



HAL
open science

Mise en place de consultations pharmaceutiques en hématologie : rôle du pharmacien

Matthieu Manoukian

► **To cite this version:**

Matthieu Manoukian. Mise en place de consultations pharmaceutiques en hématologie : rôle du pharmacien. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02171114

HAL Id: dumas-02171114

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171114>

Submitted on 2 Jul 2019

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE VENDREDI 28 JUIN 2019

PAR

Matthieu MANOUKIAN

Né le 17 juin 1995 à Clermont-Ferrand

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES EN
HEMATOLOGIE : ROLE DU PHARMACIEN**

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

Membres : Madame le Docteur Raphaëlle FANCIULLINO
Monsieur le Docteur Florian CORREARD
Madame le Docteur Karine ROBERT
Madame le Docteur Anne TARDY de MONTRAVEL

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A Madame le Dr. Raphaëlle Fanciullino.

Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de ce travail et pour toute l'aide et les corrections que vous m'avez apportées. Les connaissances que vous m'avez transmises durant mon stage hospitalier de 5^{ème} année m'ont aidé à me construire en tant que pharmacien.

A Monsieur le Pr. Stéphane Honoré.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. J'ai un profond respect pour toutes les actions de pharmacie clinique que vous entreprenez chaque jour.

A Monsieur le Dr. Florian Correard.

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être présent dans mon jury de thèse. La formation que vous m'avez faite dans le domaine de la conciliation médicamenteuse m'a été très bénéfique.

A Madame le Dr. Karine Robert.

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir reçu au sein de votre officine durant l'ensemble de mes stages officinaux.

A Madame le Dr. Anne Tardy.

Je te remercie de me faire l'honneur d'être présente dans mon jury de thèse. Merci pour toutes les connaissances que tu m'as apportées au cours de mes études et pour tous les bons moments que l'on a passés à la pharmacie.

A Mon Interne Julie & Ma Co-Externe Sarah.

Merci pour toute l'aide que vous m'avez apportée pour récolter les données utilisées dans cette thèse. Je garderai un très bon souvenir des moments que l'on a passés à la PUI et dans le service d'Héματο à La Conception.

A Toute l'équipe de la Pharmacie Vert Bocage.

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant l'ensemble de mes stages et notamment durant mon stage de fin d'études. Toutes ces connaissances me serviront tout au long de ma vie professionnelle. Je garderai toujours un très bon souvenir de ces moments passés à la pharmacie. Merci pour tout le soutien que vous m'avez donné lors de l'écriture de cette thèse. Et c'est promis, je ferai attention à ce que mange à l'avenir !

A Toute l'équipe de la Pharmacie Grand Vitrolles.

Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant ces deux dernières années. L'ensemble de ces connaissances me serviront au quotidien. J'ai passé de super moments à vos côtés et j'espère en passer encore à l'avenir.

A Mes Parents.

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous en serai toujours reconnaissant. Merci maman pour tous les travaux (dont ma thèse) que tu as corrigés durant mes études.

A Ma Sœur Marie.

Merci pour l'aide inestimable que tu m'as apportée depuis la première année. Si j'ai réussi ces études c'est sans doute grâce à toi ! Merci pour toutes les corrections que tu as apportées à cette thèse.

A Mon Frère Pierre.

C'est bon, j'ai enfin fini mes études : il ne reste maintenant plus que toi ! Promis, j'arrête de réviser !

A Ma Marraine Audrey.

Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté durant mes études. Toute l'aide que tu m'as fournie dans la correction de cette thèse m'est très précieuse.

A Tous Mes Amis de la Fac de Pharma.

Alice et Laura, à notre trinôme et nos voyages à Dublin et Edimbourg. J'espère qu'on aura l'occasion d'en faire d'autres à l'avenir !

Luna, Anaïs, Patrick et Jade, pour toutes nos « soirées jeux » qui m'ont permis de tenir bon durant mon stage hospitalier l'été dernier.

A Tous Mes Autres Amis.

A Toute Ma Famille.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	4
PARTIE I : INTRODUCTION	5
I. La chimiothérapie ambulatoire	5
1. L'essor des anticancéreux par voie orale.....	5
2. La médecine ambulatoire : avènement des chimiothérapies par voie orale	7
II. Intervention du pharmacien dans le parcours de soins.....	9
1. Définition du parcours de soins.....	9
2. Rôle du pharmacien dans le parcours de soins.....	10
a) Le pharmacien d'officine.....	11
b) Le pharmacien hospitalier.....	12
III. Recommandations pour les consultations pharmaceutiques en oncologie.....	13
IV. Les principales pathologies en Onco-Hématologie.....	18
1. Le myélome multiple.....	18
a) Aspects biologiques	18
b) Aspects cliniques	18
c) Les différentes formes de myélomes multiples	19
d) Prise en charge thérapeutique	19
2. Les lymphomes.....	20
a) Aspects biologiques	20
b) Aspects cliniques	20
c) Les différentes formes de lymphomes	20
d) Prise en charge thérapeutique des lymphomes non Hodgkiniens.....	21
e) Prise en charge thérapeutique des Lymphome Hodgkiniens	22
3. La leucémie lymphoïde chronique	23
a) Aspects biologiques	23
b) Aspects cliniques	23
c) Classification des LLC.....	23
d) Prise en charge thérapeutique	24
4. Les syndromes myeloprolifératifs	24
a) La leucémie myéloïde chronique	25
b) La polyglobulie primitive	25
c) La thrombocytémie essentielle	26
5. Les syndromes myélodysplasiques	27
a) Aspects biologiques	27

b) Aspects cliniques	27
c) Prise en charge thérapeutique	27
6. Les leucémies aigües	28
a) Aspects biologiques	28
b) Aspects cliniques	28
c) Prise en charge thérapeutique	28
V. La chimiothérapie per os en hématologie	29
1. Molécules de chimiothérapie per os disponibles en hématologie	29
2. Exemples de protocoles de traitements en hématologie clinique utilisés au CHU de La Conception	32

PARTIE II : MISE EN PLACE DES CONSULTATIONS ET DU SUIVI

PHARMACEUTIQUES EN HÉMATOLOGIE 33

I. Matériel : Patients suivis dans le service d'Hématologie 33

II. Méthode : Mise en place des consultations pharmaceutiques et d'un suivi des patients en hématologie 33

1. Mode d'entrée des patients devant bénéficier d'une consultation pharmaceutique initiale .	34
2. Déroulement de la consultation pharmaceutique	35
a) Analyse pharmaceutique entre la chimiothérapie et les autres traitements du patient	35
b) Supports dédiés à la réalisation des consultations	37
c) Entretien avec le patient.....	38
3. Suivi de la consultation pharmaceutique initiale : consultations de suivi	41
4. Recueil des données au cours des consultations.....	43

PARTIE III : ANALYSE DES DONNÉES RECEUILLIES AU COURS DE LA CONSULTATION PHARMACEUTIQUE INITIALE ET DU SUIVI

PHARMACEUTIQUE 45

I. Analyse des données recueillies au cours de la consultation pharmaceutique initiale 45

1. Données générales	45
2. Les différentes hémopathies affectant les patients	46
3. Les traitements anticancéreux proposés aux patients	46
a) Les différentes chimiothérapies orales.....	47
b) Les différentes lignes de traitements des patients.....	48
4. Les traitements concomitants à la chimiothérapie orale.....	49
5. Données d'autonomie, de gestion de traitement et d'observance	50
a) Autonomie des patients.....	50
b) Observance des patients.....	51
6. Données issues de l'analyse pharmaceutique.....	52
a) Détection d'interactions médicamenteuses.....	52

b)	Niveau de risque des interactions médicamenteuses	53
c)	Interventions et actions pharmaceutiques	53
II.	Analyse des données recueillies au cours du suivi pharmaceutique	55
1.	Evaluation de l'observance.....	62
2.	Evaluation de la survenue d'effets secondaires.....	62
a)	Incidence de la survenue d'au moins un effet indésirable	62
b)	Répartition par catégories des toxicités survenues	63
c)	Gestion par le patient / Recours à un professionnel de santé devant un effet secondaire.....	63
3.	Evaluation du bénéfice de la primo-consultation pharmaceutique.....	64
4.	Retour sur les actions pharmaceutiques : exemples de cas	65
PARTIE IV : RETOUR SUR LA MISE EN PLACE DES CONSULTATIONS ET DU		
SUVI PHARMACEUTIQUES		68
I.	Bénéfices des consultations et du suivi pharmaceutiques	68
1.	Bénéfices pour le patient	68
2.	Bénéfices pour les professionnels de santé	69
3.	Bénéfices économiques	70
II.	Limites des consultations et du suivi pharmaceutiques	70
1.	Difficultés d'organisation.....	70
a)	Un manque de personnel.....	70
b)	Une planification difficile	70
c)	Un manque de temps.....	71
d)	Une absence de rémunération du pharmacien	71
2.	Une évaluation qualitative des bénéfices difficile.....	71
III.	Perspectives d'améliorations des consultations et du suivi pharmaceutiques	72
1.	Amélioration de l'organisation.....	72
2.	Développement d'indicateurs pertinents soulignant le bénéfice des consultations.....	72
3.	Mise en place d'un logigramme pour évaluer le bénéfice de la consultation pharmaceutique initiale.....	73
4.	Demande d'une cotation d'activité du pharmacien hospitalier	74
5.	Amélioration du lien ville-hôpital	74
CONCLUSION		76
BIBLIOGRAPHIE.....		77
SERMENT DE GALIEN		80

INTRODUCTION GENERALE

De par le vieillissement de la population générale et les progrès de diagnostic médical, le nombre de nouveaux cas de cancers ne cesse de croître d'année en année. Autrement dit de plus en plus de patients vont être traités par chimiothérapie. Cette classe médicamenteuse est constituée d'un large arsenal thérapeutique peu connu des professionnels de santé de ville. Pourtant, il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite, avec des toxicités fréquentes et potentiellement létales. Les professionnels de santé se doivent donc de se former en permanence vis-à-vis de ces thérapeutiques. Ainsi, ils pourront transmettre leurs connaissances aux patients pour les accompagner au mieux dans leur prise en charge thérapeutique. Avec le développement de la pharmacie clinique durant ces dernières années, les entretiens ou consultations pharmaceutiques ont vu le jour. C'est notamment le cas en cancérologie.

Cette thèse relate la mise en place de consultations pharmaceutiques dans le service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire de l'hôpital de La Conception à Marseille (AP-HM). Ces entretiens bénéficient à des patients atteints d'hémopathie et traités par une chimiothérapie orale. Depuis un peu plus d'un an, dans le cadre du parcours-patient et afin d'accompagner les patients de manière optimale, l'équipe de la pharmacie hospitalière a mis en place un suivi.

Dans un premier temps, nous aborderons quelques recommandations pour la mise en place des consultations pharmaceutiques ainsi que des notions générales sur les différentes hémopathies. Dans la seconde partie, nous détaillerons notre mode opératoire pour la mise en place des consultations et du suivi. Toutes les données recueillies de novembre 2016 à août 2018 soit pendant dix-huit mois seront analysées dans la troisième partie. Enfin, dans la dernière partie, il s'agira d'une discussion qui s'articulera autour des bénéfices, des limites et des perspectives d'amélioration des consultations et du suivi pharmaceutiques.

PARTIE I : INTRODUCTION

I. La chimiothérapie ambulatoire

1. *L'essor des anticancéreux par voie orale*

Depuis les années 2000, grâce à l'innovation de la recherche pharmaceutique, on assiste à un essor des molécules de chimiothérapie per os, permettant une prise en charge des patients en ambulatoire et nécessitant ainsi une meilleure coordination entre les professionnels de santé de l'hôpital et de la ville. En effet, depuis 2004, plus de la moitié des nouveaux traitements anticancéreux mis sur le marché sont administrés par voie orale (Figure 1).⁽¹⁾

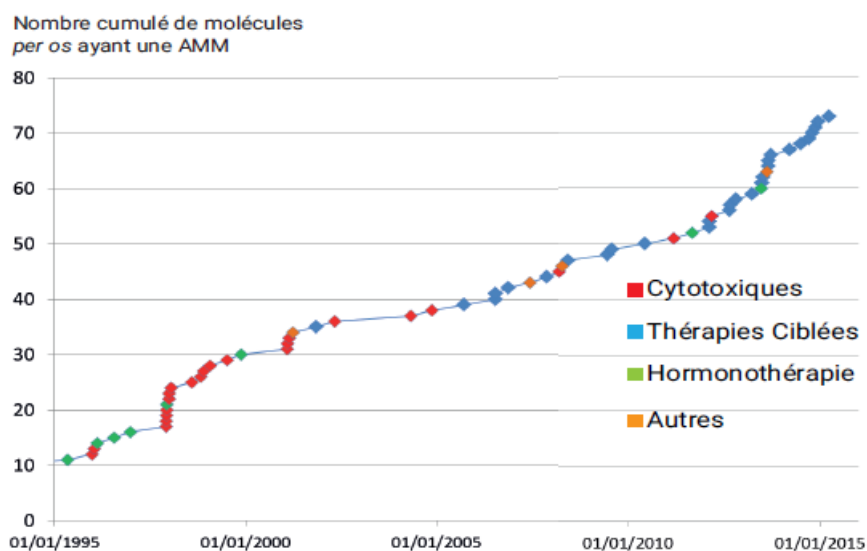


Figure 1 : Nombre de molécules par voie orale ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM)⁽¹⁾

Toutefois, de par les progrès de la recherche pharmaceutique, notamment avec l'avènement de l'immunothérapie, on note un maintien des médicaments administrés par voie injectable en oncologie. Ainsi, en 2015, plus de chimiothérapies par voie injectable que par voie orale ont été mises sur le marché (Figure 2). Mais dans les années à venir, les thérapies anticancéreuses orales devraient s'imposer et représenter la majorité des nouvelles molécules commercialisées ; il s'agira principalement de thérapies ciblées.⁽²⁾

Les thérapies ciblées étant des molécules anticancéreuses qui visent une anomalie moléculaire précise de la cellule maligne, peu de patients pourront réellement en bénéficier. Toutefois, bien

qu'ayant une cible thérapeutique, ces dernières entraînent quand même des effets secondaires chez les patients.

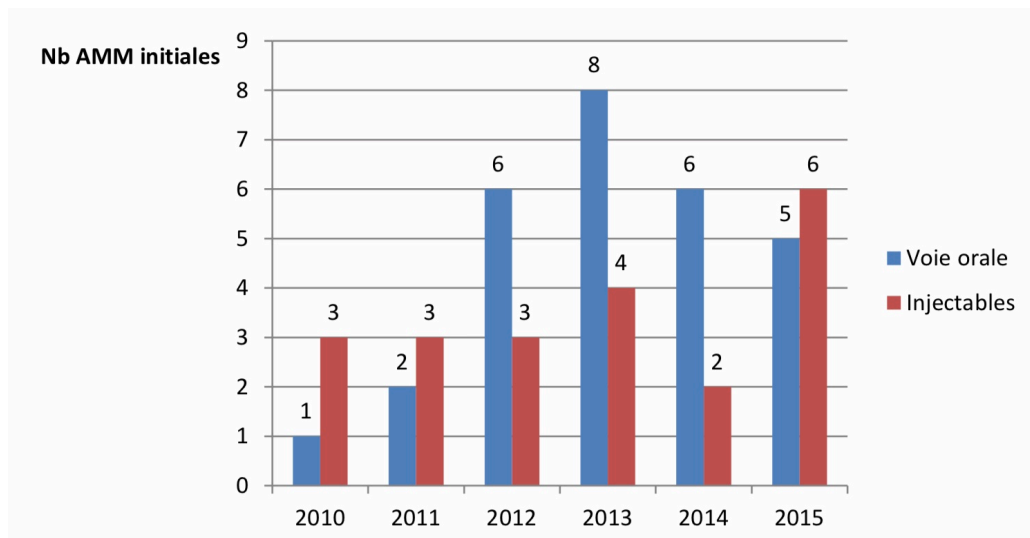


Figure 2 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période de 2010-2015⁽²⁾

On constate à l'heure actuelle, une diminution des séjours à l'hôpital pour les patients atteints de certains cancers. C'est notamment le cas pour le cancer du rein ou la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui sont devenus aujourd'hui des pathologies à prise en charge ambulatoire avec des traitements majoritairement administrés par voie orale. Cependant, il y a de plus en plus de protocoles de chimiothérapies complexes qui associent thérapies orale(s) et injectable(s) ; et c'est notamment le cas en hématologie.⁽²⁾

Actuellement, 25 % des patients pris en charge pour un cancer bénéficient d'une chimiothérapie par voie orale, et d'après une étude d'UNICANCER, ce chiffre devrait atteindre 50 % d'ici 2025.⁽³⁾

Le développement des molécules de chimiothérapie par voie orale permet ainsi une prise en charge au domicile du patient, ce qui lui apporte une meilleure qualité de vie avec un plus grand confort. Cependant, il existe des inconvénients à cet essor de la voie orale en oncologie, notamment une banalisation du traitement par le patient ou encore une gestion des effets secondaires sans l'aide directe de professionnels de santé. Cela nécessite donc une meilleure autonomie du patient vis-à-vis de son traitement et également une éducation de ce dernier quant

à la gestion des effets secondaires. L'émergence des nouvelles thérapies orales est présentée comme « un nouveau paradigme dans le traitement du cancer ».⁽⁴⁾

Ainsi, l'émergence de ces thérapies orales est venue bouleverser l'ensemble du parcours de soins en oncologie entraînant de nombreux changements et de nouvelles responsabilités : « les traitements oraux affectent profondément tous les aspects de l'oncologie, comprenant la création de nouvelles règles de sécurité, des problèmes d'observance, un partage des rôles et le transfert de certaines responsabilités traditionnelles de l'oncologue, des infirmières, du pharmacien vers le patient ».⁽⁵⁾

2. La médecine ambulatoire : avènement des chimiothérapies par voie orale

Depuis quelques années, on assiste au virage ambulatoire de la médecine hospitalière avec notamment le développement d'hôpitaux de jour ou de chirurgies ambulatoires. Cette médecine ambulatoire présente plusieurs avantages. D'une part, elle assure un meilleur confort pour les patients en leur permettant de rester à leur domicile. D'autre part, elle améliore les conditions de travail des personnels soignants en diminuant leur charge de travail. Enfin, la médecine ambulatoire profite aux établissements de santé ainsi qu'aux pouvoirs publics puisqu'elle permet une diminution des coûts de santé, tout en proposant des soins innovants pour le patient. Ceci explique la volonté de la part de nos institutions de développer ce type de médecine.⁽⁶⁾

En cancérologie, l'avènement des chimiothérapies par voie orale a ainsi permis le développement de la médecine ambulatoire. Ce virage ambulatoire en oncologie est notamment recommandé dans le Plan Cancer 2014-2019. En hématologie, le nombre croissant de molécules ayant une AMM est par exemple parfaitement illustré dans la prise en charge du myélome multiple (MM) (Tableau 1). Parallèlement à l'arrivée de ces molécules par voie orale, on observe un allongement de la survie des patients atteints de MM au cours de ces dernières années. De ce fait, les traitements par voie orale de ces patients ont tendance à se « chroniciser » (Figure 3).⁽⁷⁾

	Drug	FDA Approval
	Thalidomide	1998
	Bortezomib	2005
	Lenalidomide	2006
	Liposomal doxorubicin	2007
	Carfilzomib	2012
	Pomalidomide	2013
	Panobinostat	2015
	Ixazomib	2015
	Elotuzumab	2015
	Daratumumab	2016
	Denosumab	2017

Tableau 1 : Nouvelles AMM accordées par la FDA dans la prise en charge du myélome multiple⁽⁷⁾

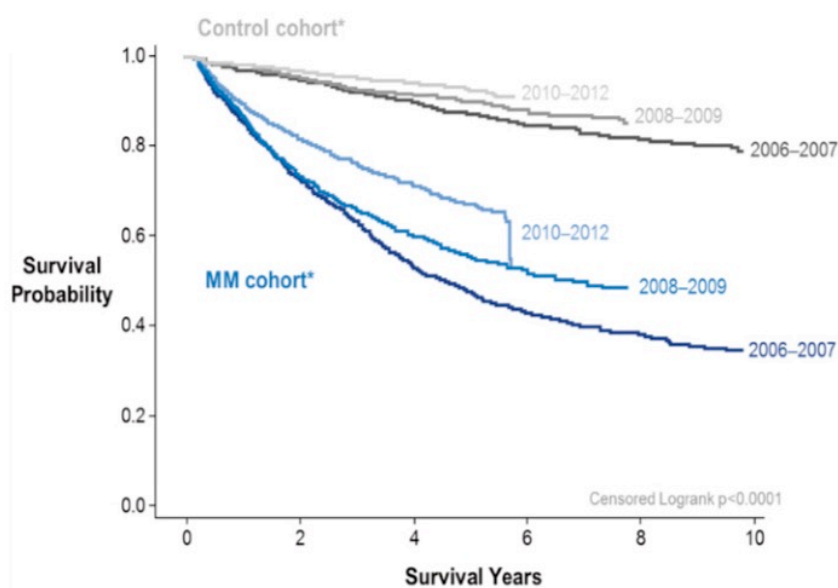


Figure 3 : Courbes de survie dans le myélome multiple⁽⁷⁾

L'Ordre National des Pharmaciens souligne la complexité du parcours de soins des patients et place le pharmacien comme l'un des éléments clés de cette prise en charge (Image 1) : « Dans un environnement où le parcours de soins se complexifie, où le temps d'hospitalisation se réduit et où les pathologies chroniques se développent, l'importance d'une coopération efficace apparaît cruciale pour maintenir ou améliorer la qualité des soins ».⁽⁸⁾



Image 1 : Coopération et coordination des acteurs de santé centrées sur le patient⁽⁸⁾

II. Intervention du pharmacien dans le parcours de soins

1. Définition du parcours de soins

La HAS définit le parcours de soins de la manière suivante : « *L'amélioration de la qualité de la prise en charge clinique et thérapeutique et de l'accompagnement des malades atteints de maladies chroniques passe d'abord par de bonnes pratiques professionnelles, mais doit également s'appuyer sur la promotion de parcours de soins qui comprennent, pour le patient, le juste enchaînement et au bon moment de ces différentes compétences professionnelles liées directement ou indirectement aux soins : consultations, actes techniques ou biologiques, traitements médicamenteux et non médicamenteux, prise en charge des épisodes aigus (décompensation, exacerbation), autres prises en charge (médico-sociales notamment, mais aussi sociales)...* ». ⁽⁹⁾

Le parcours de soins implique donc une bonne coopération entre les différents acteurs de santé avec une meilleure coordination au niveau des actions de soin, de prévention et d'accompagnement. En tant que professionnel de proximité, le pharmacien a donc un rôle central à occuper.

