



HAL
open science

Les entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux par voie orale à l'officine

Marine Dufays Fruteau de Laclos

► **To cite this version:**

Marine Dufays Fruteau de Laclos. Les entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux par voie orale à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03647073

HAL Id: dumas-03647073

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03647073>

Submitted on 20 Apr 2022

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022

Thèse n°47

THÈSE D'EXERCICE

Pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux

Par DUFAYS FRUTEAU de LACLOS Marine

Né(e) le 08/03/1995 à Bordeaux

Le 12 avril 2022

**LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DES PATIENTS SOUS
ANTICANCEREUX PAR VOIE ORALE A L'OFFICINE**

Sous la direction de : Vincent SERVANT

Pr. BREILH Dominique
Dr. SERVANT Vincent
Dr. NOTS Julie

Professeur des universités, praticien hospitalier
Praticien hospitalier
Pharmacien adjoint

Président
Directeur
Juge



SERMENT DE GALIEN



En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- **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.**

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

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

Remerciements

A Mme. le professeur Dominique Breilh, présidente de mon jury de thèse,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect. Vos enseignements, à la faculté de pharmacie, ont structuré mon parcours d'étudiante.

A M. le docteur Vincent Servant, mon directeur de thèse,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse d'exercice et je vous en remercie vivement. Je retiendrai particulièrement de ces mois de travail le soutien et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard, la cordialité de nos réunions de travail et votre disponibilité malgré la crise sanitaire que nous avons traversée.

Je vous remercie également pour vos enseignements tout au long de ces années passées à la faculté de pharmacie, dans des matières complexes mais qui ne manquent pas d'intérêt.

A mon juge, Mme. le docteur Julie Nots,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, d'avoir répondu présente à mon invitation, et d'avoir suivi son avancée. Je profite également de ces quelques lignes pour vous remercier chaleureusement de l'équipe que nous avons formée durant ces mois travaillés ensemble et pour l'amitié que vous m'avez portée.

A ma famille,

Les mots me manquent pour exprimer ma gratitude pour m'avoir permis d'accomplir de si belles études, et pour votre soutien indéfectible, malgré des débuts difficiles.

Vous avez été une source infinie de tendresse et d'amitié, et je saurai longtemps tirer profit de vos conseils avisés. Soyez assurés de toute mon admiration et de l'amour que je vous porte.

Papi, toi qui as inspiré ce travail, j'espère que, là où tu te trouves, tu es fière de ta petite fille.

A mon fiancé

Thomas, un pharmacien dont les valeurs et les principes m'inspirent au quotidien. Merci pour tous tes encouragements, tes conseils, pour avoir veillé à ma santé mentale et sur mes nuits de sommeil. Merci pour ta patience, ta présence et ton soutien chaque jour. Merci pour tous ces beaux moments passés ensemble et tous ceux à venir.

Aux copains de toujours (et ceux qui ont pris le train en route),

Lilly,

Ma plus vieille amie, quand on est copains depuis la première "récré" de maternelle, est-ce qu'on peut dire que c'est pour la vie ?

Paul, Louis, Floriane, Adrien, Caroline, Emmanuelle, Charles-Eli, Aymeric, Alice, Constance, Romain, Pierre, Baptiste, Quentin, Chloé, Christophe...

Certains d'entre vous me connaissent depuis dix ans et forment le « noyau dur » avec lequel j'ai grandi. D'autres, géniaux, sont arrivés en cours de route. A vous tous, vous êtes ma seconde famille et j'ai hâte de vivre les prochaines années avec vous, je suis sûre qu'elles seront aussi palpitantes que toutes celles qui viennent de passer !

Aux pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé et qui m'ont vu grandir,

Soyez assurées de toute ma gratitude et de mon amitié. Vous m'avez fait découvrir la pharmacie d'officine, vous me l'avez faite aimer, et si j'en fais aujourd'hui ma profession c'est, en partie, grâce à vous.

Pendant toutes ces années vous avez su m'accueillir dans vos officines avec gentillesse, patience, et pédagogie, me construisant un modèle pour ma carrière à venir.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES ANNEXES	11
INTRODUCTION	12
I. LA PLACE DES CHIMIOTHERAPIES ORALES DANS LE PROTOCOLE DE SOINS : NOUVEAUX ENJEUX ET VIRAGE AMBULATOIRE.....	14
1. Le cancer : Les approches thérapeutiques	14
1.1 La chirurgie	14
1.2 La radiothérapie	15
1.3 Les chimiothérapies dites « conventionnelles »	16
1.3.1 La classification.....	18
<i>a. Les agents altérant directement l'ADN</i>	18
<i>b. Les agents « en amont » de la synthèse d'ADN</i>	20
<i>c. Les agents « en aval » de la synthèse d'ADN</i>	21
<i>d. Les « Autres » cytotoxiques</i>	22
1.3.2 En pratique	23
1.4 Les chimiothérapies plus « sélectives ».....	25
1.4.1 Hormonothérapie dans le cancer du sein	25
<i>a. Mode d'action des médicaments disponibles</i>	26
<i>b. Modalités d'instauration</i>	27
1.4.2 Hormonothérapie dans le cancer de la prostate	28
<i>a. Instauration du traitement</i>	28
<i>b. Mode d'action des médicaments disponibles</i>	29
1.4.3 Les thérapies « ciblées ».....	31
1.4.4. Les autres thérapies « ciblées »	33
1.5 Les immunothérapies	34
1.5.1 Les anticorps monoclonaux.....	34
1.5.2 Les anticorps monoclonaux couplés à des toxines	35
1.5.3 Les anticorps bispécifiques.....	35
1.5.4 Les inhibiteurs de check point.....	35
1.5.5 Les cellules car-T.....	35
2. Le rôle du pharmacien.....	36
2.1 Les attentes des patients vis-à-vis de leur pharmacien d'officine	36

2.2 Sécurisation de la dispensation et plan de prise	37
2.2 Accompagnement face aux effets indésirables.....	38
2.3 Surveillance, dépistage et analyse des interactions médicamenteuses	48
a. Quelles ressources utiliser à l'officine ?	49
b. Quelques exemples d'automédications fréquemment rencontrés	50
II. L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE A L'OFFICINE	52
1. De la loi HSPT à la convention pharmaceutique	52
2. Modalités des entretiens.....	55
2.1 Définition	55
2.2 Les pathologies concernées	56
2.3 Placer l'entretien pharmaceutique dans le parcours de soin du patient traité avec des anticancéreux par voie orale	56
3. Déroulé des entretiens	57
3.1 Mise en place dans l'officine avant l'entretien	58
3.2 Entretien initial	59
3.3 Entretien thématique « vie quotidienne et effets indésirables »	60
3.4 Entretien thématique « Observance »	60
4. Rémunération.....	61
III. L'ETUDE	64
1. Objectifs	64
2. Matériel et méthodes.....	64
3. Résultats	65
4. Discussion	70
CONCLUSION	73
Références.....	75
Annexes	80

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile

ACTH : Adeno CorticoTropic Hormone

ADN : Acide Desoxyribo Nucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité de Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants oraux directes

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

AUC: Area Under the Curve

AVK : Anti vitamine K

BCL-2: B cell lymphoma 2

BITE: Bispecific T-cell Engager

CAR-T : Chimeric Antigen Receptor T

CD: Cluster de différenciation

CHOP : Cyclophosphamide - Hydroxy Doxorubicine -Vincristine (ONCOVIN®) - Prednisone

CNHIM : Centre national hospitalier d'information sur le médicament

Cp: Comprimé

CPNPA : Commission Paritaire Nationale des Programmes d'Accompagnement

CYP450 : Cytochrome P 450

DCI: Dénomination Commune Internationale

FU : Fluoro Uracile

FSH: Follicle stimulating hormone

FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France

Gé: Spécialités génériques

GF: Growth Factor = Facteur de croissance

GFR: Growth Factor Receptor = Récepteur au Facteur de croissance

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

HAD : Hospitalisation à domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

IGAS : Inspection générale des affaires sociales
INCa : Institut National du Cancer
INJ : Injectable
IV : Intra veineux
LA : Leucémie Aigue
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LAM : Leucémie Aigüe Myéloblastique
LH : luteinizing hormone
LHod : Lymphome de Hodgkin
LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LLC : Leucémie lymphoïde chronique
LNH : Lymphome non Hodgkinien
MESNA : Mercapto Ethane Sulfonate de Sodium
mTor : mechanistic target of rapamycin
NaCl : Chlorure de sodium
NVCI : Nausée et vomissement chimio-induit
OMÉDIT : observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques
PD1 : Programmed Death-1
PK : Protéine kinase
PO : Per os
R-CHOP: Rituximab - Cyclophosphamide - Hydroxy Doxorubicine -Vincristine (ONCOVIN®) - Prednisone
RCP: Résumé des caractéristiques du produit
RE : Récepteur aux œstrogènes
RP : Récepteur de progestérone
SFPO : société française de pharmacie oncologique
UNPF : l'Union Nationale des Pharmacies de France
USPO : l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine
UV : Ultra-violet

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : Hormonothérapies utilisées dans le cancer du sein.....	27
TABLEAU 2 : Options de traitement selon le stade tumoral d'après l'HAS.....	28
TABLEAU 3 : Hormonothérapies utilisées dans le cancer de la prostate.....	30
TABLEAU 4 : Exemples de l'impact de la prise alimentaire sur la variation de l'aire sous la courbe.....	37
TABLEAU 5 : Traitements des différents grades de la mucite.....	39
TABLEAU 6 : Potentiel émétisant des anticancéreux.....	41
TABLEAU 7 : Potentiel alopeciant des molécules cytotoxiques.....	45

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Les différentes phases du cycle cellulaire.....	17
FIGURE 2 : Mécanisme d'action des chimiothérapies anticancéreuses.....	18
FIGURE 3 : Schéma d'administration du XELOX.....	24
FIGURE 4 : Mécanismes d'actions des hormonothérapies dans le cancer du sein.....	26
FIGURE 5 : Mécanismes d'actions des hormonothérapies dans le cancer de la prostate.....	29
FIGURE 6 : Cibles moléculaires des thérapies « ciblées ».....	32
FIGURE 7 : Répartition des anticancéreux per os disponibles à l'officine en fonction de leur classe pharmacologique.....	32
FIGURE 8 : Evolution des remboursements des anticancéreux délivrés en officine, par catégorie, de 2014 à 2019	33
FIGURE 9 : Parcours de soins d'un patient traité avec des anticancéreux par voie orale à domicile.....	57
FIGURE 10 : Montant de rémunération des entretiens pharmaceutique « anticancéreux oraux » en fonction de la molécule utilisée.....	61
FIGURE 11 : Facturation des entretiens pharmaceutique anticancéreux oraux.....	62
FIGURE 12 : Réponse de la question 1 - Profession des sondés.....	65
FIGURE 13 : Réponse de la question 2 – Situation de l'officine.....	65
FIGURE 14 : Réponse de la question 3 - En moyenne, à quelle fréquence rencontrez-vous des ordonnances de traitement anticancéreux oraux ?.....	66
FIGURE 15 : Réponse de la question 4 - De manière générale, sont-ils des patients qui fréquentent votre officine pour leurs besoins concernant les autres produits de santé (OTC...)?.....	66
FIGURE 16 : Réponse de la question 5 - Quelles catégories d'anticancéreux oraux délivrez-vous le plus souvent dans votre officine ?.....	67
FIGURE 17 : Réponse de la question 7 - Comment évalueriez-vous vos connaissances sur:.....	67
FIGURE 18 : Réponse de la question 8 - Vous réalisez des entretiens pharmaceutiques (tous thèmes confondus) environ :.....	68
FIGURE 19 : Réponse de la question 9 - Avez-vous déjà réalisé les nouveaux entretiens pharmaceutiques portant sur les anticancéreux oraux ?.....	68
FIGURE 20 : Réponse de la question 10 - Si vous ne comptez pas en réaliser, quelle est la/les principale(s) raison(s) ?.....	69

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification des cytotoxiques 2021

ANNEXE 2 : Thérapies ciblées disponibles à l'officine en 2021

ANNEXE 3 : Plan de prise et conditions de délivrance des anticancéreux par voie orale à l'officine

ANNEXE 4 : Bulletin d'adhésion « Traitement anticancéreux oraux » sur ameli.fr

ANNEXE 5 : Fiche de suivi patient, accompagnement des patients sous anticancéreux par voie orale d'après l'USPO

ANNEXE 6 : Questionnaire d'auto-évaluation à destination des pharmaciens d'officine

ANNEXE 7 : Réponses au questionnaire d'auto-évaluation à destination des pharmaciens d'officine

INTRODUCTION

En 2021, le cancer reste la première cause de mortalité en France malgré les progrès thérapeutiques. Pour l'année 2018, l'Institut National du Cancer (INCa) a recensé 382 000 nouveaux cas et 157 000 décès¹.

Depuis 2003, trois « PLAN CANCER » successifs ont été mis en place par le gouvernement dans le but d'améliorer la prise en charge, la prévention, la recherche, l'organisation des soins ou encore la qualité de vie des patients atteints.

Le précédent, et dernier, plan cancer (2014 – 2019) proposait plusieurs axes d'amélioration comme par exemple :

- Garantir la qualité et la sécurité de la prise en charge : améliorer la coordination ville-hôpital, encadrer et évaluer les prises en charges, répondre aux besoins spécifiques des personnes âgées
- Accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques : Sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales
- Favoriser l'accès aux soins²

Le jeudi 4 février 2021, à l'occasion de la journée mondiale contre le cancer et huitième édition des Rencontres de l'Institut national du cancer, le président de la République a dévoilé ce qui va succéder à ce dernier plan cancer : la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Cette dernière s'articule autour de quatre axes forts (Améliorer la prévention ; limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie ; lutter contre les cancers de mauvais pronostic ; s'assurer que les progrès bénéficient à tous) tout en poursuivant et en développant les outils déployés dans le cadre des plans cancers précédents.

Concomitamment à ces différents plans, ces dernières années, de nombreuses molécules sont sorties de la réserve hospitalière et le remboursement des anticancéreux à l'officine entre 2014 et 2019 a progressé de 56%, ce qui représente un coût de 2,78 milliards d'euros en 2019³. Le pharmacien d'officine est donc de plus en plus confronté à la gestion des traitements de chimiothérapie ; il doit être en capacité de proposer un plan de prise optimisé, détecter les interactions médicamenteuses, sécuriser l'automédication et dispenser les conseils nécessaires pour prévenir et gérer les effets indésirables. En effet, les effets indésirables de ces thérapies anticancéreuses sont multiples. Ils peuvent entraîner l'apparition de toxicités

aigües et/ou chroniques et altérer significativement la qualité de vie du patient. En outre, la survenue d'effets indésirables peut entraîner une mauvaise observance du traitement, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.

C'est pourquoi, après l'entretien pharmaceutique des patients sous anticoagulants (AVK et AOD) et des patients asthmatiques, la nouvelle thématique publiée au Journal Officiel est « l'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale » et doit se mettre en place à l'officine à partir de 2020⁴.

« La commission paritaire nationale des programmes d'accompagnement (CPNPA) qui s'est tenue la semaine du 7 octobre 2019 précise les modalités de cette nouvelle mission. »⁵ Syndicats et assurance maladie se sont accordés sur les conditions et le nombre d'entretiens pharmaceutiques nécessaires par année afin d'être éligible au remboursement.

Ce travail reprend donc dans une première partie : la place des chimiothérapies orales dans le protocole de soins des cancers ainsi que la place du pharmacien d'officine dans la gestion de ces traitements et l'accompagnement des patients au quotidien. Dans un second temps nous verrons quelles sont les modalités de mise en place des entretiens pharmaceutiques qui permettront, en pratique, de mieux accompagner le patient. Enfin nous décrirons la méthodologie que nous avons mise en place pour notre étude qui a pour objectif d'évaluer les connaissances, le ressenti et l'appropriation de ces nouveaux outils par les pharmaciens d'officine.

I. LA PLACE DES CHIMIOTHERAPIES ORALES DANS LE PROTOCOLE DE SOINS : NOUVEAUX ENJEUX ET VIRAGE AMBULATOIRE

1. Le cancer : Les approches thérapeutiques

Le patient peut être traité par différents moyens qui peuvent être :

- Locorégionaux : La chirurgie et la radiothérapie (vectorisée ou non).
- Systémiques : La chimiothérapie dite « conventionnelle » qui peut faire appel aux cytotoxiques « classiques » ou « conventionnels », à l'hormonothérapie, aux thérapies dites « ciblées » ou encore à l'immunothérapie en plein essor et diversification à l'heure actuelle (inhibiteurs de check- point, anticorps bispécifiques, cellules car-T...).

Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association suivant le type de cancer et le stade.

