 Envoi du document**

Pour réaliser cette évaluation, nous avons décidé de joindre notre document au courrier de liaison adressé par l'oncologue au médecin traitant, à chaque venue du patient à l'hôpital de jour.

Pour l'évaluation des documents aux médecins traitants, nous avons choisi d'envoyer tout azimut (que le patient en soit à sa 1<sup>ère</sup> cure ou à la X<sup>ème</sup>). Mais dans une utilisation en routine, nous adresserons la fiche au médecin traitant à l'issue de la réalisation de la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie du patient.

### **1.2.3 Support d'évaluation**

Un courrier introductif présentant le projet (cf. **annexe 1**) et une grille d'évaluation (cf. **annexe 2**) étaient également adressés au médecin traitant en complément du document d'information.

L'objectif était de recueillir l'opinion du médecin traitant quant à l'intérêt d'un tel document (fond, forme, points positifs, points négatifs et points d'amélioration).

Nous avons choisi une prise de contact par téléphone avec le médecin traitant pour recueillir son avis en direct, dans les dix jours suivant l'envoi du courrier. Le but était d'optimiser le taux de réponse à notre enquête.

A partir de la quatrième semaine d'inclusion, nous avons décidé de modifier notre méthode de recueil car certains médecins nous ont dit préférer répondre par courrier.

## **2 RESULTATS**

### **2.1 Elaboration d'un document-type d'information destiné au médecin traitant**

#### **2.1.1 Analyse de la pertinence du projet**

L'élaboration de ce document a été motivée car il n'existait pas à notre connaissance de support équivalent disponible en libre accès. Ce projet s'inscrivait dans les recommandations du Plan Cancer relatives au partage de l'information entre professionnels de santé entre l'hôpital et la ville et au rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient cancéreux. Ce document était destiné à compléter le programme personnalisé de soins.

#### **2.1.2 Définition du thème, du public cible et du type de document écrit d'information**

Le thème défini a été celui de l'information relative aux effets indésirables de la chimiothérapie intraveineuse (IV). Nous avons pour cela choisi de cibler plusieurs points :

- Informer le médecin traitant des effets indésirables dont les fréquences sont significatives.
- Distinguer les effets indésirables dont la prévention et le traitement relèvent d'une prise en charge ambulatoire, des toxicités spécifiques de certains médicaments qui sont gérées par l'oncologue et qui ne sont donc citées qu'à titre d'information.
- Donner une brève description de l'effet indésirable et de ses principales modalités de prise en charge.

### **2.1.3 Définition du contenu du document**

Après recherche bibliographique, nous avons pu recenser plusieurs types de documents existants sur le thème : sites internet et fiches ALD. Puis, nous avons identifié les données de la littérature scientifique.

#### **2.1.3.1 Identification des documents existants**

Plusieurs documents d'information relatifs à la chimiothérapie à destination des professionnels de santé ont pu être identifiés à partir des sites internet suivants :

- a) **Sites de l'Institut du Cancer et de la Haute Autorité de Santé : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) et [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)**

Les guides ALD (Affection Longue Durée) ont été élaborés conjointement par la HAS et l'INCa. Ces guides à destination des médecins traitants ont pour objectif d'explicitier la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD.

Il existe six guides ALD relatifs à des pathologies cancéreuses (cancers des voies aéro-digestives supérieures, cancer du poumon et mésothéliome pleural malin, cancer de la prostate, cancer colo-rectal, mélanome cutané et lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte). Ces documents, consultables et téléchargeables en libre accès sur les sites de la HAS et de l'INCa, proposent un paragraphe sur les effets indésirables liés aux traitements.

b) **Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)**  
**www.fnclcc.fr**

La fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) a initié le programme « Standards, Options, Recommandations » (SOR) à destination des professionnels de santé. Depuis la loi du 9 août 2004, l'Institut National du Cancer (INCa) est chargé de produire les recommandations nationales en cancérologie. Dans ce contexte, l'INCa pilote le programme SOR depuis le 1er mai 2008.

L'objectif du programme SOR à destination des professionnels de santé est d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer en fournissant aux praticiens des documents d'aide à la décision médicale contenant une information accessible et actualisée.

Les SOR sont des recommandations de pratique clinique (RPC), en libre accès, qui s'apparentent à des outils décisionnels en termes de stratégie thérapeutique. On n'y retrouve pas ou peu d'information sur les effets indésirables spécifiques à chaque protocole de chimiothérapie.

c) **La Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) www.ffcd.fr**

La Fédération Francophone de Cancérologie Digestive est une association de professionnels de santé (médecins spécialisés en anatomo-pathologie, en hépato-gastroentérologie, en radiothérapie, en oncologie médicale et en chirurgie digestive) visant à promouvoir la formation et la recherche en cancérologie digestive. Le site est destiné principalement aux professionnels de santé et des recommandations sont disponibles en libre accès. Ainsi, il est possible d'accéder à des informations détaillées sur les effets indésirables de plusieurs protocoles de chimiothérapie sous forme de « fiches de toxicité » téléchargeables (rubrique « professionnels » puis « toxicité »). Les informations disponibles se limitent au domaine des cancers digestifs.

d) **Groupe d'Etude en Oncologie du Québec (GEOQ) : [www.geoq.com](http://www.geoq.com)**

« Le GÉOQ est un organisme québécois à but non lucratif dont l'objectif principal est de promouvoir la communication et la coopération entre les différents professionnels impliqués dans le diagnostic, l'investigation, la recherche et le traitement des différentes formes de cancer ainsi que certaines conditions hématologiques associées ».

Dans la section destinée aux professionnels de santé, le site internet propose, en fonction de chaque site anatomique, des « guides » pour chaque protocole de chimiothérapie existant. Les professionnels de santé peuvent donc retrouver la composition détaillée de la chimiothérapie, des recommandations quant à la gestion des effets indésirables (« monitoring »), les interactions médicamenteuses significatives, les adaptations de posologies et les références bibliographiques. Ces informations ont l'avantage d'être proposées pour l'ensemble d'un protocole de chimiothérapie (= association de plusieurs médicaments). D'autre part, des fiches d'information relatives à la chimiothérapie, destinées à être remises par les professionnels de santé, aux patients sont disponibles et téléchargeables. Ces documents, élaborés par le « regroupement des pharmaciens en oncologie », font l'objet d'une mise à jour régulière. L'accessibilité de ce site est néanmoins limitée, après inscription, aux professionnels pratiquant au Québec et actif dans le diagnostic, le traitement ou la recherche en cancérologie.

e) **Les sites des réseaux régionaux de cancérologie**

▪ **Région Lorraine : Réseau ONCOLOR [www.oncolor.org](http://www.oncolor.org)**

Ce site est destiné aux patients et aux professionnels de santé. Il propose des référentiels, des documents synthétiques d'aide à la décision élaborés par des groupes de travail pluridisciplinaires de professionnels de santé membres du réseau ONCOLOR. Ils sont destinés à présenter les principes de prise en charge des pathologies cancéreuses ou des symptômes associés aux traitements (nausées, vomissements, neutropénie fébrile, etc.) mais on ne retrouve pas de documents relatifs aux effets indésirables en fonction du protocole de chimiothérapie.

▪ **Région Auvergne : Réseau ONCAUVERGNE [www.oncauvergne.fr](http://www.oncauvergne.fr)**

Ce site qui s'adresse en priorité aux professionnels de santé met à disposition des informations actualisées et des référentiels de pratiques cliniques. Il propose également des fiches d'informations sur les effets indésirables liés aux protocoles de chimiothérapie, d'hormonothérapie et de thérapie ciblée. Ces fiches, en libre accès et téléchargeables, sont destinées à être remises au patient par les professionnels de santé.

2.1.3.2 **Structure et volume final**

a) **Forme**

Le document-type est structuré selon un format A4, mode portrait, recto/verso avec :

- L'en-tête officiel de l'établissement (CHU Grenoble) ;
- **Un encadré** rappelant les **coordonnées de l'oncologue** (nom, mail, coordonnées téléphoniques) ;
- ✓ Une phrase introductive (« Cher confrère, votre patient... ») ;

- ✓ Le **nom et prénom du patient** ;
- ✓ La **composition du protocole de chimiothérapie** : noms des médicaments, posologies (exprimées en fonction de la surface corporelle), la chronologie d'administration (J1, J8, J15...), la voie d'administration (IV) ;
- ✓ La fréquence d'administration du protocole (définissant l'inter-cure) ;
- ✓ Les principaux effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence de survenue. Les recommandations et modalités de prise en charge de ces effets indésirables sont présentées sous forme de tableaux ou de paragraphes synthétiques pour une lecture plus facile.

b) **Fond**

Nous nous sommes limités aux effets indésirables qui peuvent et qui doivent être rapidement prise en charge par le médecin traitant :

- Les nausées et vomissements,
- La neutropénie fébrile,
- Les mucites,
- La diarrhée,
- Quelques toxicités spécifiques à certains cytotoxiques (docétaxel, gemcitabine, oxaliplatine etc....).

Par ailleurs, nous avons précisé l'intensité de l'alopecie associée à chaque protocole.

Pour chaque effet indésirable, un tableau et/ou un paragraphe développe les mesures préventives et/ou curatives. Des indications concernant les délais d'apparition des nausées/vomissements et le niveau émettant global du protocole sont précisés.

#### **2.1.4 Elaboration d'une stratégie de diffusion**

La stratégie de diffusion du document a été basée sur les principes suivants :

- ✓ Document destiné aux médecins traitants des patients traités par chimiothérapie IV ;
- ✓ Document adressé par courrier, avec le courrier de liaison établi par l'oncologue lors du passage du patient en hôpital de jour pour sa cure de chimiothérapie ;
- ✓ Document gratuit.

#### **2.2 Evaluation du document d'information**

##### **2.2.1 Durée de l'évaluation**

Les envois se sont déroulés du 20 octobre au 8 décembre 2009.

##### **2.2.2 Caractéristiques de l'échantillon de médecins traitants et des documents envoyés**

**Tableau 7 : Caractéristiques de l'échantillon de médecins traitants (n= 68)**

<b>Caractéristiques de l'échantillon</b>		
<b>Nombre total de médecins concernés par les envois</b>		<b>68</b>
<b>Nombre de résultats non exploitables</b>		<b>8</b>
<b>Nombre effectif</b>		<b>60</b>
<b>Lieu géographique d'exercice</b>	<b>Grenoble et son agglomération</b>	<b>27</b>
	<b>Autres</b>	<b>41</b>

Les résultats non exploitables (n=8) correspondent aux erreurs dans l'identification du médecin traitant du patient au moment de l'envoi (6/8) et l'absence de coordonnées téléphonique et postale du médecin (2/8).