2. Rôle du pharmacien dans le parcours de soins

Les différents gouvernements ont souhaité renforcer le rôle du pharmacien en termes de santé publique, en renforçant notamment leur rôle de prévention. Les pharmaciens interviennent dans le parcours de soin du patient au travers d'actions de pharmacie clinique. On peut citer la conciliation médicamenteuse en secteur hospitalier, le bilan de médication partagé en officine ou encore l'éducation thérapeutique du patient.

La conciliation des traitements médicamenteux est une pratique qui se développe de plus en plus en secteur hospitalier. Elle consiste, à l'entrée du patient dans le service, à recenser l'ensemble des traitements pris par ce dernier. Ce recensement doit être effectué à l'aide d'au moins trois sources différentes. La conciliation d'entrée permet de vérifier que la prescription hospitalière du patient soit conforme à son traitement et qu'il n'y ait pas d'erreur, ni omission de médicament ou de posologie. Lors de la sortie du patient, une nouvelle conciliation est organisée. Cette dernière a pour objectif de remettre au patient une ordonnance unique reprenant son traitement initial et intégrant les éventuelles modifications ayant été apportées par les médecins hospitaliers. Un courrier sera également adressé aux professionnels de santé de ville en charge du patient.

Depuis 2018, les pharmaciens d'officine peuvent réaliser des bilans partagés de médication. Il s'agit là aussi de recenser l'ensemble des médicaments pris par le patient. Après une analyse détaillée, le pharmacien peut suggérer au médecin les modifications thérapeutiques qu'il jugerait pertinentes.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'éducation thérapeutique « *vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de la gestion de la maladie et de soutien psychosocial. Elle a pour but d'aider les patients (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants, et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie* ». ⁽¹⁰⁾

a) Le pharmacien d'officine

Les pharmaciens d'officine étant des acteurs de santé de premier recours, ils se doivent d'intervenir dans le parcours de soin du patient. Pour ce faire, la profession dispose de plusieurs avantages :

- L'accessibilité : le pharmacien d'officine est le seul professionnel de santé disponible immédiatement sans rendez-vous ;
- Le maillage territorial : les pharmaciens sont présents sur tout le territoire français, permettant ainsi de lutter en partie contre la désertification médicale ;
- La relation de confiance établie avec les patients.

La loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » (loi HPST) a prévu la mise en place d'entretiens pharmaceutiques à l'officine. Actuellement, la Sécurité Sociale rémunère le pharmacien lorsqu'il réalise un entretien pharmaceutique chez le patient asthmatique ou le patient traité par anticoagulant oral (AVK ou NACO).

Tout autre entretien pharmaceutique réalisé à l'officine ne donne droit à une rémunération de la part de l'Assurance Maladie. Cependant, dans les années à venir, d'autres thèmes de consultations pharmaceutiques portant sur une pathologie chronique (diabète, cancer, etc.) devraient donner lieu à une rémunération par la Sécurité Sociale.⁽¹¹⁾

En officine, les entretiens pharmaceutiques ne sont que rarement proposés aux patients traités par chimiothérapie orale, et cela pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, ils ne s'avèrent pas intéressants sur le plan financier puisque, pour le moment, l'Assurance Maladie ne rémunère pas le pharmacien d'officine lorsqu'il réalise ce type d'entretien. Ce motif est un réel frein à la réalisation d'entretiens pharmaceutiques car ces derniers demandent beaucoup de temps au pharmacien, en termes de préparation comme de réalisation. Cela est donc difficilement réalisable, et notamment dans les petites officines qui ne comptent qu'un pharmacien.

D'autre part, dans le domaine de la cancérologie, il existe un nombre important de molécules disponibles, dont beaucoup n'ont été mises sur le marché que récemment. De plus, dans sa pratique quotidienne, le pharmacien n'est que très rarement confronté à la dispensation de chimiothérapies. Tout ceci nécessite une formation continue pour le pharmacien d'officine dans ce domaine hautement spécifique.

Par ailleurs, en cancérologie, le circuit du médicament est complexe. En effet, certains médicaments vont être dispensés uniquement en rétrocession par la pharmacie hospitalière. Enfin et surtout, il n'existe actuellement pas de moyens de communication faciles entre la ville et l'hôpital, tels que des messageries sécurisées. Ainsi, le pharmacien n'est généralement pas en mesure d'appréhender les traitements de son patient dans leur globalité.

En conclusion, à l'heure actuelle, il est donc difficile pour le pharmacien d'officine de proposer un entretien à ses patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie orale.

b) Le pharmacien hospitalier

La pharmacie clinique a pour le moment, mieux été développée en milieu hospitalier qu'en milieu officinal, notamment dans les grandes structures où le nombre de personnels travaillant au sein de la PUI est important (pharmaciens, internes, préparateurs, externe). Au sein de ces grandes structures, le pharmacien est en général spécialisé et ne gère que quelques services. Ainsi, il est plus facile pour lui d'enrichir ses connaissances dans un domaine précis et donc de développer des actions de pharmacie clinique dans ce domaine-là. Par ailleurs, le pharmacien hospitalier peut communiquer plus facilement avec les médecins hospitaliers et il est, par conséquent, mieux intégré dans la prise en charge du patient.

Le pharmacien hospitalier a principalement deux possibilités pour intervenir dans le parcours de soin du patient : au cours d'une consultation pharmaceutique ou par l'intermédiaire d'un programme d'éducation thérapeutique.

En cancérologie, le pharmacien hospitalier dispose de nombreux avantages par rapport au pharmacien d'officine pour mettre en place des actions de pharmacie clinique. En effet, il a connaissance des protocoles de soins qui vont être proposés aux patients et dispose d'un accès à leur dossier médical. D'autre part, il participe aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), ce qui renforce son rôle dans la prise en charge des patients. Cependant, en raison du manque d'outils de communication avec le secteur de santé de ville, il lui est parfois compliqué de connaître la totalité des autres traitements suivis par le patient.

III. Recommandations pour les consultations pharmaceutiques en oncologie

Le plan cancer 2014-2019 prévoit la mise en place d'un accompagnement renforcé des patients traités par chimiothérapie orale, dans le but de favoriser la bonne utilisation du traitement anticancéreux et de sécuriser la prise en charge thérapeutique des patients. Le pharmacien a un rôle clé à jouer dans cet accompagnement, en particulier le pharmacien hospitalier qui fait partie intégrante de l'équipe de cancérologie hospitalière. Il paraît donc nécessaire de développer un nouveau mode de prise en charge des patients sous chimiothérapie per os par la mise en place de consultations pharmaceutiques au cours desquelles le pharmacien s'entretient avec les patients au sujet de leur traitement anticancéreux.⁽¹²⁾

Par ailleurs, pour sécuriser la prise en charge des patients, il est nécessaire de renforcer le lien ville-hôpital, c'est-à-dire le lien entre l'équipe de cancérologie hospitalière et les acteurs de santé de premier recours (médecin généraliste, IDE libérale, pharmacien d'officine). D'autre part, pour renforcer l'implication du patient vis-à-vis de son traitement, le plan cancer suggère la participation du patient à des programmes d'éducation thérapeutique animés à la fois par l'équipe de cancérologie hospitalière et par les acteurs de santé de ville.⁽¹²⁾

Pour permettre au pharmacien d'intervenir correctement dans le parcours de soin du patient en oncologie, différentes associations et organismes ont émis des référentiels. On peut citer notamment les travaux des OMEDITs (Observatoires du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique), de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique) et de la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique).

L'OMEDIT Bretagne a mis au point des fiches explicatives sur la plupart des chimiothérapies orales. Pour chaque molécule, il existe une fiche à destination du professionnel de santé et une fiche à destination du patient.

⇒ **La fiche à destination des professionnels de santé** reprend les items suivants :^(13,14)

- Indication AMM
- Conditions de prescription et de délivrance
- Présentations pharmaceutiques disponibles et caractéristiques

- Posologie
- Interactions médicamenteuses
- Effets indésirables : prévention et conduite à tenir
- Recommandations à donner aux patients

⇒ La fiche à destination des patients reprend les items suivants : ^(13,14)

- Information sur la prescription et délivrance
- Présentations pharmaceutiques et modalités de conservation
- Mode d'emploi
- Interactions médicamenteuses
- Effets indésirables : prévention et conduite à tenir
- Conseils complémentaires

La SFPO a également mis au point des fiches de bon usage sur les chimiothérapies orales. Par ailleurs, elle a publié des recommandations accessibles à tous les professionnels de santé sur la mise en place des consultations pharmaceutiques.

Les pharmaciens jouent un rôle important dans la prise en charge globale des patients sous chimiothérapie orale, notamment en leur donnant des recommandations relatives aux modalités de prise (exemple : l'Imatinib doit être pris au cours du repas, le Chloraminophène doit être pris à jeun) ou des conseils pour la gestion des effets secondaires.

Au niveau des points clés pour les chimiothérapies par voie orale nous retrouvons :

- La biodisponibilité
- La tolérance
- L'observance

De nombreux facteurs tels que le pH du milieu gastrique, la lipophilie de la molécule ou la prise alimentaire vont avoir une influence sur la biodisponibilité. Certaines molécules voient leur absorption diminuée en cas de prise de nourriture concomitante (exemple : Mercaptopurine, Capécitabine, Melphalan) et doivent donc être prises en dehors des repas. Les patients doivent impérativement en être informés afin d'optimiser la balance efficacité / toxicité.

Concernant l'observance, les professionnels de santé ont affaire à des patients présentant des comportements plurifactoriels. L'observance est très fortement liée au patient, à son traitement, à sa maladie et à la relation soignant-patient. La non-observance peut être intentionnelle ou non intentionnelle. Les études montrent que 20 à 100% de patients sont observants.

Pour certaines molécules, les schémas de prises sont complexes. Cela peut ainsi constituer un frein à la bonne observance du patient. C'est notamment le cas pour le Tasigna® (Nilotinib) qui doit être administré en deux prises quotidiennes espacées de douze heures et en dehors des repas.⁽¹³⁾

Une étude publiée en 2010 a évalué l'observance des patients traités par l'Imatinib (Glivec®). Il s'agit d'un traitement anticancéreux qui a révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC) puisqu'il a transformé cette pathologie autrefois fatale en maladie chronique. Toutefois, pour qu'il soit efficace, il est indispensable que le patient soit observant. Au cours de cette étude, un suivi renforcé des patients a été mis en place afin d'observer leur adhérence au traitement. Sur les vingt-et-un patients interrogés, dix-sept ont été classés comme étant non-adhérents selon des critères définis. L'oubli était la principale cause de non-observance non-intentionnelle. La non-observance intentionnelle était, quant à elle, le plus souvent liée à un souhait du patient de minimiser les effets secondaires ressentis, tels que les nausées ou la fatigue. Cette étude suggère donc qu'il serait intéressant que les professionnels de santé communiquent davantage avec les patients au sujet de l'importance de l'adhérence au traitement et des conséquences potentielles d'une mauvaise observance.⁽¹⁵⁾

Une seconde étude publiée en 2018 s'est intéressée à la survenue d'une possible résistance à l'Ibrutinib (Imbruvica®) en cas de mauvaise adhérence au traitement ou de réduction de posologie. L'étude a, en effet, souligné le fait qu'une mauvaise observance serait associée à de moins bons résultats en termes de survie.⁽¹⁶⁾

Au-delà des points que nous venons de discuter, une autre caractéristique commune des chimiothérapies est leur toxicité importante. En effet, les effets indésirables sont fréquents et souvent graves ou très contraignants. Ainsi, pour favoriser la réussite du traitement, il est important que les patients soient capables de gérer correctement la survenue de ces toxicités, ce qui peut s'avérer complexe. Ils doivent donc apprendre à réagir vite en portant une attention particulière aux signaux d'alarmes tels que la survenue d'une fièvre ou d'un saignement.

Le patient se doit donc d'être un véritable acteur de sa santé avec des capacités individuelles d'auto-soins. En hématologie clinique, il s'agit notamment de savoir réagir face à des bilans biologiques perturbés et surtout, en cas d'effets secondaires, avec deux points essentiels : leur détection précoce et leur bonne gestion. Il est important de noter que ces capacités d'auto-soins sont fortement corrélées aux facteurs socio-économiques tels que le niveau d'instruction du patient et ses revenus. En effet, il a été montré qu'au plus un patient a des revenus importants et un niveau d'instruction élevé, au plus il sera acteur de sa santé. A titre d'exemple, les cancers du sein en Chine sont diagnostiqués d'autant plus précocement que le niveau d'instruction et les revenus des femmes sont élevés.⁽¹⁷⁾

Les chimiothérapies orales étant souvent des traitements quotidiens au long cours, une certaine banalisation du traitement peut apparaître avec tous les risques de mésusages qui en découlent.

Pour conclure, une mauvaise gestion par le patient des effets secondaires du traitement anticancéreux ainsi qu'une mauvaise observance vont engendrer, d'une part, une perte de chance pour le patient et, d'autre part, des coûts non négligeables. Il est donc primordial de responsabiliser le patient et de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire du patient, faisant intervenir à la fois les acteurs de santé hospitaliers et ceux de ville (Figure 4).⁽¹⁸⁾

À l'hôpital, en plus de l'intervention de l'oncologue prescripteur, il est recommandé qu'une infirmière de suivi accompagne le patient tout au long de sa prise en charge et qu'un pharmacien hospitalier effectue une consultation pharmaceutique pour permettre au patient de mieux connaître son traitement.⁽¹⁸⁾

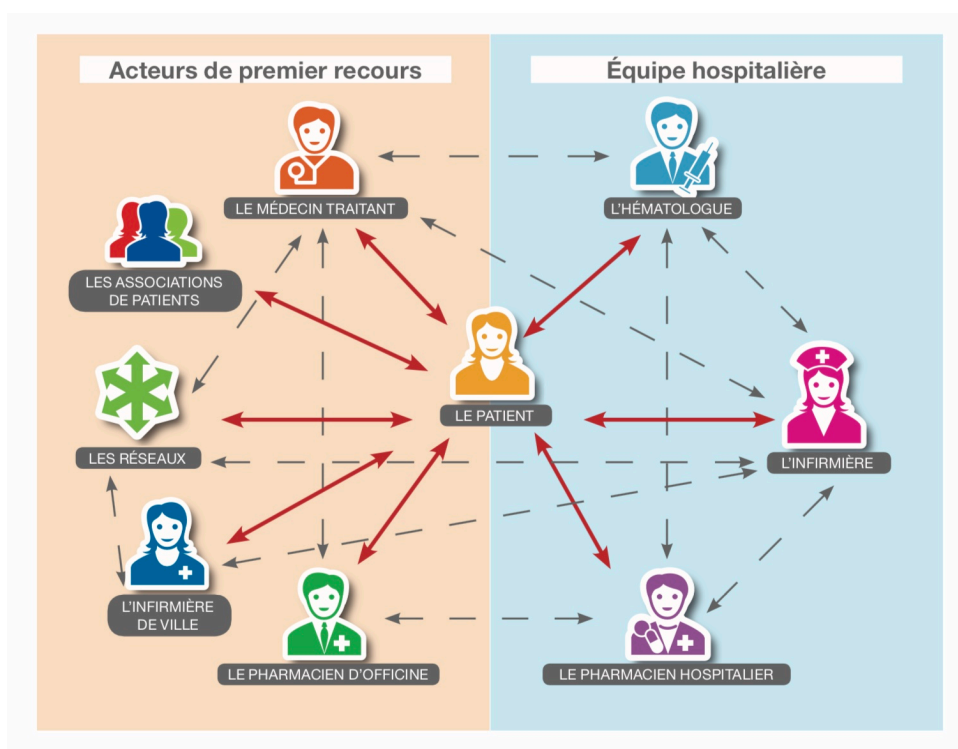


Figure 4 : Prise en charge multidisciplinaire coordonnée autour du patient⁽¹⁸⁾

La consultation pharmaceutique fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire du patient atteint de cancer et présente plusieurs objectifs principaux :

- Informer le patient sur les modalités de prise du traitement ainsi que sur l'identification, la gestion et la prévention des éventuels effets secondaires ;
- Réaliser une analyse pharmaceutique complète en tenant compte de l'ensemble des médicaments et produits de santé pris par le patient pour s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses avec la ou les chimiothérapies, mais également avec les soins de support ;
- Evaluer les connaissances du patient vis-à-vis du traitement anticancéreux ainsi que son adhésion à ce dernier
- Evaluer et améliorer l'observance du patient.⁽¹⁹⁾

La mise en place d'une consultation pharmaceutique nécessite une demande de la part des oncologues, mais également leur soutien ainsi que celui de la direction de l'établissement de santé. La présence d'un pharmacien formé et compétent à la fois dans le domaine de l'animation de consultations et dans le domaine de la cancérologie est également indispensable.⁽¹⁹⁾

Les consultations pharmaceutiques en oncologie englobent une consultation initiale qui se déroulera avant le début du traitement ou le plus rapidement possible après son introduction, et de préférence en face-à-face avec le patient, ainsi que des consultations de suivi qui pourront, quant à elles, se réaliser plus facilement par téléphone).⁽¹⁹⁾

Après avoir succinctement décrit les missions du pharmacien dans le cadre des consultations pharmaceutiques en cancérologie, nous allons maintenant aborder un aspect plus clinique ayant trait aux différentes pathologies que nous rencontrons dans le service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire à La Conception.