1.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement historique du cancer, pendant longtemps elle a même été le seul. Le traitement chirurgical peut être curatif, il consiste en l'exérèse de la tumeur et des ganglions régionaux. Celle-ci est complète si la totalité du tissu tumoral a été retirée et que les marges opératoires sont saines.

La chirurgie peut également être utilisée pour réduire simplement la taille de la tumeur en vue de faciliter son éradication par un traitement à base de radiothérapie et/ou chimiothérapie complémentaire, avant ou après la chirurgie.

La recherche, fondamentale d'abord, puis la recherche clinique permettent une meilleure connaissance des cancers. Ainsi, sont développées de nouvelles techniques moins invasives qui diminuent les séquelles physiques et psychologiques comme : la chirurgie par coelioscopie, la chirurgie reconstructrice ou encore la technique des ganglions sentinelles. Cette dernière technique est utilisée en alternative au curage ganglionnaire et consiste à ne prélever qu'un ou quelques ganglions au plus près du drainage de la tumeur après l'avoir repéré par un traceur radioactif ou un colorant. L'exérèse des autres ganglions régionaux ne sera effectuée que si le ganglion sentinelle est envahi. Grâce à ce procédé, on limite la morbidité et les séquelles post-opératoires et en particulier, les douleurs durables du curage ainsi que les lymphœdèmes.

1.2 La radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules d'une zone précise en essayant de préserver les cellules saines. Ces rayonnements ne sont pas spécifiques, ils induisent des lésions de l'ADN tant dans les cellules cancéreuses que dans les cellules saines. Les cellules saines possèdent un mécanisme de réparation des erreurs et peuvent entrer en mitose avant de se renouveler tandis que les cellules cancéreuses possèdent un mécanisme de réparation défectueux, elles ne peuvent donc pas entrer en mitose et meurent⁶. Il en existe deux grands types : la radiothérapie interne et la radiothérapie externe.

La radiothérapie externe utilise une source extérieure de rayons gamma, le plus souvent, traversant la peau pour atteindre la tumeur. Le nombre de séances est adapté à chaque patient et ne reflète pas la gravité de la maladie. L'irradiation dure quelques minutes et se déroule au rythme de 4 à 5 séances par semaine pendant plusieurs semaines.

Pour la radiothérapie interne, ou curiethérapie, l'élément radioactif (Iode, Césium ou Iridium) est placé sur un vecteur, lui-même déposé au niveau de la zone à traiter, il est ensuite retiré au bout d'une durée allant de quelques minutes à quelques jours. Ce vecteur permet de concentrer la radiothérapie sur les cellules cibles car le vecteur les reconnaît et oriente ainsi la radiothérapie sur les cellules cibles. La mise en place du vecteur peut nécessiter une anesthésie locale ou générale s'il n'est pas déposé dans une cavité naturelle du corps mais à l'intérieur même de la tumeur.

La radiothérapie peut avoir des effets indésirables systémiques comme : la fatigue, l'anémie (si elle est dirigée vers une zone où il y a de la moelle osseuse), les problèmes de peaux, la chute des cheveux et des poils, la perte d'appétit (suite aux nausées, vomissements et lésions buccales). A ceux-là, il faut ajouter les effets indésirables spécifiques à la zone irradiée⁷. Ces patients vont ainsi nécessiter de nombreux traitements de supports dermatologiques, des antiémétiques ou en encore des soins locaux comme les bains de bouches.

1.3 Les chimiothérapies dites « conventionnelles »

Les médicaments anticancéreux peuvent agir de plusieurs manières distinctes sur une tumeur :

- Soit, ils agissent sur la multiplication anarchique des cellules tumorales, ils agissent donc sur la conséquence du cancer en bloquant la multiplication des cellules tumorales de manière non sélective : ce sont les cytotoxiques dits « classiques »,
- Soit, ils visent à corriger un des mécanismes impliqués dans la cause du cancer. Ces médicaments sont donc aussi appelés « thérapies ciblées » ou « sélectives »,
- Soit, ils mettent en jeu, principalement, des mécanismes immunitaires. Si nous résumons succinctement, les mécanismes immunitaires du patient sont redirigés contre les cellules tumorales par différents mécanismes en fonction des différents types d'immunothérapie.

Voyons donc, dans un premier temps, les agents cytotoxiques « classiques », appelés également « chimiothérapies conventionnelles ». Ils peuvent être utilisés dans différentes situations visant des objectifs différents :

- Néo-adjuvante, avant la chirurgie, afin de rendre la tumeur opérable en diminuant sa taille
- Adjuvante, après la chirurgie, pour limiter les risques de récurrence et éliminer les cellules non visibles ou quantifiables
- Palliative : très souvent, l'état d'avancement de la maladie rend impossible l'espoir d'un traitement curatif. Dans ce cas, la chimiothérapie peut permettre une amélioration de la survie et de la qualité de vie du malade par diminution des symptômes du cancer.

Historiquement le cancer était défini comme « une prolifération incontrôlée de cellules », la réponse thérapeutique logique a donc été de développer des traitements aux propriétés cytotoxiques. La première chimiothérapie résulte de la mise en évidence des propriétés des gaz de moutardes azotés, eux-mêmes dérivés des gaz de combat utilisés lors de la première guerre mondiale. Ces derniers étaient capables de provoquer une toxicité, notamment pour le tissu lymphoïde entraînant ainsi des aplasies. Ce fut la première étape de la découverte des alkylants et le lancement des essais sur la Caryolysine (MUSTARGEN®)⁸.

Les anticancéreux ciblent notre matériel génétique : l'ADN, l'ARN, les protéines impliquées dans la mitose cellulaire. Leurs effets sont étroitement liés aux différentes phases du cycle cellulaire. Malheureusement, au sein de la tumeur, les cellules sont très hétérogènes et asynchrones. Elles peuvent se trouver dans tous les états du cycle : au repos (phase G0), engagées dans le cycle cellulaire (phases G1, S, G2 ou M) ou encore en phase apoptotique.

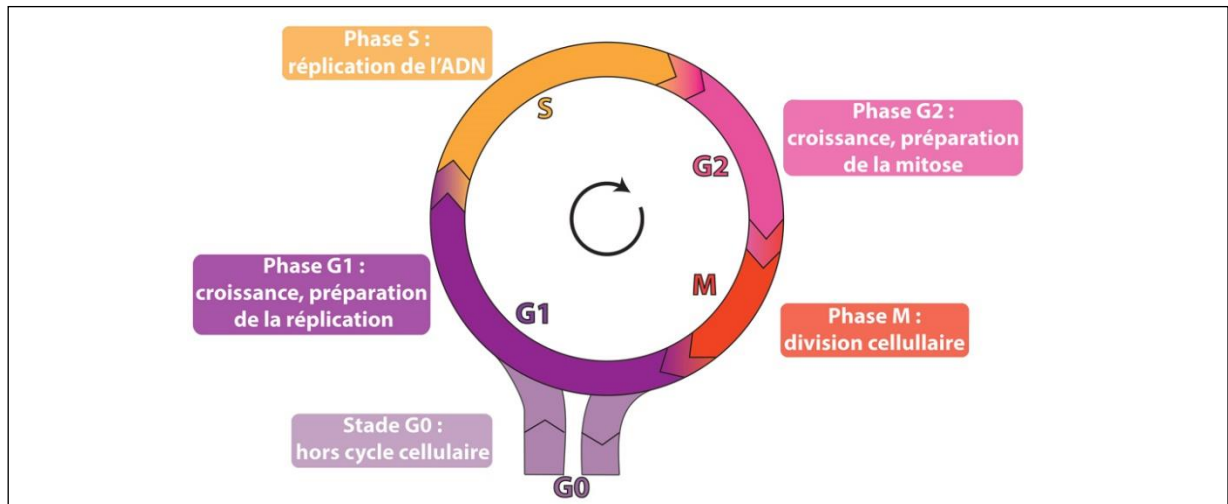


Figure 1 : Les différentes phases du cycle cellulaire⁹

1.3.1 La classification

La figure suivante illustre les différentes cibles des médicaments anticancéreux cytotoxiques et leur chronologie d'action par rapport au cycle cellulaire :

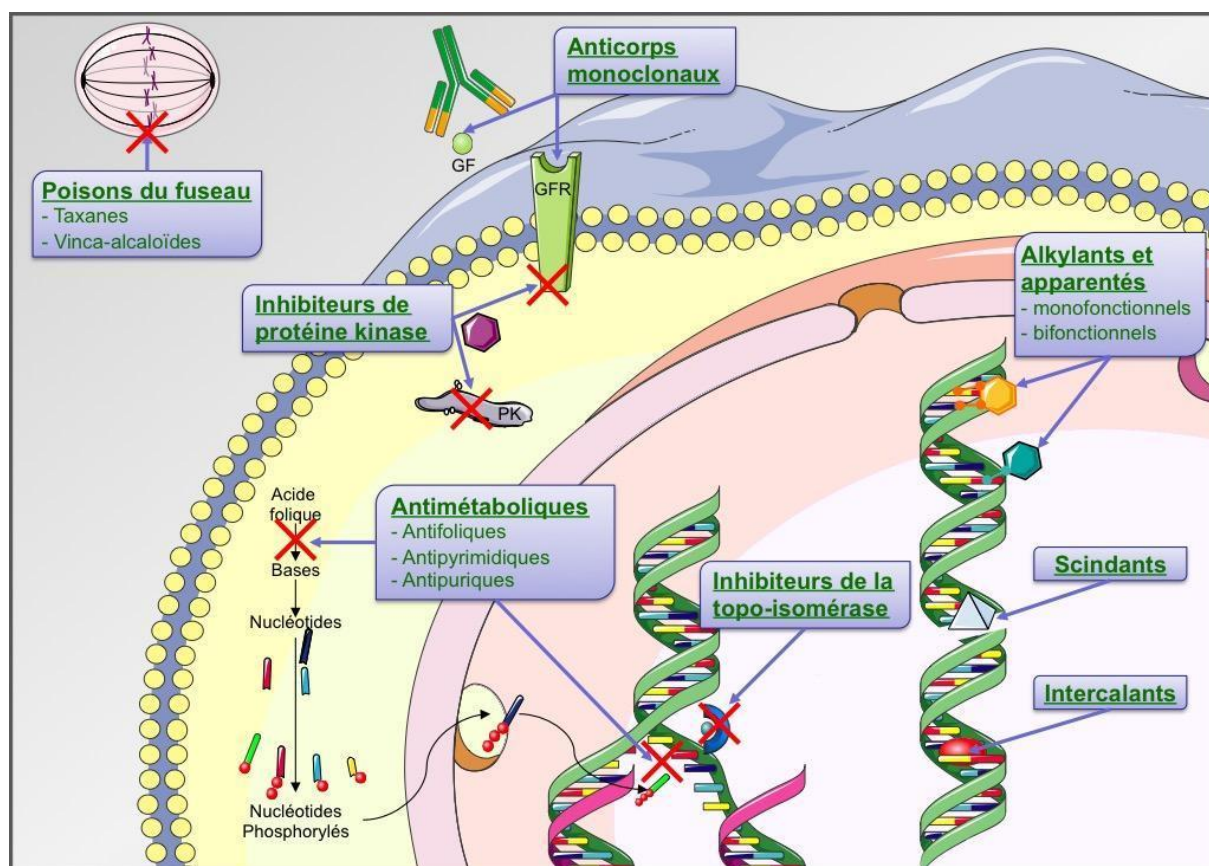


Figure 2 : Mécanismes d'action des chimiothérapies anticancéreuses¹⁰

Une liste plus exhaustive des molécules commercialisées en 2020 se trouve en [annexe 1](#).

a. Les agents altérant directement l'ADN

- Les agents alkylants

Les alkylants sont des molécules ayant un groupement alkyle électrophile capable de se lier de manière covalente à des nucléophiles de l'ADN (souvent des atomes d'azote ou d'oxygène) formant ainsi un adduit. Cette alkylation bloque la réplication et la transcription de la cellule, entraînant ainsi sa mort.

Certaines de ces molécules sont également capables de réaliser des pontages inter ou intra-brins, des pontages inter-hélice entre deux brins d'ADN différents ou entre un brin d'ADN et une protéine.

- Les Moutardes à l'azote

Ce sont des molécules possédant deux groupements alkyles dans leur structure pouvant chacun former un adduit à la base azotée (guanine) de l'ADN ; si un seul est utilisé elles forment un adduit simple, si les deux sont requis elles forment un pontage inter-brin ou intra-brin.

Ces molécules, aussi appelées « oxazophorines » sont des pro-drogues qui nécessitent une activation hépatique par le CYP 450. L'inconvénient principal est qu'elles forment deux métabolites : la moutarde phosphoramidate possédant l'activité thérapeutique et un métabolite à toxicité vésicale qui est l'acroléine. Pour pallier cette toxicité on ajoute au protocole un antidote : le MESNA (mercapto-éthane sulfonate de sodium). Ce dernier va se lier à l'acroléine sous forme de sel pouvant être éliminé par les voies urinaires. Plusieurs médicaments de cette classe pharmaceutique sont disponibles à l'officine sous forme orale : l'ALKERAN® (Melphalan) et l'ENDOXAN® (Cyclophosphamide) depuis 2016, ou encore le CHLORAMINOPHENE® (Chlorambucil) disponible depuis 2019.

- Les nitroso-urées

Ces molécules ont une action double, elles sont métabolisées en deux composés : l'un capable d'entraîner des pontages inter-brins, et l'autre, interagit avec les protéines et inactive ainsi différentes enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN (l'ARN polymérase et l'ADN ligase). Ce sont des molécules très lipophiles qui passent la barrière hémato-encéphalique.

- Les sels de platine

Compte tenu de leur biodisponibilité et d'une toxicité digestive marquée pour certains d'entre eux, les complexes de platine ne sont utilisés que par voie injectable. Le métal (le platine) va s'alkyler aux amines de l'ADN, formant un pont intra-brin qui va entraîner une torsion de la molécule d'ADN ainsi qu'un encombrement stérique qui empêche l'action des polymérases.

- Les agents inducteurs ou stabilisateurs de coupure d'ADN

- Les inhibiteurs de topo-isomérase I et II

Les topo-isomérase sont des enzymes qui induisent des coupures transitoires de l'ADN à l'état physiologique soit sur un brin (type I), soit sur les deux brins (type II). Les inhibiteurs des topo-isomérase interviennent en stabilisant le complexe de clivage formé entre l'ADN et l'enzyme, entraînant ainsi des lésions irréversibles de l'ADN.

Les seuls représentants de ce groupe à l'officine sont le topotécan (HYCAMTIN®) utilisé en monothérapie des rechutes de cancers des poumons à petites cellules et l'étoposide (CELLTOP®) indiqué dans différents cancers.

- Les intercalants

Les anthracyclines ont une structure plane qui leur permet de s'intercaler entre les brins de l'ADN et de participer au blocage de la synthèse d'ADN et d'ARN. Ces molécules peuvent également se lier à la topo-isomérase II et entraîner l'apoptose de la cellule. Les anthracyclines génèrent des radicaux libres capables d'endommager les membranes cellulaires. La première disponible à l'officine sous forme orale a été l'idarubicine (ZAVEDOS®)¹¹ en 2007.

b. Les agents « en amont » de la synthèse d'ADN

Cette classe d'anticancéreux va interférer avec la biosynthèse des acides nucléiques. Ils vont présenter une structure analogue aux bases puriques et pyrimidiques et vont être incorporés à la place des substrats physiologiques. Les antimétabolites peuvent également être des inhibiteurs compétitifs des substances indispensables à la synthèse des bases nucléiques, comme l'acide folique par exemple.

- Les antifoliques

Le chef de file de cette classe est le Méthotrexate. Par sa structure proche de l'acide folique, il va exercer une inhibition de l'enzyme (la dihydrofolate reductase) qui assure la conversion de l'acide folique en acide folinique réduit et intervient dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Le Méthotrexate est disponible à l'officine. Notamment, mais pas uniquement, par voie orale.

- Les antipyrimidiques

La seule spécialité disponible à l'officine est la Capécitabine (XELODA®)¹² qui est une prodrogue du fluorouracile ou 5-FU. Ce dernier exerce une inhibition indirecte de la thymidylate synthétase, enzyme qui assure la transformation de l'uracile en thymine, entraînant une carence en thymine, un arrêt de la synthèse de l'ADN et donc une mort cellulaire.

- Les antipuriques

Aucune des molécules de cette classe n'est disponible en officine en 2019. Elles pénètrent à la place des bases puriques dans les cellules. Ces analogues, transformés en métabolites actifs, vont entraver la synthèse des nucléotides puriques conduisant à la mort cellulaire. On retrouve deux molécules de cette classe disponibles à l'officine :

- La fludarabine (FLUDARA®) sous forme de comprimé.
- La mercaptopurine qui existe sous deux formes : PURINETHOL® sous forme de comprimé et XALUPRINE® sous forme de suspension buvable.