**Tableau 8 : Répartition des documents envoyés (n= 68) en fonction du type de protocole de chimiothérapie**

<b>Documents pilotes</b>	<b>Nombre d'évaluations effectuées (pourcentage)</b>
<b>Protocole LV5FU2</b>	6 (8,8%)
<b>Protocole FEC</b>	3 (4,4%)
<b>Protocole TAC</b>	9 (13,2%)
<b>Protocole FOLFIRI</b>	7 (10,3%)
<b>Protocole FOLFIRI-AVASTIN</b>	9 (13,2%)
<b>Protocole FOLFOX</b>	18 (26,5%)
<b>Protocole DOCETAXEL</b>	16 (23,6%)

38,2% (26/68) des documents ont été envoyés entre la 1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> cure, 26,5 % (18/68) entre la 4<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> cure, 5,9 % (4/68) entre la 9<sup>ème</sup> et 11<sup>ème</sup> cure et 24,4% (20/68) après une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie (reprise).

**Tableau 9 : Mode de retour des questionnaires d'évaluation**

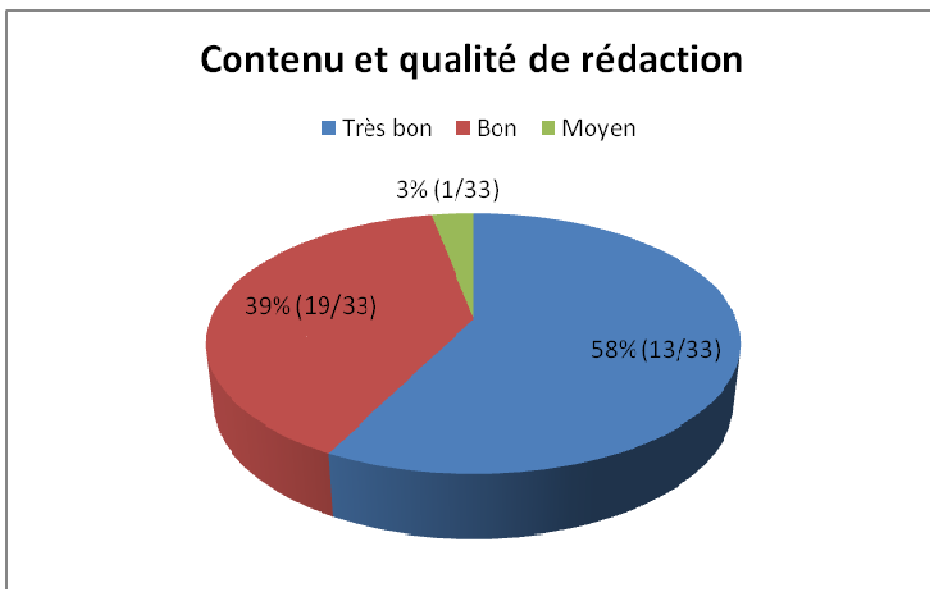
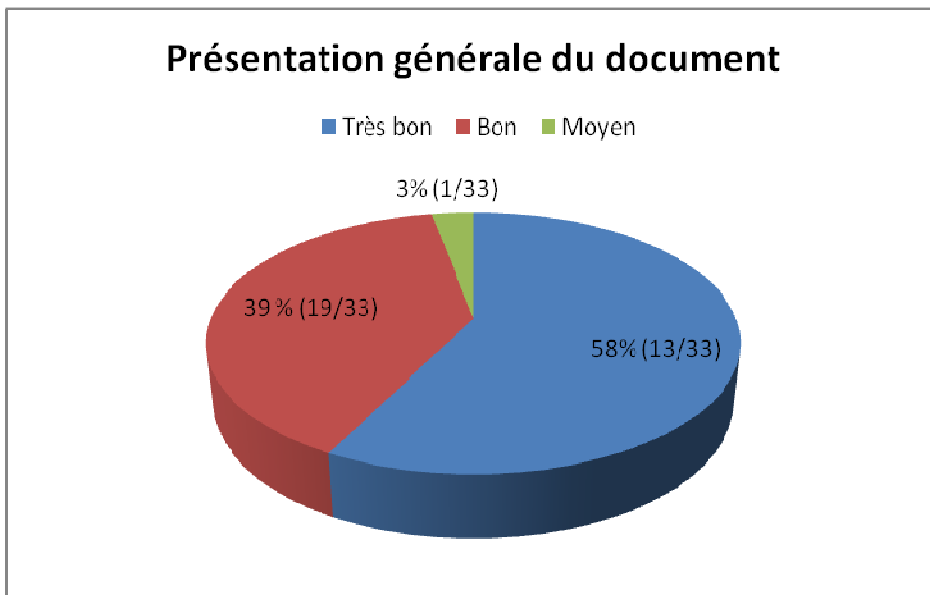
<b>Mode de retour des questionnaires</b>	<b>Nombre/pourcentage</b>
<b>Téléphone</b>	18 (54,5%)
<b>Courrier</b>	13 (39,4%)
<b>Fax à l'hôpital</b>	2 (6,1%)

Un taux de réponse de 55% a été obtenu auprès des médecins traitants sollicités (33 réponses au questionnaire d'évaluation sur 60 envois). L'ensemble des médecins traitants a été joint au moins une fois par téléphone (à l'exception des deux médecins pour lesquels nous ne disposons d'aucunes coordonnées).

### 2.2.3 Résultats au questionnaire d'évaluation

Les résultats des différents items abordés dans la grille d'évaluation adressée aux médecins traitants sont retrouvés dans les graphiques suivants :

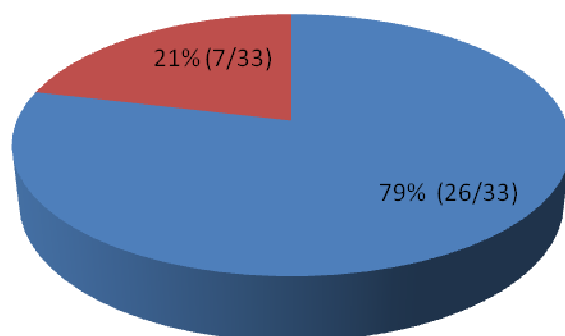
#### 2.2.3.1 Evaluation de la forme du document



### 2.2.3.2 Evaluation du fond du document

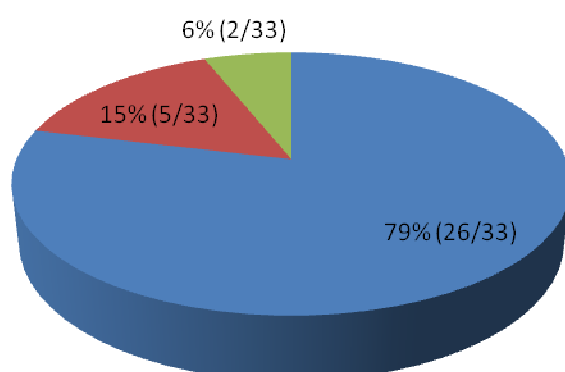
#### Le document correspond t-il à vos attentes?

■ Complètement ■ Partiellement



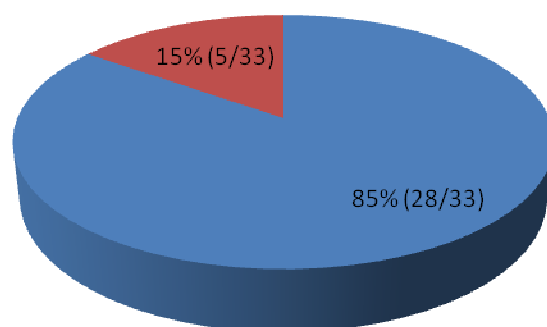
#### Apporte t-il des réponses à vos besoins ?

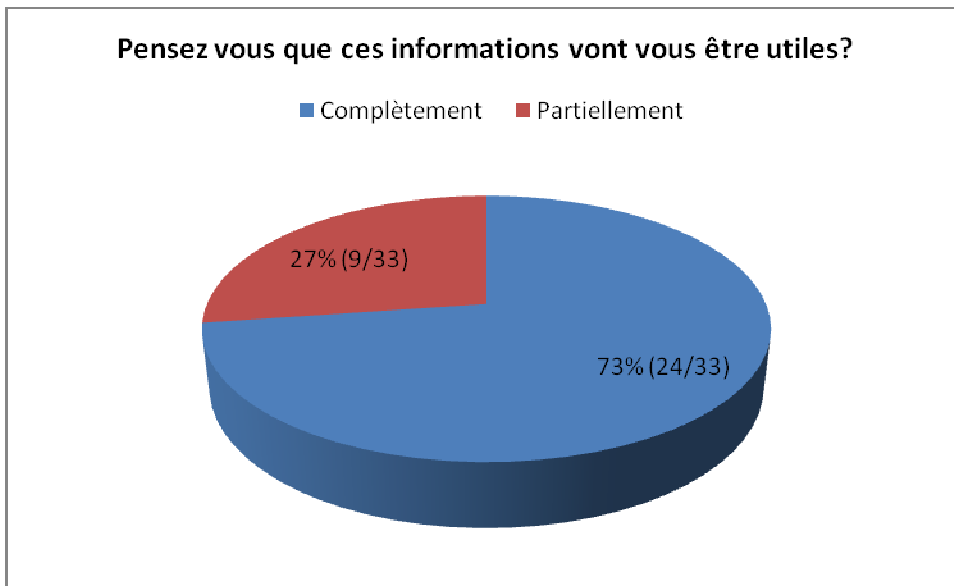
■ Complètement ■ Partiellement ■ Très partiellement



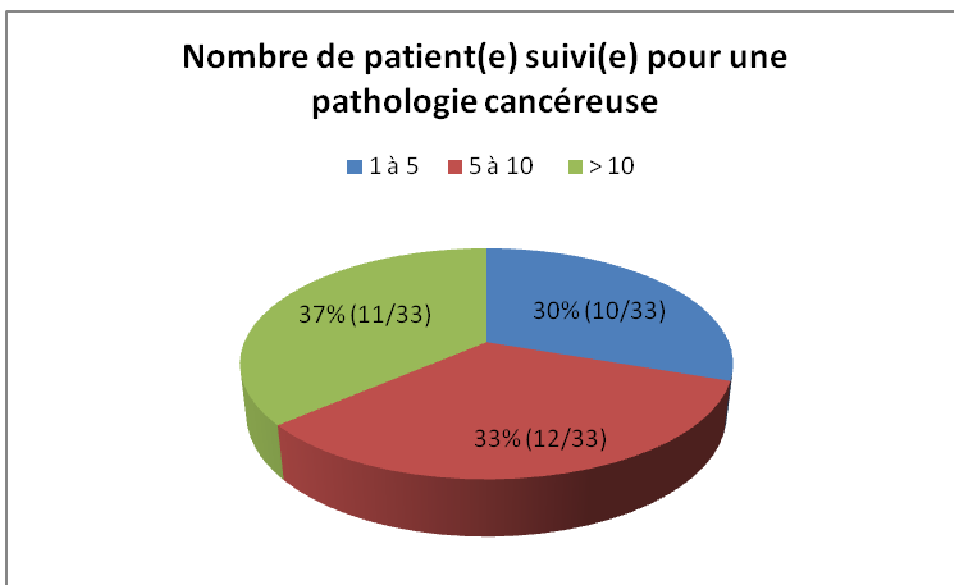
#### Le contenu vous semble t-il pertinent?