IV. Les principales pathologies en Onco-Hématologie

1. Le myélome multiple

Le myélome multiple, appelé également maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la présence d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse. Il représente 10 % des hémopathies en France.⁽²⁰⁾

a) Aspects biologiques

Dans le myélome multiple, on rencontre fréquemment une anémie arégénérative ainsi qu'une vitesse de sédimentation élevée. Sur l'électrophorèse des protéines sériques, on peut généralement observer un pic à base étroite correspondant à une protéine d'aspect monoclonal, situé le plus souvent dans la région des gammaglobulines ou betaglobulines.⁽²⁰⁾

Le myélogramme est indispensable pour établir le diagnostic de certitude en révélant l'infiltration plasmocytaire dans la moelle hématopoïétique.⁽²⁰⁾

b) Aspects cliniques

Le patient atteint de myélome multiple présente généralement une altération de l'état général avec une asthénie et des douleurs osseuses pouvant s'avérer très invalidantes. Toutefois, le myélome multiple reste asymptomatique dans plus de 20 % des cas.⁽²⁰⁾

c) Les différentes formes de myélomes multiples

On distingue plusieurs formes de myélomes multiples :

- Le myélome multiple symptomatique (forme classique, la plus fréquemment rencontrée) ;
- Le myélome multiple indolent ou asymptomatique ;
- Le myélome multiple asymptomatique mais biologiquement actif ;
- Etc.⁽²⁰⁾

Un traitement par chimiothérapie est systématiquement initié en cas de myélome symptomatique. En revanche, dans les formes asymptomatiques, la chimiothérapie n'est mise en place que si le myélome est biologiquement actif.⁽²⁰⁾

Si le patient répond au traitement, il entre en phase d'indolence (ou phase de plateau) caractérisée par une diminution de l'activité proliférante de la tumeur. Cette phase sera toujours suivie d'une phase de rechute nécessitant la reprise d'une autre chimiothérapie avec des réponses plus rares et plus courtes. Le myélome multiple est donc, à l'heure actuelle, une pathologie non curable.⁽²⁰⁾

d) Prise en charge thérapeutique

Le traitement du myélome diffère en fonction de l'âge du patient. Les patients âgés de 65 ans ou moins peuvent bénéficier d'un traitement intensif avec une chimiothérapie initiale de réduction tumorale poursuivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques. Les patients de plus de 65 ans bénéficient quant à eux d'un traitement conventionnel à poursuivre jusqu'à obtention d'une réponse maximale.⁽²¹⁾

Exemples de molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du myélome multiple :

- Alkylants : Cyclophosphamide (Endoxan ®), Melphalan (Alkeran ®)...
- Immunomodulateurs : Lénalidomide (Revlimid ®), Pomalidomide (Imnovid ®)...
- Inhibiteurs du protéasome : Bortézomib (Velcade ®)...
- Corticoïdes : Dexaméthasone (Neofordex ®), Prednisone (Cortancyl ®)..⁽²¹⁾

2. *Les lymphomes*

Les lymphomes sont des hémopathies lymphoïdes malignes caractérisées par le développement d'un clone de cellules lymphomateuses à partir de tissu lymphoïde normal. On distingue deux grandes catégories de lymphomes : les lymphomes Hodgkiniens (ou maladie de Hodgkin) et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH). Le lymphome non Hodgkinien est le 6^{ème} cancer le plus fréquent en France.⁽²⁰⁾

Le diagnostic est souvent posé à partir d'un ganglion envahi par des lymphocytes issus du clone malin.⁽²⁰⁾

a) Aspects biologiques

L'envahissement de la moelle osseuse par le clone de lymphocytes malins peut entraîner une anémie, une leucopénie ou encore une thrombopénie.⁽²⁰⁾

b) Aspects cliniques

Le tissu lymphoïde s'intégrant à de nombreux tissus, les lymphocytes malins peuvent se retrouver dans diverses localisations. L'hypertrophie tumorale du tissu lymphoïde rencontrée dans le lymphome peut par exemple provoquer des adénopathies périphériques ou des atteintes ganglionnaires profondes.⁽²⁰⁾

En ce qui concerne les signes généraux, le lymphome peut entraîner une altération de l'état général, une asthénie, une fièvre de plus de 38°C pendant au moins 8 jours et sans cause infectieuse, un amaigrissement d'au moins 10 % du poids corporel total, des sueurs importantes à prédominance nocturne, etc.⁽²⁰⁾

c) Les différentes formes de lymphomes

Il existe deux principales catégories de lymphomes : les lymphomes Hodgkiniens et les lymphomes non Hodgkiniens. Au sein de ce deuxième groupe, on distingue les lymphomes à cellules B et les lymphomes à cellules T/NK.

Les lymphomes B représentent 85 % des lymphomes non Hodgkiniens et sont classés en fonction de leur degré de malignité.⁽²²⁾

Classification des lymphomes non Hodgkiniens à cellules B⁽²²⁾	
<i>Lymphomes B de faible grade de malignité</i>	<i>Lymphomes B de haut grade de malignité</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphomes lymphocytaires - Lymphomes lymphoplasmocytaires (Ex : maladie de Waldenström) - Lymphomes folliculaires - Lymphomes à cellules du manteau - Lymphomes des cellules de la zone marginales - Leucémie lymphoïde chronique (LLC) - Etc. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphomes B diffus à grandes cellules - Lymphomes à grandes cellules du médiastin - Lymphomes de Burkitt - Etc.

Tableau 2 : Classification des lymphomes non Hodgkiniens

d) Prise en charge thérapeutique des lymphomes non Hodgkiniens

La prise en charge des lymphomes non Hodgkiniens dépend de leurs caractéristiques : un traitement curatif est souvent possible pour les LNH agressifs, d'où l'évolution est rapide, tandis que cela est rarement possible pour les LNH indolents qui sont d'évolution lente.⁽²¹⁾

En ce qui concerne les LNH B, le traitement de référence est l'immunochimiothérapie, laquelle est à entreprendre directement en cas de LNH B agressif ou après surveillance et évolution en cas de LNH B indolent. Pour ce qui est des LNH T et NK, le traitement se fait par polychimiothérapie et est beaucoup moins codifié que celui des LNH B.⁽²¹⁾

❖ Lymphome folliculaire :

Il s'agit d'un LNH indolent, en général non curable. Un traitement par immunochimiothérapie (Rituximab + chimiothérapie) n'est mis en place qu'après évolution de la maladie.⁽²¹⁾

❖ Lymphome à cellules du manteau :

Ce LNH est agressif avec un pronostic défavorable. Le traitement repose sur une immunochemiothérapie. Chez le sujet jeune, une autogreffe peut être envisagée.⁽²¹⁾

❖ Lymphome B diffus à grandes cellules :

Il s'agit d'un LNH agressif mais pour lequel une guérison est possible en raison d'une chimiosensibilité assez importante. Le traitement par immunochemiothérapie ou polychimiothérapie est à effectuer d'emblée après le diagnostic. Dans certains cas, il peut ensuite être suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.⁽²¹⁾

❖ Lymphome de Burkitt :

Ce LNH étant extrêmement agressif, il s'agit d'une urgence thérapeutique nécessitant un traitement par polychimiothérapie avec une prophylaxie méningée systématique (chimiothérapie intrathécale). Ce lymphome est cependant curable puisqu'il présente une excellente chimiosensibilité. Il est toutefois nécessaire d'être vigilant vis-à-vis du risque de syndrome de lyse tumorale à l'initiation du traitement.⁽²¹⁾

❖ Maladie de Waldenström :

Un tiers des patients atteints par cette hémopathie lymphoïde sont asymptomatiques. Chez ces derniers, un traitement n'est nécessaire qu'en cas d'évolution de la maladie : une surveillance régulière doit donc être effectuée.

En revanche, un traitement est indiqué dans les cas suivants : signes généraux d'évolutivité, syndrome tumoral important, cytopénies ou activité délétère de l'IgM. Pour les patients symptomatiques sans comorbidités, on utilise un traitement par immunochemiothérapie (Rituximab + chimiothérapie). Chez les patients symptomatiques avec comorbidités, on préfère utiliser des associations peu toxiques, voire une monothérapie. Dans certains cas, une autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée.⁽²¹⁾

e) Prise en charge thérapeutique des Lymphome Hodgkiniens

Le traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques associe une chimiothérapie et une radiothérapie. En revanche, pour les stades disséminés, la chimiothérapie seule constitue le traitement référence.

Le protocole ABVD (Doxorubicine + Bléomycine + Vinblastine + Dacarbazine) représente la chimiothérapie standard du lymphome de Hodgkin.⁽²³⁾

3. La leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie lymphoïde caractérisée par une prolifération monoclonale lymphoïde. Il s'agit de la leucémie la plus fréquente chez l'adulte. Un tiers des patients ne nécessitent pas de traitement et peuvent mener une vie tout à fait normale.⁽²⁰⁾

a) Aspects biologiques

Le diagnostic de la LLC repose sur deux critères : une hyperlymphocytose avec un taux de lymphocytes B supérieur à 5 G/L et un immunophénotypage des lymphocytes sanguins. Pour 80 % des patients, la découverte de la LLC est fortuite, à l'occasion d'un bilan sanguin.⁽²⁰⁾

b) Aspects cliniques

La majorité des patients présentent un examen clinique normal, bien que des adénopathies puissent être constatées dans certains cas. En revanche, en cas de LLC progressive, des signes généraux peuvent survenir (fièvre, altération de l'état général, amaigrissement...)⁽²⁰⁾

c) Classification des LLC

Les LLC sont classées en fonction de la classification de Binet qui permet d'orienter sur le pronostic et la prise en charge (initiation ou abstention thérapeutique).⁽²¹⁾

Classification de Binet ⁽²¹⁾	
Stade A	Moins de 3 aires ganglionnaires atteintes
Stade B	Au moins 3 aires ganglionnaires atteintes
Stade C	Anémie avec hémoglobine ≤ 100 g/L et/ou thrombopénie avec plaquettes ≤ 100 G/L

Tableau 3 : Classification de Binet

d) Prise en charge thérapeutique

La stratégie thérapeutique de la LLC repose sur la classification de Binet. L'abstention thérapeutique avec surveillance est préconisée pour le stade A et le stade B sans signes d'évolutivité tandis qu'une initiation thérapeutique immédiate est mise en place en cas de stade B avec signes d'évolutivité ou en cas de stade C.⁽²⁰⁾

Le traitement est choisi en fonction des comorbidités ainsi que de la présence ou non d'une délétion 17p et/ou d'une mutation de TP53.⁽²¹⁾

En cas d'absence de délétion 17p et de mutation de TP53, le traitement repose sur une immunoconjointothérapie avec analogue purique (ex : Fludarabine (Fludara ®)), alkylant (ex : Chlorambucil (Chloraminophène ®)) et anticorps monoclonal anti-CD20 (ex : Rituximab (Mabthera ®)).

En cas de LLC avec délétion 17p et/ou mutation de TP53, les nouvelles thérapies ciblées sont de plus en plus utilisées : Ibrutinib (Imbruvica ®), Idélalisib (Zydelig ®)...⁽²¹⁾

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue le seul traitement de la LLC potentiellement curateur mais ses indications sont très limitées.⁽²¹⁾

4. Les syndromes myéloprolifératifs

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) constituent un ensemble d'hémopathies caractérisées par une hyperproduction de cellules myéloïdes matures par la moelle hématopoïétique. Dans ces pathologies, on pourra retrouver une augmentation des cellules sanguines circulantes, une splénomégalie ainsi qu'un risque accru de thrombose artérielle ou veineuse (favorisée par une hyperviscosité sanguine).⁽²⁰⁾

Les SMP regroupent quatre principales pathologies : la leucémie myéloïde chronique (LMC), la maladie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive. Ces maladies ont une physiopathologie identique : il s'agit dans tous les cas d'une atteinte clonale d'une cellule souche hématopoïétique due à une anomalie génétique, entraînant la prolifération de l'une des lignées myéloïdes avec production en excès de cellules sanguines normales. Les patients atteints de ces affections ont généralement une durée de vie prolongée. Cependant, à long terme, il existe un risque de transformation de ces hémopathies en leucémies aigües de très mauvais pronostic. La myélofibrose primitive est la forme la plus grave mais également la plus rare.⁽²⁰⁾

a) La leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique est due à une fusion entre les gènes BCR et ABL et touche principalement la lignée granuleuse neutrophile. Sur le plan biologique, on retrouve une hyperleucocytose à polynucléaires essentiellement neutrophiles, une myélémie et souvent une basophilie et une hyperplaquettose modérée. Sur le plan clinique, on peut observer dans certains cas une splénomégalie.⁽²⁰⁾

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) constituent le traitement de référence de la LMC. Grâce à ces derniers, la transformation en leucémie aigüe est maintenant exceptionnelle. En première ligne, on utilise l'Imatinib (Glivec ®), le Nilotinib (Tasigna ®) ou le Dasatinib (Sprycel ®), tandis qu'en deuxième ligne, on se tourne notamment vers le Bosutinib (Bosulif ®) ou le Ponatinib (Iclusig ®).⁽²¹⁾

Chez les patients présentant une excellente réponse, le traitement peut parfois être arrêté après quelques années, et ceci sans rechute de la maladie.⁽²¹⁾

b) La polyglobulie primitive

La polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez est due, dans la très grande majorité des cas, à une mutation de JAK2. Elle touche majoritairement la lignée érythroblastique et se traduit toujours par une polyglobulie à laquelle s'ajoutent parfois une hyperplaquettose, une hyperleucocytose ou encore une splénomégalie.⁽²⁰⁾

La survenue de thrombose, qui représente la première cause de mortalité, constitue le principal risque à court terme auquel s'ajoute un risque hémorragique. À long terme, il existe un risque de transformation en myélofibrose, myélodysplasie ou leucémie aigüe.⁽²⁰⁾

Le traitement est basé sur de l'Aspirine à faible dose associée à une chimiothérapie ou à des saignées, sauf en cas de contre-indications. Les saignées constituent un traitement d'urgence en entraînant une diminution rapide de l'hématocrite et de la viscosité sanguine. Au long cours, ces saignées peuvent toutefois entraîner la survenue d'une hyperplaquettose. Concernant les chimiothérapies, on utilise en première ligne de l'Hydroxyurée (Hydrea ®) qui est la molécule de référence dans la prise en charge de la maladie de Vaquez mais qui a l'inconvénient de présenter un risque leucémogène. Le Ruxolitinib (Jakavi ®) est, quant à lui, un traitement de deuxième ligne. L'interféron alpha peut également être utilisé.⁽²¹⁾

c) La thrombocytémie essentielle

La thrombocytémie essentielle est une hémopathie touchant principalement la lignée mégacaryocytaire et se caractérisant ainsi par une thrombocytose. Elle est régulièrement due à une mutation de JAK2, de CALR ou de MPL. Il s'agit du syndrome myéloprolifératif le moins grave, avec un risque à long terme plus faible de transformation en myélofibrose ou leucémie aigüe. Comme la maladie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle expose, à court terme, majoritairement au risque de thrombose, mais aussi à un risque hémorragique.⁽²⁰⁾

La prise en charge repose sur une surveillance avec abstention thérapeutique chez les patients âgés de moins de 60 ans avec un faible risque thrombotique.

Lorsqu'un traitement est initié, il repose en général sur l'utilisation de l'Aspirine à faible dose (bien que l'effet sur la prévention des thromboses dans cette pathologie n'ait pas été démontré) associée à une chimiothérapie. L'hydroxyurée (Hydrea ®), bien que leucémogène, constitue le traitement de référence. En deuxième ligne, un traitement non leucémogène, l'Anagrélide (Xagrid ®) peut être employé. L'interféron alpha peut également être utilisé.⁽²¹⁾

5. *Les syndromes myélodysplasiques*

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe d'hémopathies clonales caractérisées par une anomalie quantitative et qualitative de la production médullaire des cellules sanguines. Cela se traduit ainsi par une ou plusieurs cytopénie(s) périphérique(s). Dans 30 % des cas, ces pathologies évoluent vers une leucémie aigüe myéloïde.⁽²⁰⁾

a) Aspects biologiques

À l'hémogramme, on retrouve quasiment toujours une anémie, souvent une thrombopénie et parfois une leucopénie. Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic.⁽²⁰⁾

b) Aspects cliniques

L'examen clinique est généralement normal. Cependant, une fatigue peut apparaître en raison de l'anémie. Dans de rares cas, il est possible de rencontrer un tableau clinique avec des hémorragies dues à la thrombopénie ou des infections dues à la leucopénie.⁽²⁰⁾

c) Prise en charge thérapeutique

La stratégie thérapeutique dépend du niveau de risque du syndrome myélodysplasique.⁽²¹⁾

En cas de SMD à faible risque, le traitement repose sur la correction des cytopénies afin d'améliorer la qualité de vie du patient. Pour corriger l'anémie, on utilise de l'EPO recombinante (Eprex ®) ou de la darbepoétine (Aranesp ®). Concernant le traitement de la neutropénie, des facteurs de croissance G-CSF peuvent être utilisés (ex : Lenograstim (Granocyte ®)) mais il est cependant préférable de traiter symptomatiquement chaque épisode infectieux. Pour la thrombopénie, androgénothérapie (Danazol (Danatrol ®)) ou agonistes de la thrombopoïétine (Romiplostim (Nplate ®) ou Eltrombopag (Revolade ®)) peuvent être utilisés.⁽²¹⁾

En ce qui concerne les SMD à haut risque, le traitement a pour but de retarder l'évolution de la maladie, voire de l'éradiquer. L'allogreffe, qui représente le seul traitement curatif, peut être

proposée aux patients âgés de moins de 70 ans et qui disposent d'un donneur HLA-identique. En cas d'impossibilité de réaliser une allogreffe, un traitement par un agent déméthylant est utilisé : le 5-azacitidine (Vidaza ®) constitue le traitement de référence.⁽²¹⁾

6. Les leucémies aigües

Les leucémies aigües constituent un groupe d'hémopathies dans lesquelles on retrouve un clone de précurseurs de cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation : les blastes. On distingue deux principales catégories de leucémies aigües : les leucémies aigües myéloïdes (LAM) et les leucémies aigües lymphoïdes (LAL).⁽²⁰⁾

L'acutisation des syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques en leucémie aigüe donne de très mauvais pronostics.⁽²⁰⁾

a) Aspects biologiques

A l'hémogramme, on observe quasiment toujours une anémie, très souvent une thrombopénie et, concernant les globules blancs, cela peut aller d'une leucopénie à une hyperleucocytose importante. Le myélogramme est nécessaire pour poser le diagnostic de leucémie aigüe.⁽²⁰⁾

b) Aspects cliniques

Sur le plan clinique, il n'existe pas de symptomatologie particulière. Il est possible d'observer des signes cliniques liés à l'anémie, la thrombopénie ou la leucopénie. Parfois, des signes tumoraux peuvent apparaître avec adénopathie, splénomégalie, hépatomégalie...⁽²⁰⁾

c) Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des leucémies aigües a pour but de faire entrer le patient en rémission et d'éviter les rechutes. Le traitement se déroule généralement en trois phases : induction, consolidation puis entretien.⁽²⁰⁾

❖ Leucémie aigüe myéloïde (LAM) :

Dans la LAM, peu de molécules de chimiothérapie peuvent être utilisées : il s'agit principalement d'anthracyclines et d'Aracytine. Pour un patient de moins de 60 ans, lors de la phase d'induction, une chimiothérapie intensive entraînant une aplasie prolongée est utilisée. Ensuite, lors de la phase de consolidation, le traitement dépend du risque cytogénétique. En cas de risque favorable, une chimiothérapie de consolidation est employée. En revanche, en cas de risque intermédiaire ou défavorable, une allogreffe est envisagée avec nécessité pour le patient de disposer d'un donneur HLA-identique. Pour les LAM, un entretien n'est pas nécessaire sauf dans le cas d'une leucémie aigüe promyélocytaire. Dans le cas d'un patient âgé de plus de 60 ans, le traitement doit être choisi en fonction de son état et des risques de toxicité de la chimiothérapie.⁽²¹⁾

❖ Leucémie aigüe lymphoïde (LAL) :

Pour la LAL, de nombreuses molécules peuvent être utilisées, notamment : corticoïdes, anthracyclines, Vincristine, Cytarabine, Cyclophosphamide, Méthotrexate... En cas de LAL à chromosome de « Philadelphie », un inhibiteur de tyrosine kinase (exemple : Imatinib) est ajouté à la chimiothérapie conventionnelle. Chez le sujet de moins de 60 ans, le traitement est débuté avec une corticothérapie de cytoréduction initiale. Ensuite, le traitement est poursuivi avec une chimiothérapie d'induction et de consolidation. Chez les sujets à pronostic défavorable, une allogreffe est envisagée. Chez les sujets non allogreffés, une chimiothérapie d'entretien est maintenue pendant deux ans. Comme pour la LAM, chez les patients de plus de 60 ans, l'approche thérapeutique est adaptée à l'état du patient.⁽²¹⁾

V. La chimiothérapie per os en hématologie

1. Molécules de chimiothérapie per os disponibles en hématologie

L'onco-hématologie est une spécialité médicale qui a bénéficié d'une évolution majeure des thérapeutiques au cours de ces dix dernières années. Parmi l'arsenal thérapeutique dont elle dispose, plus de 30 molécules sont disponibles par voie orale, ce qui représente plus d'un tiers de tous les anticancéreux per os commercialisés. On dispose, par voie orale, de chimiothérapies

conventionnelles et plus récemment de thérapies ciblées dont certaines constituent une véritable révolution thérapeutique. C'est notamment le cas du Glivec® dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique.