En effet, la mercaptopurine fait partie du traitement de référence des LAL de l'enfant. Le développement de cette forme buvable, mise sur le marché en 2012, est une vraie valeur ajoutée pour améliorer la prise en charge médicamenteuse des enfants car elle sécurise l'administration chez les plus jeunes enfants qui ne peuvent pas avaler les comprimés.

c. Les agents « en aval » de la synthèse d'ADN

Le fuseau mitotique permet aux chromosomes de migrer lors de la division cellulaire. « Les poisons du fuseau mitotique » vont permettre d'altérer la formation de ce fuseau en interférant avec sa polymérisation, sa dépolymérisation ou en agissant directement sur la tubuline. Ils vont ainsi bloquer la division cellulaire et, de fait, entraîner la mort cellulaire.

- Les Vinca-alcaloïdes

Hormis l'eribuline (HALAVEN®) qui est issue d'une éponge marine, ce sont des molécules dérivées de la Pervenche de Madagascar qui vont inhiber la polymérisation des microtubules. Parmi les trois molécules disponibles à l'officine que sont la vinblastine (VELBE®)¹³, la vincristine (ONCOVIN®)¹⁴ et la vinorelbine (NAVELBINE®)¹⁵, seule la dernière existe sous forme orale de capsule molle.

- Les Taxanes

Ils sont, à l'origine, issus de l'extraction de taxacées tels que les Ifs (If du Canada et du Pacifique notamment) avant d'être produits par héli-synthèse par la suite. Ces derniers inhibent la dépolymérisation du microtubule et ne sont pas encore disponibles à l'officine et n'existent que sous formes injectables.

d. Les « Autres » cytotoxiques

- Les apparentés aux anthracyclines

- L'Amsacrine (AMSALYO®) commercialisée en 2004, est indiquée dans la rechute et l'échec des traitements habituels de la leucémie aigüe myéloïde.

- La Dactinomycine (COSMEGEN®)¹⁶ n'est disponible qu'à l'hôpital. Il s'agit d'un antibiotique cytotoxique au mécanisme mal connu.

- Les inhibiteurs du protéasome

- Le Bortezomib (VELCADE®)¹⁷, commercialisé en 2009, inhibe le protéasome (26S) impliqué dans la dégradation des protéines et cellules de l'organisme, stimulant ainsi l'apoptose de nombreux types de cellules cancéreuses. Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple et n'est disponible qu'en voie IV ou sous-cutanée à l'hôpital. Il requiert une surveillance hématologique et neurologique car il peut provoquer des thrombopénies ainsi que des neuropathies sensitives.

- Il existe également le Carfilzomib (KYPROLIS®), plus récent, indiqué en association à d'autres médicaments, dans le traitement des myélomes multiples qui a pour intérêt de présenter une activité sur les cellules tumorales résistantes au bortézomib.

- L'ixazomib (NINLARO®)¹⁸, commercialisé en 2017, également un inhibiteur de protéasome mais 20S indiqué en association avec le Lénalidomide et la Dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Ce dernier, contrairement au VELCADE® et au KYPROLIS® (Carfilzomib), est disponible par voie orale à l'officine sous forme de plaquettes de trois gélules aux différents dosages : 2,3 mg, 3 mg et 4mg.

- L'Anagrélide

L'Anagrélide (XAGRID®)¹⁹ est commercialisé en 2005. Il inhibe la formation des plaquettes, et de ce fait s'utilise dans les thrombocytonies essentielles. Disponible à l'officine en flacon de 100 gélules de 0,5mg.

- L'Hydroxycarbamide

L'Hydroxycarbamide (HYDREA®)²⁰, plus ancien, est commercialisé en 1969. Son mécanisme d'action n'est pas parfaitement connu, c'est un cytostatique diminuant l'hyperleucocytose qu'on utilise dans certains syndromes myéloprolifératifs comme la thrombocytopénie essentielle.

1.3.2 En pratique

Ces cytotoxiques peuvent être utilisés en monothérapie mais le plus souvent ils sont utilisés en association afin d'obtenir une additivité des modes d'action ou même une synergie tout en essayant d'éviter l'additivité des effets indésirables.

Ils s'administrent pour la plupart à l'hôpital par voie parentérale ou parfois à domicile, le plus souvent en Hospitalisation à Domicile (HAD), par des infirmières spécialisées lorsqu'une chambre implantable est posée par exemple. D'autres molécules sont administrées par voie orales (annexe 1).

Souvent, les molécules utilisées dans le traitement ne détruisent pas toutes les cellules cancéreuses à la première administration. D'autres cellules pathologiques survivent et peuvent se développer. On administre donc les chimiothérapies suivant un plan établi, ou « protocole », de manière répétée à intervalles réguliers appelées « cures » ou « cycles ». D'autres traitements lors de cancers dits chroniques, tels que la leucémie myéloïde chronique par exemple, nécessitent une administration des chimiothérapies en continu. Chaque cycle peut être suivi d'une période de repos, de quelques jours à quelques semaines lors de laquelle aucun traitement n'est administré. Cette pause permet aux cellules saines de se multiplier et donc limiter les effets indésirables.

On peut illustrer quelques exemples concrets :

Le protocole **XELOX** utilisé pour les cancers colorectaux combinant une partie des molécules injectées en hôpital de jour et une autre administrée par voie orale à domicile.

- **XELODA** qui est la Capécitabine per os
- **OXALIPLATINE** administré par voie intra veineuse

Le protocole est administré comme suit :

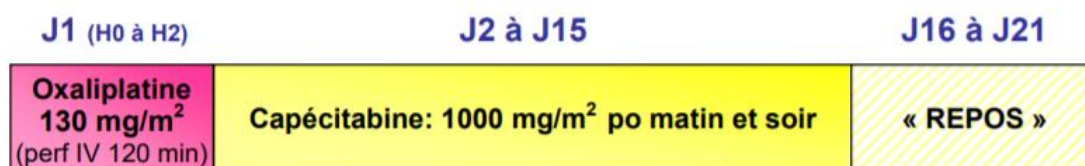


Figure 3 : schéma d'administration du XELOX²¹

Pour citer un exemple de monothérapie, le **CELLTOP**[®] peut avoir différents protocoles de prise différents suivant l'indication. Il s'administre par voie orale 2 ou 3 prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas et peut suivre les schémas suivants²².

Soit, une prise de 21 jours consécutifs tous les 28 jours (7 jours d'arrêt) :

J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15
☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑
J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28	J1	J2
☑	☑	☑	☑	☑	☑	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☑	☑

Soit, une prise de 3 à 5 jours tous les 21 jours :

J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15
☑	☑	☑	☑	☑	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28	J1	J2
☒	☒	☒	☒	☒	☒	☑	☑	☑	☑	☑	☒	☒	☒	☒

Ou bien : une prise de 3 à 5 jours tous les 28 jours :

J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15
☑	☑	☑	☑	☑	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28	J1	J2
☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☑	☑

La durée du traitement peut varier de quelques mois à plusieurs années. En cas de protocole en « cure », le nombre de celles-ci est adapté au profil de chaque patient et n'est pas proportionnel à la gravité de la maladie. Une surveillance biologique et médicale est également mise en place pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement, ce qui permet également l'ajustement des doses et de la durée du protocole.

1.4 Les chimiothérapies plus « sélectives »

Certains cancers comme les cancers du sein, de la prostate ou de l'endomètre, peuvent présenter des cellules cancéreuses exprimant, à leur surface, des récepteurs hormonaux. Lorsque les hormones s'y fixent, elles activent un signal de multiplication cellulaire permettant à la tumeur de croître. On dit qu'elle sont « hormono-sensibles ».

L'hormonothérapie consiste donc à bloquer ce signal afin de stopper la prolifération cellulaire.

Ce signal peut être bloqué de différentes façons :

- En supprimant la production d'hormone par un rétrocontrôle négatif
- Par antagonisme aux récepteur hormonaux

Pour cette thèse nous ne nous attarderons pas sur les traitements mécaniques de suppression de la production tels que l'ovariectomie ou la radiothérapie par exemple, nous traiterons seulement des traitements médicamenteux disponibles à l'officine.

1.4.1 Hormonothérapie dans le cancer du sein

La première condition pour que le médecin propose une hormonothérapie est que le cancer soit hormono-sensible. L'examen anatomopathologique des cellules détermine la surexpression du récepteur aux œstrogène (RE +) et/ ou progestérone (RP +), il est réalisé à partir d'un fragment de tumeur prélevé par biopsie ou par exérèse totale de la tumeur. Plus le taux de récepteur est élevé, plus la tumeur réagira à l'hormonothérapie. D'après l'InCa, 80% des cancers du sein sont hormonosensibles.

a. Mode d'action des médicaments disponibles

La sécrétion des hormones sexuelles est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire que l'on peut illustrer comme suit :

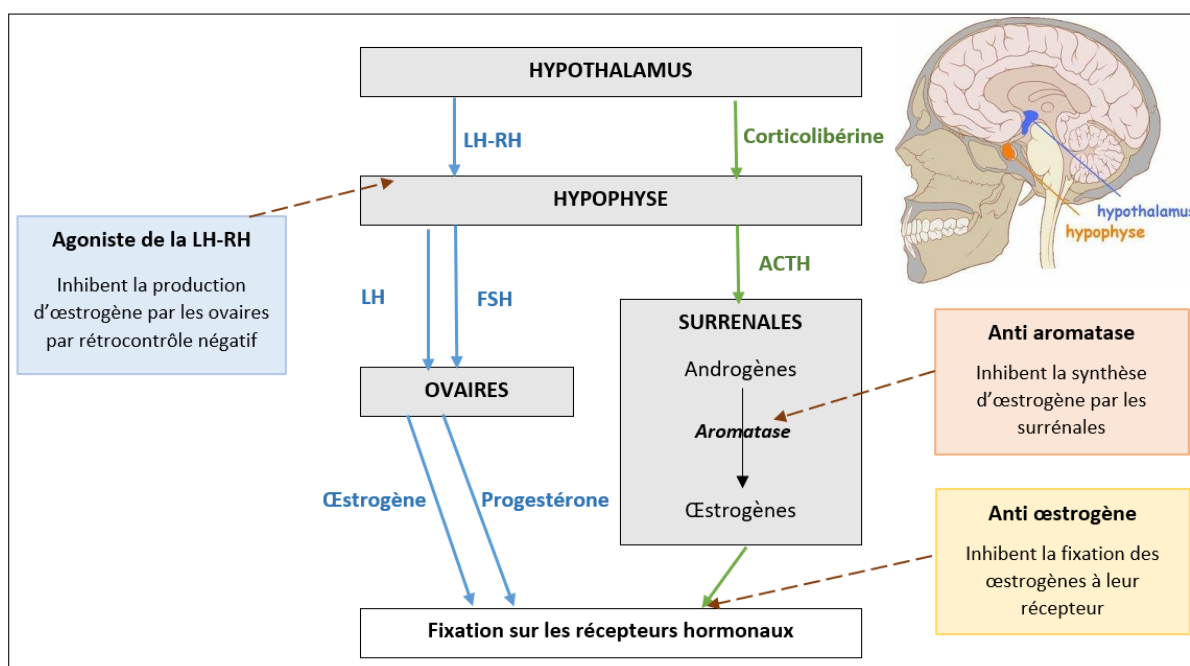


Figure 4 : Mécanismes d'actions des hormonothérapies dans le cancer du sein²³

Chez la femme en âge de procréer les hormones sont sécrétées majoritairement au niveau des ovaires. Après la ménopause, les ovaires ne synthétisent plus d'œstrogène, la source principale d'hormones devient donc les surrénales.

Au niveau des médicaments on retrouve trois grandes catégories :

- Les agonistes de la LH-RH (ou GnRH) qui agissent comme une castration chimique. En effet, ces agonistes augmentent la sécrétion d'œstrogènes durant une courte période, ce qui entraîne un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus qui diminue sa production d'hormone. Ces derniers se présentent sous forme d'implant ou bien sous forme sous cutanée et intra musculaire, ils ne sont pas utilisés par voie orale.

- Les anti-aromatase qui peuvent être stéroïdiens comme le chef de file qui est l'exemestane, ou non stéroïdiens tels que l'anastrozole et le létrozole. En bloquant l'aromatase, ils freinent la sécrétion d'œstrogène au niveau des glandes surrénales, cette classe est donc intéressante pour les patientes ménopausées notamment dans la mesure où il n'y a plus d'activité ovarienne, les seuls œstrogènes produits le sont par conversion des androgènes en œstrogène au niveau surrénalien, adipeux ou hépatique.

- Les anti-œstrogènes entrent en compétition avec les œstrogènes naturels au niveau de la fixation au récepteur. On y distingue deux catégories : les SERM (Tamoxifène, Torémifène) et les SERD (Fluvestrant). Les SERM sont des modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques avec deux types d'effets : un effet antagoniste pur vis-à-vis des récepteurs des tissus mammaires et un effet agoniste sur d'autres récepteurs (os, endomètre) pouvant entraîner des cancers secondaires. Les SERD sont des antagonistes purs sélectifs indépendamment du tissu cible²³.

Toutes ces spécialités sont disponibles à l'officine en 2021 :

Classe	DCI	Spécialités	Voie d'administration
AGONISTES DE LA LH-RH	Goséréline	ZOLADEX 3,6 mg	Implant injectable en SC
	Leuproréline	ENANTONE LP 3,75mg	IM, SC
	Triptoréline	DECAPEPTYL LP 3mg	SC
ANTI AROMATASE	Anastrozole	ARIMIDEX 1mg ANASTROZOLE 1mg (Gé)	Orale
	Exemestane	AROMASINE 25mg EXEMESTANE 25 mg (Gé)	Orale
	Létrozole	FEMARA 2,5mg LETROZOLE 2,5 mg (Gé)	Orale
ANTI ŒSTROGENE	Fulvestrant	FASLODEX 250mg/mL FULVESTRANT 250 mg/mL (Gé)	IM
	Tamoxifène	NOLVADEX 10 et 20 mg TAMOXIFENE 10 et 20 mg (Gé)	Orale
	Torémifène	FARESTON 60 mg	Orale

Tableau 1 : Hormonothérapies utilisées dans le cancer du sein²⁴

b. Modalités d'instauration

L'hormonothérapie est débutée à la fin de la radiothérapie et de la chimiothérapie le plus souvent. Elle se prend tous les jours pour une période minimale de 5 ans. Le choix de la classe thérapeutique dépend du statut post-ménopausique ou non de la patiente :

Chez la femme non ménopausée, la stimulation hypothalamo-hypophysaire active la production ovarienne d'œstrogène ce qui active la prolifération de cellules cancéreuses RH+, nous laissant deux moyens d'agir :

- la castration chimique par agoniste LH-RH qu'on ne détaillera pas puisque non réalisée par voie orale
- Les anti-œstrogène sauf le FARESTON® qui n'a l'AMM que chez la femme ménopausée

Pour la femme ménopausée, on indique généralement 5 ans de traitement avec au moins la moitié du temps un anti-aromatase pour limiter les effets indésirables au long cours. Pour y parvenir, plusieurs combinaisons sont possibles :

- Tamoxifène durant 2 ans et demi suivi d'un anti-aromatase pendant 2 ans et demi ou inversement.
- Anti-aromatase pendant 5 ans, s'il y a une contre-indication au tamoxifène par exemple²⁵

1.4.2 Hormonothérapie dans le cancer de la prostate

Les cancers de la prostate sont le plus souvent hormono-sensibles, leur développement est donc stimulé par les hormones masculines que sont : les androgènes et plus particulièrement la testostérone. L'hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulatrice de la testostérone sur les cellules cancéreuses et stopper leur développement.

a. Instauration du traitement

On a principalement recours à l'hormonothérapie lorsque les premiers traitements (radiothérapie par exemple) risquent d'échouer, sont contre-indiqués ou sont inefficaces. Elle peut également être combinée à un autre traitement, comme la radiothérapie.

En effet d'après les recommandations de la haute autorité de santé (HAS), l'hormonothérapie, associée à une radiothérapie externe, est le traitement de référence des cancers de la prostate localement avancés. Celle-ci est habituellement débutée avant la radiothérapie puis poursuivie après la radiothérapie sur une période de 3 ans.

Elle est également indiquée en cas de cancers localisés à risque intermédiaire, mais sur une plus courte durée (6 mois) associée ou non à une radiothérapie externe.

Enfin on l'utilise dans les cancers métastatiques, elle pourra être suivie d'une chimiothérapie en cas de résistance à la castration.