■ Complètement ■ Partiellement





**2.2.3.3 Nombre de patient(e) suivi(e) pour une pathologie cancéreuse**



#### 2.2.3.4 Points positifs

Parmi les 33 médecins ayant répondu au questionnaire, 20 (60,6%) ont exprimé un commentaire positif au travers des remarques suivantes :

- Ont trouvé que «l'initiative était bonne voire très bonne» (5/20)
- Ont trouvé «très bien, merveilleuse idée» (2/20)
- A estimé «bien et satisfait d'avoir un retour de la chimiothérapie» (1/20)
- A trouvé «bien d'être informé des différents composants de la chimiothérapie et des effets indésirables de chacun d'eux» (1/20)
- A trouvé ce document «adapté au médecin traitant, précise le traitement et ses modalités de prise en charge» (1/20)
- Sont satisfaits d'avoir «enfin un document» (2/20)
- Ont trouvé «très bien, si cela pouvait être fait pour tous» (3/20)
- A aimé «le fait de prendre en compte leur rôle en 1<sup>ère</sup> ligne sur le terrain et de savoir qu'il y a un oncologue de garde» (1/20)
- Permet une «amélioration de leur information en tant que généraliste» (1/20)
- A trouvé les «informations très utiles pour le suivi du patient à domicile» (1/20)
- Ont apprécié la mise en page, la clarté, «un document concis et synthétique» (2/20)

### **2.2.3.5 Points négatifs**

Parmi les 33 médecins qui ont répondu au questionnaire, 3 médecins (9,1%) ont exprimé un commentaire négatif au travers des remarques suivantes :

- «Voit rarement ses patients pour ces effets indésirables» (1/3)
- Aurait préféré «plus de précision sur les effets indésirables de chaque médicament et à quel moment par rapport à la chimiothérapie» (1/3)
- Un des médecins a indiqué qu'il avait vu sa patiente qui se plaignait de diarrhée mais que cet effet indésirable n'était pas écrit sur la fiche. (1/3)

### **2.2.3.6 Points d'améliorations et commentaires divers**

Parmi les 33 médecins ayant répondu au questionnaire, 11 (33,3%) ont émis un point d'amélioration ou un commentaire divers au travers des remarques suivantes :

- Aurait aimé retrouver les «principales interactions par exemple cardiovasculaires ou médicamenteuses» (1/20)
- Aurait aimé retrouver les noms de spécialités des médicaments (1/20)
- Aurait souhaité trouver les dosages précis du bain de bouche pour les mucites (1/20)
- A trouvé «la fiche un peu trop technique, aimerait quelque chose de plus centré sur la tolérance clinique» (1/20)
- Aurait préféré un modèle type fiche synthétique plus facile à consulter (1/20)
- A demandé une précision pour le protocole FOLFOX dans le paragraphe concernant les mucites car il n'avait pas compris pourquoi la cryothérapie était contre-indiquée (1/20).
- A aimé les outils de cryothérapie préventive des mucites (1/20).

- Un médecin a souligné qu'il était homéopathe et donc qu'il n'utilisait pas ce genre de traitement (1/20).
- A trouvé que le document «facilitait la prise en charge et donnait une information du spécialiste» (1/20).
- Un médecin a souligné qu'il était passé en stage d'oncologie et qu'il était donc sensibilisé à ce genre d'information mais a trouvé que c'était une très bonne idée (1/20).
- Souhaite que l'on fasse des fiches pour chacun des autres protocoles (1/20).

### **2.3 Finalisation du document**

Au vu du taux de satisfaction rapporté par le panel de médecin traitant ayant participé à l'évaluation, aucune modification majeure du document n'a été proposée par le groupe de travail.

Les documents définitifs sont présentés en **annexe 3**.

### **3 Discussion**

Le médecin traitant bénéficie d'une confiance très forte auprès de la population. Cet acteur de proximité est de loin le meilleur allié du patient en termes d'information et d'orientation. Or le manque d'information et la difficulté de communication entre les différents acteurs (ville/hôpital) peuvent être défavorables à une bonne prise en charge du patient. Il a été démontré que les médecins généralistes souhaitent davantage être informés sur les effets indésirables de la chimiothérapie. La plupart des sources d'information à leur disposition, consultables par l'internet et que nous avons pu identifier, proposent une information globale et généraliste sur la toxicité de la chimiothérapie. Elles n'abordent pas de manière spécifique et exhaustive la toxicité propre à chaque protocole et peu y associent des conseils pratiques de prise en charge. Deux exceptions sont à noter : les «guides» du GEOQ, mais qui ne sont pas en libre accès, et les «fiches toxicité» élaborées par la FFCD, mais qui se limitent au domaine des cancers digestifs.

De ce fait, nos documents présentent un intérêt spécifique en proposant, par le biais d'un support synthétique, pertinent et validé, des recommandations spécifiques de prise en charge adaptées en fonction de l'intensité des effets indésirables attendus, pour un protocole de chimiothérapie donné.

Les résultats de l'évaluation du document montrent que la mise à disposition d'un tel support auprès des médecins généralistes semble répondre à une attente. Sur les trente-trois médecins généralistes ayant répondu au questionnaire, une très large majorité a globalement apprécié la présentation générale du document mais aussi son contenu. Le document peut être considéré comme une plus-value à notre dispositif actuel d'échange d'informations médicales avec les médecins référents des patients suivis au CHU de Grenoble, avec une pertinence et une utilité jugées comme favorables par au moins  $\frac{3}{4}$  des médecins interrogés. Nous pouvons



donc considérer que l'objectif fixé, à savoir proposer une information synthétique et pertinente sur le traitement de chimiothérapie au médecin traitant, a été atteint. Ces résultats sont confirmés par l'opinion favorable de certains médecins à généraliser ce type de document à l'ensemble de leurs patients cancéreux.

Notre démarche se place dans un contexte d'amélioration de la prise en charge globale du patient. La consultation d'annonce en est le point de départ avant de commencer tout traitement. Elle prévoit un temps destiné à l'explication et à la remise du programme personnalisé de soins auquel peut être associé un document d'information sur la chimiothérapie destiné au patient. L'envoi d'un document spécifique au médecin traitant, en complément du programme personnalisé de soins, peut, à notre sens, se révéler utile et rassurant dans la mesure où celui-ci pourra alors s'y référer en cas de problème ou de doutes. Ainsi, la plupart des médecins ayant répondu au questionnaire (11/33 soit 37 %) suivent plus de 10 patients traités pour une pathologie cancéreuse. Le nombre de malades traités pour un cancer ne cesse d'augmenter, tandis que les protocoles de chimiothérapie se multiplient et se complexifient. Ces évolutions rapides soulignent l'importance et l'urgence pour les professionnels de santé de pouvoir accéder en temps réel à une information adaptée et actualisée sur la maladie et son traitement.

Ce projet s'inscrit initialement dans les recommandations du Plan Cancer relatives au partage de l'information entre professionnels de santé entre l'hôpital et la ville et au rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient cancéreux. Au travers de la loi HPST et du Plan Cancer, le rôle du pharmacien doit également être rappelé : ses nouvelles missions de «coordinateur» doivent permettre l'amélioration des soins par une meilleure coordination et transmission de l'information avec les autres professionnels de santé. Le pharmacien occupe

une position privilégiée avec le patient cancéreux et son entourage en dispensant des conseils de proximité en lien avec le traitement ou le soulagement des effets indésirables. C'est pourquoi il nous paraît indispensable de réfléchir à la diffusion de ce type de document aux pharmaciens impliqués dans le suivi de patients cancéreux.

Enfin, notons que l'implication du médecin traitant dans la prise en charge du patient cancéreux ne se limite pas à la période de traitement. Il intervient d'abord en amont, en tant qu'acteur de première ligne dans la prévention et le dépistage des cancers, mais également en aval, dans la surveillance de l'après maladie. Ces points essentiels sont rappelés dans le deuxième plan Cancer 2009-2013 avec mention de son rôle dans le chapitre «axe prévention et dépistage» (mesure 16) et dans l'organisation de la surveillance partagée dans les cancers colorectaux et les cancers du sein<sup>3</sup>. La mesure 25 du plan propose également la mise en œuvre d'un programme personnalisé de l'après cancer (PPAC) élaboré en complément et en continuité du PPS et comprenant le suivi, l'évaluation des risques de rechute, etc.

### **3.1 Limites**

La principale limite de ce travail repose sur le faible effectif de médecins traitants interrogés en raison d'un taux de réponse limité à 55%.

#### Les difficultés rencontrées lors du recueil des résultats de l'étude :

Nous avons rencontré quelques difficultés lors de la prise de contact téléphonique avec les médecins traitants pour plusieurs raisons :

- la période choisie : elle coïncidait avec le pic épidémique de la grippe H1N1 ce qui rendait les médecins traitants beaucoup moins disponibles,

- la disponibilité du médecin traitant au moment de l'appel et la nécessaire prise de connaissance préalable des documents envoyés. Pour ces raisons, certains médecins (13/60) ont préféré retourner la grille d'évaluation par courrier. Certains ne l'ont pas fait et certains courriers ne nous sont pas parvenus. En effet, aucun destinataire n'était clairement mentionné pour un retour de la grille d'évaluation lors des 3 premières semaines d'envoi. Une modification des mentions figurant sur le courrier introductif et sur la grille d'évaluation a alors été effectuée pour introduire la possibilité d'un retour par voie postale.