Liste non exhaustive des chimiothérapies per os utilisées en onco-hématologie^(13,14,24)			
Classe Pharmacothérapeutique (VIDAL®)		Molécule	Nom de Spécialité
Cytotoxiques	Alkylants	Melphalan	Alkeran®
		Lomustine	Belustine®
		Chlorambucil	Chloraminophène®
		Cyclophosphamide	Endoxan®
		Busulfan	Myleran®
		Procarbazine	Natulan®
		Pipobroman	Vercyte®
	Inhibiteurs des topo-isomérase	Etoposide	Celltop®
		Idarubicine	Zavedos®
	Anti-métabolites	Fludarabine	Fludara®
		Methotrexate	
		Mercaptopurine	Purinethol®
		Tioguanine	Lanvis®
	Autres cytotoxiques	Hydroxycarbamide	Hydrea®
		Anagrélide	Xagrid®
Glucocorticoïdes		Dexaméthasone	Neofordex®
Inhibiteurs des protéines kinases	Bosutinib	Bosulif®	
	Imatinib	Glivec®	
	Ponatinib	Iclusig®	
	Ibrutinib	Imbruvica®	
	Ruxolitinib	Jakavi®	
	Dasatinib	Sprycel®	
	Nilotinib	Tasigna®	
	Midostaurine	Rydapt®	
	Idelalisib	Zydelig®	
Anti-angiogènes	Lenalidomide	Revlimid®	
	Pomalidomide	Imnovid®	
	Thalidomide		
Autres antinéoplasiques	Venetoclax	Venclyxto®	
	Panobinostat	Farydak®	
	Ixazomib	Ninlaro®	

Tableau 4 : Liste non exhaustive des chimiothérapies per os utilisées en onco-hématologie

2. Exemples de protocoles de traitements en hématologie clinique utilisés au CHU de La Conception

Les protocoles de chimiothérapie associent souvent plusieurs molécules et sont généralement complexes. Certains protocoles associent molécules injectables et molécules per os ; et parmi ces dernières, certaines sont disponibles en ville et d'autres à l'hôpital par rétrocession.

- *Protocole VMP :*

Ce protocole utilisé dans le cadre du myélome multiple chez le sujet âgé associe Prednisone (Cortancyl ®), Melphalan (Alkeran ®) et Bortezomib (Velcade ®). Les deux premiers sont administrés par voie orale de J1 à J4 alors que le Velcade ® est injecté par voie IV, en HDJ, à J1, J8, J15 et J22. Un cycle a une durée de 35 jours (ou 42 jours en cas de mauvaise tolérance) et 9 cycles sont généralement nécessaires. L'Alkeran ® et le Cortancyl ® peuvent être récupérés en pharmacie d'officine.⁽²⁵⁾

- *Protocole VRD :*

Ce protocole également utilisé dans le cadre du myélome multiple chez le sujet jeune associe Lenalidomide (Revlimid ®), Dexaméthasone (Neofordex ®) et Bortezomib (Velcade ®). Le Velcade ® est injecté par voie SC en HDJ à J1 et J8 ; le Neofordex ® disponible uniquement en rétrocession est à prendre à J1, J4, J8 et J11. Enfin, le Revlimid ® lui aussi disponible uniquement en pharmacie hospitalière se prend en continu pendant 14 jours, de J1 à J14. La durée d'un cycle est de 21 jours et 3 cycles sont généralement nécessaires avant de pratiquer l'autogreffe. Une fois cette dernière réalisée, deux autres cures de consolidation sont en principe effectuées.⁽²⁶⁾

- *Protocole R-CHLORAMINOPHENE :*

Ce protocole prescrit dans le cadre du lymphome de la zone marginale associe du Rituximab (Mabthera ®) au Chlorambucil (Chloraminophène ®). Le Rituximab est injecté par perfusion IV pendant 5 heures au cours d'un séjour en HDJ, à J1, J8, J15 et J22. Le Chloraminophène ®, administré par voie orale en continu de J1 à J42, est disponible en pharmacie d'officine. La durée du cycle est de 56 jours.⁽²⁷⁾

Après avoir brièvement introduit ce sujet, nous allons maintenant décrire la mise en place des consultations et du suivi pharmaceutiques.

PARTIE II : MISE EN PLACE DES CONSULTATIONS ET DU SUIVI PHARMACEUTIQUES EN HÉMATOLOGIE

Depuis novembre 2016, l'équipe de pharmacie hospitalière de l'Hôpital de La Conception à Marseille (AP-HM), en coordination avec l'équipe médicale du service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, a mis en place des consultations pharmaceutiques pour les patients traités par chimiothérapie per os.

I. Matériel : Patients suivis dans le service d'Hématologie

Le service d'Hématologie, dirigé par le Pr. Costello, a pour mission la prise en charge des patients atteints d'hémopathies malignes et bénignes. Parmi les hémopathies malignes les plus courantes, on peut par exemple citer les myélomes multiples, les lymphomes, les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes myélodysplasiques. En 2017, mille six cent deux patients adultes atteints d'hémopathies malignes étaient suivis en onco-hématologie à l'AP-HM.

Le service d'hématologie dispose d'une unité d'hospitalisation conventionnelle comprenant vingt lits, dont quatre en secteur protégé, et d'une unité d'hospitalisation de jour pouvant accueillir dix personnes. La prise en charge des patients est assurée par une équipe pluridisciplinaire composée de personnel médical, paramédical et soignant.

Les protocoles d'hématologie sont composés de chimiothérapie injectable, de chimiothérapie orale ou de la combinaison des deux. Tous les patients suivis dans le service et traités par chimiothérapie orale peuvent bénéficier d'une primo-consultation pharmaceutique.

II. Méthode : Mise en place des consultations pharmaceutiques et d'un suivi des patients en hématologie

Dans cette partie, nous nous intéresserons d'abord au mode d'entrée des patients dans le parcours de prescription de chimiothérapie orale, puis au déroulement d'une consultation et enfin au suivi ambulatoire mis en place.

1. Mode d'entrée des patients devant bénéficier d'une consultation pharmaceutique initiale

Les patients peuvent bénéficier d'une consultation pharmaceutique de trois manières différentes : dans le cadre d'une consultation de primo-prescription de chimiothérapie orale (PPCO), dans le cadre d'un séjour en hospitalisation conventionnelle ou encore dans le cadre d'une venue en hôpital de jour (HDJ). Nous parlerons respectivement de parcours 1, 2 et 3.

Dans la première situation, le pharmacien intervient sur demande du médecin qui fixe la mise en place d'une consultation de PPCO pour le patient. Cette consultation se fait donc sur rendez-vous et se déroule en présence du médecin hématologue, du pharmacien hospitalier et de l'infirmière coordinatrice. Cela constitue le schéma classique de prise en charge du patient. Dans les deux autres cas, le pharmacien peut être amené à réaliser une consultation sur la base des protocoles prescrits mais également en fonction d'un besoin identifié, notamment sur demande de l'infirmière coordinatrice.

Dans le cadre du parcours 1, l'accompagnement est multidisciplinaire (Figure 5). Le choix de la chimiothérapie instaurée se fait lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours de laquelle interviennent divers acteurs : hématologues, biologistes, pharmaciens, etc. Lors de l'instauration du traitement anticancéreux, une consultation de PPCO est programmée avec le patient, l'hématologue, le pharmacien hospitalier et l'infirmière coordinatrice. Le traitement est ensuite délivré en officine dans la majorité des cas, ou en pharmacie à usage intérieur (PUI) lorsque les médicaments sont uniquement délivrables en rétrocession. Le suivi en cours de traitement reposera alors à la fois sur les professionnels de la PPCO et sur les professionnels de ville.

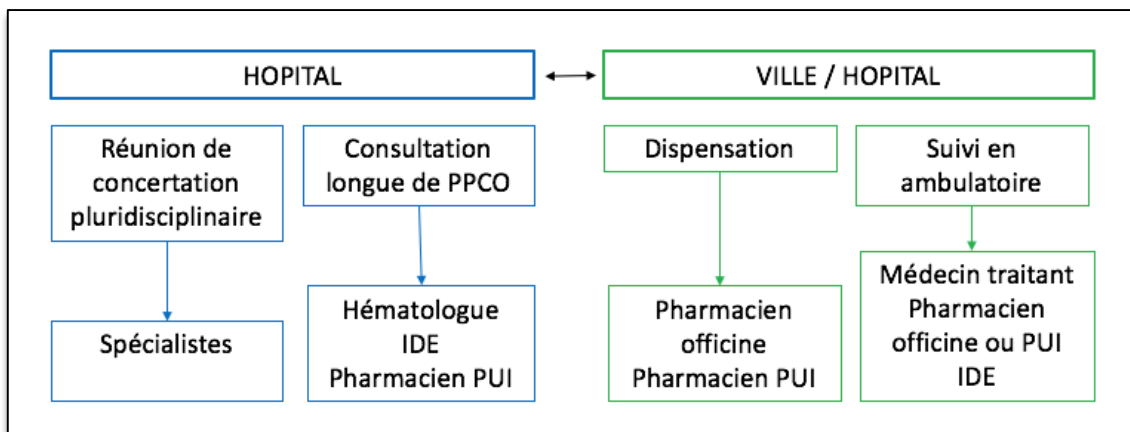


Figure 5 : Parcours de soin du patient recevant une consultation de PPCO

Dans un certain nombre de cas qui concerne les parcours 2 et 3, le pharmacien n'a connaissance que le jour-même des patients susceptibles de bénéficier d'une consultation pharmaceutique en identifiant leur présence sur les logiciels pharmaceutiques (*CHIMIO*® et *PHARMA*®). Cela constitue une limite certaine à la réalisation de consultations pharmaceutiques pour tous les patients suivis dans le service et traités par chimiothérapie orale. En effet, par manque de temps ou de préparation, le pharmacien ne peut pas toujours assurer une consultation prévue au dernier moment.

2. Déroulement de la consultation pharmaceutique

a) Analyse pharmaceutique entre la chimiothérapie et les autres traitements du patient

En amont de la consultation pharmaceutique, le pharmacien doit réaliser une analyse pharmaceutique complète des traitements du patient. Il doit en effet s'assurer de l'absence de contre-indications et d'interactions majeures entre la chimiothérapie orale qui va être initiée et les autres traitements suivis par le patient ainsi qu'avec les traitements de supports nouvellement prescrits. En cas de détection d'une interaction pharmaceutique, le pharmacien évalue le niveau de celle-ci et se doit de faire une intervention pharmaceutique puis de proposer une action pharmaceutique lorsqu'il juge que cela est utile ou nécessaire pour le patient. On parle d'intervention pharmaceutique lorsque le pharmacien signale l'interaction au médecin. L'action pharmaceutique fait suite à l'intervention pharmaceutique et consiste généralement en une modification thérapeutique, comme par exemple l'arrêt ou le remplacement d'un médicament.

Lorsque cela est possible, il est préférable de prendre connaissance des traitements suivis par le patient avant la consultation pharmaceutique, soit par l'intermédiaire de l'infirmière coordinatrice qui a contacté le patient (cas le plus fréquent), soit grâce aux logiciels hospitaliers (*AXIGATE* ® et *PHARMA* ®). Cependant, les traitements ne peuvent parfois être recueillis qu'au moment de la consultation pharmaceutique : le pharmacien doit dans ce cas faire l'analyse pharmaceutique directement pendant la consultation. Les traitements sont recueillis à l'avance dans le cadre du parcours 1 et de manière extemporanée dans le cadre des parcours 2 et 3.

L'analyse pharmaceutique est réalisée à l'aide d'au moins deux des trois bases de données suivantes : *THÉRIAQUE* ®, *DRUGS.COM* ® et *DDI-PREDICTOR* ®. *DRUGS.COM* ® a l'avantage de prendre en compte à la fois les données de pharmacologie et les données de pharmacocinétique.

Il est important de noter qu'à l'heure actuelle il est nécessaire de porter une attention particulière à toutes les thérapeutiques alternatives prises par le patient, dites « naturelles » mais qui ne sont pas pour autant sans risque. Il peut s'agir par exemple d'aromathérapie, de phytothérapie ou encore de nutrithérapie. L'analyse pharmaceutique doit donc également reposer sur la détection d'interactions entre la chimiothérapie et ces médecines « naturelles ». Pour nous aider dans cette démarche, nous disposons actuellement de la base *HEDRINE* ®. Malheureusement, il n'existe que très peu de données sur ces thérapeutiques, ce qui rend l'analyse difficile. Une évaluation de la balance efficacité / toxicité doit être faite en considérant plus spécifiquement le degré d'attachement du patient à son traitement « naturel ». Un compromis peut éventuellement être fait selon le protocole, notamment lorsque la prise de la chimiothérapie est discontinuée. En effet, l'hématologie est une discipline disposant de protocoles dans lesquels il existe souvent des fenêtres thérapeutiques libres durant lesquelles le patient n'est plus sous chimiothérapie et peut alors éventuellement prendre des thérapeutiques alternatives susceptibles d'interagir avec l'anticancéreux. Un exemple de compromis que nous pouvons citer est celui d'un patient bénéficiant du protocole VRD fortement attaché à prendre de la vitamine C afin de lutter contre la fatigue. La vitamine C pouvant interagir avec le Velcade ®, il est ainsi proposé au patient de la prendre pendant sa semaine de repos de J15 à J21.

Une fois les traitements médicamenteux recueillis et analysés, la consultation à proprement parler peut avoir lieu. Cette dernière doit se faire à l'aide de supports dédiés et cela afin de systématiser le recueil des données.

b) Supports dédiés à la réalisation des consultations

Nous avons mis en place une fiche spécifique de recueil des données de nos consultations pharmaceutiques. Cette fiche comprend les éléments indispensables au bon déroulement des consultations ainsi qu'au suivi des patients.

La fiche de recueil des données de la consultation initiale comporte les éléments suivants :

- Recueil d'informations générales sur le patient (âge, situation familiale, etc.)
- Recueil des antécédents, pathologies et traitements concomitants intégrant l'analyse pharmaceutique, la détection d'interaction(s) médicamenteuse(s) et la/les résolution(s) apportée(s)
- Evaluation de l'observance (avec le questionnaire *GIRERD* ®)
- Evaluation de l'automédication
- « Check-list » des informations à aborder avec le patient (où aller chercher le traitement, modalités de prises, effets indésirables et interactions médicamenteuses potentiels, conseils hygiéno-diététiques, etc.)
- Problèmes rencontrés et questions posées par le patient
- Bilan de la consultation

Les patients bénéficieront par ailleurs de consultations de suivi. Ces-dernières se feront également à l'aide d'un support dédié comprenant :

- Evaluation des connaissances du patient sur son traitement
- Recueil des effets secondaires ressentis et évaluation de leur gestion par le patient
- Questionnement sur les appels aux professionnels de santé
- Evaluation de l'observance
- Evaluation de la satisfaction du patient concernant la consultation pharmaceutique initiale

Cette fiche de recueil des données du suivi a évolué au cours de l'étude avec l'introduction de nouveaux items sur le questionnement concernant les appels aux professionnels de santé et sur l'évaluation de la satisfaction des patients. Ces deux items ne pourront donc pas être évalués sur l'ensemble des patients lors de l'analyse des données.

Pour illustrer nos propos, nous remettons au patient à la fin de la consultation pharmaceutique une fiche récapitulative reprenant les principales informations sur son traitement anticancéreux. Il s'agit le plus souvent de fiches issues des OMÉDITs (*Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques*) Bretagne et Haute-Normandie. Par ailleurs, le site de la SFPO (*Société Française de Pharmacie Oncologique*) est également intéressant pour obtenir des informations sur les différentes chimiothérapies.

c) Entretien avec le patient

La primo-consultation pharmaceutique peut avoir lieu seule (parcours 2 et 3) ou prendre place au sein de la consultation de PPCO (parcours 1).

Dans le cadre du parcours 1, il s'agit d'un temps dédié au patient et au cours duquel interviennent simultanément le médecin hématologue prescripteur, le pharmacien hospitalier et l'infirmière coordinatrice. Faute de temps, le médecin ne peut pas rester durant toute la consultation. Cette intervention simultanée des trois acteurs de santé constitue une spécificité des consultations de PPCO à Marseille.

En revanche, lorsque le patient bénéficie d'un parcours 2 ou 3, seul le pharmacien et éventuellement l'infirmière coordinatrice sont présents durant la consultation. En cas d'absence, le pharmacien peut être amené à être remplacé par l'interne en pharmacie. Le ou les externes en pharmacie accompagnent régulièrement le pharmacien ou l'interne en pharmacie.

La consultation pharmaceutique prend donc part le plus souvent au sein d'une consultation multidisciplinaire centrée sur le patient. Par ailleurs, le patient peut être entouré de ses aidants (conjoint, enfant, proche, etc.).

Dans le cadre d'une consultation de PPCO, le patient se voit remettre par le médecin diverses ordonnances comprenant l'anticancéreux oral, les traitements de supports et les bilans biologiques. Le médecin lui détaille brièvement les modalités de sa prise en charge thérapeutique.

Dans le cas où le médecin n'est pas présent à la consultation (parcours 2 et 3), le patient est souvent déjà en possession des ordonnances, et dans certains cas, il a même déjà débuté son traitement anticancéreux.

Dans un premier temps, pour répondre au mieux à sa mission de détection d'interactions médicamenteuses, le pharmacien va détailler avec le patient l'exhaustivité de ses traitements et vérifier si les informations recueillies au préalable sont exactes. Le pharmacien informe le patient en cas de détection d'une interaction médicamenteuse. Il en informe aussi l'hématologue qui peut décider de stopper l'un des traitements du patient lorsqu'il juge cela nécessaire. L'hématologue peut également recommander au patient de se rapprocher du médecin ayant initié la prescription qui pose problème afin que ce dernier évalue la balance bénéfique / risque et la pertinence du maintien de la thérapeutique en question.

La seconde partie de la consultation est dédiée à la chimiothérapie orale. Le pharmacien et l'infirmière coordinatrice reviennent sur les modalités de prise en charge thérapeutique du patient. Ils lui expliquent les cycles de chimiothérapies et insistent sur la nécessité de respecter la réalisation du suivi biologique. L'infirmière peut rajouter des informations sur l'aspect administratif de la prise en charge. Le pharmacien, quant à lui, axera son discours sur le traitement médicamenteux, et plus particulièrement sur la chimiothérapie orale. Par ailleurs, le pharmacien s'attachera, lors de cet entretien, à connaître les habitudes du patient tant sur l'automédication que sur le possible recours aux thérapeutiques alternatives. D'autre part, le pharmacien doit également s'assurer que les traitements dits de supports dont le patient peut avoir besoin dans le cadre de sa chimiothérapie soient bien prescrits par le médecin. Il peut s'agir par exemple d'antibiotique prophylactique (Bactrim Forte ® par exemple), d'antiviral prophylactique (Zelithrex ® par exemple), d'antiémétique ou encore d'anti-diarrhéique.

Le pharmacien explique au patient son nouveau traitement anticancéreux oral en insistant sur plusieurs points :

- Les modalités de prise
- Les modalités de conservation
- Les éventuelles interaction(s) et contre-indication(s) de la chimiothérapie avec d'autres médicaments
- La conduite à tenir en cas d'oubli de prise

- Les potentiels effets secondaires ainsi que les mesures à suivre en cas de survenue éventuelle
- Le lieu de dispensation du médicament
- Les indications des médicaments dits soins de supports
- Etc.