STADE NON MÉTASTATIQUE	
Tumeur localisée à faible risque*	Traitement immédiat : prostatectomie (+/- curage ganglionnaire) ou radiothérapie externe ou curiethérapie Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : « surveillance active » ou « abstention surveillance clinique »
Tumeur localisée à risque intermédiaire*	Traitement immédiat : prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé) ou radiothérapie externe** (+/- hormonothérapie) ou exceptionnellement curiethérapie Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : « abstention surveillance clinique »
Tumeur localisée à haut risque *	Prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé) ou radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)
Tumeur localement avancée (stades T3b-T4)	Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)
STADE MÉTASTATIQUE (N+ OU M+)	
Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+)	Hormonothérapie (+/- radiothérapie pelvi-prostatique si N+, M0) ; chimiothérapie en cas de résistance à la castration

(*) Classification de D'Amico (**) Tumeur asymptomatique (***) En cas de radiothérapie, curage ganglionnaire discuter

Tableau 2 : Option de traitements selon le stade tumoral d'après l'HAS²⁶

b. Mode d'action des médicaments disponibles

Les médicaments d'hormonothérapie sont le plus souvent administrés par voie orale, ils peuvent aussi être injectés en sous-cutané, en intramusculaire ou encore sous forme d'implants. Leur action peut être illustrée de la manière suivante :

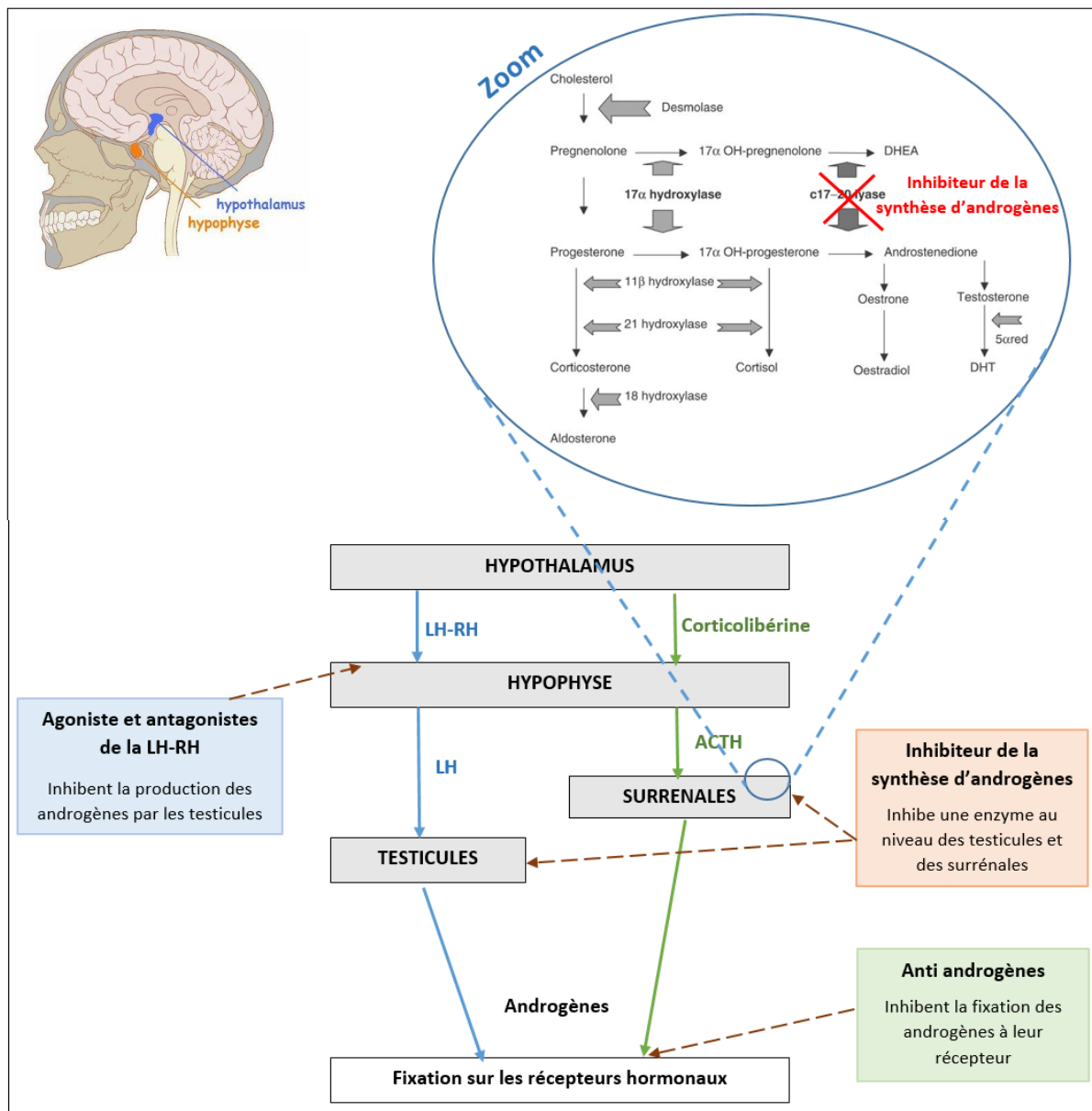


Figure 5 : Mécanismes d'actions des hormonothérapies dans le cancer de la prostate²⁷

Parmi les traitements possibles, on retrouve :

- Les agonistes et les antagonistes de la LH-RH. Ce sont les molécules indiquées dans les cancers avancés métastatiques, on ne les détaillera pas car, même s'ils sont tous disponibles à l'officine, aucun n'est administré par voie orale.
- L'Abiratérone (ZYTIGA®)²⁸, qui est un inhibiteur de la synthèse des androgènes, il bloque l'enzyme 17alpha-hydroxylase/C17,20-lyase au niveau des glandes surrénales et des

testicules. Il n'est disponible qu'en un seul dosage de 500mg et sa prise doit être associée 5 ou 10 mg de Prednisolone ou Prednisone. En effet, la diminution de la synthèse d'androgène au niveau des surrénales stimule l'ACTH (AdenoCorticoTropic Hormone) et donc la synthèse d'aldostérone qui est responsable d'hypokaliémie, de rétention hydrosodée, d'hypertension etc. On enrayer ces effets avec des corticoïdes qui exercent un rétrocontrôle négatif sur la production d'ACTH²⁹.

- Les anti-androgènes qui peuvent être stéroïdiens, comme la Cyprotérone (ANDROCUR®), ou non stéroïdiens : le Bicalutamide (CASODEX® et ORMANDYL®), l'Enzalutamide (XTANDI®), le Nilutamide (ANANDRON®), l'Apalutamide (ERLEADA®) ou encore le Flutamide (FLUTAMIDE®). Ils sont prescrits en complément des agonistes de la LH-RH. En effet, ces agonistes entraînent une hausse transitoire suivie, au bout de 4 semaines, d'une inhibition de la sécrétion d'hormones par rétrocontrôle négatif³⁰. Pour éviter une recrudescence des symptômes durant cette phase de stimulation, un anti-androgène est prescrit pour 4 semaines. Ce sont des molécules relativement récentes, sur 7 traitements oraux ayant l'indication dans le cancer de la prostate, 4 ont reçu leur AMM après 2018.

Tous les médicaments suivants sont disponibles à l'officine en 2020 :

CLASSES THERAPEUTIQUE	DCI	SPECIALITES	VOIE D'ADMINISTRATION	Date AMM	
AGONISTE DE LA LH-RH	Goséréline	ZOLADEX® 3.6 / 10.8mg	Implant inj SC	1996	
	Leuproréline	ENANTONE® 3.75/11.25/30 mg	IM, SC	2018	
		ELIGARD® 7.5/ 22.5/ 45 mg	SC	2008	
		LEPTOPROL® 5mg	Implant inj SC	2018	
	Triptoréline	DECAPEPTYL® 0.1mg	SC	1996	
		DECAPEPTYL LP® 3/ 11.25/ 22.5 mg	IM		
		GONAPEPTYL LP® 3.75 mg	SC ou IM	2005	
ANTAGONISTE DE LA LH-RH	Dégarélix	FIRMAGON® 80/ 120 mg	SC	2010	
INHIBITEUR DE LA SYNTHÈSE DES ANDROGENES	Abiratérone	ZYTIGA® 500 mg	Orale (cp)	2018	
ANTI ANDROGENES	STEROÏDIENS	Cyprotérone	ANDROCUR® 50/ 100 mg	Orale (cp)	2018
	NON STEROÏDIENS	Bicalutamide	CASODEX® 50 mg ORMANDYL® 50 mg	Orale (cp)	1998 2008
		Enzalutamide	XTANDI® 40 mg	Orale (capsule molle)	2019
		Nilutamide	ANANDRON® 50/ 150 mg	Orale (cp)	1995
		Flutamide	FLUTAMIDE® 250 mg	Orale (cp)	2019
		Apalutamide	ERLEADA® 60 mg	Orale (cp)	2019

Tableau 3 : Hormonothérapies utilisées dans le cancer de la prostate^{24,31}

1.4.3 Les thérapies « ciblées »

L'Imatinib (Glivec®) est arrivé en France en 2001 et fut la première de cette famille de molécules à bénéficier de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'hexagone. Elle a considérablement amélioré la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), en faisant passer leur survie à dix ans de 20 % à 85 %³². Cette molécule reste actuellement prescrite en première intention dans le traitement de la LMC. Cependant, les molécules de thérapies ciblées souvent, ne sont pas dénuées d'effets indésirables et représentent un surcoût important par rapport aux chimiothérapies conventionnelles (prix de vente, coût de tests diagnostiques). De plus, elles peuvent être prescrites en association à d'autres traitements (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie).

Ces thérapies sont des médicaments qui visent à ne détruire que les cellules cancéreuses et donc à épargner au maximum les cellules saines, à la différence de la chimiothérapie classique qui est, comme nous l'avons vu, moins sélective. Les thérapies ciblées sont donc développées en fonction des spécificités des mécanismes oncogéniques impliqués dans la tumeur de chaque patient, et participent donc à tendre vers une médecine toujours plus précise et personnalisée.

Ces dernières ont ainsi pour objectif de freiner la croissance tumorale en s'attaquant aux mécanismes qui lui permettent de se développer. Les signaux de prolifération et l'angiogenèse font partie des principales cibles des thérapies disponibles actuellement.

On peut les répartir en deux catégories :

- Les inhibiteurs de protéines kinases, qui sont de petites molécules administrées par voie orale. Elles ciblent l'activité enzymatique d'une protéine, le plus souvent, à l'intérieur de la cellule.

- Les anticorps monoclonaux qui constituent les premières immunothérapies. Ils ciblent des antigènes présents à la surface cellulaire, des récepteurs transmembranaires ou des ligands extracellulaires (facteurs de croissance...). Ces derniers sont utilisés par voie injectable et ne sont pas disponibles à l'officine, je ne les aborderais donc pas en détail dans ce travail.

Abordons donc maintenant les inhibiteurs de protéines kinases. Les protéines kinases sont impliquées dans la progression du signal de prolifération ou de l'angiogenèse suivant la voie

considérée. En bloquant ces protéines, on bloque le signal. Il existe de nombreuses protéines kinases détaillées dans le schéma ci-dessous : EGFR, MEK, BRAF, JAK, VEGFR, ALK, BCR...

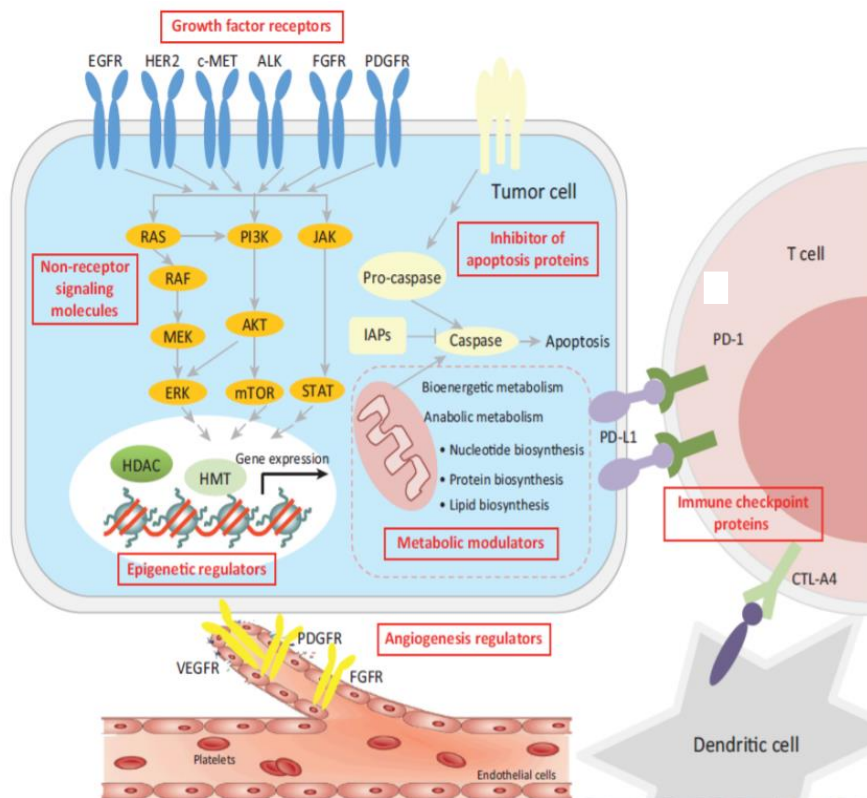


Figure 6 : Cibles moléculaires des thérapies ciblées³³

Ces thérapies ciblées sont de plus en plus retrouvées à l'officine. Entre 2012 et 2015, 60% des AMM dans le cancer ont été octroyées à des thérapies ciblées. Les dix DCI les plus coûteuses ont généré 66% des dépenses, il ne s'agit que de thérapies ciblées ou d'hormonothérapies.

Ces médicaments de précision représentent la majorité des anticancéreux per os. En 2019, sur 73 spécialités disponibles à l'officine, 35 sont des thérapies ciblées :

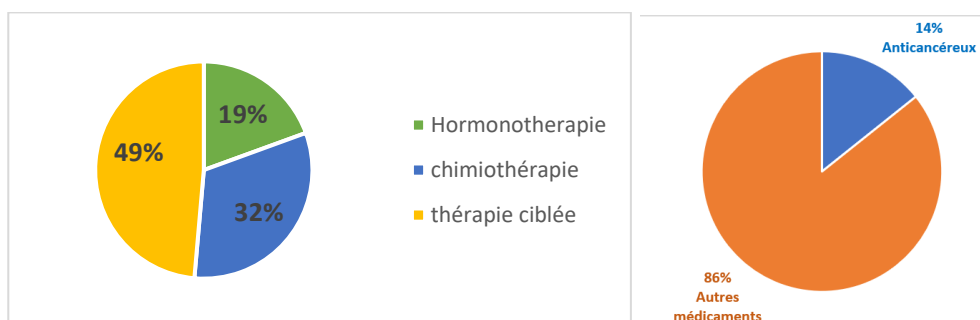


Figure 7 : Répartition des remboursements de médicaments délivrés à l'officine en 2019 (droite)³⁴

Répartition des anticancéreux per os disponibles à l'officine suivant leur classe pharmacologique (gauche)

(adapté de la base de santé publique³¹)

En 2019, le remboursement des médicaments anticancéreux délivrés à l'officine représentait 2 784 065 889€. Les thérapies ciblées en représentent 63,7%. Leur part ne cesse d'augmenter depuis quelques années (cette part était de 54% en 2014).

Les dépenses liées aux chimiothérapies conventionnelles en officine restent quant à elles minoritaires, et se maintiennent à des niveaux comparables à ceux de 2017.