Des études ont été effectuées sur les taux de réponses aux questionnaires adressés, soit par téléphone soit par courrier, à des médecins généralistes<sup>4,33</sup>. On constate qu'un faible taux de réponse est un problème récurrent dans les enquêtes par voie postale chez les médecins généralistes au Royaume-Uni, en raison d'un nombre croissant d'enquêtes. Plus de la moitié des non-répondeurs contactés dans l'étude ont indiqué que le questionnaire s'était perdu dans une pile de papier ou qu'ils étaient trop occupés. Ces situations ont été retrouvées dans notre cas<sup>33</sup>.

Un autre biais réside peut-être dans le fait que dans notre évaluation, les documents ont été adressés au médecin traitant de façon systématique, et ce quel que soit le stade de traitement du patient (certains patients débutaient la chimiothérapie, d'autres la terminaient). Cet élément a pu ainsi contribuer à diminuer l'intérêt du document chez certains médecins (en particulier pour les patients en fin de traitement) et donc leur motivation à répondre. Plus de 30% des documents ont été envoyés au médecin traitant après la 9<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie ou après une reprise de traitement. Dans une utilisation en routine, le document devrait être adressé au médecin traitant à l'issue de la réalisation de la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie du patient.

### **3.2 Perspectives**

Dans l'objectif de la mise en place d'un dossier communiquant facilitant la transmission de l'information entre tous les professionnels de santé (ville et hôpital) impliqués dans la prise en charge du patient, notre travail offre un premier document original. Il s'inscrit dans la politique actuelle d'une collaboration pluridisciplinaire afin de répondre aux besoins du professionnel de santé. Il serait de plus intéressant de proposer ce même document au pharmacien d'officine, afin qu'il puisse jouer pleinement son rôle de spécialiste du médicament.

Une évaluation de l'impact du document pourrait, dans le futur, être proposée aux médecins traitants afin d'en valider plus largement la plus-value. Il serait également intéressant d'en évaluer l'intérêt et la pertinence auprès des pharmaciens officinaux.

Enfin, la stratégie de diffusion de ces supports d'information doit être rediscutée pour identifier le(s) moyen(s) les plus efficace(s) : association du document au courrier de sortie du patient, envoi par e-mail, mise à disposition sur site internet, etc. afin de permettre une diffusion la plus large et la plus optimale possible.

**Thèse soutenue par : Bao LAM**

**Titre : Améliorer la coordination des soins en cancérologie entre l'hôpital et la ville : élaboration d'un document d'information sur la chimiothérapie intraveineuse destiné au médecin traitant.**

## **CONCLUSION**

Avec le second plan cancer (2009-2013), le renforcement de la coordination des soins au-delà de l'hôpital apparaît comme un objectif majeur dans l'amélioration de la prise en charge globale du patient cancéreux. La communication entre les professionnels de santé exerçant en ville et à l'hôpital et l'implication des médecins traitants doivent être renforcées.

En 2008, près de 250 000 patients cancéreux ont été traités par chimiothérapie<sup>51</sup>. Ce traitement parfois long et difficile, impose au patient, à son entourage et aux professionnels de santé qui l'accompagnent un parcours complexe qui nécessite une coordination efficace.

L'objectif de ce travail était de proposer un outil pour améliorer l'échange d'information concernant le traitement de chimiothérapie suivi par le patient, entre les professionnels de santé de l'hôpital et de la ville. Nous avons voulu élaborer un document synthétique et pertinent relatif aux principaux protocoles de chimiothérapie intraveineuse utilisés au CHU de Grenoble. Ce document, fruit d'une collaboration médico-pharmaceutique, était destiné à être associé au courrier médical du patient et adressé au médecin généraliste référent.

La méthodologie employée a consisté, dans un premier temps, à concevoir un modèle standardisé de document d'information à partir de l'analyse de la littérature. Dans un second temps, une enquête a été réalisée auprès d'un échantillon de médecins traitants afin de tester l'intérêt et la pertinence du document par le biais d'un questionnaire d'évaluation (fond, forme, points positifs, points négatifs et points d'amélioration).

Le document d'information élaboré synthétise les effets indésirables les plus fréquents liés au protocole de chimiothérapie, les points clés de leur prise en charge ambulatoire (traitements médicamenteux, conseils hygiéno-diététiques) et les principaux éléments de surveillance associés. Soixante médecins traitants ont été sollicités et trente-trois (soit 55%) ont répondu à la demande d'évaluation du document. Les résultats de l'enquête montrent que les médecins traitants ont globalement été très satisfaits du document proposé. Soixante-quinze pourcents d'entre eux ont considéré que « ces informations allaient leur être utiles », 78% estiment que le document «correspond complètement à leurs attentes » et 85 % ont trouvé «le contenu complètement pertinent».

Notre démarche répond à l'une des principales recommandations du plan cancer : renforcer la coordination des soins. Travailler ensemble, en impliquant tous les professionnels de santé, est indispensable à l'obtention d'une meilleure transmission de l'information. Le médecin traitant et le pharmacien d'officine occupent une place importante dans la prise en charge globale de proximité du patient cancéreux. Ce document est un outil d'information spécifique, original et pertinent qui semble répondre aux attentes des professionnels de santé. Bien qu'initialement destiné au médecin traitant, sa diffusion pourrait s'étendre au pharmacien d'officine.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Renée GRILLOT

Professeur Jean CALOP

## **BIBLIOGRAPHIE**

### **Articles et actes de congrès**

1. ANDRE T., BONI C., MOUNEDJI-BOUDIAF L, et al : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 2343-2351
2. ANDRE T., LOUVET C. et al. CPT-11 (Irinotecan) Addition to Bimonthly, High-dose Leucovorin and Bolus and Continuous-infusion 5-Fluorouracil (FOLFIRI) for Pretreated Metastatic Colorectal Cancer. *Eur J Cancer*, 1999 ; 35 (9) : 1343-1347.
3. ANVIK T, HOLTEDAHL K, MIKALSEN H. “When patients have cancer, they stop seeing me – the role of the general practitioner in early follow-up of patients with cancer – a qualitative Study. *BMC Fam Pract*, 2006 ; 7:19.
4. BARCLAY S., TODD C., FINLAY I., GRANDE G., WYATT P. Not another questionnaire! Maximizing the response rate, predicting non-response and assessing non-response bias in postal questionnaire studies of GPs. *Fam Pract*. 2002 ; 19 : 105-11.
5. BAUVET F., KLASTERSKY J., AWADA A. Soins de support en oncologie : concepts, accomplissements et nouveaux défis, *Bull Cancer*, 2008 ; 95 (3) : 381-8.
6. BENSON AL B., AJANI JAFFER A. et al., Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004, 22 : 2918-2926
7. BEUSCART R., RENARD JM., DELERUE D., GEIB JM. Le Réseau Ville-Hôpital : une nouvelle forme de communication entre professionnels de santé. *Innovation et technologie en biologie et médecine Revue européenne de biotechnologie médicale*. 2000 ; 0 ; 21 (5) : 275-80
8. BOUCHE O., SCAGLIA E., LAGARDE S., Prérequis avant l’administration et prévention des effets secondaires d’une chimiothérapie pour cancer colorectal. *Bull Cancer*. 2010 ; 97
9. BUNGENER M., DEMAGNY L., BACHIMONT J., VAZEILLES I. et al., Prendre en charge le cancer en médecine générale : Médecine générale, médecine spécialisée entre hiérarchie. *Concurrence et complémentarité*, octobre 2008
10. BUNGENER M., DEMAGNY L., HOLTEDAHL KA., LETOURMY A. La prise en charge du cancer : quel partage des rôles entre médecine générale et médecine spécialisée ? *Prat Organ Soins* 2009 ; 40 (3) : 191-196
11. CLARKSON JE, WORTHINGTON HV, EDEN OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment, *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 ; 2

12. DI PALMA M., DURAND J-P., JUHEL L. et al. Cancers du sein soins de support : prise en charge des mucites chez les patientes traitées pour un cancer du sein, Cours & RCP Nice St Paul de Vence, 2009.
13. DI PALMA M., DURAND J-P., JUHEL L. et al. Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits chez les patientes traitées pour un cancer du sein Cours & RCP Nice St Paul de Vence, 2009.
14. DURAND J-P., MADELAINE I., SCOTTE F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Bull Cancer, 2009 ; 96 (10) : 951-96
15. FIESCHI M., Rapport au Ministre de la santé de la famille et des personnes handicapées. Les données du patient partagées : la culture du partage et de la qualité des informations pour améliorer la qualité des soins ; 2003 ; 8
16. FOSSELLA FV., DEVORE R., KERR R. et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. J Clin Oncol, 2000 ; 18 (12) : 2354-62.
17. FREIFELD A. et al., Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA, Support Care Cancer, 2008 ; 16 : 181-191
18. FRENCH ADJUVANT STUDY GROUP. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors : 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol, 2001 ; 19 (3) : 602-11.
19. GROSJEAN M., BARCET A., BONAMY J. Travail en réseau de soins et reconfigurations des territoires, Santé et territoires. 2003 ; 78 (3) : 247-254
20. JOHANSSON B., BERGLUND G., HOFFMAN K., GLIMELIUS B., SJODEN PO. The role of the general practitioner in cancer care and the effect of an extended information routine, Scand J Prim Health Care. 2000 ; 18 : 143-148.
21. JOULIA JM., PINGUET F., YCHOU M., DUFFOUR J., ASTRE C., BRESSOLE F. Plasma and salivary pharmacokinetics of 5-fluorouracil (5-FU) in patients with metastatic colorectal cancer receiving 5-FU bolus plus continuous infusion with high-dose folinic acid. Eur J Cancer. 1999 ; 35 : 296-301
22. KEMENY N., GARAY C., GURTLER J. et al., Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional Fluorouracil/Leucovorin compared with Fluorouracil/Leucovorin



- plus Oxaliplatin as third-Line treatment of patients with advanced colorectal cancer, *J Clin Oncol*, 2004 ; 22 (23) : 4753-4761
23. LETOURMY A, CARRICABURU D, BUNGENER M. La prise en charge des malades cancéreux par le médecin généraliste dans cinq pays européens. *Rev Fr Aff Soc*. 1999 ; 2 : 37-50
24. MAHOOD DJ., DOSE AM., LOPRINZI CL., VEEDER MH., ATHMANN LM., THERNEAU TM., et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol*. 1991 ; 9 : 449-52
25. MAROUN JA., ANTHONY LB., BLAIS N., BURKES R., DOWDEN SD., DRANITSARIS G. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer : a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol*. 2007; 14 : 13-20.
26. MARTIN M., PIENKOWSKI T., MACKEY J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352 (22) : 2302-2313.
27. MCGUIRE D. B. et al., The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 ; 14: 541–547
28. MENNECIER B., Place actuelle des anti-angiogéniques dans le traitement des cancers bronchiques primitifs, *Revue des Maladies Respiratoires*, 2007 ; 24 (8) : 198-205
29. MILLIAT-GUITTARD L., LETRILLIART L., GALAND-DESME S. et al., Echanges d'informations médicales dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein : perceptions et attentes des médecins traitants de ville et des spécialistes hospitaliers. *Bull Cancer*, 2006 ; 93 (2) : 223-31.
30. SALTZ L. B., Understanding and Managing Chemotherapy-Induced Diarrhea. *J Support Oncol*, 2003 ; 1 : 35–46
31. SERIN D., DILHUYDY JM., ROMESTAING P., GUIOCHET N., GLEDHILL J., BRET P. et al. Parcours de femmes 2001. Enquête française sur la prise en charge et les besoins des patientes atteintes de cancer du sein ou gynécologique : ce qui a changé de 1993 à 2001. *Bull Cancer* 2005 ; 92 (9) : 817-27
32. SERIN D., DILHUYDY JM., ROMESTAING P., GUIOCHET N., GLEDHILL J., BRET P. et al. Parcours de femmes 2001. Enquête française sur la prise en charge globale de la maladie auprès de 1870 patientes atteintes de cancers mammaires ou gynécologiques et de leurs soignants. *Oncologie*. 2004 ; 6 : 494-504.