Le pharmacien et l'infirmière coordinatrice reviennent également sur les différentes situations d'urgences auxquelles le patient doit savoir faire face comme par exemple la survenue d'une fièvre ou la perturbation du bilan biologique. Ce dernier point est essentiel en hématologie. En effet, les patients atteints d'hémopathies malignes ont des bilans biologiques très altérés et doivent prendre en compte, non seulement les effets secondaires de leur traitement, mais également les valeurs de leur bilan biologique, en particulier leur taux de globules blancs ou de plaquettes). Un temps important de la consultation est donc consacré à l'éducation du patient quant à la survenue de ces effets indésirables. En effet, le patient doit savoir quelles attitudes adopter lors de la survenue de toxicités afin de ne pas mettre en jeu son pronostic vital.

Afin d'illustrer ces propos, voici quelques exemples de survenue de toxicités potentiellement dangereuses et la conduite à tenir par le patient :

- Survenue de fièvre + taux normal de globules blancs => SURVEILLANCE (avec contact du médecin traitant si persistance)
- Survenue de fièvre + taux de globules blancs très bas => URGENCE
- Taux de plaquettes bas + absence de saignements/ecchymoses => SURVEILLANCE (avec limitation des activités à risque)
- Taux de plaquettes bas + saignements => URGENCE

Au-delà de la détection et de la gestion des effets secondaires, il est également expliqué au patient quand est-ce qu'il doit faire des bilans biologiques. Par exemple, dans le cas du protocole VRD, il faut lui faire comprendre la nécessité de faire un bilan deux jours avant la nouvelle délivrance de Revlimid® et lui dire que si le bilan est altéré, le traitement ne pourra pas lui être délivré.

A la fin de la consultation, le patient se voit remettre la liste des numéros de téléphone des différents professionnels de santé qui vont l'accompagner tout au long de sa prise en charge thérapeutique et qu'il pourra contacter en cas de nécessité. Il dispose notamment du numéro de

l'infirmière coordinatrice qui est le premier interlocuteur à contacter en cas de besoin. Les informations recueillies par cette dernière seront échangées avec le pharmacien hospitalier et le médecin hématologue lorsque cela lui paraît nécessaire.

Par ailleurs, il est systématiquement remis au patient une fiche OMÉDIT sur sa thérapeutique anticancéreuse reprenant l'ensemble des informations abordées lors de cette consultation. De plus, il peut être proposé au patient un plan personnalisé de soins ainsi qu'un cahier de suivi dans lequel il peut noter divers éléments tels que les effets indésirables survenus, les oublis de prise ou encore les rendez-vous médicaux.

Dans certains cas, le pharmacien hospitalier peut prendre contact avec le pharmacien d'officine du patient afin de l'informer de la prescription d'une nouvelle chimiothérapie orale et de lui demander de commander le traitement dans le cas où ce dernier est bien disponible en pharmacie de ville. Par ailleurs, le pharmacien d'officine peut fournir à son confrère hospitalier les ordonnances du patient, lui permettant ainsi de réaliser l'analyse pharmaceutique lorsque le patient ne connaît pas ses traitements. A l'avenir, la coordination hôpital-ville sera amené à se développer afin de renforcer au maximum le parcours de soin du patient. Une messagerie électronique sécurisée est ainsi en cours de développement à l'AP-HM et permettra à terme au pharmacien hospitalier de communiquer avec son confrère officinal au sujet des protocoles et traitements dont le patient bénéficiera.

Tout au long de la consultation, le patient est amené à reformuler les propos des professionnels de santé. Cela permet de s'assurer de sa bonne compréhension du discours tenu. Par ailleurs, il est invité à poser toutes les questions qu'il souhaite. Son niveau de connaissances et sa bonne gestion des effets secondaires seront évalués lors des consultations pharmaceutiques de suivi.

3. Suivi de la consultation pharmaceutique initiale : consultations de suivi

Avec l'avènement du modèle de prise en charge ambulatoire des patients traités par chimiothérapie orale, il est nécessaire d'accompagner ces derniers tout au long de leur traitement. Pour cette raison, à la pharmacie de l'hôpital de La Conception, un suivi des patients est organisé après la primo-consultation pharmaceutique. Comme vu précédemment, un support

dédié au recueil des données en ambulatoire est mis en place afin que l'ensemble des intervenants dispose de la même grille de questions lors de l'entretien avec le patient.

Ce suivi repose sur un contact avec le patient une semaine après, un mois après et trois mois après la consultation initiale. Ces entretiens se font la plupart du temps par appel téléphonique et plus rarement par entretien physique avec le patient à l'occasion de sa présence à l'hôpital (lors d'une venue en hôpital de jour, lors d'une consultation avec l'hématologue ou encore lors d'une hospitalisation conventionnelle).

Ce suivi est organisé principalement par les externes en pharmacie et se déroule sous le contrôle de l'interne en pharmacie et du pharmacien hospitalier. Il a pour but de reprendre les éléments vus en consultations pharmaceutique et d'évaluer les connaissances du patient. Il s'agit tout d'abord d'interroger le patient sur ses connaissances vis-à-vis du traitement anticancéreux introduit ainsi que sur son niveau d'observance. Il est ensuite questionné sur la survenue éventuelle d'effet(s) secondaire(s) et leur gestion (prise de médicaments, contact d'un professionnel de santé, etc.). Enfin, depuis peu, il est mis en place une évaluation de l'utilité de la consultation pharmaceutique initiale ainsi que de la satisfaction du patient vis-à-vis de cette dernière.

Le suivi permet donc d'évaluer si le patient a réussi à gérer correctement les effets secondaires éventuels et s'il a contacté le professionnel de santé adéquat. L'objectif étant que le parcours du patient soit le plus fluide possible et donc que le patient contacte directement le bon interlocuteur. Ainsi, si le patient présente une toxicité qu'il ne peut gérer lui-même, l'idéal est qu'il contacte le binôme infirmière coordinatrice / pharmacien hospitalier. Ces deux professionnels sont en relation en permanence et échangent sur les cas rencontrés. Ils évaluent le grade de l'effet secondaire rencontré, contactent l'hématologue si besoin et indiquent au patient la conduite à tenir. N'étant pas directement contacté par le patient, l'hématologue est ainsi un peu désengorgé.

La figure ci-dessous présente les différentes possibilités de gestion d'un effet secondaire en cas de survenue (Figure 6). On entend par effet secondaire « gérable », tout effet secondaire que le patient est en capacité de gérer de lui-même en tenant compte de toutes les informations reçues lors de la consultation pharmaceutique (par exemple : diarrhées, constipation). À l'inverse, on

parle d'effet secondaire « non gérable » en cas d'effet indésirable qui ne peut pas être géré par une action médicamenteuse (par exemple : asthénie).

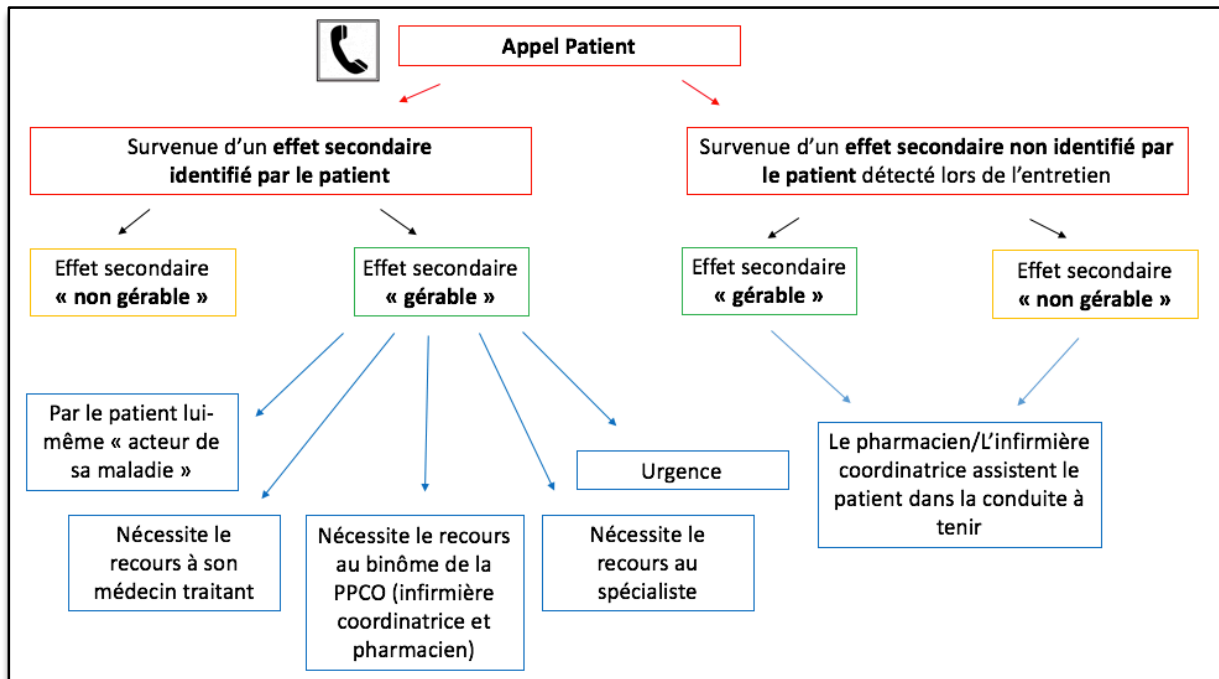


Figure 6 : Gestion de la survenue des effets secondaires chez le patient atteint d'hémopathie maligne

Une fois la consultation de suivi terminée, l'externe en pharmacie communique au pharmacien toutes les informations récoltées au cours de celle-ci. Selon les cas, le pharmacien peut alors réaliser une intervention pharmaceutique et proposer une action pharmaceutique lorsqu'il juge cela nécessaire pour le patient. Comme expliqué précédemment, on parle d'intervention pharmaceutique lorsque le pharmacien signale un problème au médecin hématologue. L'action pharmaceutique fait suite à l'intervention pharmaceutique et consiste généralement en une modification thérapeutique. Il s'agit le plus fréquemment d'ajouter ou d'arrêter un médicament, voire de diminuer une posologie.

4. Recueil des données au cours des consultations

Toutes les données recueillies au cours des différentes consultations sont d'abord notées de manière manuscrite sur une trame de consultation papier avant d'être, par la suite, retranscrites sur cette même trame sous format informatique (document Word ® avec champs de remplissage). Les données sont ensuite extraites dans un seul fichier Excel ® afin d'en faciliter

l'analyse et de mettre en évidence le bénéfice des consultations. L'ensemble des données obtenues a permis de réaliser l'analyse présentée dans la partie III de cette thèse.

Après avoir expliqué le mode opératoire pour la mise en place des consultations et du suivi pharmaceutiques, nous allons maintenant pouvoir analyser les résultats qui en découlent.

PARTIE III : ANALYSE DES DONNÉES RECEUILLIES AU

COURS DE LA CONSULTATION PHARMACEUTIQUE

INITIALE ET DU SUIVI PHARMACEUTIQUE

De novembre 2016 à août 2018, cent dix-huit patients pris en charge dans le service d'Hématologie et Thérapie cellulaire de La Conception et traités par chimiothérapie orale ont pu bénéficier d'une consultation pharmaceutique lors de l'instauration de leur traitement.

Depuis février 2018 à août 2018, afin de compléter cette consultation pharmaceutique réalisée lors de l'initiation du traitement anticancéreux oral, l'équipe de la pharmacie hospitalière a également proposé aux patients un suivi pharmaceutique, lorsque les conditions le permettaient. Ainsi, quarante-deux patients ont pu bénéficier de ce suivi.

Bien que le support de recueil des données soit unique, en raison de la multiplicité des acteurs qui l'ont rempli, il manquera certaines informations dans l'analyse présentée ci-dessous.

I. Analyse des données recueillies au cours de la consultation pharmaceutique initiale

1. Données générales

Parmi les cent dix-huit patients ayant reçu une consultation pharmaceutique initiale à l'instauration de leur traitement, nous pouvons compter soixante-quatorze hommes et quarante-quatre femmes. Nous avons donc eu affaire, au cours de ces consultations, à une population à prédominance masculine.

La moyenne d'âge des patients au moment de la consultation pharmaceutique initiale est de 69 ± 13 ans. Le patient le plus âgé avait 92 ans et le patient le plus jeune en avait 37.

La primo-consultation pharmaceutique dure en moyenne soixante minutes, mais cela peut varier en fonction de différents facteurs : protocole et molécule, première ligne de traitement ou non, temps disponible des différents acteurs (pharmacien, patient), compréhension du

patient, échange plus ou moins important avec celui-ci, etc. Ainsi, les consultations les plus courtes ont duré trente minutes et les plus longues plus de quatre-vingt-dix minutes.

2. Les différentes hémopathies affectant les patients

Le myélome multiple et les lymphomes sont les deux hémopathies affectant le plus de patients rencontrés en consultation pharmaceutique. Parmi les lymphomes, nous pouvons notamment citer la leucémie lymphoïde chronique, la maladie de Waldenström ou encore le lymphome B diffus à grandes cellules. Les syndromes myéloprolifératifs regroupent quant à eux la leucémie myéloïde chronique, la polyglobulie primitive, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose.

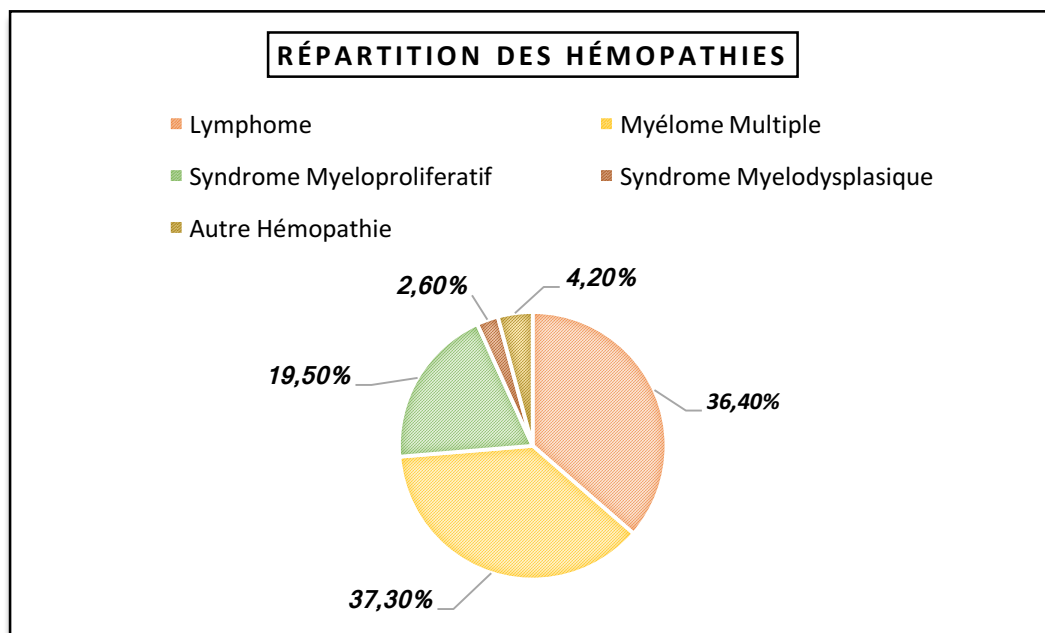


Figure 7 : Répartition des hémopathies affectant les patients

3. Les traitements anticancéreux proposés aux patients

Les traitements anticancéreux proposés aux patients reposent soit sur une seule molécule, soit, et c'est de plus en plus souvent le cas, sur l'association de plusieurs molécules (protocoles de plus en plus complexes). Pour 51,7 % des patients, il s'agissait d'un traitement par une seule molécule, tandis que pour les 48,3 % restants il s'agissait d'une association d'au moins deux molécules (dont des associations entre voie orale et voie injectable).

a) Les différentes chimiothérapies orales

Concernant les chimiothérapies orales proposées au patient, nous pouvons distinguer quatre groupes de molécules :

- Les inhibiteurs de protéines kinases : 42,4 % des patients
- Les immuno-modulateurs : 40,0 % des patients
- Les cytotoxiques (dont des associations de deux cytotoxiques) : 15,3 % des patients
- Les autres antinéoplasiques : 4,2 % des patients

Nous pouvons donc observer que la plupart des chimiothérapies administrées par voie orale appartiennent à la classe des inhibiteurs de protéines kinases et à celle des des immuno-modulateurs.

1) *Les inhibiteurs de protéines kinases*

Répartition des différentes molécules inhibiteurs de protéines kinases chez les patients	
Ibrutinib (Imbruvica ®)	46 %
Imatinib (Glivec ®)	28 %
Ruxolitinib (Jakavi ®)	8 %
Idelalisib (Zydelig ®)	8 %
Nilotinib (Tasigna ®)	4 %
Dasatinib (Sprycel ®)	2 %
Bosutinib (Bosulif ®)	2 %
Midostaurine (Rydapt ®)	2 %

Tableau 5 : Répartition des différentes molécules inhibiteurs de protéines kinases chez les patients

2) *Les immuno-modulateurs*

Dans cette classe de chimiothérapie orale, nous distinguons le Revlimid ® (Lenalidomide) (76,6 %) et l'Imnovid ® (Pomalidomide) (23,4 %). Ces molécules font très souvent partie de protocoles dans lesquels elles sont quasi-systématiquement associées à de la Dexaméthasone (Néofordex ®). Les patients traités par ces molécules doivent les récupérer au service de rétrocession de la pharmacie hospitalière.

3) Les cytotoxiques

Ces chimiothérapies conventionnelles ne concernent finalement qu'une faible part des patients (15,3 %).

Répartition des différentes molécules cytotoxiques chez les patients	
Chlorambucil (Chloraminophène ®)	27,8 %
Melphalan (Alkeran ®)	27,8 %
Cyclophosphamide (Endoxan ®)	16,7 %
Hydroxycarbamide (Hydrea ®)	11,1 %
Mercaptopurine (Purinethol ®) + Méthotrexate	11,1 %
Procarbazine (Natulan ®)	5,5 %

Tableau 6 : Répartition des différentes molécules cytotoxiques chez les patients

4) Les autres antinéoplasiques

Il s'agit du Venclxyto ® (Venetoclax), du Farydak ® (Panobinostat) et du Ninlaro ® (Ixazomib). Ces chimiothérapies ne concernent que 4,2 % des patients ayant bénéficiés d'une consultation pharmaceutique.

b) Les différentes lignes de traitements des patients

De nombreuses hémopathies malignes peuvent être considérées comme des maladies chroniques avec des patients qui recevront un traitement anticancéreux à vie. Un premier traitement est d'abord initié et généralement maintenu jusqu'à intolérance ou perte ou absence de réponse. Le patient passera alors à une nouvelle ligne de traitement (traitement de seconde ligne), et ainsi de suite.

Les lignes de traitements des patients reçus en consultation pharmaceutique s'étalent de la première à la huitième ligne. Nous comptons environ un tiers des patients en première ligne de traitement et un tiers environ en seconde ligne de traitement, le tiers restant regroupant des patients allant de la troisième à la huitième ligne.

Une consultation pharmaceutique est plus courte chez un patient qui n'est plus en première ligne de traitement et qui a déjà bénéficié d'une première consultation pharmaceutique, celui-ci étant déjà formé à la gestion des toxicités.

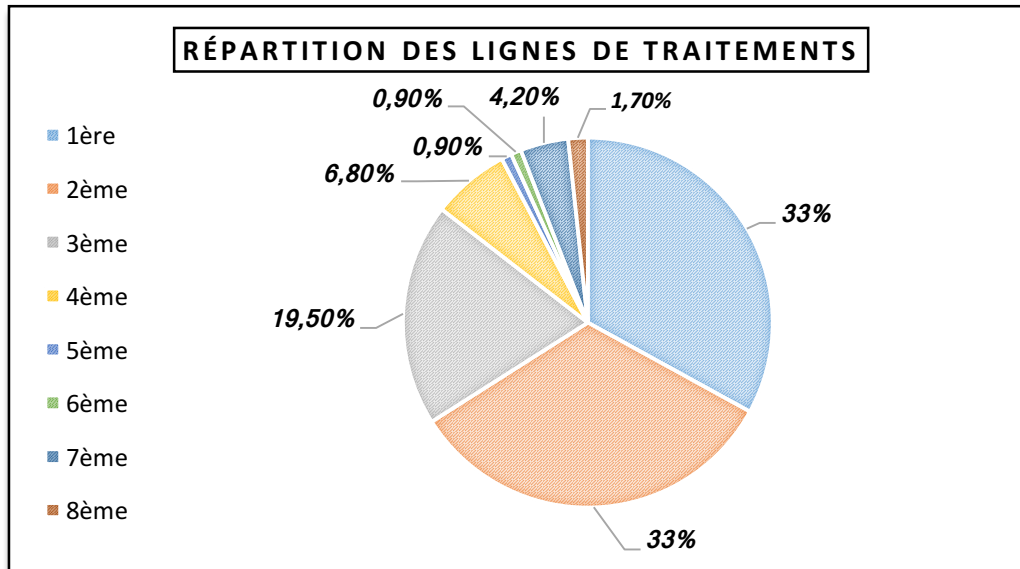


Figure 8 : Répartition des lignes de traitements des patients

4. Les traitements concomitants à la chimiothérapie orale

La moyenne d'âge des patients étant assez élevée, un grand nombre d'entre eux sont traités pour au moins une autre affection que l'hémopathie. Nous avons donc souvent affaire à des sujets polymédiqués, d'où l'importance du rôle du pharmacien dans l'analyse pharmaceutique lors de l'introduction du nouveau traitement anticancéreux oral. Ainsi, cent patients (84,7 % des patients) ont déclaré prendre un traitement chronique en plus de leur chimiothérapie. Le tableau ci-dessous détaille les principales classes de médicaments pris par les patients.