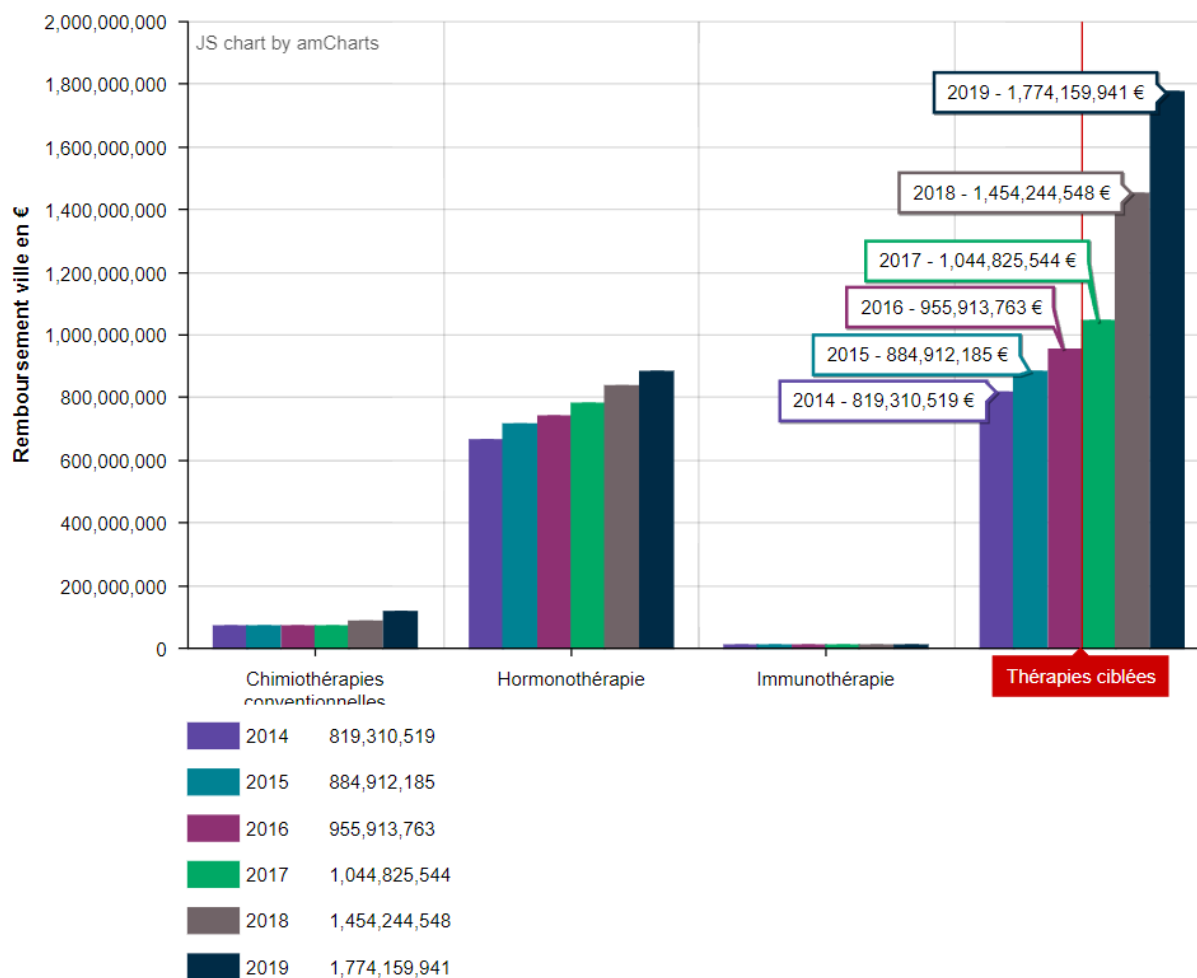


Figure 8 : Evolution des remboursements des anticancéreux délivrés en officine, par catégorie, de 2014 à 2019³⁴

1.4.4. Les autres thérapies « ciblées »

On retrouve des traitements relativement récents avec des modes d'actions spécifiques tels que :

- L'Olaparib (LYNPARZA[®])³⁵ commercialisé très récemment en 2019, bloque les enzymes PARP (poly ADP-ribose polymérase) qui ont pour mission de réparer les cassures simples de l'ADN. Ce blocage de PARP entraîne donc une accumulation de l'ADN endommagé et cette accumulation fait entrer les cellules en apoptose. Il est disponible à l'officine sous forme de 4

flacons de 112 comprimés aux dosages de 100mg ou 150mg, ainsi qu'en gélules dosées à 50mg. Il est indiqué notamment en monothérapie dans le traitement d'entretien des cancers épithéliaux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope et certains cancers du sein (localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2).

- Le Ninlaparib (ZELUJA®) agit de la même manière pour la même indication

- Le Vénétoclax (VENCLYXTO®)³⁶, assez récent également, il est commercialisé en 2017, ce dernier exerce une activité cytotoxique spécifique sur les cellules tumorales surexprimant la voie BCL-2 (comme certaines cellules leucémiques dans lesquelles BCL-2 agit comme médiateur de survie tumorale et comme facteur de résistance aux chimiothérapies). Disponible à l'officine sous forme de comprimés pelliculés à 10mg, 50mg ou 100mg, il est indiqué en dernière ligne de traitement des leucémies lymphoïdes chroniques.

- Le Rucaparib (RUBRACA®)³⁷ est un nouvel inhibiteur des enzymes PARP, indiqué dans la prise en charge de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade. RUBRACA est disponible en ville et à l'hôpital sous 3 dosages (200 mg, 250 mg et 300 mg).

1.5 Les immunothérapies

Aucune immunothérapie indiquée en cancérologie n'est disponible à l'officine. Nous les évoquerons néanmoins et les présenterons succinctement car elles apportent une notable amélioration de la prise en charge des patients mais nous ne les détaillerons pas car elles ne font pas partie, à l'heure actuelle, du cadre des missions du pharmacien d'officine.

1.5.1 Les anticorps monoclonaux

Ce sont les premières immunothérapies, souvent associées à de la chimiothérapie dite « conventionnelle », on parle d'immunochimiothérapie. Ces anticorps ont apporté, couplés à de la chimiothérapie, un vrai bénéfice en termes de survie globale pour les patients (exemple du rituximab dans la prise en charge de certains lymphomes non hodgkiniens, avec le RCHOP remplaçant le CHOP). Les anticorps monoclonaux se différencient notamment par leur degré d'immunisation. Ce degré s'identifie notamment grâce au suffixe de ces molécules : *-ximab* (chimérique humain - murin), *-momab* (origine de souris), *-mumab* (origine humaine), *-zumab* (humanisé) ...

1.5.2 Les anticorps monoclonaux couplés à des toxines

Le but est de concentrer la libération de la toxine au niveau des cellules tumorales qui sont ciblées par l'anticorps. Exemples : le brentuximab védotin (ADCETRIS®), le Gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®).

1.5.3 Les anticorps bispécifiques

Ces derniers permettent de rapprocher la cellule immunitaire effectrice (lymphocyte T) de la cellule tumorale car l'anticorps présente deux antigènes : un anti-CD3 qui permet de fixer le lymphocyte T et, par exemple, un anti-CD19 qui fixe la cellule tumorale. Ce mécanisme permet une redirection du système immunitaire contre les cellules tumorales. C'est l'exemple du blinatumomab (BLINCYTO®) qui est le premier représentant de cette famille : les BITE (Bispecific T-cell Engager).

1.5.4 Les inhibiteurs de check point

Certaines cellules tumorales présentent à leur surface, des antigènes (PDL-1) qui ont la capacité d'inhiber, en partie, la réaction immunitaire antitumorale. Les médicaments inhibiteurs de checkpoint bloquent l'inhibition et restaurent donc une immunité antitumorale pleinement fonctionnelle. Un des exemples parmi d'autres est le nivolumab (OPDIVO®).

1.5.5 Les cellules car-T

CAR-T cells signifie cellules T à récepteur antigénique chimérique (chimeric antigen receptor). Les lymphocytes T du patient sont prélevés par aphérèse, les lymphocytes T sélectionnés sont alors modifiés génétiquement pour fabriquer à leur surface des récepteurs antigéniques chimériques, qui leur donnent la capacité de reconnaître spécifiquement les cellules tumorales. À ce stade, on ne parle donc plus de lymphocytes T mais de cellules CAR-T. Ces dernières sont amplifiées in vitro avant d'être réinjectées au patient. Nous pouvons citer l'exemple de l'axicabtagene ciloleucel (YESCARTA®), anti-CD19.

2. Le rôle du pharmacien

Certains patients ont une préférence pour la voie orale car elle est moins invasive, moins contraignante car ne nécessite, souvent, pas d'hospitalisation. Elle évite également les douleurs au point d'injection ainsi que l'anxiété associée aux hospitalisations et injections itératives. Ces nouveaux médicaments sont cependant complexes et nécessitent des conditions particulières de manipulation et d'administration.

Pour se faire, le pharmacien a à sa disposition la documentation associée au médicament (base de données publique du médicament, Thesaurus, Meddispar, fiche d'information professionnelle). Il est conseillé au patient d'ouvrir un dossier pharmaceutique (DP) afin d'y inscrire les nouvelles prescriptions, de favoriser la traçabilité et la transmission des données entre la ville et l'hôpital ainsi que l'analyse des interactions médicamenteuses potentielles.

2.1 Les attentes des patients vis-à-vis de leur pharmacien d'officine

Une étude réalisée en novembre 2014³⁸ a permis d'analyser la qualité de la relation du patient et ses attentes vis-à-vis de son pharmacien d'officine. Dans cette étude, 1 272 patients ont été inclus et 49% d'entre eux prenaient des traitements relatifs à un cancer. Les résultats de cette étude montrent, entre autres, la fidélité des patients à leur officine. En effet, 94% des patients sous anticancéreux déclaraient avoir recours à une seule pharmacie. De plus, s'en dégagent plusieurs attentes exprimées par les patients :

- *« les patients positionnent les pharmaciens préférentiellement sur des questions de coordination des traitements. Ainsi, la transmission d'ordonnances est une solution qui permet de garantir une continuité des traitements et de préparer une prise en charge personnalisée.*
- *le pharmacien est également considéré comme le relais des situations complexes liées aux traitements. Le management individualisé de l'iatrogénie médicamenteuse et l'exploration d'observance sont des propositions envisageables. Ainsi le pharmacien consolide sa place de confiance.*
- *Enfin, les patients souhaitent être face à un pharmacien capable de répondre à leurs questions et de leur proposer des solutions. Ils attendent d'être aidés pour évaluer leurs effets indésirables, leurs degrés de gravité mais aussi leurs prises en charge ».*

2.2 Sécurisation de la dispensation et plan de prise

Le pharmacien d'officine doit jouer un rôle privilégié dans l'observance du patient pour son traitement. L'observance n'est pas un comportement stable dans le temps, il est soumis à des facteurs psychologiques et environnementaux changeants³⁹. Un patient peut être observant jusqu'à ce qu'une situation ou un évènement vienne contrarier son comportement (comme la survenue d'effets indésirables ou des effets bénéfiques non visibles). En cas de non-observance, les objectifs thérapeutiques peuvent ne pas être atteints et constituer une perte de chance pour le patient. La forme orale est la plus touchée par rapport aux formes sous cutanées et intra musculaires car le patient se retrouve seul avec son traitement sans l'aide d'une infirmière ou d'un soignant. Le pharmacien doit donc apporter son aide au bon usage des médicaments par voie orale, la gestion des effets indésirables ainsi que la prévention des interactions avec d'autres traitements ou même avec l'alimentation. Des exemples peuvent être cités ci-dessous :

DCI/ SPECIALITE	Impact de la prise alimentaire sur l'aire sous la courbe (ASC) par rapport à une prise à jeun	Conclusion : conseil de prise
Abitérone ZYTIGA ®	10 fois plus élevée	Prise 1h avant ou 2h après un repas
Lapatinib TYVERB ®	3 à 4 fois plus élevée	
Nilotinib TASIGNA ®	Augmentation de 82%	
Dabafenib TAFINLAR ®	Diminution de 31%	

Tableau 4 : Exemples de l'impact de la prise alimentaire sur l'aire sous la courbe⁴⁰⁻⁴³

Lors de la dispensation, le pharmacien doit rappeler des règles systématiques :

- Se laver les mains avant et après chaque manipulation
- Ne pas ouvrir les gélules (sauf si le contraire est mentionné dans le RCP), ni broyer, écraser, mâcher ou sucer un comprimé
- Avaler le comprimé en une fois avec un grand verre d'eau
- Respecter les horaires de prise
- Ne pas rattraper d'oubli (sauf mention expresse du contraire dans les recommandations précisées par le RCP)
- Ne pas reprendre une dose après vomissement
- Surveiller la température de conservation du traitement
- Ramener les traitements inutilisés à l'officine (Cyclamed)

De plus, les anticancéreux oraux ont des restrictions de prescriptions justifiées par la nécessité d'effectuer le diagnostic et le suivi de la maladie dans des établissements disposant de moyens adaptés. Ainsi, beaucoup sont à prescription initiale hospitalière ou réservés à certains

spécialistes par exemple. Une liste plus détaillée, réalisée à partir des sites Meddispar et Vidal se trouve en annexe 3.

2.2 Accompagnement face aux effets indésirables

Les effets indésirables sont fréquents et peuvent avoir un impact important sur l'observance et donc sur l'efficacité du traitement et la qualité de vie des patients. Leur prévention et leur prise en charge font partie des soins de support en oncologie, le pharmacien a un rôle facilité par sa vision globale des traitements. Tout professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable doit le déclarer au centre régional de pharmacovigilance de son lieu d'exercice. Le signalement peut se faire directement en ligne. Cependant, le patient doit consulter en urgence en cas :

- De douleur abdominale avec fièvre
- De signe infectieux : fièvre, frissons, mal de gorge, toux...
- De signes respiratoires : toux anormale, dyspnée
- De fatigue importante
- De signes hémorragiques
- De réaction allergique sous forme de bulles épithéliales
- D'absence prolongée d'émission d'urine malgré une bonne hydratation

Les effets indésirables les plus fréquents, qui doivent entraîner un conseil à l'officine, sont listés ci-dessous :

- Toxicité digestive :

Les mucites :

Les mucites sont une inflammation de la muqueuse oro-pharyngée découlant de l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif. Ces lésions apparaissent en général durant la première semaine de traitement et peuvent perdurer 1 à 2 semaines après l'arrêt. En effet ce processus d'inflammation débute par la production de radicaux libres endommageant directement la muqueuse, ce qui conduit à une nécrose cellulaire et à des lésions douloureuses. Elles débutent par un érythème et évoluent vers une ulcération pouvant s'étendre et s'infecter. Une extension à l'œsophage est possible avec la radiothérapie. Les personnes âgées, les fumeurs, les personnes ayant un mauvais état bucco-dentaire et les diabétiques sont davantage prédisposés.

Outre la surinfection, les mucites peuvent avoir des conséquences cliniques graves. Cette douleur peut entraîner une dénutrition, une déshydratation, une diminution voire un arrêt du traitement. Il est donc important de les prendre en charge rapidement à l'officine avant d'orienter vers un médecin.

A l'officine, plusieurs conseils peuvent être donnés pour prévenir cet effet indésirable, notamment au niveau de l'hygiène buccale.

- Conseiller une brosse à dent extra-souple (7/100), non électrique, un dentifrice non mentholé sans abrasif ni additif ainsi que l'application d'un baume à lèvres très hydratant (beurre de cacao, karité, vaseline). Si présence de prothèses, les nettoyer après chaque repas.
- Pas de cure-dent, de bains de bouche alcoolisé ou contenant de la chlorhexidine qui irritent et dessèchent la bouche
- Maintenir l'humidité de la bouche : boire fréquemment, maintenir la salivation par mâchage de gomme ou bonbon sans sucre, préconiser les eaux pétillantes non sucrées.
- Si cela ne suffit pas, discuter des substituts salivaires (Artisial®, Aequasyl®) ou des sialagogues (Sulfarlem S25®) prescrits par un médecin
- Avant le début du traitement, accompagner le patient dans un processus d'arrêt du tabac
- Dès le début du traitement, adapter son alimentation : apports hydriques suffisants et adaptés, des repas fractionnés, aliments tièdes ou froids, éviter les aliments durs ou croquants, acides (agrumes, tomates etc.) ou irritants (gruyère, noix, ananas etc.) et certaines épices (piment, poivre)⁴⁴.

LES 5 GRADES DE LA MUCITE		
Grade	Signes d'après l'OMS	Traitements recommandés
0	Pas de mucite	Mesures d'hygiène avec bain de bouche au bicarbonate 1,4%
1	Erythème, sensation désagréable (douleur)	- Bains de bouche avec sucralfate (Ulcarr®, Kéal®) - Sucrer des glaçons - Antalgiques de paliers 1 et 2
2	Erythème, ulcère, alimentation solide possible	- Bains de bouche au bicarbonate 1,4% + corticoïdes locaux + anesthésiques locaux - Compresse de xylocaïne visqueuse 2h avant le repas - Antalgique de palier 2
3	Ulcère, alimentation liquide uniquement	- Bains de bouche au bicarbonate 1,4% + corticoïdes locaux + anesthésiques locaux - Antalgique de palier 3
4	Alimentation parentérale ou entérale obligatoire	- Antalgique de palier 3 - Traitement des complications

[Tableau 5 : Traitements des différents grades de la mucite](#)⁴⁵

Nausées et vomissements chimio-induits :

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) font partis des symptômes les plus redoutés par les patients. Les traitements per os n'ont pas le potentiel émétisant des médicaments par voies injectables mais dans la mesure où les protocoles combinent souvent des cures de chimiothérapie injectable avec une prise orale, une fois revenu à domicile nous détaillerons tout de même leur prise en charge. Un contrôle correct des NVCI dès la première cure est essentiel pour le vécu des cycles suivants et pour éviter la survenue de vomissements anticipés.

La genèse des vomissements est multifactorielle, les neurotransmetteurs jouent un rôle important. Les principaux libérés au niveau des cellules gastro-intestinales sous l'effet de la chimiothérapie sont :

- La sérotonine (5HT3)
- La substance P (ou Neurokinine1 ou NK1)
- La Dopamine

La molécule la plus émétisante du protocole définit le niveau émétisant global. Les niveaux émétisants ne s'ajoutent pas. Par exemple, si le protocole contient deux molécules moyennement émétisantes alors le protocole sera moyennement émétisant.