33. SIBBALD B., ADDINGTON-HALL J., BRENNEMAN D., FREELING P.. Telephone versus postal surveys of general practitioners: methodological considerations. Br J Gen Pract. 1994 ; 44 (384) : 297–300
34. SMITH GEORGE F., TOONEN TIMOTHY R. The Role of the Primary Care Physician During the Active Treatment Phase. Prim Care Clin Office Pract. 2009; 685–702
35. STRICKER C. T., Jacqueline Sullivan, Evidence-Based Oncology Oral Care Clinical Practice Guidelines : Development, Implementation, and Evaluation, Clinical Journal of Oncology, 2003 ; 7 (2) : 222-227

### **Ouvrages et thèses**

36. BRUN S. Conception et test d'un support d'information écrit relatif au traitement de chimiothérapie intraveineuse destiné aux patients suivis en hôpital de jour d'oncologie. Thèse d'exercice Pharmacie. Grenoble : Faculté de pharmacie de Grenoble, 2009, 125 p.
37. CNHIM, Dossier du CNHIM : Revue sur l'évaluation sur le médicament anticancéreux : utilisation pratique 6<sup>ème</sup> édition, 2008, XXIX, 5-6
38. CUVIER C. Surveillance des patients sous chimiothérapie. In : Dialogue Ville-Hopital : le suivi du patient cancéreux, John Libbey, 53-62
39. VIDAL RECOS, Cancers : complications des chimiothérapies, 2009

### **Sites internet**

40. INCa, Exemples de Plan Personnalisé de Soins, web site - URL : <http://www.e-cancer.fr/les-soins/dispositif-d-annonce/programme-personnalise-de-soins-%28pps%29>

### **Textes officiels**

41. ANAES, Principes d'évaluation des réseaux de santé, 1999
42. Article R.4127-45 du Code de la Santé Publique, Code de déontologie médicale, 1995
43. Article R. 4127-62 du Code de la Santé Publique, Code de déontologie médicale, 1995
44. Circulaire N°DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie

45. Convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'Assurance Maladie. JORF. 11 février 2005 ; 4.
46. Grunfeld JP. Rapport au Président de la République. Recommandations pour le Plan Cancer 2009-2013. Pour un nouvel élan.
47. INCa. Etat des lieux des mesures du Plan Cancer 2003-2007.
48. INCa. Pharmaciens et Institut National du Cancer : partenaires pour la mise en œuvre du Plan Cancer, XIXe Journée de l'Ordre des Pharmaciens, Maison de la Chimie, Novembre 2006.
49. INCa. Séminaire-Conseil d'administration. Etat des lieux des mesures « Soins » du Plan Cancer 2003-2007.
50. INCa. Séminaire – Conseil d'administration Soins, bilan des mesures : Points forts, points faibles.
51. INCa, Situation de la chimiothérapie des cancers en 2007, déc 2008.
52. HAS. Elaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé. Guide méthodologique. Mars 2005, mise à jour juin 2008.
53. Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. JORF. 5 mars 2002 ; chapitre V, article 84, 54.
54. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. JORF. 17 août 2004 ; 190 : 14598
55. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF du 11 aout 2004, version consolidée au 16 janvier 2010
56. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, JORF n°0167 du 22 juillet 2009, consultée le 06 février 2010.
57. Plan cancer 2003-2007. Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer.
58. Plan cancer 2009-2013. Pour un nouvel élan
59. Rapport de l'Académie Nationale, «Rôle du pharmacien correspondant », Déc 2009,
60. Rapport sur le cancer dans le monde 2008. Rapport IARC, 2008.

## **ANNEXES**

**Annexe 1** : Courrier introductif

**Annexe 2** : Grille d'évaluation

**Annexe 3** : Fiches d'information destinée au médecin traitant des protocoles

## **Annexe 1 : Courrier introductif**



La Tronche, le.....

Docteur .....

.....  
.....

**Objet : Présentation et évaluation d'un document d'information relatif à la chimiothérapie.**

Pièce-jointe : .....

Cher confrère,

Afin d'améliorer la prise en charge de votre patient(e), nous vous proposons un document d'information relatif au traitement de chimiothérapie de Mr, Mme.....  
suivi(e) actuellement en hôpital de jour de cancérologie au CHU de Grenoble.

Ce document, destiné au médecin traitant, **résume les principaux effets indésirables liés à la chimiothérapie et propose quelques conseils de prise en charge**. Par ce biais, nous souhaitons vous donner une information pertinente et synthétique afin de vous permettre **d'identifier les principaux éléments de surveillance et d'optimiser la prise en charge de votre patient(e)**.

Une grille d'évaluation, destinée à évaluer l'intérêt de ce document, est jointe à ce courrier. **Nous vous proposons de prendre contact avec vous, par téléphone, dans la semaine suivant la réception de ces documents, pour recueillir votre avis. Si vous souhaitez, nous adresser cette grille complétée par voie postale, merci de l'adresser à Dr C. REY, pôle cancérologie - CHU de Grenoble - BP 217 - 38 043 GRENOBLE CEDEX 09**

En vous remerciant par avance de toute l'attention que vous voudrez bien porter à ce travail, nous restons à votre disposition pour tous renseignements complémentaires.

Veillez croire, cher confrère, à l'expression de nos sentiments les meilleurs.

*Ces documents ont été élaborés par Bao LAM, étudiante, dans le cadre d'une thèse d'exercice de pharmacie. Ils ont été validés par C .REY, pharmacien hospitalier et M.LARAMAS, oncologue médical à l'hôpital de jour de cancérologie - CHU de Grenoble.*

## **Annexe 2 : Grille d'évaluation**

Nous prendrons contact avec vous, par téléphone, dans la semaine suivant la réception de ce document pour recueillir votre avis.

Si vous souhaitez faire un envoi postal, merci d'adresser cette grille à Dr C. REY, pôle cancérologie - CHU de Grenoble - BP 217 - 38 043 GRENOBLE CEDEX 09



## GRILLE D'EVALUATION – Document d'information relatif à la chimiothérapie

### Forme du document :

	Très bon	Bon	Moyen	Mauvais
a) Présentation générale du document	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Contenu et qualité de rédaction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Fond du document :

	Complètement	Partiellement	Très partiellement	Pas du tout
a) Le document correspond t-il à vos attentes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Apporte t-il des réponses à vos besoins ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Son contenu vous semble t-il pertinent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Complètement	Partiellement	Très partiellement	Pas du tout
d) Pensez vous que ces informations vont vous être utiles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Combien suivez-vous actuellement de patient(s) traité(s) pour une pathologie cancéreuse ?

	1 à 5	5 à 10	<input type="checkbox"/> > 10
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### Commentaires :

◆ Points positifs :

.....

✗ Points négatifs :

.....

✚ Points d'améliorations :

.....



**Annexe 3 : Fiches d'information destinées au médecin traitant des protocoles FEC, FOLFIRI, FOLFOX, LV5FU2, DOCETAXEL, FOLFIRI-AVASTIN.**



**Coordonnées du médecin oncologue :**

Nom : Dr.....  
 Mail : .....  
 N° tél hôpital de jour (secrétariat) : **04 76 76 54 51**  
 N° tél standard CHU Grenoble (après 18h et WE) : **04 76 76 75 75**  
 (Demander le médecin de garde d'onco-hématologie)

Cher confrère, votre patient(e)....., suit un protocole de chimiothérapie nommé **FEC**, il comprend :

- |                       |  |
|-----------------------|--|
| Toutes les 3 semaines | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 5-Fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV</li> </ul> |
|-----------------------|--|

**Cette fiche résume les principaux effets indésirables attendus et propose quelques conseils de prise en charge.**



**Neutropénie fébrile**

- Contrôler la NFS si apparition d'une fièvre **d'emblée > à 38,5°C ou 2 fois > 38°C à 4h d'intervalle.**
- Rechercher une porte d'entrée clinique puis si PNN < 0,5 G/L : débuter une bi-antibiothérapie (*béta-lactamine + fluoroquinolone*) et demander un avis spécialisé auprès de l'hôpital de jour.
- La prescription de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) à titre préventif n'est pas systématique et relève d'une décision de l'oncologue.



**Nausées-vomissements (niveau = hautement émétisant)**

- **Anticipés** (*survenant dans les 24h précédant le début de la chimiothérapie*) : benzodiazépines (alprazolam ou lorazépam) à débuter 2 jours avant le début de la chimiothérapie.
- **Retardés** (*survenant dans les 24h suivant la fin de la chimiothérapie*) : aprépitant (80mg/j) 24 et 48h après la chimiothérapie **et** dexaméthasone *per os* 16 mg/j (ou équivalent) pendant 48 à 72 heures.