Classe thérapeutique	Part de patients traités par au moins un médicament de la classe
Médicaments antalgiques	38 %
Médicaments du système cardio-vasculaire	70 %
Médicaments du système neuro-psy	34 %
Médicaments d'endocrinologie	19 %
Médicaments du système digestif	47 %
Médicaments anti-infectieux	37 %
Médicaments du système respiratoire	8 %
Autres médicaments	35 %

Tableau 7 : Principales classes thérapeutiques prises par les patients

Au vu des données obtenues, nous constatons que les médicaments cardio-vasculaires sont les plus fréquemment retrouvés parmi les traitements chroniques des patients. Viennent ensuite les médicaments du système digestif, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons. Concernant les antalgiques prescrits, nous avons affaire à des antalgiques classiques mais également à des co-antalgiques tels que le Lyrica ® ou le Neurontin ® notamment. Par ailleurs, nous retrouvons fréquemment des anti-infectieux prescrits principalement dans un but prophylactique (Zelitrex ® et Bactrim Forte ®). Pour ce qui est des autres médicaments, nous pouvons citer par exemple les médicaments du système urologique, les Biphosphonates ou encore l'Allopurinol.

D'autre part, depuis quelques années, les patients tout comme la population générale, sont très demandeurs de médecines alternatives telles que la phytothérapie, les huiles essentielles, les compléments alimentaires ou l'homéopathie. Ainsi, 21,2 % des patients vus en consultation ont déclaré prendre au moins l'une de ces thérapeutiques alternatives. Le pharmacien se doit donc d'être vigilant. En effet, il n'existe que très peu d'informations sur ces thérapeutiques qui peuvent interagir avec le nouvel anticancéreux.

5. Données d'autonomie, de gestion de traitement et d'observance

a) Autonomie des patients

Les patients qui ont bénéficié d'une consultation ne sont pas tous autonomes. C'est pour cela que certains sont accompagnés lors de l'entretien (conjoint, enfant, infirmier, etc.). La gestion

des traitements par le patient ou bien par un aidant est illustrée dans la figure ci-dessous (Figure 9).

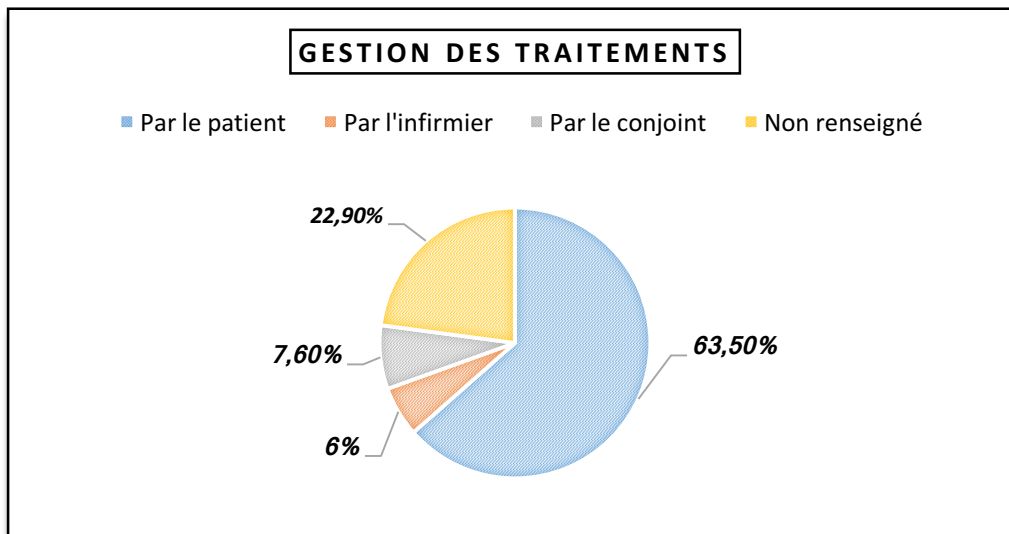


Figure 9 : Gestion des traitements des patients

b) Observance des patients

L'observance des patients vis-à-vis des traitements chroniques a été évaluée grâce au questionnaire d'évaluation de l'observance *GIRERD* (pour rappel cent patients prennent des traitements chroniques). L'information a été renseignée pour quatre-vingt-neuf patients : les résultats sont spécifiés dans le graphique ci-dessous. L'absence de données pour onze patients constitue donc un biais à notre étude. Parmi les patients pour qui les données sont disponibles, deux sur trois sont jugés observants. En revanche, chez 13,5 % des patients, nous notons une mauvaise observance. Ces-derniers sont donc à surveiller de très près puisque l'observance est un facteur indispensable au succès d'une chimiothérapie. Lors de la consultation de suivi, un temps dédié à l'évaluation de cette observance est donc mis en œuvre.

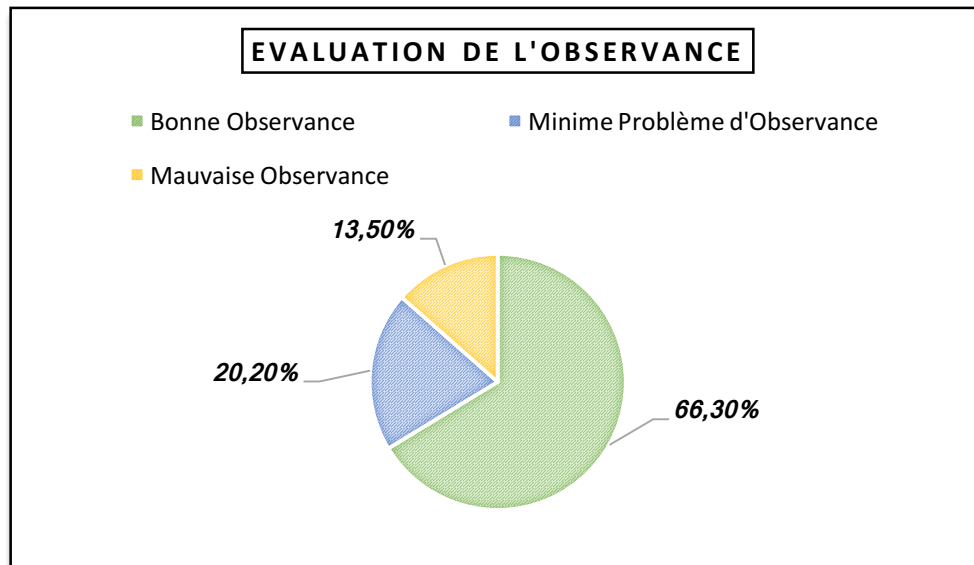


Figure 10 : Evaluation de l'observance vis-à-vis des traitements chroniques lors de la consultation pharmaceutique initiale

6. Données issues de l'analyse pharmaceutique

a) Détection d'interactions médicamenteuses

L'analyse pharmaceutique est primordiale lors de l'introduction d'un traitement anticancéreux afin d'être sûr qu'il n'y ait pas de risque pour le patient. Une analyse a donc été réalisée chez les cent patients ayant déclaré prendre un traitement chronique.

Au moins une interaction médicamenteuse a été détectée chez soixante-neuf patients (69 % des patients suivant un traitement chronique). Chez 71 % de ces patients (quarante-neuf), ces interactions ont été mises en évidence par *Drugs.com* et *Thériaque*. Chez 29 % de ces patients (vingt patients) uniquement par *Drugs.com*. Et aucune n'a été révélée par *Thériaque* seulement.

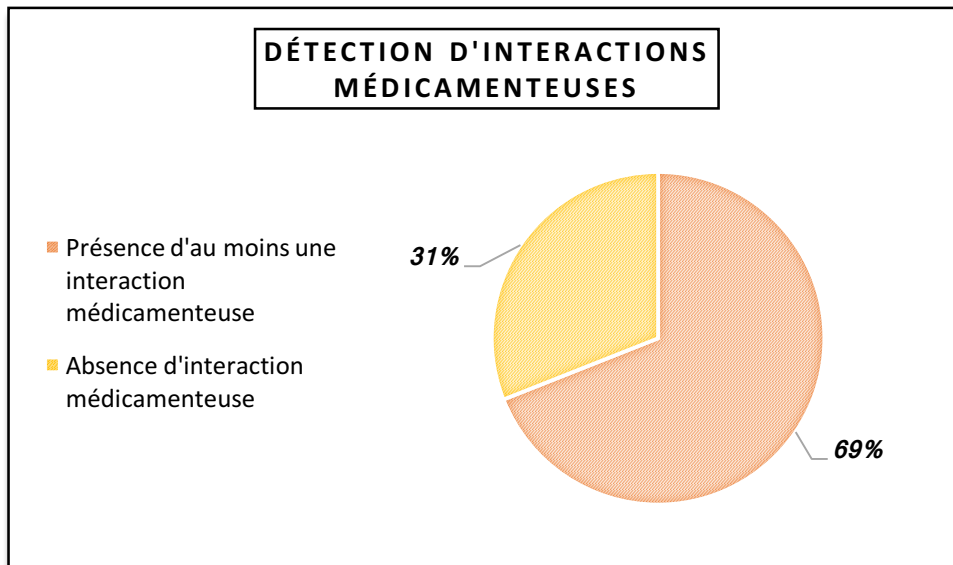


Figure 11 : Détection d'interactions médicamenteuses entre les traitements chroniques et la chimiothérapie orale

b) Niveau de risque des interactions médicamenteuses

Le site *Drugs.com* détecte les interactions médicamenteuses et leur attribue un niveau de risque (interaction majeure, modérée ou mineure). Puisque toutes les interactions détectées chez les patients l'ont été par *Drugs.com*, nous nous basons sur ce dernier pour classifier le niveau de risque des interactions. Pour vingt patients (29 % des patients avec au moins une interaction détectée) au moins une interaction majeure a été détectée. Ces résultats soulignent bien le fait que le pharmacien doit être très vigilant lors de l'introduction de la chimiothérapie afin d'éviter une augmentation de toxicité ou une diminution de l'efficacité d'un ou plusieurs médicaments, et notamment de l'anticancéreux.

Parmi les vingt patients chez lesquels des interactions médicamenteuses ont été détectées uniquement par *Drugs.com*, cinq d'entre eux (soit 25 %) présentaient au moins une interaction majeure. Cela démontre clairement l'intérêt de compléter l'analyse médicamenteuse faite avec *Thériaque* par *Drugs.com*.

c) Interventions et actions pharmaceutiques

Lors de la détection d'une interaction potentiellement dangereuse pour le patient, le pharmacien se doit d'en informer le médecin et de trouver avec ce dernier une solution : nous parlons alors

d'intervention pharmaceutique, laquelle peut aboutir sur une action pharmaceutique. Il peut s'agir par exemple d'arrêter un médicament, de remplacer un médicament, de modifier une posologie ou de renforcer la surveillance du patient.

Parmi les soixante-neuf patients chez lesquels au moins une interaction a été mise en évidence, au moins une interaction majeure a été détectée pour vingt d'entre eux. Toutefois, pour trois de ces patients, l'interaction médicamenteuse majeure était entre le Revlimid® (connu pour être responsable de thromboses) et un traitement par EPO. Or, ces trois patients étaient en anémie, donc cette interaction majeure n'en était pas une, étant donné que la prescription d'EPO est maintenue uniquement jusqu'à normalisation. Il s'agit donc dans ce cas, d'interaction médicamenteuse majeure pour le programme informatique mais que la connaissance du pharmacien peut déclasser. Autrement dit, seuls dix-sept patients présentaient au moins une interaction majeure. Chez ces derniers, une intervention pharmaceutique a eu lieu. La figure ci-dessous détaille les différentes actions pharmaceutiques (Figure 12).

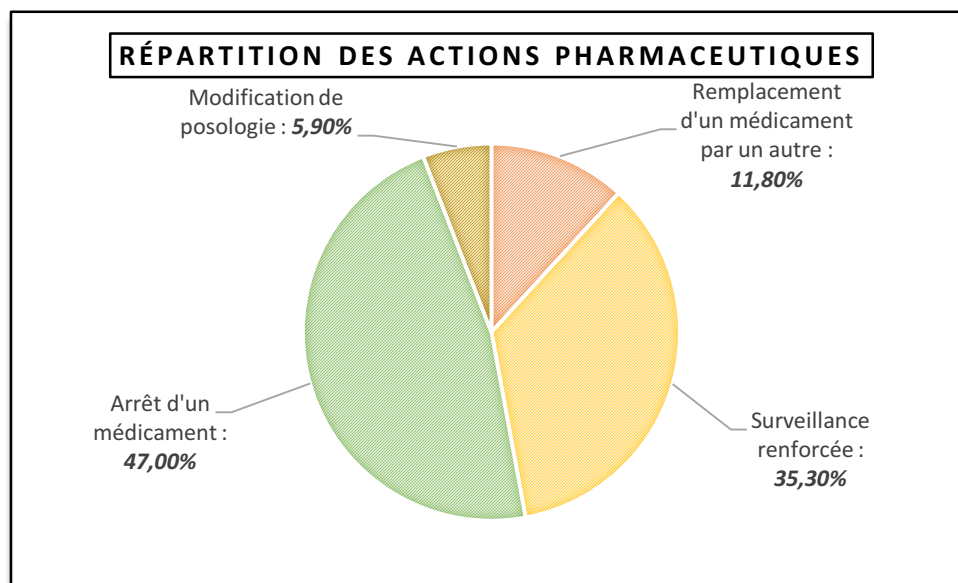


Figure 12 : Répartition des actions pharmaceutiques consécutives à l'analyse pharmaceutique

Exemples d'actions pharmaceutiques :

- ❖ *Cas d'un patient traité au long cours par de l'INEGY[®] (association de Simvastatine et d'Ezetimibe) chez qui il est introduit un traitement par REVLIMID[®] (Lenalidomide).*

⇒ Il existe un risque de rhabdomyolyse avec l'association de la Simvastatine et du Lenalidomide. Ainsi, après concertation avec l'oncologue, nous avons appelé le médecin généraliste du patient pour lui demander s'il était possible de stopper la statine et de laisser uniquement le traitement par Ezetimibe seul. Celui-ci a donné son accord.

- ❖ *Cas d'un patient ayant eu une greffe hépatique et étant sous traitement anti-rejet ADVAGRAF[®] (Tacrolimus) chez qui le GLIVEC[®] (Imatinib) est initié.*

⇒ Il existe une interaction entre les deux médicaments. L'Imatinib étant un potentiel inhibiteur du CYP 3A4 (cytochrome métabolisant le Tacrolimus), il existe un risque d'augmentation du taux de Tacrolimus et donc de la toxicité de ce dernier. Nous avons donc demandé, après accord de l'oncologue, la mise en place d'un dosage de l'Imatinib toutes les deux semaines et du Tacrolimus toutes les semaines.

II. Analyse des données recueillies au cours du suivi pharmaceutique

Depuis février 2018, un suivi est mis en place à la suite de la consultation pharmaceutique initiale afin de mieux accompagner les patients tout au long de leur prise en charge. Ce suivi essentiellement téléphonique a pu bénéficier à quarante-deux patients. Quelques patients vus en consultation initiale n'en ont pas bénéficié pour diverses raisons, la plus fréquente étant l'absence de réponse aux appels téléphoniques.

Il est assez complexe de pouvoir clairement grader les effets secondaires ressentis par les patients. En effet, différents acteurs ont recueilli les données de iatrogénie au cours des consultations et il nous manque parfois certaines informations. Par convention, nous pouvons parler d'effet indésirable de grade 1/2 (G1/2) lorsque le patient le gère seul ou avec de l'aide mais en restant à son domicile. A l'inverse, en cas d'effet indésirable nécessitant une hospitalisation, une diminution de posologie ou un arrêt du traitement, nous pouvons parler de grade 3/4 (G3/4).

De manière synthétique, les principaux items auxquels nous nous sommes intéressés lors du suivi sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 8).

Patient n°	Chimiothérapie(s)	Observance	Effets secondaires + grades	Gestion par le patient	Recours à un professionnel de santé	Hospitalisation	Action pharmaceutique
1	Revlimid [®] + Neofordex [®]	BONNE	Fatigue (G1/2) / Tremblements (G1/2)	OUI	OUI	NON	
2	Revlimid [®] + Neofordex [®]	BONNE	Fatigue (G1/2)	OUI	NON	NON	
3	Chloraminophène [®]	BONNE	Nausées (G3/4)	NON	OUI	NON	Ajout d'un médicament / Arrêt d'un médicament
4	Imbruvica [®]	BONNE	Diarrhées (G1/2) / Fatigue (G1/2)	OUI	NON	NON	
5	Jakavi [®]	BONNE	Céphalées (G1/2) / Ecchymoses (G1/2) / Constipation (G1/2)	OUI	NON	NON	
6	Revlimid [®] + Neofordex [®]	BONNE	Fatigue (G1/2)	OUI	NON	NON	
7	Imbruvica [®]	BONNE	HTA déséquilibrée (G3/4) / Céphalées (G1/2) / Crachats sanglants (G3/4) / sang dans les urines (G3/4)	NON	OUI	NON	
8	Imnovid [®] + Neofordex [®]	BONNE	Diarrhées (G1/2) / Digestion difficile (G1/2) / Nausées (G1/2) / Frissons (G1/2) / Tremblements (G3/4) / Douleurs musculaires (G3/4)	OUI	OUI	OUI	
9	Revlimid [®] + Neofordex [®]	BONNE					

Patient n°	Chimiothérapie(s)	Observance	Effets secondaires + grades	Gestion par le patient	Recours à un professionnel de santé	Hospitalisation	Action pharmaceutique
10	Rydapt ®	BONNE					
11	Imnovid ®	MAUVAISE	Fatigue (G3/4)	NON	OUI	NON	Suivi renforcé de l'observance
12	Glivec ®	BONNE	Fatigue (G1/2) / Diarrhées (G1/2) / Chute (G3/4) / Infection (G3/4)	NON	OUI	OUI	
13	Tasigna ®	MAUVAISE	Nausées (G1/2) / Diminution de l'appétit (G1/2)	NON	OUI	NON	
14	Revlimid ® + Neofordex ®	MAUVAISE	Crampes musculaires (G1/2)	NON	OUI	NON	Suivi renforcé de l'observance / Ajout d'un médicament
15	Zydelig ®	BONNE	Diarrhées (G1/2)	OUI	NON	NON	
16	Imbruvica ®	BONNE	Diarrhées (G1/2)	OUI	OUI	NON	
17	Revlimid ® + Neofordex ®	BONNE	Constipation (G3/4) / Occlusion intestinale (G3/4)	OUI	OUI	OUI	
18	Glivec ®	MINIME PROBLÈME	Fatigue (G1/2) / Céphalées (G1/2) / Douleurs abdominales (G1/2) / Pancréatite (G3/4)	NON	OUI	OUI	
19	Imbruvica ®	BONNE	Diarrhées (G1/2)	NON	OUI	NON	