D'après l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), il existe deux groupes:

TABLE 2. Emetic Risk of Single, Oral Antineoplastic Agents in Adults

Risk Level	Agent
Moderate or high ($\geq 30\%$)	Abemaciclib
	Avapritinib
	Bosutinib
	Cabozantinib
	Ceritinib
	Crizotinib
	Cyclophosphamide
	Enasidenib
	Fedratinib
	Hexamethylmelamine
	Imatinib
	Lenvatinib
	Lomustine
	Midostaurin
	Niraparib
	Procarbazine
	Ribociclib
	Rucaparib
	Selinexor
	TAS-102 (trifluridine-tipiracil)
Temozolomide	
Vinorelbine	
Minimal or low ($< 30\%$)	6-Thioguanine
	Acalabrutinib
	Afatinib
	Alectinib
	Alpelisib
	Axatinib
	Bexarotene
	Brigatinib
	Capecitabine
	Chlorambucil
	Cobimetinib
	Dabrafenib
	Dacomitinib
	Dasatinib
	Duvelisib
	Encorafenib
	Entrectinib
	Erdafitinib
	Erlotinib
	Estramustine
	Etoposide
	Everolimus
	Fludarabine

TABLE 2. Emetic Risk of Single, Oral Antineoplastic Agents in Adults (continued)

Risk Level	Agent
	Gefitinib
	Gilteritinib
	Glasdegib
	Hydroxyurea
	Ibrutinib
	Idelalisib
	Ivosidenib
	Ixazomib
	Lapatinib
	Larotrectinib
	Lenalidomide
	Lenvatinib
	Lorlatinib
	Melphalan
	Methotrexate
	Neratinib
	Nilotinib
	Olaparib
	Osimertinib
	Palbociclib
	Panobinostat
	Pazopanib
	Pexidartinib
	Pomalidomide
	Ponatinib
	Regorafenib
	Ruxolitinib
	Sonidegib
	Sorafenib
	Sunitinib
	Talazoparib
	Tazemetostat
	Tegafur-Uracil
Thalidomide	
Topotecan	
Trametinib	
Vandetanib	
Vemurafenib	
Venetoclax	
Vismodegib	
Vorinostat	
Zanubrutinib	

^aClassified emetic potential of oral agents based on a full course of therapy and not a single dose.

Tableau 6 : Potentiel émétisant des anticancéreux⁴⁶

Les polychimiothérapies cancéreuses rendent pratiquement systématique un traitement antiémétique. Pour un même protocole de chimiothérapie, différentes prescriptions d'antiémétiques sont possibles. Ils appartiennent à quatre classes :

- les corticoïdes : ils potentialisent l'effet des autres antiémétiques. Ils peuvent entraîner des insomnies et des bouffées vasomotrices de la face chez certains patients.

- les antagonistes dopaminergiques ; les seuls ayant l'AMM dans les NVCI sont : l'Alizapride (PLITICAN® injectable), le Métopimazine (VOGALENE® injectable).

- Les antagonistes de la sérotonine « -SETRON », ces derniers nécessitent la prescription sur une ordonnance d'exception. Le pharmacien doit rester vigilant aux interactions médicamenteuses car ceux sont des molécules torsadogènes.

- les antagonistes de la substance P « -PITANT », qui nécessitent également une ordonnance d'exception. Ils sont utilisés en association avec les « -sétrons » ou les corticoïdes⁴⁶.

La prise en charge médicamenteuse des vomissements chimio-induits dépend de la phase à laquelle ils apparaissent (aiguë ou retardée) et du niveau de risque émétisant de l'agent antinéoplasique :

- Pour les agents à haut risque (cisplatine, anthracycline, cyclophosphamide) : les patients se voient proposer une association de quatre médicaments comprenant : un antagoniste des récepteurs NK₁, un antagoniste des récepteurs de la sérotonine (5-HT₃), de la dexaméthasone et de l'olanzapine. En effet, l'olanzapine est un neuroleptique atypique avec notamment, des propriétés pharmacologiques anti-D2 d'action centrale, qui expliquent son efficacité dans cette nouvelle indication.
- Pour les agents à risque modéré : les patients doivent se voir proposer une association de 2 à 3 médicaments comprenant un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et de la dexaméthasone, plus ou moins un antagoniste des récepteurs NK₁.
- Pour les agents faiblement émétiques : les patients se voient proposer une dose unique d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ou une dose unique de 8 mg de dexaméthasone avant le traitement antinéoplasique.⁴⁶

Outre les traitements médicamenteux, le pharmacien ne doit pas oublier les conseils alimentaires dans la mesure où les NVCI entraînent des pertes de poids :

- En cas de vomissements, se rincer la bouche à l'eau froide et attendre 1h à 2h avant de manger de nouveau

- Manger ce dont on a envie
- Possibilité de faire 5-6 collations légères à la place d'un repas
- Eviter les aliments gras, épicés, lourds à digérer
- Préférer les aliments froids, tièdes (moins odorants)
- Les biscuits secs, salés ou sucrés sont bien supportés en général
- Ne pas s'allonger tout de suite après le repas

En plus des nausées, certains anticancéreux entraînent des altérations du goût et de l'odorat à l'origine d'aversion pour la nourriture pouvant aller jusqu'à la non-alimentation. Certains aliments peuvent laisser un goût métallique dans la bouche (viande...). On préférera les poissons, œufs, laitages et féculents. Il est également recommandé d'utiliser des ustensiles en plastique.

Les diarrhées :

Les cytotoxiques affectent surtout les cellules à division rapide, comme les cellules du tractus digestif, à l'origine d'une diminution de l'absorption de l'intestin et d'une augmentation de la sécrétion des fluides. Il ne faut pas non plus négliger le risque de diarrhées infectieuses favorisées par l'immunodépression ou la neutropénie associée.

Leur prise en charge varie suivant la présence ou non de signe de gravité (déshydratation, fièvre, neutropénie, rectorragie, fortes douleurs abdominales), la présence de ces derniers devra conduire à une hospitalisation. Sinon, on conseillera de consulter rapidement son généraliste pour apporter une solution allopathique telle que 4mg de Lopéramide d'emblée puis 2mg après chaque selle liquide pendant 12h.

En attendant la consultation on rappellera les conseils hygiéno-diététiques :

- Eviter les fruits et légumes crus, les laitages
- Eviter les boissons glacées
- Privilégier une alimentation pauvre en fibres : riz, pâtes, pommes de terre, carottes, banane...
- Bien s'hydrater

La constipation :

Les molécules les plus connues pour ce type d'effet indésirables sont les vinca-alcaloïdes, très utilisés dans les protocoles d'oncohématologie (adulte et pédiatrique). Ils induisent une neurotoxicité périphérique touchant l'innervation gastro-intestinale et ralentissant le transit. Ce ralentissement peut être majoré par les Sétrons et les dérivés morphiniques⁴⁷.

On évite de conseiller des laxatifs stimulants tels que le Séné, l'Aloès ou la Bourdaine mais plutôt des osmotiques comme le Lactulose. Des conseils pratiques sont aussi donnés comme :

- Boire 1,5L à 2L d'eau par jour
- Privilégier les aliments riches en fibre (compote de pruneaux, fruits et légumes frais...)
- Rester actif (marche, nage) si possible

- Toxicité sur les phanères :

L'alopecie :

Les cytotoxiques « classiques » ciblent toutes les cellules en phase de renouvellement, dont les follicules pileux qui sont constamment en phase de croissance. Il en résulte une chute de cheveux, et un changement de nature du cheveu à la repousse. Cette dernière survient entre la 2nd et la 4^{ème} semaine après la première cure, les cils et les sourcils sont, en principe, les derniers à chuter.

La perte de cheveux, surtout pour la femme, est un signe visible de la maladie et porte atteinte à l'identité même de la personne. Il fait ainsi partie des effets indésirables les plus redoutés par les patients débutant la chimiothérapie. L'alopecie est clairement évoquée par les professionnels de santé avant la mise en place du traitement. Ils arrivent donc à l'officine avec des questions plutôt précises :

- Vais-je forcément perdre mes cheveux ? Quand vais-je les perdre
- Puis-je éviter de les perdre ?
- Puis-je les faire repousser une fois qu'ils sont tombés ?

Tous les cytotoxiques ne sont pas alopeciant. La perte de cheveux dépend du cytotoxique, de son dosage et de son association ou non à d'autre. D'après l'OMS il existe une classification des cytotoxiques suivant le grade d'alopecie occasionné.

Grade	Potentiel alopeciant	Cytotoxiques
G0	Non alopeciant	CHLORAMINOPHENE® , HEXASTAT® , XAGRID® , NINLARO® , VENCLYXTO® , LYNPARZA® , ESTRACYT® , FLUDARA® , PURINETHOL®
G1	Peu alopeciant	ALKERAN® , NATULAN® , MYLERAN® , HYDREA® ,
G2	Peu à moyennement alopeciant (perte de cheveux diffuse)	ENDOXAN® , CELLTOP® , NAVELBINE®
G3	Moyennement alopeciant (Perte en plaques)	METHOTREXATE®
G4	Moyennement à très alopeciant (Perte en plaque à complète)	HYCAMTIN® , XELODA® , VERCYTE®
G5	Très alopeciant (Perte complète)	Anthracyclines (ZAVEDOS®), Taxanes

Tableau 7 : Potentiel alopeciant des molécules cytotoxiques⁴⁸

L'alopecie commence, le plus souvent, 2 ou 3 semaines après le début du traitement. Les cheveux tombent au cours des séances successives. Les cils et les sourcils tombent peu après les cheveux (une dépilation axillaire et pubienne est possible mais plus rare). Cette chute peut provoquer des démangeaisons.

La chute de cheveux est réversible à l'arrêt du traitement. Les cheveux mettent 6 à 8 semaines pour repousser après la fin du traitement. Malheureusement certains cas d'alopecie définitive ont été rapportés lorsque la chimiothérapie est associée à une radiothérapie sur la zone du cuir chevelu ou lors d'utilisation de Taxanes. Plusieurs conseils peuvent être dispensés au comptoir pour limiter la chute de cheveux.

- Prendre soin de ses cheveux

On pourra conseiller d'opter pour une coupe de cheveux courte avant le début de la chimiothérapie afin de permettre au patient d'anticiper moralement la chute, cela permettra de mettre en place une étape intermédiaire (certains préfèrent directement se raser pour ne pas voir la chute se dérouler).

Avant la cure :

- Se laver les cheveux la veille de la cure
- Ne pas les laver trop souvent
- Utiliser un shampoing doux (pas les shampoings pour bébé qui graisse trop le cheveu)
- Eviter les séchoirs, bigoudis, nattages, défrisage, teinture ...

Après la cure

- Laver les cheveux avec un shampoing doux
- Utiliser du lait ou de l'huile d'amande douce pour éviter les démangeaisons
- un duvet peut apparaître sur le visage ou les bras (ne pas raser, il disparaît en 6 à 12 mois)

L'utilisation du casque réfrigérant n'est pas indiquée lors d'une chimiothérapie orale. En effet il se pose 10 minutes avant le début d'une perfusion et permet de réduire l'afflux sanguin au niveau du cuir chevelu et donc de limiter l'exposition des bulbes pileux aux cytotoxiques.

- Une fois que les cheveux sont tombés : les prothèses capillaires

Il existe aujourd'hui un choix très varié de perruques de cheveux synthétiques (qui ont une durée de vie d'environ 6 à 8 mois) et en cheveux naturels (durée de vie d'environ 1 an). On conseillera au patient de faire son choix avant la chute des cheveux de manière à sélectionner une couleur proche de sa couleur naturelle.

Le prix de la perruque varie selon sa composition et de la zone de cheveux qui a été implanté manuellement :

- *Classe 1* : La perruque est faite de cheveux synthétiques, dont au moins 15 cm² sont implantés à la main, son prix ne peut dépasser 350€ et dans ce cas, la somme est intégralement prise en charge par l'Assurance Maladie

- *Classe 2* : la perruque est faite d'au moins 30% de cheveux naturels ou de cheveux synthétiques dont au moins 30 cm² sont plantés à la main. Le prix de vente maximum ouvrant le droit à une prise en charge est fixé à 700€ dont 250€ remboursés par l'Assurance Maladie. La mutuelle intervient ensuite pour limiter le reste à charge.

Sur présentation d'une ordonnance (qui peut être établie par tout médecin dans le cadre d'un parcours de soins coordonnés) les prothèses capillaires sont remboursées à raison d'une perruque par an. Cette prise en charge est également conditionnée par une demande d'entente préalable adressée à la Sécurité Sociale⁴⁹.

Notons que des échanges de perruques sont organisés entre les malades sur des forums dédiés au cancer :

www.association-essentielle.net

www.lesimpatientes.com

www.ligue-cancer.net

L'atteinte unguéale :

Certains de ces traitements anticancéreux peuvent également entraîner de véritables complications au niveau de l'appareil unguéal, avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients et qui nécessite une prise en charge. Schématiquement, on peut considérer que la chimiothérapie favorise les complications au niveau de l'ongle et de la tablette unguéale (onycholyse) et les thérapies ciblées au niveau du tissu péri unguéal (inflammation du pourtour de l'ongle, ongle incarné, granulome pyogénique).

Parmi les chimiothérapies, les taxanes sont les molécules avec lesquelles ces anomalies sont les plus fréquentes. On peut aussi en retrouver avec le XELODA®, l'ENDOXAN® et les anthracyclines. Souvent, l'atteinte reste discrète et se manifeste par l'apparition de sillons transversaux, des ongles cassants, dédoublés, qui peuvent se noircir, se décolorer ou même tomber.

Le conseil principal est donc de protéger les ongles de différentes manières :

- Couper ses ongles courts afin qu'ils se cassent moins facilement
- Utiliser des gants pour faire la vaisselle, le jardin, les travaux ...
- Mettre des gants en hiver et hydrater régulièrement ses mains et ses pieds
- Utiliser un vernis à ongle à base de silice ou silice-urée (MEME®, ROCHE-POSAY®, ECRINAL®), puis 2 couches de vernis foncés non nacrés pour protéger les ongles de la lumière, ou anti-UV
- Pour les hommes ou les patients qui n'utilisent pas de vernis coloré, il existe EVONAIL® réparateur qui s'applique sur l'ongle et son pourtour durant toute la durée du traitement. En curatif il s'applique matin et soir tandis qu'en préventif, il s'applique le matin⁵⁰.

- Toxicité cutanée : Le syndrome main-pied

Le syndrome main-pied (ou érythrodysesthésie palmoplantaire) n'est pas le seul effet indésirable cutané mais il est le plus connu. Il correspond à une réaction inflammatoire fragilisant les micro-vaisseaux des mains et des pieds. Il se manifeste surtout sur les zones exposées à la pression et aux frottements. Les premiers signes sont des rougeurs dans la paume des mains et sur la plante des pieds. L'ampleur du syndrome main-pied dépend de chaque patient mais aussi de la posologie du traitement de chimiothérapie.

Selon son stade d'avancement le syndrome main-pied peut représenter un inconfort ou affecter l'aisance des manipulations quotidiennes et la marche.

« On observe 3 stades :

- Le grade 1 : Il débute par des rougeurs, des gonflements, une sensibilité accrue de la peau, des fourmillements ou une sensation de brûlures. Ce sont des sensations désagréables mais elles n'affectent pas vos gestes quotidiens.
- Le grade 2 : La peau est extrêmement sèche et le gonflement s'accroît.
- Le grade 3 : Des cloques, des crevasses et des œdèmes peuvent apparaître, associés à des douleurs s'apparentant à celles de piqûres ou de brûlures. La peau, à un stade plus avancé s'épaissit et présente une desquamation. À ce stade sévère, les gestes quotidiens sont difficiles, notamment la marche, qui peut devenir douloureuse, et les gestes fins de préhension. »⁵⁰

Au comptoir, le pharmacien peut donner des conseils préventifs dans un premier temps :

- Toilette avec un lavant surgras sans savon ni parfum
- Appliquer régulièrement un émollient
- Eviter d'exposer les mains et les pieds à la chaleur : éviter les bains ou douches très chaudes, l'exposition au soleil

2.3 Surveillance, dépistage et analyse des interactions médicamenteuses

Les patients atteints de cancer sont particulièrement exposés aux interactions médicamenteuses. Outre les anticancéreux, on retrouve fréquemment des prescriptions pour traiter les comorbidités, les toxicités induites par les anticancéreux ou les symptômes du cancer (douleurs lytiques de métastases par exemple). La multiplicité des prescriptions et des lieux de dispensation ainsi que l'automédication augmentent le risque d'interactions.

L'automédication regroupe, outre les traitements allopathiques, les médecines alternatives et complémentaires, définies comme « *l'ensemble des approches, des pratiques ou des produits médicaux ou de santé qui ne font pas partie de la médecine conventionnelle* » par l'organisme américain *National Institutes of Health's Center for Complementary and Interactive Health*⁵¹.