**Si ce traitement est insuffisant, vous pouvez rajouter :**

Nausées (grade 1)	Vomissements transitoires (grade 2)	Vomissements requérant un traitement anti-émétique (grade 3)	Vomissements incoercibles (grade 4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i> (dompéridone, métoclopramide, métopimazine...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i>, suppo, IV</li> <li>▪ Sétrons <i>per os</i>, suppo, IV (ondansétron, granisétron, tropisétron)</li> <li>▪ Corticoïdes <i>per os</i> ou IV (dexaméthasone ou équivalent)</li> </ul>		Si > 6 vomissements/24h et/ou si patient nécessitant une réhydratation IV : <b>Hospitalisation</b>



Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Stop alcool/tabac/aliments épicés</li><li>▪ <b>Hygiène bucco-dentaire rigoureuse :</b><ul style="list-style-type: none"><li>✓ Brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple</li><li>✓ <b>Bains de bouche</b> prophylactiques 3 à 6 fois par jour après les repas (bicarbonate de sodium 1.4%)</li></ul></li><li>▪ <b>Cryothérapie préventive</b> (<math>\uparrow</math> <i>vasoconstriction</i> = <i>réduction de la toxicité locale</i>).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Renforcer</b> hygiène buccale et <b>bains de bouche</b> : (<i>bicarbonate de sodium + méthylprednisolone + antifongique buvable + lidocaïne</i>)</li><li>▪ Prise en charge de la <b>douleur</b> :<ul style="list-style-type: none"><li>✓ <b>anesthésique local</b> (lidocaïne gel)</li><li>✓ traitement <b>antalgique adapté</b> (palier et voie d'administration) et <b>réévalué régulièrement</b></li></ul></li><li>▪ Pas de traitement anti-infectieux si infection non avérée</li></ul>



**L'alopecie est complète (perte cheveux, poils, cils et sourcils).**

L'attention du patient doit être attirée sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie est possible, et ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement.



**Coordonnées du médecin oncologue :**

Nom : Dr.....  
 Mail : .....  
 N° tél hôpital de jour (secrétariat) : **04 76 76 54 51**  
 N° tél standard CHU Grenoble (après 18h et WE) : **04 76 76 75 75**  
 (Demander le médecin de garde d'onco-hématologie)

Cher confrère, votre patient(e) ....., suit un protocole de chimiothérapie nommé **FOLFIRI**, il comprend :

Toutes les 2 semaines	}	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>5-Fluorouracile</b> 400 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ <b>Lévofolinate de Calcium</b> 200 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ <b>Irinotecan</b> : 180 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ <b>5-Fluorouracile</b> : 2.4g/m<sup>2</sup> IV en perfusion continue de 46h (<u>diffuseur portable</u>)</li> </ul>
-----------------------	---	--

Cette fiche résume les principaux effets indésirables attendus et propose quelques conseils de prise en charge.

**Diarrhées :**

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Mesures hygiéno-diététiques</b> dès les premiers signes de diarrhées : éviction des laitages et des aliments gras ou riches en fibres.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Réhydratation orale</b></li> <li>▪ <b>Lopéramide</b> 4 mg d'emblée puis 2 mg après chaque selle liquide pendant une durée initiale de 12 heures.</li> <li>▪ En l'absence d'amélioration au-delà de 24h, <b>poursuite du lopéramide</b> 2 mg toutes les 2h +/- <b>racécadotril</b> 300 mg/j.</li> </ul>
Hospitalisation en cas d'apparition de signes de gravité ou en l'absence d'amélioration après 48 heures de traitement ambulatoire.	



**Mucites**

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stop alcool/tabac/aliments épicés</li> <li>▪ <b>Hygiène bucco-dentaire rigoureuse :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple</li> <li>✓ <b>Bains de bouche</b> prophylactiques 3 à 6 fois par jour après les repas (bicarbonate de sodium 1.4%)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Cryothérapie préventive</b> (↑ vasoconstriction = réduction de la toxicité locale).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Renforcer</b> hygiène buccale et <b>bains de bouche</b> (bicarbonate de sodium + méthylprednisolone + antifongique buvable + lidocaïne)</li> <li>▪ Prise en charge de la <b>douleur</b> :           <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>anesthésique ocal</b> (lidocaïne gel)</li> <li>✓ traitement <b>antalgique adapté</b> (palier et voie d'administration) et <b>réévalué régulièrement</b></li> </ul> </li> <li>▪ Pas de traitement anti-infectieux si infection non avérée</li> </ul>



### Nausées-vomissements (*niveau = moyennement émétisant*) :

- **Anticipés** (*survenant dans les 24h précédant le début de la chimiothérapie*) : benzodiazépines (alprazolam ou lorazépam) à débiter 2 jours avant le début de la chimiothérapie.
- **Retardés** (*survenant dans les 24h suivant la fin de la chimiothérapie*) : dexaméthasone *per os* 16 mg/j (ou équivalent) **ou** sétron, pendant 48 heures.

#### Si ce traitement est insuffisant, vous pouvez rajouter :

Nausées ( <i>grade 1</i> )	Vomissements transitoires ( <i>grade 2</i> )	Vomissements requérant un traitement anti- émétique ( <i>grade 3</i> )	Vomissements incoercibles ( <i>grade 4</i> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Antagonistes dopaminergiques</b> <i>per os</i> (dompéridone, métoclopramide, métopimazine...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Antagonistes dopaminergiques</b> <i>per os</i>, suppo, IV</li> <li>▪ <b>Sétrons</b> <i>per os</i>, suppo, IV (ondansétron, granisétron, tropisétron)</li> <li>▪ <b>Corticoïdes</b> <i>per os</i> ou IV (dexaméthasone ou équivalent)</li> </ul>		Si > 6 vomissements/24h et/ ou si patient nécessitant une réhydratation IV : <b>Hospitalisation</b>



### Neutropénie fébrile :

- Contrôler la NFS si apparition d'une fièvre d'emblée > à **38,5°C** ou **2 fois > 38°C** à **4h d'intervalle**.
- Rechercher une porte d'entrée clinique puis si PNN < 0,5 G/L : débiter une bi-antibiothérapie (*béta-lactamine + fluoroquinolone*) et demander un avis spécialisé auprès de l'hôpital de jour.
- La prescription de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) à titre préventif n'est pas systématique et relève d'une décision de l'oncologue.



Selon les personnes, l'**alopécie** peut être partielle ou totale.



Prendre contact avec l'hôpital de jour **en cas de problème avec le diffuseur portable**

L'attention du patient doit être attirée sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie est possible, et ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement.



**Coordonnées du médecin oncologue :**

Nom : Dr.....

Mail : .....

N° tél hôpital de jour (secrétariat) : **04 76 76 54 51**

N° tél standard CHU Grenoble (après 18h et WE) : **04 76 76 75 75**

(Demander le médecin de garde d'onco-hématologie)

Cher confrère, votre patient(e) ....., suit un protocole de chimiothérapie nommé **FOLFOX**, il comprend :

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| Toutes les 2 semaines | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 5-Fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ Lévofolinate de Calcium 200 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ Oxaliplatine : 85 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ 5-Fluorouracile : 2.4 g/m<sup>2</sup> IV en perfusion continue de 46h (diffuseur portable)</li> </ul> |
|-----------------------|---|

**Cette fiche résume les principaux effets indésirables attendus et propose quelques conseils de prise en charge.**

◆ **Neurotoxicité liée à l'oxaliplatine**

- **Dyesthésies et/ou paresthésies des extrémités**, avec ou sans crampes, **précipitées ou exacerbées par le froid**, débutant quelques heures après la perfusion et **persistant quelques jours après**.
- Si des troubles fonctionnels de la motricité fine apparaissent, la dose d'oxaliplatine sera ajustée ou le traitement interrompu. A l'arrêt du traitement, les symptômes **s'améliorent dans la majorité des cas et disparaissent en quelques mois**.
- **Prévention** : éviter d'exposer les mains et les pieds au froid pendant quelques jours après le traitement. **Pas de traitement spécifique**.



**Mucites**

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stop alcool/tabac/aliments épicés</li> <li>▪ <b>Hygiène bucco-dentaire rigoureuse</b> :               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple</li> <li>✓ <b>Bains de bouche</b> prophylactiques 3 à 6 fois par jour après les repas (bicarbonate de sodium 1.4%)</li> </ul> </li> <li>! <b>Cryothérapie contre-indiquée</b> (majoration des signes de neurotoxicité au froid)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Renforcer</b> hygiène buccale et <b>bains de bouche</b> (<i>bicarbonate de sodium + méthylprednisolone + antifongique buvable + lidocaïne</i>)</li> <li>▪ Prise en charge de la <b>douleur</b> :               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>anesthésique local</b> (lidocaïne gel)</li> <li>✓ traitement <b>antalgique adapté</b> (palier et voie d'administration) et <b>réévalué régulièrement</b></li> </ul> </li> <li>▪ Pas de traitement anti-infectieux si infection non avérée</li> </ul>



## Nausées-vomissements (niveau = moyennement émétisant) :

➤ **Anticipés** (survenant dans les 24h précédant le début de la chimiothérapie) : benzodiazépines (alprazolam ou lorazépam) à débiter 2 jours avant le début de la chimiothérapie.

➤ **Retardés** (survenant dans les 24h suivant la fin de la chimiothérapie) : dexaméthasone *per os* 16 mg/j (ou équivalent) **ou** sétron, pendant 48 heures.

**Si ce traitement est insuffisant, vous pouvez rajouter :**

Nausées (grade 1)	Vomissements transitoires (grade 2)	Vomissements requérant un traitement anti-émétique (grade 3)	Vomissements incoercibles (grade 4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i> (dompéridone, métoclopramide, métopimazine...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i>, suppo, IV</li> <li>Sétrons <i>per os</i>, suppo, IV (ondansétron, granisétron, tropisétron)</li> <li>Corticoïdes <i>per os</i> ou IV (dexaméthasone ou équivalent)</li> </ul>		Si > 6 vomissements/24h et/ou si patient nécessitant une réhydratation IV : <b>Hospitalisation</b>

## Diarrhées :

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesures hygiéno-diététiques dès les premiers signes de diarrhées : éviction des laitages et des aliments gras ou riches en fibres.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réhydratation orale</li> <li>Lopéramide 4 mg d'emblée puis 2 mg après chaque selle liquide pendant une durée initiale de 12 heures.</li> <li>En l'absence d'amélioration au-delà de 24h, <b>poursuite du lopéramide</b> 2 mg toutes les 2h +/- <b>racécadotril</b> 300 mg/j.</li> </ul>
Hospitalisation en cas d'apparition de signes de gravité ou en l'absence d'amélioration après 48 heures de traitement ambulatoire.	



## Neutropénie fébrile :

- Contrôler la NFS si apparition d'une fièvre d'emblée > à **38,5°C** ou **2 fois > 38°C** à **4h d'intervalle**.
- Rechercher une porte d'entrée clinique puis si PNN < 0,5 G/L : débiter une bi-antibiothérapie (*béta-lactamine + fluoroquinolone*) et demander un avis spécialisé auprès de l'hôpital de jour.
- La prescription de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) à titre préventif n'est pas systématique et relève d'une décision de l'oncologue.