Patient n°	Chimiothérapie(s)	Observance	Effets secondaires + grades	Gestion par le patient	Recours à un professionnel de santé	Hospitalisation	Action pharmaceutique
20	Jakavi®	MAUVAISE	Céphalées (G1/2) / Fatigue (G1/2) / Douleurs hépatiques (G1/2) / Nausées (G1/2)	OUI	OUI	NON	
21	Imbruvica®	BONNE	Fatigue (G1/2)	OUI	NON	NON	
22	Imbruvica®	BONNE	Vertiges (G1/2) / Fatigue (G1/2)	OUI	OUI	NON	
23	Revlimid® + Neofordex®	BONNE	Douleurs articulaires et musculaires (G3/4) / Diarrhées (G3/4)	NON	OUI	OUI	
24	Imnovid® + Neofordex®	BONNE	Fatigue (G1/2) / Difficultés à marcher (G3/4) / Diarrhées (G1/2) / Vomissements (G1/2)	OUI	OUI	OUI	
25	Imbruvica®	BONNE	Nausées (G1/2) / Diarrhées (G1/2)	OUI	NON	NON	
26	Glivec®	BONNE	Thrombopénie (G3/4)	NON	OUI	NON	
26	Revlimid® + Neofordex®	BONNE	Fatigue (G3/4) / Tremblements (G3/4)	NON	OUI	NON	
28	Imbruvica®	MINIME PROBLÈME	Nausées (G1/2) / Vomissements (G1/2)	NON	OUI	NON	

Patient n°	Chimiothérapie(s)	Observance	Effets secondaires + grades	Gestion par le patient	Recours à un professionnel de santé	Hospitalisation	Action pharmaceutique
29	Revlimid [®] + Neofordex [®]	BONNE					Demande de prescription de dosage biologique
30	Ninlaro [®] + Revlimid [®] + Neofordex [®]	MINIME PROBLÈME	Diarrhées (G1/2) / Sécheresse cutanée (G1/2)	OUI	NON	NON	
31	Jakavi [®]	MINIME PROBLÈME	Céphalées (G3/4)	NON	OUI	NON	Diminution de posologie d'un médicament
32	Glivec [®]	MINIME PROBLÈME	Démangeaisons (G1/2)	OUI	NON	NON	
33	Revlimid [®] + Neofordex [®]	BONNE	Troubles de la mémoire (G3/4) / Tremblements (G3/4) / Fièvre (G1/2)	NON	OUI	OUI	
34	Imnovid [®] + Neofordex [®]	BONNE	Constipation (G1/2) / Fatigue (G1/2)	OUI	NON	NON	
35	Sprycel [®]	BONNE	Diarrhées (G3/4) / Flatulences (G3/4) / Fièvre (G3/4) / Vomissements (G3/4) / Tachycardie (G3/4)	OUI	OUI	NON	Arrêt d'un médicament
36	Revlimid [®] + Neofordex [®]	MAUVAISE	Flush (G3/4)	NON	NON	NON	
37	Alkeran [®]	BONNE	Anorexie (G3/4) / Nausées (G3/4) / Vomissements (G3/4)	NON	OUI	NON	
38	Revlimid [®] + Neofordex [®]	BONNE	Constipation (G1/2) / Fatigue (G1/2)	OUI	OUI	NON	

Patient n°	Chimiothérapie(s)	Observance	Effets secondaires + grades	Gestion par le patient	Recours à un professionnel de santé	Hospitalisation	Action pharmaceutique
39	Imbruvica [®]	BONNE	Constipation (G1/2) / Mucites (G1/2) / Neutropénie (G3/4) / Thrombopénie (G3/4)	OUI	OUI	NON	
40	Hydrea [®]	MAUVAISE	Fatigue (G1/2)	OUI	NON	NON	
41	Zydelig [®]	BONNE	Nausées (G1/2) / Anorexie (G1/2) / Fatigue (G1/2) / Elévation des enzymes hépatiques (G3/4)	NON	OUI	NON	
42	Revlimid [®] + Neofordex [®]	BONNE					Demande de prescription de chimiothérapie

Tableau 8 : Principaux items étudiés lors du suivi pharmaceutique

1. Evaluation de l'observance

Lors des consultations de suivi, nous nous sommes intéressés à l'observance qui constitue un rôle clé dans l'efficacité d'une chimiothérapie. A partir des résultats obtenus dans le questionnaire d'évaluation de l'observance *GIRERD*, nous pouvons constater une bonne observance chez 73,8 % des patients, un minime problème d'observance chez 11,9 % des patients et une mauvaise observance chez 14,3% des patients. Ces résultats sont sensiblement similaires à ceux recueillis lors de la consultation initiale. Le taux de bonne observance a un peu augmenté mais il en est de même pour le taux de mauvaise observance. A l'inverse, le taux de minime problème d'observance a diminué.

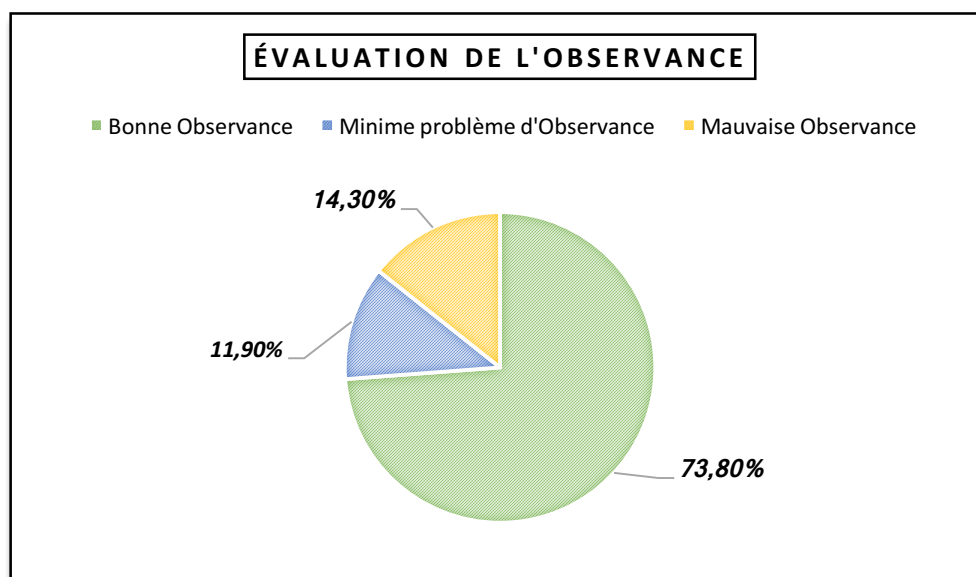


Figure 13 : Evaluation de l'observance vis-à-vis de la chimiothérapie orale lors du suivi

2. Evaluation de la survenue d'effets secondaires

a) Incidence de la survenue d'au moins un effet indésirable

Parmi les quarante-deux patients ayant bénéficié d'un suivi, seuls quatre n'ont pas déclaré d'effets indésirables. Autrement dit, 90,5 % des patients (soit trente-huit patients) ont ressenti au moins un effet indésirable. Les professionnels de santé se doivent d'être très vigilants quant

à la toxicité induite par la chimiothérapie, notamment parce que cela peut constituer une cause de mauvaise observance.

b) Répartition par catégories des toxicités survenues

Les toxicités ressenties sont le plus souvent des troubles digestifs : cela concerne en effet plus d'un patient sur deux. Une asthénie est également fréquemment ressentie : plus d'un patient sur trois s'en plaignent. La répartition par classe des toxicités survenues chez les trente-huit patients est énumérée dans le graphique ci-dessous (Figure 14).

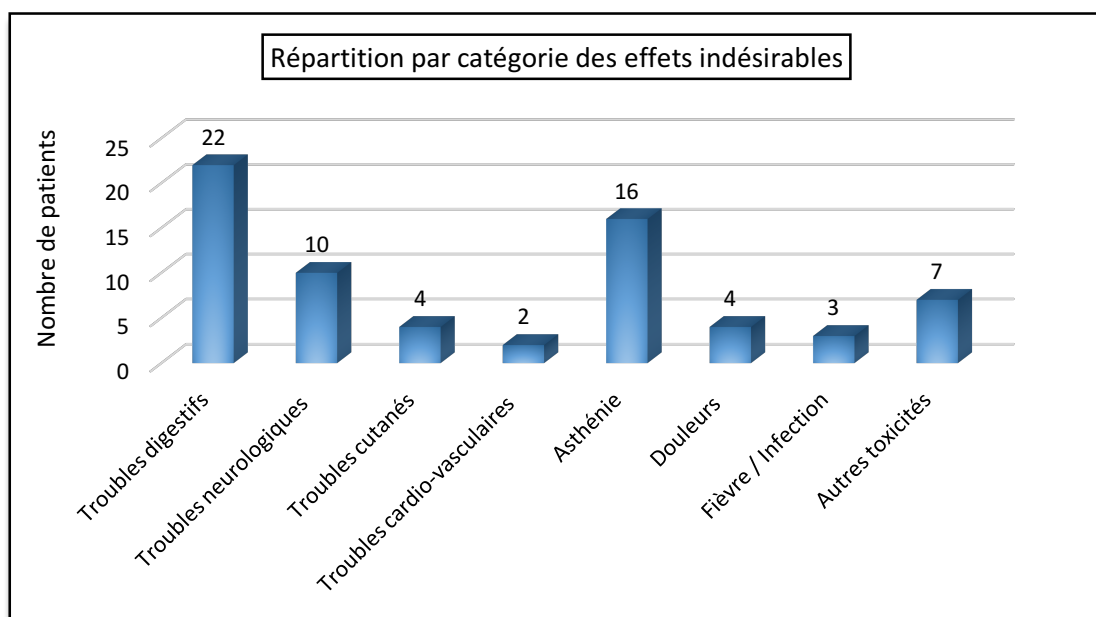


Figure 14 : Répartition par catégorie des effets indésirables survenus

- Exemples de troubles digestifs signalés : nausées, diarrhées, constipation, anorexie, etc.
- Exemples de troubles neurologiques signalés : tremblements, céphalées, etc.
- Exemples de douleurs signalées : douleurs musculaires, douleurs articulaires, etc.

c) Gestion par le patient / Recours à un professionnel de santé devant un effet secondaire

L'un des objectifs de la consultation pharmaceutique en oncologie est d'éduquer le patient concernant les mesures à suivre en cas de survenue d'effets indésirables et les situations où le recours à un professionnel de santé est nécessaire.

Nous constatons que 68,4 % des patients ayant présenté au moins une toxicité ont eu recours à un professionnel de santé pour la prise en charge d'au moins un effet secondaire. Nous constatons d'autre part que 55,3 % des patients ayant présenté au moins une toxicité ont pu gérer d'eux-mêmes au moins un effet secondaire survenu à domicile.

3. Evaluation du bénéfice de la primo-consultation pharmaceutique

Il nous est difficile de pouvoir établir le réel bénéfice de la consultation pharmaceutique initiale. Cependant, la réaction du patient face à une toxicité liée à la chimiothérapie constituant une urgence ou engendrant une hospitalisation ou une modification thérapeutique nous permet déjà d'avoir un aperçu du succès ou de l'échec de la consultation initiale. Ainsi, en étudiant la proportion des patients ayant été confrontés à une toxicité de la chimiothérapie ayant conduit à un problème cité précédemment et ayant bien réagi en contactant un professionnel de santé, permet d'avoir une vision du bénéfice apporté par la consultation.

Parmi les quarante-deux patients ayant eu un suivi par la pharmacie hospitalière, vingt-deux (soit 52,4%) ont fait face à un effet secondaire ayant constitué une urgence ou engendré une modification thérapeutique ou une hospitalisation. Sur ces vingt-deux patients, dix-sept (soit 77,3 %) ont bien réagi en contactant un professionnel de santé et cinq (soit 22,7 %) ont au contraire négligé la toxicité et n'ont pas contacté un professionnel de santé. La répartition des différents professionnels de santé contactés par ces dix-sept patients est représentée dans le graphique ci-dessous (Figure 15). Il apparaît clairement que le binôme de la PPCO (à contacter en première intention) constitué par le pharmacien hospitalier et l'infirmière coordinatrice est le plus souvent contacté par les patients (82,30 % des cas).

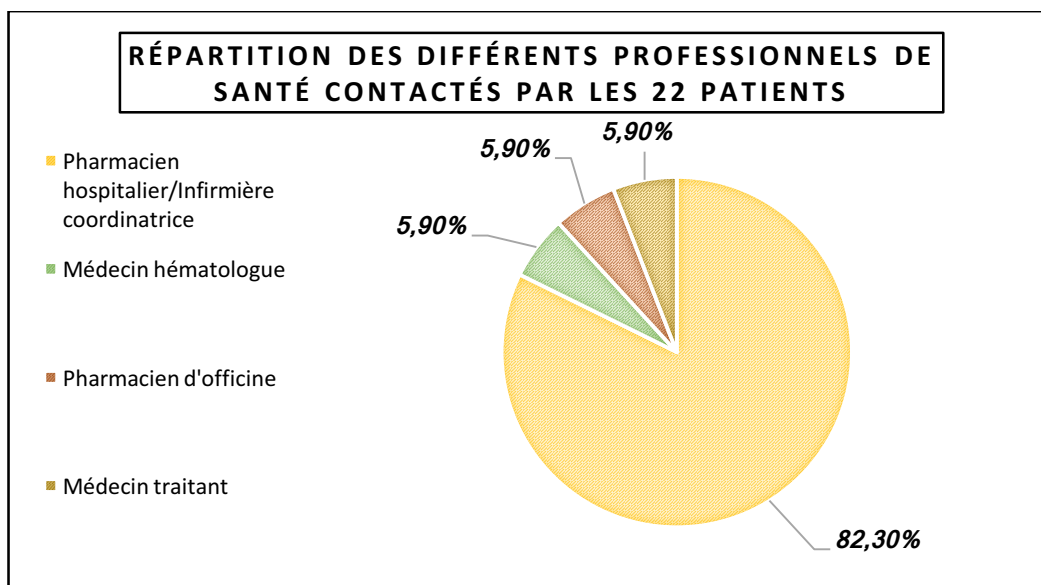


Figure 15 : Répartition des différents professionnels de santé contactés par les 22 patients en raison de survenue toxicité

Ainsi, nous pouvons donc conclure que pour les vingt-deux patients pour lesquels il est possible d'établir un bénéfice ou un échec à la consultation pharmaceutique initiale, cette dernière a été bénéfique dans au moins 77,3 % des cas.

4. Retour sur les actions pharmaceutiques : exemples de cas

Une action pharmaceutique a eu lieu pour huit patients au cours du suivi par la pharmacie hospitalière. Cela a donc concerné 19 % des patients bénéficiant d'un suivi. Comme exemples d'actions pharmaceutiques, nous pouvons citer :

- Un ajout de médicament
- Un arrêt de médicament
- Une modification de posologie
- Un suivi renforcé de l'observance
- Une demande de prescription pour le patient

❖ Cas numéro 1 : arrêt et ajout de médicament

Un patient traité par R-Chloraminophène (Rituximab® + Chloraminophène®) a appelé de lui-même la pharmacie de La Conception peu de temps après l'introduction du traitement. Il a signalé des nausées et des vomissements le limitant fortement dans ses activités de la vie quotidienne. L'externe en pharmacie a contacté l'interne en hématologie mais ce dernier a

indiqué que ce n'était pas de son ressort et que le patient se devait de contacter son médecin généraliste. Toutefois, devant l'ampleur de la toxicité présentée par le patient, la pharmacienne a contacté l'hématologue sénior avec lequel il a été décidé d'interrompre le Chloraminophène ®, d'introduire du Primperan ® et de réaliser un bilan biologique d'urgence dans le cadre de l'HDJ.

❖ Cas numéro 2 : modification de posologie et ajout de médicament

Un patient traité par Jakavi ®, a mentionné lors du suivi téléphonique de fréquents maux de tête invalidants qui ne sont pas toujours soulagés par le Paracétamol. Nous avons conseillé au patient de consulter très rapidement son médecin traitant pour une surveillance de sa tension artérielle et en parallèle nous avons informé son hématologue du problème. Après avis de ce dernier, la posologie de Jakavi ® a été diminuée de moitié : passage de deux prises par jour à une seule. Lors de l'appel téléphonique suivant, le patient se plaignait toujours de maux de tête invalidants : nous avons donc contacté son hématologue qui, à notre demande, a proposé d'avancer la date de la consultation médicale suivante. A l'issue de cette consultation, le Jakavi ® a été réintroduit à la posologie initiale avec prescription d'Ixprim ® pour calmer les céphalées.

❖ Cas numéro 3 : suivi renforcé de l'observance

Un patient traité par le protocole VRD (Velcade ® + Revlimid ® + Neofordex ®) est analphabète et donc complètement perdu vis-à-vis des posologies. Pour accompagner au mieux ce patient, un plan de prise a été réalisé et lui a été expliqué de façon la plus claire possible. Lors de ses premières venues en hôpital de jour pour ses injections de Velcade ®, nous nous sommes entretenus avec lui afin de nous assurer de la bonne prise des différents médicaments et donc de sa bonne compréhension vis-à-vis des moments de prises.

Le projet personnalisé de soins (PPS) pour le protocole VRD est présenté ci-dessous (Figure 16).

Date																						
J	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Jours	ve	sa	di	lu	ma	me	je	ve	sa	di	lu	ma	me	je	ve	sa	di	lu	ma	me	je	
	HDJ			HDJ				HDJ			HDJ											
Velcade (intraveineux)																						
Revlimid (par la bouche)																						
Dexamethasone (par la bouche)																						
Bilans sanguins																						

Figure 16 : Projet personnalisé de soin pour le protocole VRD

❖ Cas numéro 4 : demande de prescription pour le patient

Une patiente traitée par REV-DEX (Revlimid ® + Neofordex ®) était en âge de procréer. La prescription du Revlimid ® chez cette patiente devait donc être parfaitement encadrée à cause du potentiel effet tératogène de l'immuno-modulateur. Lors de notre appel de suivi, nous avons constaté que la patiente n'avait pas de prescription de bilan biologique de détection de l'hormone β -hCG. Sans le résultat de ce test, le service de rétrocession ne pourrait pas lui remettre le Revlimid ® lors du cycle suivant. Nous avons donc contacté l'hématologue afin qu'il remette cette ordonnance à la patiente.

PARTIE IV : RETOUR SUR LA MISE EN PLACE DES CONSULTATIONS ET DU SUIVI PHARMACEUTIQUES

I. Bénéfices des consultations et du suivi pharmaceutiques

Il est difficile d'établir clairement le bénéfice réel des consultations et du suivi pharmaceutiques. Il existe un indicateur très concret à évaluer qui est la survie des patients. Cependant, n'ayant pas fait une étude randomisée en double aveugle, nous ne pouvons pas l'étudier. Ainsi nous avons évalué le bénéfice de ces consultations et suivi à travers des indicateurs moins solides mais plus facilement analysables en l'état actuel des choses.

1. Bénéfices pour le patient

Lors de la consultation pharmaceutique initiale, le patient bénéficie d'une explication détaillée de son traitement anticancéreux. Lui sont donc énoncés principalement les modalités d'administration de la chimiothérapie et la gestion des effets secondaires potentiels. Une fois à domicile, grâce à l'ensemble de ces informations, le patient pourra être ainsi plus autonome.

Dès qu'un effet indésirable survient, le patient doit être en mesure de l'identifier et de le mettre en lien avec la prise du traitement. En parallèle, il devra être en capacité d'apprécier la sévérité de cet effet. Il peut donc le gérer seul ou avoir recours à un professionnel de santé en cas de risque prononcé. Selon la nature et la sévérité de l'effet secondaire, le patient devra soit le gérer par lui-même (en utilisant des ordonnances anticipées prescrites par l'hématologue ou bien des médicaments disponibles dans son armoire à pharmacie) soit avoir recours à un professionnel de santé. Parmi ces derniers, il pourra contacter un professionnel de la consultation de PPCO (hématologue, infirmière coordinatrice, pharmacien hospitalier), son médecin traitant, son pharmacien d'officine ou encore son infirmier(e) libérale.

Par conséquent, il découle de la consultation pharmaceutique initiale, une diminution de la iatrogénie évitable et une meilleure gestion des effets secondaires. Ce qui souligne bien que les conseils et informations donnés au patient sont bénéfiques.

Un patient chez qui la iatrogénie potentielle est bien gérée, est assurément plus observant. Lors de la consultation, nous insistons bien sur le fait que pour espérer arriver à une efficacité du traitement anticancéreux, le patient se doit de prendre son traitement avec assiduité. C'est ainsi que l'observance est pour la majorité des patients très bonne. Comme le soulignent les données recueillies grâce au questionnaire *GIRERD* lors du suivi pharmaceutique, une bonne observance est retrouvée chez 73,8 % des patients.