Il est impossible de lister toutes les interactions ici et de toutes les connaître. Plusieurs bases de données en libre accès et gratuites sur les interactions existent, certaines incluent même les plantes.

a. Quelles ressources utiliser à l'officine ?

- Thériaque⁵²

Celui-ci intègre une base de données française des interactions médicamenteuses créée par le Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM) issu de la HAS. Il dispose aussi de son module consacré à la phytothérapie : Hedrine.

Les interactions sont issues du RCP et du Thésaurus de l'ANSM. Elles sont classées selon 4 niveaux : contre-indiqué, association déconseillée, précaution d'emploi et association à prendre en compte.

- Drugs.com⁵³

Cette base de données est américaine, l'onglet « *Interactions Checker* » permet l'analyse des prescriptions. Les interactions sont classées en trois niveaux :

- Majeures : le risque l'emporte sur le bénéfice clinique
- Modérées : association si possible à éviter ou ne doit se faire qu'en circonstances bien particulières
- Mineures : associations à surveiller si elles sont poursuivies dans le temps.

La recherche se fait cependant à partir du nom anglophone des médicaments.

- MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center⁵⁴

C'est un centre américain de traitement et de recherche sur le cancer et propose un module de recherche d'interactions avec la phytothérapie et certains compléments alimentaires en suivant le chemin suivant : *About Herbs >> Adults patients >> Diagnosis & treatment >> Managing symptoms & side effects >> interactive medicine >> About Herbs, botanical & others products >> Search about herbs.*

- Oncolien

Créé par la société française de pharmacie oncologique (SFPO), Oncolien met à disposition des patients et des professionnels de santé des fiches explicatives.

- Guide de prescription et rein (GPR)⁵⁵

Ce guide, en plus de l'adaptation à la fonction rénale, recense un module de détection des interactions médicamenteuses : Diane. Une vue synthétique montre les interactions selon l'organe concerné.

- Ainsi que d'autres sources plus connues telles que : DDi Predictor (capable de réaliser des prédictions quantitatives sous forme de ratio AUC de l'exposition aux médicaments, plus ciblé sur les interactions avec les cytochromes) les fiches OMEDIT, la base de données publique des médicaments, le Vidal, Medscape Drug Interaction Checker (pour les interactions), des interactions médicamenteuses mises à disposition par le site de l'ANSM, etc.

b. Quelques exemples d'automédications fréquemment rencontrés

HUILES ESSENTIELLES	
HE Fluidifiantes <i>HE Gaulthérie, HE Hélichryse</i>	HE « œstrogène-like » <i>Cèdre, Cyprès, Niaouli</i>
Augmentent le risque de saignement des anticancéreux thrombopéniants ou à risque hémorragique	Risque de stimulation des cellules cancéreuses des cancers hormonodépendants
PLANTES	
Inductrices de cytochrome <i>Millepertuis, Echinacée</i>	Inhibitrices de cytochrome <i>Pamplemousse</i>
Risque de diminution des concentrations plasmatiques en anticancéreux et diminution de leur efficacité	Risque d'augmenter les concentrations plasmatiques en anticancéreux et leur toxicité
Drainantes et « Détoxifiantes » <i>Radis noir, Artichaut</i>	Plantes à phytoestrogène <i>Sauge, soja, lin, houblon</i>
Risque d'augmentation de l'élimination des médicaments et diminution de leur efficacité	Risque de stimulation des cellules cancéreuses des cancers hormonodépendants
AUTRES	
Saccharomyces boulardii (ULTRA-LEVURE®)	Tabac
CONTRE INDIQUE chez les patients très immunodéprimés et les patients porteurs d'un cathéter veineux central : risque de fongémie	Diminution de la concentration plasmatique du TARCEVA®

En ce qui concerne l'allopathie, globalement il est important de rester vigilants avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques qui interfèrent avec les enzymes du CYP450 et/ou avec les protéines d'efflux comme les Pgp par exemple :

- Les inducteurs enzymatiques ou des pompes à efflux entraînent une augmentation de l'élimination enzymatique du médicament et donc une baisse de son efficacité : Anticonvulsivants (Carbamazépine, Oxcarbazépine, Phénobarbital, Phénitoïne), antibiotiques (Rifampicine, Griséofulvine), antirétroviraux (Efavirenz, Névirapine) ...
- Les inhibiteurs enzymatiques ou des pompes à efflux, au contraire, peuvent augmenter l'efficacité des médicaments mais parfois aussi leur toxicité : Antifongiques

(Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Posaconazole), macrolides (Erythromycine, Clarythromycine, Josamycine), Amiodarone, Vérapamil, Diltiazem...

Au total, il est important de réaliser une analyse aussi exhaustive que possible des interactions médicamenteuses, en utilisant plusieurs bases différentes si besoin.

La capacité de discernement des pharmaciens est alors importante pour juger si les interactions justifient d'une intervention thérapeutique (modification du schéma posologique avec discussion avec le prescripteur, conseils de prévention des effets indésirables, conduite à tenir en cas de survenue d'effet indésirable etc.)

II. L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE A L'OFFICINE

1. De la loi HSPT à la convention pharmaceutique

A travers la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital relative aux patients, à la santé et aux territoires, dite loi « *Hôpital, Patients, Santé et Territoires* » («loi H.P.S.T.»), de nouvelles missions de santé publique ont été attribuées au pharmacien. Cette loi réforme le système de santé et place le patient en son centre. Elle impacte fortement le métier de pharmacien d'officine à travers les articles 38 et 84⁵⁶.

L'article 38 énonce les missions du pharmacien et précise que le pharmacien :

« 1° *Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11 ;*

« 2° *Participent à la coopération entre professionnels de santé ;*

« 3° *Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;*

« 4° *Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;*

« 5° *Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 ;*

« 6° *Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;*

« 7° *Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets ;*

« 8° *Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. »*

L'exercice de la profession vise donc de nouveaux objectifs ainsi qu'une charge de travail augmentée. Le pharmacien dispense toujours les médicaments, mais peut aussi participer officiellement aux soins de premiers recours, à l'éducation thérapeutique et à

l'accompagnement des patients. Or, de 2000 à 2010 l'évolution du chiffre d'affaires global des officines et de la vente de médicaments remboursés ne cesse de chuter. Pour pallier cette baisse, le gouvernement décide de réorganiser la structure économique des officines.

En 2011, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé saisit l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) d'une demande de mission concernant le mode de rémunération des pharmacies d'officines. *« Tout en veillant à ne générer aucun surcout pour l'assurance maladie, l'IGAS devait proposer une évolution de la rémunération des médicaments remboursables, identifier les missions de service public de nature à bénéficier d'une rémunération directe, en proposer les modes et identifier les outils nécessaires à l'optimisation du réseau. »*⁵⁷

Liste des recommandations :

N°	Recommandation
1	Retenir le revenu moyen des titulaires comme critère d'évaluation de la situation économique des officines.
2	Mobiliser des moyens minimaux pour pouvoir en continu apprécier la situation du secteur et plus particulièrement le revenu moyen des titulaires.
3	Fixer, en lien avec les représentants des professionnels, une cible pour le revenu moyen des pharmaciens titulaires.
4	Mettre en place une organisation permettant des négociations ordonnées et régulières sur les officines.
5	Poursuivre le déploiement du Dossier Pharmaceutique.
6	Permettre aux médecins de consulter le Dossier Pharmaceutique.
7	Enregistrer et rémunérer les interventions des pharmaciens auprès des médecins, lors du contrôle des ordonnances.
8	Rémunérer les enquêtes réalisées par les pharmaciens à la suite de signalements d'effets indésirables liés aux produits de santé.
9	Engager les facultés de pharmacie à entreprendre des travaux de recherche sur les pratiques officinales
10	Formaliser les procédures d'analyse et de contrôle des ordonnances via la publication d'un guide de bonnes pratiques de dispensation
11	Prévoir que toute dispensation de médicaments, prescrits ou non, doit être analysée automatiquement par un logiciel pour détecter les éventuelles interactions.
12	Imposer l'intervention systématique d'un pharmacien pour toute interaction de niveau 3 ou 4.
13	Mettre en place une procédure de certification des officines.
14	Intégrer la démarche de «testing» à la procédure de certification.
15	Rénover les dispositifs de contrôle des officines.
16	Adapter la formation initiale des pharmaciens et prévoir des formations continues spécifiques pour pouvoir réaliser les nouveaux services.
17	Prévoir, dans les cas retenus par la HAS, que le pharmacien puisse renouveler les prescriptions après un bilan pharmaceutique.
18	Déterminer les pathologies qui pourraient être dépistées en officine et définir les protocoles de dépistage.
19	Prévoir que les pharmaciens puissent réaliser des entretiens d'accompagnement pour les patients chroniques.
20	Instaurer le bilan de médication sur prescription médicale.

21	Permettre la réalisation du test de diagnostic rapide aux angines en premier recours par le pharmacien.
22	Finaliser les textes réglementaires relatifs à la préparation des doses à administrer et ouvrir aux médecins la possibilité de prescrire cette prestation.
23	Ouvrir aux médecins la possibilité de prescrire la dispensation à domicile.
24	Organiser le suivi vaccinal des patients par les pharmaciens.
25	Prévoir, sous réserve d'une étude préalable, que le pharmacien, spécifiquement formé, puisse réaliser l'acte vaccinal sur prescription.
26	Etudier la possibilité pour le pharmacien de pratiquer de sa propre initiative des rappels de vaccination chez les patients adultes.
27	Prévoir une rémunération à l'acte des nouveaux services et leur prise en charge par l'assurance maladie ; organiser l'exemption de TVA.
28	Lever le plafond sur les remises génériques.
29	Faire évoluer la rémunération de la dispensation, en concertation avec la profession, vers un honoraire de dispensation combinant trois paramètres (ordonnance, ligne, médicaments particuliers).
30	Charger les ARS de conduire un travail de repérage des difficultés potentielles d'accès au médicament.
31	Tarifier les créations d'officine en augmentant et en unifiant les quotas, en les durcissant dans les agglomérations, et en instaurant un gel de dix ans.
32	Réformer les normes de personnel en diminuant l'incrément à 0,5 ETP et en fixant le pas à 635 k€.
33	Encourager les regroupements en allongeant la période de protection, en permettant les regroupements en tout point du territoire, en leur étendant l'avantage fiscal en cas de retraite
34	Permettre aux pharmaciens, seuls ou en société, d'être propriétaires ou copropriétaires de plusieurs officines, sans limitation.
35	Etudier les effets d'une ouverture partielle du capital aux non-pharmaciens.
36	Réglementer de manière urgente la vente de médicaments sur Internet en transposant sans délai la directive « médicaments falsifiés ».
37	Développer la dématérialisation à la source de l'ordonnance en promouvant l'e-prescription

En 2012, une nouvelle loi de financement de la sécurité sociale est votée. L'article 74 de cette nouvelle loi modifie le code de la sécurité sociale en ajoutant plusieurs points à l'article L.162-16-1. Ces ajouts traitent, entre autres, de :

- L'apparition d'un honoraire de dispensation indépendamment de la marge sur le médicament
- La rémunération versée par l'Assurance maladie en contrepartie d'engagements individualisés portant sur l'accompagnement thérapeutique, la rémunération à la performance en particulier sur la délivrance de médicaments génériques, la participation à des actions de dépistage ou de prévention et toute action favorisant la continuité et la coordination des soins
- Des objectifs quantifiés d'évolution du réseau des officines⁵⁸

Enfin, en 2012, suite aux négociations entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance maladie (UNCAM) et les trois principaux syndicats de pharmaciens d'officine que sont la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF), l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) et l'Union Nationale des Pharmacies de France (UNPF), la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance maladie fut publiée au journal officiel.

Le terme entretien pharmaceutique apparaît alors pour la première fois dans cette convention. Il constitue l'un des moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimisée du patient.

2. Modalités des entretiens

2.1 Définition

« Un entretien pharmaceutique est proposé par le pharmacien aux patients entrant dans le champ des programmes d'actions définis par le comité mentionné à l'article 50. L'entretien doit notamment permettre :

- de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients ;
- de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament ;
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement ;
- de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.

La durée, la fréquence et le contenu spécifique de l'entretien pharmaceutique sont définis, en fonction des programmes d'actions que les parties signataires entendent mener, par le comité mentionné à l'article 50 de la convention nationale des pharmaciens. »⁵⁹.

2.2 Les pathologies concernées

L'accompagnement par les pharmaciens des patients sous traitements chroniques peut être proposé :

- Aux patients majeurs sous AVK pour une durée prévisible d'au moins six mois,
- Aux patients sous AOD pour une durée prévisible d'au moins six mois,
- Aux patients majeurs asthmatiques sous corticoïdes inhalés pour une durée prévisible d'au moins six mois
- Maintenant, aux patients âgés de 18ans ou plus, traités à l'aide de certains anticancéreux administrés par voie orale

2.3 Placer l'entretien pharmaceutique dans le parcours de soin du patient traité avec des anticancéreux par voie orale

L'entretien pharmaceutique ne constitue pas, à lui seul, une action d'éducation thérapeutique complète et efficiente. Une coordination avec les autres professionnels de santé est nécessaire. Il s'inscrit dans un parcours de soin et permet d'assurer, à l'officine, une prise en charge plus personnalisée que lors de la dispensation au comptoir.

Le patient passe par de grandes étapes lors de sa prise en charge :

- « Une consultation de primo prescription avec le médecin oncologue (+/- intervention d'autres professionnels de santé : pharmacien hospitalier, infirmier de pratique avancée, psychologue etc.)
- Une évaluation de la faisabilité du traitement au domicile (degrés de compréhension et d'autonomie du patient)
- La mise en place de la liaison Hôpital – Ville et préparation du suivi du patient en ville (médecin traitant + Il est souhaitable, qu'en amont ou au cours de la consultation longue, le patient désigne un pharmacien « habituel » afin de faciliter le partage et l'échange des informations entre les professionnels impliqués dans son suivi)
- Dispensation par le pharmacien d'officine (mise en garde sur l'auto-médication, les contre-indications, connaissance des habitudes alimentaires, organisation de l'emploi du temps, conseils de manipulation, élimination des doses non utilisées)
- Surveillance du traitement à domicile : Au sein de l'établissement de santé, un IDE, généralement celui ayant participé à la consultation de primo-prescription, est souvent le contact privilégié pour le patient et les professionnels en ville.

- Le suivi du patient sous traitement anticancéreux par voie orale est géré de manière partagée entre l'équipe de primo-prescription (ou de l'établissement assurant la poursuite du traitement) et les professionnels de santé de premier recours, notamment le médecin traitant, le pharmacien d'officine et l'infirmier libéral»⁶⁰

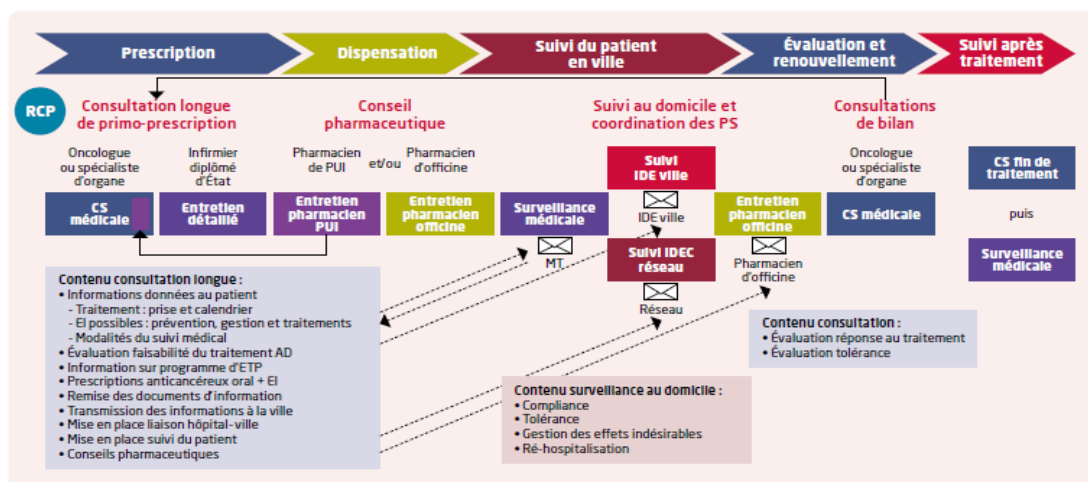


Figure 9 : Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux à domicile⁶¹

3. Déroulé des entretiens

Les patients éligibles à ces entretiens sont les patients âgés de 18ans ou plus, traités à l'aide de certains anticancéreux administrés par voie orale, que ce soit une instauration de traitement ou non. Les anticancéreux concernés sont les anticancéreux appartenant aux classes ATC L01 et L02 sous forme de comprimé, gélule ou capsule (les suspensions orales ne sont pas incluses car elles sont plutôt dédié à un usage pédiatrique).