Ce protocole de traitement est **peu alopéciant**.



Prendre contact avec l'hôpital de jour **en cas de problème avec le diffuseur portable**

L'attention du patient doit être attirée sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie est possible, et ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement.



**Coordonnées du médecin oncologue :**

Nom : Dr.....

Mail : .....

N° tél hôpital de jour (secrétariat) : **04 76 76 54 51**

N° tél standard CHU Grenoble (après 18h et WE) : **04 76 76 75 75**

(Demander le médecin de garde d'onco-hématologie)

Cher confrère, votre patient(e) ....., suit un protocole de chimiothérapie nommé **LV5FU2**, il comprend :

Toutes les 2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>5-Fluorouracile</b> 400 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ <b>Lévéfolinate de calcium</b> 200 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>✓ <b>5-Fluorouracile</b> : 2.4g/m<sup>2</sup> IV en perfusion continue de 46h (diffuseur portable)</li> </ul>
-----------------------	--

Cette fiche résume les principaux effets indésirables attendus et propose quelques conseils de prise en charge.

**Diarrhées :**

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Mesures hygiéno-diététiques</b> dès les premiers signes de diarrhées : éviction des laitages et des aliments gras ou riches en fibres.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Réhydratation orale</b></li> <li>▪ <b>Lopéramide</b> 4 mg d'emblée puis 2 mg après chaque selle liquide pendant une durée initiale de 12 heures.</li> <li>▪ En l'absence d'amélioration au-delà de 24h, <b>poursuite du lopéramide</b> 2 mg toutes les 2h +/- <b>racécadotril</b> 300 mg/j.</li> </ul>
Hospitalisation en cas d'apparition de signes de gravité ou en l'absence d'amélioration après 48 heures de traitement ambulatoire.	



**Mucites**

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stop alcool/tabac/aliments épicés</li> <li>▪ <b>Hygiène bucco-dentaire rigoureuse :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple</li> <li>✓ <b>Bains de bouche</b> prophylactiques 3 à 6 fois par jour après les repas (bicarbonate de sodium 1.4%)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Cryothérapie préventive</b> (↑ vasoconstriction = réduction de la toxicité locale).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Renforcer</b> hygiène buccale et bains de bouche (<i>bicarbonate de sodium + méthylprednisolone + antifongique buvable + lidocaïne</i>)</li> <li>▪ Prise en charge de la <b>douleur</b> :           <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>anesthésique local</b> (lidocaïne gel)</li> <li>✓ traitement <b>antalgique adapté</b> (palier et voie d'administration) et <b>réévalué régulièrement</b></li> </ul> </li> <li>▪ Pas de traitement anti-infectieux si infection non avérée</li> </ul>





## Nausées-vomissements (niveau = faiblement émétisant) :

➤ **Anticipés** (survenant dans les 24h précédant le début de la chimiothérapie) :  
benzodiazépines (alprazolam ou lorazépam) à débiter 2 jours avant le début de la chimiothérapie.

➤ **Retardés** (survenant dans les 24h suivant la fin de la chimiothérapie) :  
Pas de prophylaxie primaire systématique.

### Si ce traitement est insuffisant, vous pouvez rajouter :

Nausées (grade 1)	Vomissements transitoires (grade 2)	Vomissements requérant un traitement anti- émétique (grade 3)	Vomissements incoercibles (grade 4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i> (dompéridone, métoclopramide, métopimazine...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i>, suppo, IV</li> <li>▪ Sétrons <i>per os</i>, suppo, IV (ondansétron, granisétron, tropisétron)</li> <li>▪ Corticoïdes <i>per os</i> ou IV (dexaméthasone ou équivalent)</li> </ul>		Si > 6 vomissements/24h et/ou si patient nécessitant une réhydratation IV : <b>Hospitalisation</b>



## Neutropénie fébrile :

- Contrôler la NFS si apparition d'une fièvre d'emblée > à **38,5°C** ou **2 fois > 38°C** à **4h d'intervalle**.
- Rechercher une porte d'entrée clinique puis si PNN < 0,5 G/L : débiter une bi-antibiothérapie (*béta-lactamine + fluoroquinolone*) et demander un avis spécialisé auprès de l'hôpital de jour.
- La prescription de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) à titre préventif n'est pas systématique et relève d'une décision de l'oncologue.



Ce protocole de traitement est **peu alopeciant**.



Prendre contact avec l'hôpital de jour **en cas de problème avec le diffuseur portable**.

L'attention du patient doit être attirée sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie est possible, et ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement.



**Coordonnées du médecin oncologue :**

Nom : Dr.....

Mail : .....

N° tél hôpital de jour (secrétariat) : **04 76 76 54 51**

N° tél standard CHU Grenoble (après 18h et WE) : **04 76 76 75 75**

(Demander le médecin de garde d'onco-hématologie)

Cher confrère, votre patient(e) ....., suit un protocole de chimiothérapie nommé **TAC**, il comprend :

Toutes les 3 semaines

- ✓ Taxotère® (docétaxel) 75 mg/m<sup>2</sup> IV
- ✓ Adriamycine (doxorubicine) 50 mg/m<sup>2</sup> IV
- ✓ Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV

**Cette fiche résume les principaux effets indésirables attendus et propose quelques conseils de prise en charge.**



**Neutropénie fébrile :**

- Contrôler la NFS si apparition d'une fièvre d'emblée > à **38,5°C** ou **2 fois > 38°C** à **4h d'intervalle**.
- Rechercher une porte d'entrée clinique puis si PNN < 0,5 G/L : débiter une bi-antibiothérapie (*béta-lactamine + fluoroquinolone*) et demander un avis spécialisé auprès de l'hôpital de jour.
- En raison d'un risque élevé (>20%) de survenue d'une neutropénie fébrile, la prescription à titre préventif d'un facteur de croissance granulocytaires (G-CSF) est réalisée par l'oncologue.



**Nausées-vomissements (niveau = hautement émétisant)**

- **Anticipés** (*survenant dans les 24h précédant le début de la chimiothérapie*) : benzodiazépines (alprazolam ou lorazépam) à débiter 2 jours avant le début de la chimiothérapie.
- **Retardés** (*survenant dans les 24h suivant la fin de la chimiothérapie*) : aprépitant (80mg/j) 24 et 48h après la chimiothérapie **et** dexaméthasone *per os* 16 mg/j (ou équivalent) pendant 48 à 72 heures.

**Si ce traitement est insuffisant, vous pouvez rajouter :**

Nausées (grade 1)	Vomissements transitoires (grade 2)	Vomissements requérant un traitement anti-émétique (grade 3)	Vomissements incoercibles (grade 4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i> (dompéridone, métoclopramide, métopimazine...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i>, suppo, IV</li> <li>▪ Sétrons <i>per os</i>, suppo, IV (ondansétron, granisétron, tropisétron)</li> <li>▪ Corticoïdes <i>per os</i> ou IV (dexaméthasone ou équivalent)</li> </ul>		Si > 6 vomissements/24h et/o u si patient nécessitant une réhydratation IV : <b>Hospitalisation</b>

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop alcool/tabac/aliments épicés</li> <li>▪ <b>Hygiène bucco-dentaire rigoureuse :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple</li> <li>✓ <b>Bains de bouche</b> prophylactiques 3 à 6 fois par jour après les repas (bicarbonate de sodium 1.4%)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Cryothérapie préventive</b> (↑ <i>vasoconstriction</i> = réduction de la toxicité locale).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Renforcer</b> hygiène buccale et <b>bains de bouche</b> (<i>bicarbonate de sodium + méthylprednisolone + antifongique buvable + lidocaïne</i>)</li> <li>▪ Prise en charge de la <b>douleur</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>anesthésique local</b> (lidocaïne gel)</li> <li>✓ traitement <b>antalgique adapté</b> (palier et voie d'administration) et <b>réévalué régulièrement</b></li> </ul> </li> <li>▪ Pas de traitement anti-infectieux si infection non avérée</li> </ul>

◆ **Toxicité spécifique liée au docétaxel :**

Toxicité	Prévention/Traitement :
▪ <b>Réactions d'hypersensibilité/réaction liquidienne</b>	▪ Corticoïde <i>per os</i> la veille et le lendemain de la perfusion
▪ <b>Myalgies/arthralgies</b>	▪ Traitement antalgique si nécessaire
▪ <b>Eruptions cutanées</b> (pieds, mains, bras, visage ou thorax) +/- prurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement symptomatique (corticoïde, antihistaminique...)</li> <li>▪ Crèmes hydratantes</li> </ul>
▪ <b>Neuropathies périphériques (paresthésies)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diminution des doses/ arrêt du traitement</li> <li>▪ Pas de traitement spécifique sans indication de l'oncologue.</li> </ul>
▪ <b>Altérations unguéales</b> (dépigmentation, hyperpigmentation, plus rarement onycholyse)	▪ Vernis opaque protecteur



**L'alopecie est complète (perte cheveux, poils, cils et sourcils).**

L'attention du patient doit être attirée sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie est possible, et ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement.



**Coordonnées du médecin oncologue :**

Nom : Dr.....  
Mail : .....  
N° tél hôpital de jour (secrétariat) : **04 76 76 54 51**  
N° tél standard CHU Grenoble (après 18h et WE) : **04 76 76 75 75**  
(Demander le médecin de garde d'onco-hématologie)

Cher confrère, votre patiente .....suit une chimiothérapie par :

✓ **TAXOTERE®** (docétaxel) 100 mg/m<sup>2</sup> IV **toutes les 3 semaines**

**Cette fiche résume les principaux effets indésirables attendus et propose quelques conseils de prise en charge.**



**Neutropénie fébrile :**

- Contrôler la NFS si apparition d'une fièvre d'emblée > à **38,5°C** ou **2 fois > 38°C** à **4h d'intervalle**.
- Rechercher une porte d'entrée clinique puis si PNN < 0,5 G/L : débuter une bi-antibiothérapie (*béta-lactamine + fluoroquinolone*) et demander un avis spécialisé auprès de l'hôpital de jour.
- La prescription de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) à titre préventif n'est pas systématique et relève d'une décision de l'oncologue.