De manière indirecte, en permettant d'augmenter l'observance et de diminuer la iatrogénie, nous pouvons conclure que la mise en place des consultations et du suivi pharmaceutiques permettent d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie.

Au vu des interventions pharmaceutiques (décrites dans la partie III) qui ont fait suite à l'analyse pharmaceutique lors de l'initiation de la chimiothérapie et au suivi régulier, il semble évident que le pharmacien joue un rôle non négligeable dans le bon déroulement de la chimiothérapie per os en ambulatoire.

2. Bénéfices pour les professionnels de santé

En améliorant la gestion des effets secondaires par le patient, celui-ci devient plus autonome et peut se défendre en cas de toxicité de faible importance. Les différents professionnels de santé du parcours de soin du patient sont ainsi moins sollicités. C'est notamment le cas des acteurs de santé de premier recours (médecin traitant, pharmacien d'officine et infirmier libéral) qui de plus ne sont pas forcément bien formés à la prise en charge des toxicités des chimiothérapies. Dans tous les cas, lors de la consultation, nous insistons bien sur le fait qu'en cas de toxicité potentiellement à risque, le patient se doit de joindre son hématologue ou à défaut son médecin traitant de manière urgente.

Par ailleurs, le médecin n'est pas tenu d'expliquer en détail le traitement anticancéreux au patient sachant que c'est le rôle du pharmacien. En effet, la plupart des consultations pharmaceutiques sont faites sur demande du médecin.

3. Bénéfices économiques

En réduisant la iatrogénie médicamenteuse induite par la chimiothérapie, et en améliorant l'observance du patient, la consultation et le suivi pharmaceutiques permettent donc, comme vu précédemment, d'augmenter les chances de succès de la chimiothérapie. Cela induit la réduction des coûts de santé supplémentaires que représenterait un échec thérapeutique. En effet, la mise en place d'une nouvelle chimiothérapie s'accompagne toujours d'un coût non négligeable.

II. Limites des consultations et du suivi pharmaceutiques

1. Difficultés d'organisation

a) Un manque de personnel

Ce dispositif de consultation et de suivi demande du personnel formé et qualifié : pharmacien, interne et externe en pharmacie en relation avec le service d'onco-hématologie. Mais ce personnel est très limité par rapport à la charge de travail (un pharmacien sénior, secondé par un pharmacien assistant en cas d'absence, un interne et un ou deux externes en pharmacie. Il est ainsi très compliqué de voir en consultation l'ensemble des patients traités par chimiothérapie orale dans le service. D'autre part pour le suivi pharmaceutique des patients, il est également difficile de respecter le planning de suivi défini au départ. En effet, à cause de divers aléas (absence de l'externe chargé des rappels notamment), il est souvent modifié avec des consultations de suivi qui sont ainsi retardées.

b) Une planification difficile

La bonne planification des consultations pharmaceutiques est délicate. En effet, nous ne sommes pas toujours informés lorsque des patients traités par une chimiothérapie sont en hospitalisation conventionnelle ou en hospitalisation de jour. Nous le découvrons très souvent le jour-même. Cela rend très complexe la programmation des consultations. Ce défaut d'organisation est responsable de la non-réalisation de consultation pour certains patients.

Seules les consultations pharmaceutiques intégrées dans la consultation de PPCO sont parfaitement planifiées par l'infirmière coordinatrice.

Par ailleurs, le suivi téléphonique est aussi parfois compliqué. En effet, quelques patients ne répondent pas ou peu aux appels. Il est ainsi très difficile d'organiser un suivi pharmaceutique pour ces patients, surtout lorsque leur protocole n'implique pas de venue en hôpital de jour.

c) Un manque de temps

La réalisation des consultations pharmaceutiques demande beaucoup de temps. En effet, en amont des consultations, une préparation importante est demandée avec une analyse pharmaceutique approfondie. Elle tient compte notamment des nouvelles thérapeutiques alternatives (phytothérapie, aromathérapie et nutrithérapie) qui représentent de longues recherches dans la littérature scientifique. D'autre part, à la fin de chaque consultation, les informations recueillies sont toutes retransmises dans le système informatique, ce qui constitue un temps non négligeable.

De plus, lors du suivi téléphonique, il est parfois nécessaire de contacter à plusieurs reprises le patient avant de réussir à le joindre.

d) Une absence de rémunération du pharmacien

Pour la mise en place des consultations pharmaceutiques, le pharmacien hospitalier, et donc le service de pharmacie à usage intérieur auquel il dépend, ne perçoit aucune rémunération. Ainsi, tout ce temps passé par le personnel de la pharmacie ne rapporte à l'heure actuelle aucun bénéfice financier à la pharmacie. Or, le budget des pharmacies hospitalières, comme celui de tous les autres services, est de plus en limité. Une rémunération des actes de pharmacie clinique dont font partie les consultations, représenterait une opportunité pour faire perdurer ces nouvelles activités pharmaceutiques.

2. Une évaluation qualitative des bénéfices difficile

Le manque d'indicateurs ne permet pas d'évaluer de manière claire le bénéfice apporté par les consultations. Dans l'avenir, il serait intéressant d'en faire émerger. Ceci démontrerait le rôle

important des consultations pharmaceutiques dans le bon déroulement de la chimiothérapie orale.

III. Perspectives d'améliorations des consultations et du suivi pharmaceutiques

1. Amélioration de l'organisation

Premièrement, afin de permettre un gain de temps et une meilleure organisation des consultations pharmaceutiques, il serait souhaitable que le pharmacien soit informé au préalable de la venue du patient (en hospitalisation de jour ou en consultation avec l'hématologue). L'accès aux plannings détaillés d'hospitalisation de jour et de consultations des hématologues serait intéressant.

D'autre part, une perte de temps est significative du fait que les données recueillies sont manuscrites, puis ensuite retranscrites dans le système informatique. Il semblerait opportun de disposer d'une tablette tactile. Celle-ci permettrait de gagner du temps en entrant directement les données sur la tablette lors de la consultation.

Enfin, il semblerait intéressant de mettre au point l'envoi de sms ou mails aux patients. Un petit questionnaire de satisfaction serait envoyé afin d'évaluer leurs consultations pharmaceutiques. Et il pourrait également s'agir de questionnement sur leur observance ou encore sur leurs connaissances vis-à-vis de leur traitement anticancéreux. Un projet d'envoi de sms est actuellement en cours.

2. Développement d'indicateurs pertinents soulignant le bénéfice des consultations

Afin de permettre la poursuite des consultations pharmaceutiques à long terme, il est primordial de démontrer leurs véritables bénéfices en faisant émerger des indicateurs pertinents. Comme indicateurs, nous pouvons citer :

- Le taux de patients ayant eu recours aux différents professionnels de santé (oncologue, médecin traitant, pharmacien, infirmier) devant une toxicité
- Le taux de ré-hospitalisation

- Le taux de patients satisfaits de l'intérêt de la consultation pharmaceutique
- Le taux de patients déclarant connaître les modalités de prise de leur chimiothérapie, les modalités en cas d'oubli
- La réponse clinique
- Etc.

Mais pour pouvoir dégager des résultats probants sur une population plus importante, il serait intéressant que l'ensemble des centres hospitaliers français travaillent avec les mêmes trames de consultations pharmaceutiques. Cela engendrerait une analyse plus complète et plus fine.

D'autre part, pour vraiment montrer le bénéfice réel de ces consultations, un essai clinique, bien que pouvant poser des problèmes d'éthique, semble être la meilleure option. C'est ainsi que la pharmacie de l'hôpital de La Conception est un centre de l'essai clinique DROP. Il s'agit d'une étude nationale multicentrique en double aveugle évaluant le bénéfice des consultations de PPCO. S'y trouve deux groupes de patients. Un groupe ayant une consultation de PPCO standard et un groupe sans consultation de PPCO. Le suivi des patients bénéficiant d'une consultation de PPCO est plus renforcé que pour les patients de l'autre groupe. Une comparaison des données recueillies au niveau des deux groupes de patient permettra à terme de dégager une conclusion à cet essai clinique.

3. Mise en place d'un logigramme pour évaluer le bénéfice de la consultation pharmaceutique initiale

Après l'étude des données recueillies au cours du suivi, il nous semble intéressant de mettre au point un logigramme permettant d'évaluer le bénéfice de la consultation pharmaceutique initiale. Il permet d'attribuer un score de succès ou d'échec à la consultation pharmaceutique, avec un score maximal de +2 (succès maximal) et un score minimal de -2 (échec). Ce score serait attribué lors de la survenue de toxicité « gérable » en fonction de la capacité du patient à la détecter et la gérer. Comme vu précédemment, on entend par effet indésirable « gérable », tout effet indésirable que le patient est en capacité de gérer de lui-même en tenant compte de toutes les informations qu'il a reçu lors de la consultation pharmaceutique.

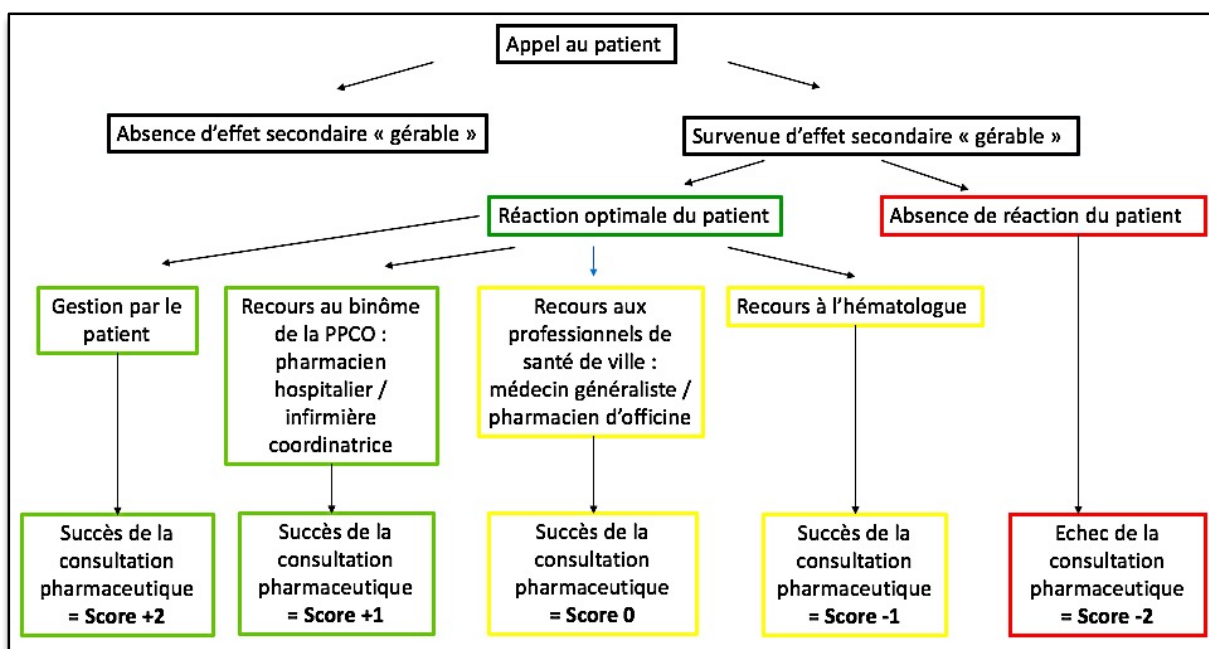


Figure 17 : Logigramme d'évaluation du bénéfice de la consultation pharmaceutique

Ce logigramme pourrait servir de base pour d'autres études destinées à valoriser les consultations pharmaceutiques. En effet, cela permettrait de se distinguer des autres études qui ne reposent que sur des critères dits « durs » : les taux de mortalité et d'hospitalisation.

4. Demande d'une cotation d'activité du pharmacien hospitalier

Pour la réalisation des consultations, il n'est prévu aucun budget supplémentaire. Or, cette activité demande beaucoup de temps aux pharmaciens et aux personnels dédiés. Et les autres activités de la pharmacie sont pendant ce temps-là non effectuées. Afin de poursuivre de manière pérenne cette activité de consultations pharmaceutiques, il serait nécessaire que la pharmacie hospitalière obtienne une budgétisation.

5. Amélioration du lien ville-hôpital

Pour optimiser au mieux la prise en charge du patient traité par une chimiothérapie orale en ambulatoire, il est nécessaire que les professionnels de santé de ville (qui sont ceux de premiers recours : médecin traitant, pharmacien d'officine et infirmier) puissent être en contact avec les professionnels de santé hospitaliers. Afin de faciliter la communication entre la ville et l'hôpital,

il semblerait intéressant de mettre au point une messagerie sécurisée ou encore mieux une plateforme interactive avec l'envoi de pop-ups. Cela permettrait par exemple de diffuser les protocoles de chimiothérapies que vont recevoir les patients.

D'autre part, une formation régulière des professionnels de santé de ville par les hospitaliers dans le domaine de l'oncologie est souhaitable. En effet, de plus en plus de chimiothérapies initialement disponibles uniquement à l'hôpital sont dorénavant disponibles en ville. Ainsi l'équipe du service d'oncohématologie de l'hôpital de La Conception (médecins et pharmaciens) organise des formations pour les professionnels de santé de ville.

CONCLUSION

Cette thèse avait pour objectifs, dans un premier temps, de décrire et d'évaluer la mise en place des consultations pharmaceutiques en hématologie et, dans un second temps, de s'intéresser au suivi pharmaceutique en ambulatoire des patients du service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire de l'hôpital de La Conception.

En plus d'expliquer les modalités de prise de la nouvelle chimiothérapie, le pharmacien intervient via la détection d'interactions médicamenteuses. Ainsi, sur les cents patients déclarant prendre un traitement chronique, au moins une interaction a été mise en évidence chez 69 % d'entre eux. De plus, pour dix-sept de ces patients, au moins une interaction majeure a été observée et a conduit à une action pharmaceutique. Cela souligne le rôle non négligeable du pharmacien lors de l'instauration d'une chimiothérapie.

Par ailleurs, lors du suivi pharmaceutique, nous avons constaté que la majorité des patients avaient bien réagi en cas de toxicité, en gérant d'eux-mêmes l'effet indésirable ou en contactant un professionnel de santé.

Cependant, l'évaluation de notre activité de pharmacie clinique est complexe. A l'heure actuelle, il est nécessaire de réussir à démontrer son réel bénéfice et de la valoriser afin qu'elle perdure. C'est pourquoi une étude clinique multicentrique et randomisée est actuellement en cours. Il s'agit de l'essai DROP, qui compare un parcours-patient avec un suivi renforcé et des actions pharmaceutiques à un parcours-patient classique.

Cette thèse est un focus sur la mise en place de consultations pharmaceutiques dans le domaine de la cancérologie mais ces dernières peuvent être développées dans toutes les spécialités médicales reposant sur des traitements médicamenteux complexes. Cependant, comme vu précédemment, seule la valorisation de cette activité permettra au pharmacien de continuer à jouer son rôle clé dans la gestion et l'accompagnement du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. INCA. *La chimiothérapie orale du cancer en 2014*. E-cancer, décembre 2015. [en ligne]. https://www.ecancer.fr/content/download/139220/1725139/file/La_chimiotherapie_orale_du_cancer_en_2014.pdf, consulté le 6 juin 2019.
- [2]. INCA. *Développement des anticancéreux oraux / Projections à court, moyen et longs termes*. E-cancer, mai 2017. [en ligne]. https://www.ecancer.fr/content/download/200786/2702075/file/Developpement_des_anticancereux_oraux_projections_a_court_moyen_long_termes_mel_20170619.pdf, consulté le 2 octobre 2018.
- [3]. UNICANCER. *La cancérologie en 2025*. In site d'Unicancer [en ligne]. <http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025>, consulté le 4 octobre 2018.
- [4]. BEDELL, C.H. A changing paradigm for cancer treatment : the advent of new oral chemotherapy agents. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 2003, n°7, p. 5-9.
- [5]. DEMARIO, M.D. & RATAIN, M.J. Oral chemotherapy : rationale and future directions. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, vol. 16, n°7, p. 2557-2567.
- [6]. DGOS. *Fiche 2-3 : L'ambulatoire en chirurgie et en médecine*. Solidarité-santé.gouv, mai 2016. [en ligne]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2_3_ambulatoire_chirurgie_et_medecine.pdf, consulté le 30 octobre 2018.
- [7]. FONSECA, Rafael & HINKEL, Jennifer. Value and Cost of Myeloma Therapy – We can Afford it. *ASCO Education Book*, 2018, vol. 38, p. 647-655.
- [8]. ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. Dossier Coopération des professionnels de santé. *Le journal de l'ordre national des pharmaciens*, 2011, n°7, p. 7-9.
- [9]. HAS. *Parcours de soins : Questions/réponses*. Has-santé, mai 2012. [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/quest-rep_parcours_de_soins.pdf, consulté le 4 octobre 2018.
- [10]. HAS. *Education thérapeutique du patient*. In site de la Haute autorité de santé [en ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp, consulté le 4 octobre 2018.

- [11]. ASSURANCE MALADIE. Ameli – Pharmacien : Avenants. In site Ameli [en ligne]. <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>, consulté le 2 octobre 2018.
- [12]. INCA. *Plan Cancer 2014-2019*. E-cancer, mars 2015. [en ligne]. https://www.ecancer.fr/content/download/123552/1485522/file/Plan_cancer_2014-2019-PNRT.pdf, consulté le 30 octobre 2018.
- [13]. OMEDIT Bretagne. Fiches de bon usage des thérapies anticancéreuses utilisées par voie orale. In site de Omedit Bretagne [en ligne]. <http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/cancer/boite-outil/chimio-per-os>, consulté le 18 octobre 2018.
- [14]. OMEDIT Normandie. Fiches de bon usage des produits de santé. In Omedit Normandie [en ligne]. <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante,3124,3454.html>, consulté le 18 octobre 2018.
- [15]. ELIASSON, Lina. Exploring chronic myeloid leukemia patient's reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leukemia Research*, 2011, n°35, p. 626-630.
- [16]. WILLIAMS, AnnaLynn M. Ibrutinib dose adherence and therapeutic efficacy in non-Hodgkin lymphoma : a single-center experience. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2018, vol. 19, n°1, p. 41-47.
- [17]. SIN YEE CHOR, Josette. Socioeconomic disparity in breast cancer detection in Hong Kong – a high income city : retrospective epidemiological study using the breast cancer registry. *Plos One*, 2014, vol. 9, n°10, p.1-7.
- [18]. Sous l'égide de la SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉMATOLOGIE. *Livre blanc*. Sfh.hematologie, novembre 2016. [en ligne]. http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/Livre_Blanc_Hemopathies_malignes%20Version_Numerique_Nov_16.pdf, consulté le 30 octobre 2018.
- [19]. SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE. Recommandation SFPO sur la réalisation de Consultations pharmaceutiques en Oncologie. Sfpo, 20 octobre 2017. [en ligne]. <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations-SFPO-Consultations-Pharmaceutiques-V1-1.pdf>, consulté le 29 octobre 2018.
- [20]. SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉMATOLOGIE. *Les Référentiels des collèges - Hématologie*, 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2018. 380 p.

- [21]. NICOLAS DUPLOYEZ. *Prepa Pharma - Hématologie*, 2^{ème} édition. Louvain-la-Neuve : deboeck supérieur, 2017. 251 p.
- [22]. GÉRARD SÉBAHOUN. *Hématologie clinique et biologique*, 2^{ème} édition. Rueil-Malmaison : Arnette, 2006. 578 p.
- [23]. FERMÉ, C ; REMAN, O. *Lymphome de Hodgkin de l'adulte*. EMC, 2011 [en ligne]. http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/showarticlefile/286497/13-55377_plus.pdf, Consulté le 11 octobre 2018.
- [24]. VIDAL. <https://www.vidal.fr/>, consulté le 18 octobre 2018.
- [25]. DIMOPOULOS, Meletios A. VMP (bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment : cohort analysis of the phase III vista study. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, n°36, p. 6086-6093.
- [26]. ROUSSEL, M. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma : a phase II study by the intergroupe francophone du myélome. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, vol. 32, n°25, p. 2712-2717.
- [27]. ZUCCA, E. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma : 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, vol. 31, n°5, p. 565-572.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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