**Nausées-vomissements (niveau = faiblement émétisant)**

- **Anticipés** (*survenant dans les 24h précédant le début de la chimiothérapie*) : benzodiazépines (alprazolam ou lorazépam) à débuter 2 jours avant le début de la chimiothérapie.
- **Retardés** (*survenant dans les 24h suivant la fin de la chimiothérapie*) : Dexaméthasone *per os* 16 mg/j (ou équivalent) pendant 24 à 48 heures si nécessaire.

**Si ce traitement est insuffisant, vous pouvez rajouter :**

Nausées (grade 1)	Vomissements transitoires (grade 2)	Vomissements requérant un traitement anti-émétique (grade 3)	Vomissements incoercibles (grade 4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i> (dompéridone, métoclopramide, métopimazine...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i>, suppo, IV</li> <li>▪ Sétrons <i>per os</i>, suppo, IV (ondansétron, granisétron, tropisétron)</li> <li>▪ Corticoïdes <i>per os</i> ou IV (dexaméthasone ou équivalent)</li> </ul>	Si > 6 vomissements/24h et/ou si patient nécessitant une réhydratation IV : <b>Hospitalisation</b>	

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stop alcool/tabac/aliments épicés</li> <li>▪ <b>Hygiène bucco-dentaire rigoureuse :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple</li> <li>✓ <b>Bains de bouche</b> prophylactiques 3 à 6 fois par jour après les repas (bicarbonate de sodium 1.4%)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Cryothérapie préventive</b> (↑ <i>vasoconstriction</i> = réduction de la toxicité locale).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Renforcer</b> hygiène buccale et <b>bains de bouche</b> (<i>bicarbonate de sodium + méthylprednisolone + antifongique buvable + lidocaïne</i>)</li> <li>▪ Prise en charge de la <b>douleur</b> :           <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>anesthésique local</b> (lidocaïne gel)</li> <li>✓ traitement <b>antalgique adapté</b> (palier et voie d'administration) et <b>réévalué régulièrement</b></li> </ul> </li> <li>▪ Pas de traitement anti-infectieux si infection non avérée</li> </ul>

❖ **Toxicité spécifique liée au docétaxel :**

Toxicité	Prévention/Traitement :
▪ <b>Réactions d'hypersensibilité/rétention liquidienne</b>	▪ Corticoïde <i>per os</i> la veille et le lendemain de la perfusion
▪ <b>Myalgies/arthralgies</b>	▪ Traitement antalgique si nécessaire
▪ <b>Eruptions cutanées</b> (pieds, mains, bras, visage ou thorax) +/- prurit	▪ Traitement symptomatique (corticoïde, antihistaminique...) ▪ Crèmes hydratantes
▪ <b>Neuropathies périphériques (paresthésies)</b>	▪ Diminution des doses/ arrêt du traitement ▪ Pas de traitement spécifique sans indication de l'oncologue.
▪ <b>Altérations unguéales</b> (dépigmentation, hyperpigmentation, plus rarement onycholyse)	▪ Vernis opaque protecteur



**L'alopecie est complète (perte cheveux, poils, cils et sourcils).**

L'attention du patient doit être attirée sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie est possible, et ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement.



**Coordonnées du médecin oncologue :**

Nom : Dr.....

Mail : .....

N° tél hôpital de jour (secrétariat) : **04 76 76 54 51**

N° tél standard CHU Grenoble (après 18h et WE) : **04 76 76 75 75**

(Demander le médecin de garde d'onco-hématologie)

Cher confrère, votre patient(e) ....., suit un protocole de chimiothérapie nommé **FOLFIRI – Bévacicumab (AVASTIN®)**, il comprend :

Toutes les 2 semaines

- ✓ **5-Fluorouracile** 400 mg/m<sup>2</sup> IV
- ✓ **Lévofolinate de Calcium** 200 mg/m<sup>2</sup> IV
- ✓ **Irinotecan** : 180 mg/m<sup>2</sup> IV
- ✓ **5-Fluorouracile** : 2.4g/m<sup>2</sup> IV en perfusion continue de 46h (diffuseur portable)
- ✓ **Bévacicumab** : 5 mg/kg IV

Cette fiche résume les principaux effets indésirables attendus et propose quelques conseils de prise en charge.

**Diarrhées :**

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Mesures hygiéno-diététiques</b> dès les premiers signes de diarrhées : éviction des laitages et des aliments gras ou riches en fibres.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Réhydratation orale</b></li> <li>▪ <b>Lopéramide</b> 4 mg d'emblée puis 2 mg après chaque selle liquide pendant une durée initiale de 12 heures.</li> <li>▪ En l'absence d'amélioration au-delà de 24h, <b>poursuite du lopéramide</b> 2 mg toutes les 2h +/- <b>racécadotril</b> 300 mg/j.</li> </ul>
Hospitalisation en cas d'apparition de signes de gravité ou en l'absence d'amélioration après 48 heures de traitement ambulatoire.	



**Mucites**

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stop alcool/tabac/aliments épicés</li> <li>▪ <b>Hygiène bucco-dentaire rigoureuse :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple</li> <li>✓ <b>Bains de bouche</b> prophylactiques 3 à 6 fois par jour après les repas (bicarbonate de sodium 1.4%)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Cryothérapie préventive</b> (↑ vasoconstriction = réduction de la toxicité locale).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Renforcer</b> hygiène buccale et <b>bains de bouche</b> (bicarbonate de sodium + méthylprednisolone + antifongique buvable + lidocaïne)</li> <li>▪ Prise en charge de la <b>douleur</b> :           <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>anesthésique local</b> (lidocaïne gel)</li> <li>✓ traitement <b>antalgique adapté</b> (palier et voie d'administration) et <b>réévalué régulièrement</b></li> </ul> </li> <li>▪ Pas de traitement anti-infectieux si infection non avérée</li> </ul>



### Nausées-vomissements (niveau = moyennement émétisant) :

- **Anticipés** (survenant dans les 24h précédant le début de la chimiothérapie) : benzodiazépines (alprazolam ou lorazépam) à débiter 2 jours avant le début de la chimiothérapie.
- **Retardés** (survenant dans les 24h suivant la fin de la chimiothérapie) : dexaméthasone *per os* 16 mg/j (ou équivalent) **ou** sétron, pendant 48 heures.

**Si ce traitement est insuffisant, vous pouvez rajouter :**

Nausées (grade 1)	Vomissements transitoires (grade 2)	Vomissements requérant un traitement anti-émétique (grade 3)	Vomissements incoercibles (grade 4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i> (dompéridone, métoclopramide, métopimazine...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonistes dopaminergiques <i>per os</i>, suppo, IV</li> <li>▪ Sétrons <i>per os</i>, suppo, IV (ondansétron, granisétron, tropisétron)</li> <li>▪ Corticoïdes <i>per os</i> ou IV (dexaméthasone ou équivalent)</li> </ul>		Si > 6 vomissements/24h et/o u si patient nécessitant une réhydratation IV : <b>Hospitalisation</b>



### Neutropénie fébrile :

- Contrôler la NFS si apparition d'une fièvre d'emblée > à **38,5°C** ou **2 fois > 38°C** à **4h d'intervalle**.
- Rechercher une porte d'entrée clinique puis si PNN < 0,5 G/L : débiter une bi-antibiothérapie (*béta-lactamine + fluoroquinolone*) et demander un avis spécialisé auprès de l'hôpital de jour.
- La prescription de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) à titre préventif n'est pas systématique et relève d'une décision de l'oncologue.

### ◆ A titre informatif, toxicité spécifique liée au bévacizumab (gérée par l'oncologue) :

Toxicité	Prévention/Traitement :
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HTA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement antihypertenseur si nécessaire</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Protéinurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Protéinurie &gt; 1g/24h : avis néphrologique</li> <li>▪ Discuter introduction ARA2 ou IEC</li> <li>▪ Si syndrome néphrotique : arrêt définitif</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hémorragies, perforations digestives</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prise en charge spécifique</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Accidents thrombo-emboliques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artériel : bévacizumab contre-indiqué</li> <li>▪ Veineux : suspension puis reprise possible</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Association à un traitement anticoagulant à dose préventive possible (aspirine &lt;325 mg/j, si AVK ou HBPM : renforcer la surveillance du bilan de coagulation)</li> </ul>	



Selon les personnes, l'**alopécie** peut être partielle ou totale.



Prendre contact avec l'hôpital de jour **en cas de problème avec le diffuseur portable**

L'attention du patient doit être attirée sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie est possible, et ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement.

Bao LAM  
18, avenue Charles de Gaulle 73100 AIX LES BAINS  
[baolam@hotmail.com](mailto:baolam@hotmail.com)

**Thèse d'exercice de pharmacie**  
**Soutenue publiquement le 24 mars 2010**

**Améliorer la coordination des soins en cancérologie entre l'hôpital et la ville :  
élaboration d'un document d'information sur la chimiothérapie intraveineuse  
destiné au médecin traitant.**

**Résumé**

Avec le second plan cancer (2009-2013), le renforcement de la coordination des soins au-delà de l'hôpital apparaît comme un objectif majeur dans l'amélioration de la prise en charge globale du patient cancéreux. L'objectif de ce travail était de proposer un outil pour améliorer l'échange d'information sur la chimiothérapie intraveineuse entre l'hôpital et la ville à l'intention des professionnels de santé.

Un modèle standardisé de document d'information a été conçu à partir de l'analyse de la littérature. Il synthétise les effets indésirables fréquents liés au protocole de chimiothérapie, les points clés de leur prise en charge ambulatoire (traitements médicamenteux, conseils hygiéno-diététiques) et les principaux éléments de surveillance associés. Une enquête a ensuite été réalisée auprès d'un échantillon de médecins traitants afin de tester l'intérêt et la pertinence du document par le biais d'un questionnaire d'évaluation (fond, forme, points positifs, points négatifs et points d'amélioration). Les résultats de l'enquête montrent que les médecins traitants ont globalement été très satisfaits du document proposé. Soixante-quinze pourcents d'entre eux ont considéré que «ces informations allaient leur être utiles», 78% estiment que le document «correspond complètement à leurs attentes» et 85 % ont trouvé «le contenu complètement pertinent». Notre démarche répond à l'une des principales recommandations du plan cancer : renforcer la coordination des soins. Bien qu'initialement destiné au médecin traitant, sa diffusion pourrait s'étendre au pharmacien d'officine.

**Mots clés :** médecin traitant, protocole, chimiothérapie intraveineuse, effets indésirables

**Composition du jury :**

**Président du jury :** Monsieur le Professeur Jean CALOP

**Membres :**

Madame le Docteur C. REY, Directrice de Thèse

Monsieur le Docteur M. LARAMAS

Monsieur le Docteur E. NICOLLET