Ces classes sont issues de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique divisée en 14 groupes. La catégorie L correspond aux agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, elle est ensuite elle-même divisée en sous-groupe, L01 correspondant aux antinéoplasiques et L02 aux thérapies endocrines. L'avenant 21 distingue également les anticancéreux dits « au long cours » et les autres⁶².

La première année est composée d'un entretien initial et de deux entretiens thématiques qui abordent respectivement la vie quotidienne du patient et les effets indésirables pour le premier et l'observance pour le second.

Les années suivantes il faudra distinguer deux possibilités :

- si le patient prend un anticancéreux « au long cours » alors il devra faire au moins l'entretien thématique sur l'observance avec son pharmacien
- si le patient prend un autre anticancéreux par voie orale, alors il doit réaliser au moins deux entretiens thématiques

3.1 Mise en place dans l'officine avant l'entretien

Au sein de l'officine toute l'équipe peut être impliquée dans l'identification et le recrutement de patients cibles. Le patient est libre d'accepter ou non cet entretien, qui reste facultatif. Un rendez-vous peut ensuite être proposé dans la pharmacie avec le pharmacien que le patient aura choisi. Le pharmacien doit recueillir le consentement éclairé du patient pour l'intégration au dispositif et à ses modalités.

Le bulletin d'adhésion, disponible sur ameli.fr (et en annexe 4), est à compléter par le pharmacien et doit être imprimé en deux exemplaires. Les exemplaires sont signés par le pharmacien et le patient. Un des bulletins est ensuite conservé par le pharmacien (et doit pouvoir être mis à disposition en cas de contrôle des autorités sanitaires), et l'autre par le patient⁶³.

En parallèle du remplissage du bulletin d'adhésion, le pharmacien facture l'acte avec le code TAC et démarre ainsi la prise en charge économique du patient. Enfin, Le patient et le pharmacien conviennent ensemble d'une date pour le premier entretien.

Avant ce premier rendez-vous, le pharmacien doit veiller à analyser tous les médicaments pris par le patient afin d'évaluer les éventuelles interactions médicamenteuses. A cette étape, il peut être intéressant de contacter le(s) prescripteur(s) afin de le(s) informer de l'intégration du patient à ce dispositif d'accompagnement. Cet appel peut aussi permettre au pharmacien d'obtenir des précisions sur le schéma thérapeutique ou bien d'échanger sur les risques d'interactions. Le pharmacien pourra également imprimer la fiche de suivi qui servira de trame d'échange avec le patient (annexe 5), imprimer les fiches médicaments si elles existent et préparer un plan de prise au patient⁶⁴.

La HAS a élaboré un guide sur la conciliation médicamenteuse en cancérologie : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964356/fr/mettreen-oeuvre-la-conciliation-des-traitementsmedicamenteux-en-cancerologie

3.2 Entretien initial

« Cet entretien permet de recueillir les informations générales du patient, de connaître son ressenti par rapport à son traitement et de lui présenter le schéma et les règles de prise. Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à sa connaissance de la maladie, son acceptation... »⁶⁴

Les informations à recueillir sont détaillées dans la fiche de suivi du patient (annexe 5) et concernent entre autres : le nom du ou des traitements anticancéreux oraux prescrits, les autres traitements médicamenteux au long cours, les autres médicaments/produits consommés par le patient, les habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac, activité physique, sport de contact, activité manuelle, déplacement, voyage...), les allergies et intolérances connues, l'identification des situations nécessitant une assistance (difficultés motrices, cognitives, sensorielles, sociales), etc.

Ce rendez-vous va également permettre d'évaluer l'appropriation du traitement anticancéreux par le patient ainsi que son observance grâce à certaines questions ouvertes :

- « Comment percevez-vous votre traitement (connaissance du traitement, compréhension...) ? »
- « Quel est votre ressenti par rapport à sa voie d'administration ? » (Certains patients se sentent plus isolés avec un traitement par voie orale qu'avec une chimiothérapie administrée par voie intra-veineuse au cours de laquelle l'encadrement se fait nécessairement à l'hôpital ou avec une infirmière à domicile)
- « Votre médecin traitant est-il informé que vous êtes sous anticancéreux oral ? »
- « Connaissez-vous l'importance de l'observance (l'efficacité du traitement dépend en grande partie de la capacité du patient à bien le suivre) ? » (Il s'agit d'une question importante pour la réussite du traitement car l'efficacité de ce dernier dépend en grande partie de sa bonne observance)

Cet échange est le moment propice pour rappeler au patient les dangers de l'automédication du fait des nombreuses interactions médicamenteuses, et que l'avis d'un professionnel de santé est nécessaire avant toute instauration de nouveau traitement. Il pourra informer par ailleurs des différentes contre-indications (alimentaire, vaccinale, médicamenteuses) de son traitement.

Enfin, le pharmacien s'assure de la bonne compréhension des modes d'administration du traitement en questionnant sur : son schéma thérapeutique, les règles de prise et de stockage de son ou ses traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli. Il peut être utile de fournir une « fiche patient » spécifique au médicament utilisé au patient qui sera rédigée par l'inCa ou l'OMEDIT.

3.3 Entretien thématique « vie quotidienne et effets indésirables »

Durant ce second entretien l'accent sera porté sur les difficultés que le patient rencontre dans sa vie quotidienne en lien avec son traitement. C'est l'occasion de savoir si le patient a besoin d'un soutien psychologique ou d'une aide extérieure au quotidien.

L'entretien vise également à sensibiliser le patient aux effets indésirables du traitement et la conduite à tenir s'ils se manifestent. Les effets indésirables gênants peuvent être à l'origine d'arrêt de prise ou de prise épisodique ce qui, *in fine*, diminue l'efficacité du traitement. Un recueil régulier des effets indésirables permet de préparer la consultation suivante avec l'oncologue qui pourra réévaluer la situation. En attendant, le pharmacien peut apporter des conseils ponctuels pour pallier les symptômes des effets indésirables (détaillé en partie I. 2.2).

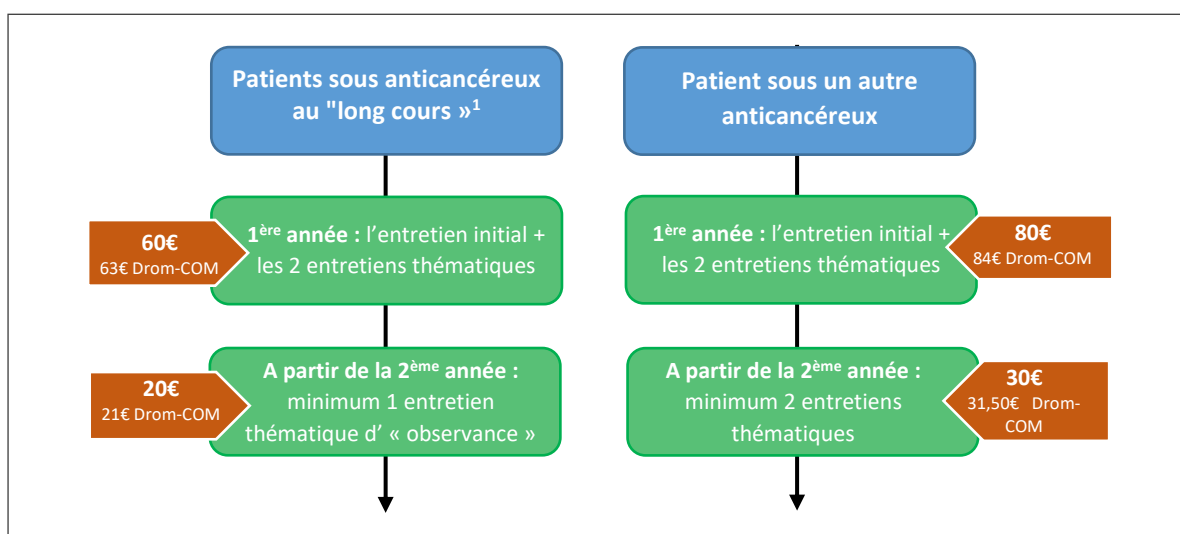
3.4 Entretien thématique « Observance »

Afin d'apprécier « l'adhésion thérapeutique » du patient, le pharmacien peut s'aider du questionnaire de Girerd (figurant dans la fiche de suivi du patient). Ce dernier est composé de six questions fermées auxquelles le patient répond par « oui » ou par « non ». De plus, les éléments mis en évidence lors des précédents rendez-vous permettent d'avoir une vision plus globale des raisons de difficultés d'observance et ainsi pouvoir proposer des solutions : applications de rappel, mise à disposition d'un pilulier, pallier les difficultés d'administration (comprimés plutôt à croquer ou à avaler, etc.).

4. Rémunération

Ces accompagnements s'inscrivaient jusqu'alors dans le cadre des rémunérations sur objectifs de santé publique (ROSP). À la suite de la promulgation de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020, ces accompagnements pharmaceutiques sont désormais payés à l'acte. L'avenant 21 précise ces nouvelles modalités de facturation, applicables pour les accompagnements réalisés depuis 2019⁶².

La rémunération se fait à la fin de la séquence annuelle d'entretien et repose aujourd'hui sur deux tarifs (exonérés de TVA) différents en fonction des molécules utilisées par le patient :



1 : Anticancéreux « au long cours » : Tamoxifène, Anastrozole, Létrozole, Exemestane, Méthotrexate, Hydroxycarbamide et Bicalutamide

Figure 10 : Montant de rémunération des entretiens pharmaceutiques « anticancéreux oraux » en fonction de la molécule utilisée⁶⁵

« La rémunération perçue pour un patient donné est limitée à une seule officine pour l'année de référence considérée. La première année de référence débute à la date d'adhésion, le pharmacien facture le code acte **TAC** avec son logiciel de dispensation lors de la signature du bulletin d'adhésion par le patient.

La facturation peut ensuite se faire à la fin de l'année de référence en utilisant les codes actes suivant :

- **AC1** pour un patient sous anticancéreux « au long cours », soit 60€ en France métropolitaine et 63€ dans les Drom-COM pour l'entretien initial et les deux entretiens thématiques
- **AC2** pour un patient utilisant un autre anticancéreux per os, soit 80€ en France métropolitaine et 84€ dans les Drom-COM pour l'entretien initial et les deux entretiens thématiques

Les années suivantes, la facturation peut être effectuée 12 mois après la facturation précédente, en utilisant les codes actes suivants :

- **AC3** pour la réalisation a minima de l'entretien thématique de l'observance pour les patients utilisant un anticancéreux « au long cours » (20€ en France métropolitaine et 21€ dans les Drom-COM)
- **AC4** pour la réalisation a minima d'au moins deux entretiens thématiques si le patient utilise un autre anticancéreux per os » (30€ en France métropolitaine et 31,50€ dans les Drom-COM)⁶²

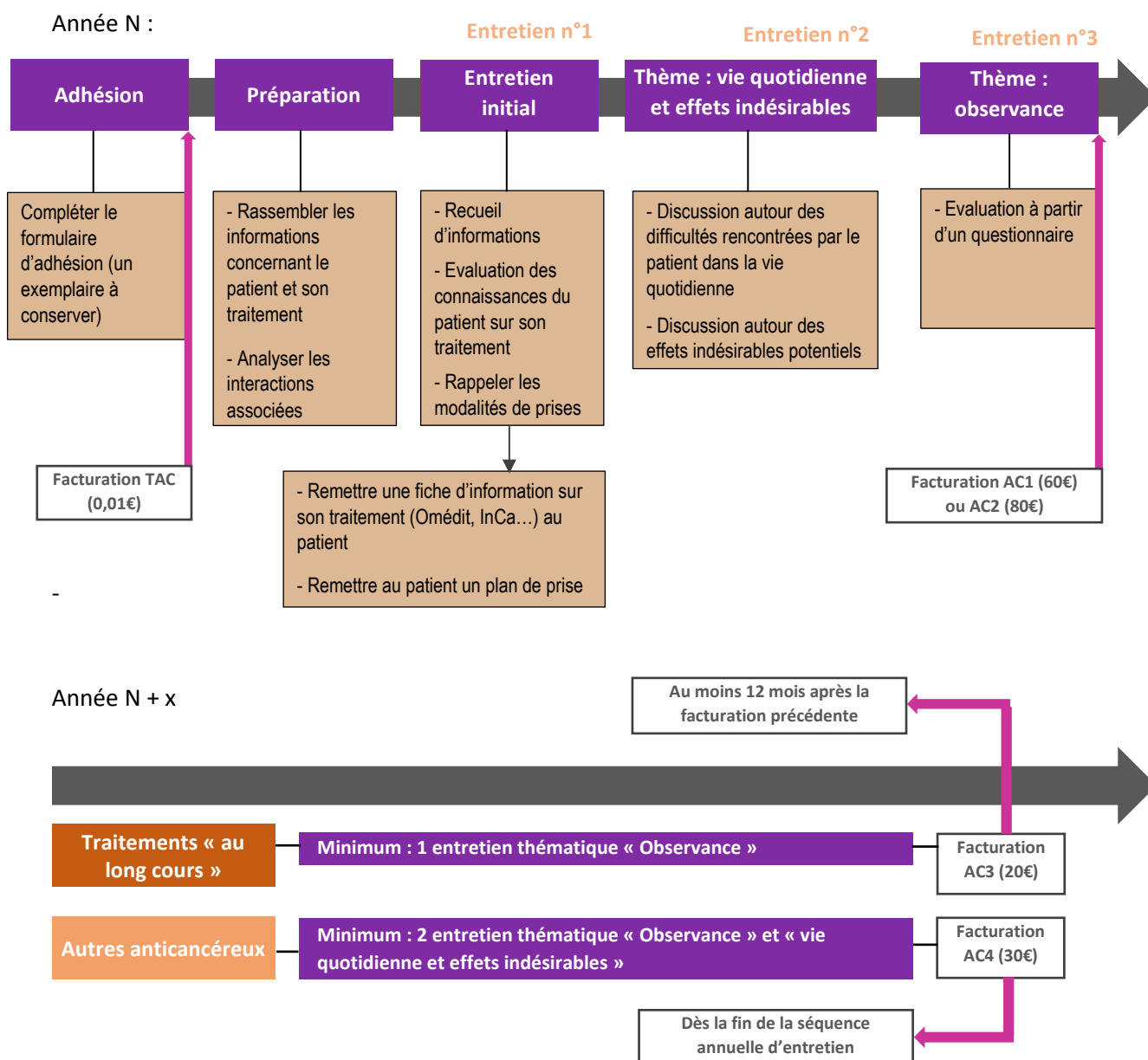


Figure 11 : Facturation des entretiens pharmaceutiques anticancéreux oraux⁶⁶

L'avenant n°21 détaille également deux cas particuliers :

- « En cas de décès du patient : le pharmacien peut être rémunéré dès lors que l'entretien initial a été réalisé au cours de l'année de référence (ou au moins un entretien thématique au cours de l'année suivante) »
- « En cas de changement de traitement anticancéreux :
 - Si celui-ci survient l'année de l'adhésion : le pharmacien peut facturer, la même année, le tarif de l'année N et le tarif de l'année N+1 à condition qu'il ait réalisé au moins l'entretien initial et un entretien thématique avant le changement et deux entretiens thématiques après le changement
 - Si le changement survient en année N+X, le pharmacien peut facturer deux tarifs année N+X la même année, à condition qu'il ait réalisé au moins un entretien avant le changement et deux entretiens après le changement »

III. L'ETUDE

1. Objectifs

Cette étude a pour objectif principal d'évaluer le degré d'appropriation, par les pharmaciens d'officine, des entretiens pharmaceutiques relatifs aux anticancéreux administrés par voie orale. L'objectif secondaire est de recueillir le retour d'expérience de ces professionnels vis-à-vis de la mise en place des entretiens, tant du point de vue de leurs connaissances par rapport aux traitements, que de leur positionnement par rapport au patient.

2. Matériel et méthodes

Dans le cadre de cette thèse, une étude a été menée auprès de différentes officines par le biais de divers réseaux (messagerie sécurisée, questionnaires papiers). Le questionnaire qui leur a été proposé a pour objectif de faire un point sur l'état des connaissances et sur le point de vue des pharmaciens d'officine vis-à-vis des nouveaux entretiens pharmaceutiques axés sur les anticancéreux oraux.

Ce questionnaire (annexe VI) a été rédigé sous la forme de dix-sept questions, dont treize d'entre elles à choix multiples, afin de limiter le temps de réponse et la subjectivité. Seules les questions 11, 14, 16 et 17 sont ouvertes afin de recueillir des précisions et des points de vue

Une pharmacie pilote a été choisie et a pu donner une estimation du temps de réponse au questionnaire, celui-ci a été évalué à environ cinq minutes.

3. Résultats

Concernant le profil des réponses :

Le questionnaire a été soumis à un total de 46 pharmacies. Sur ces 46 pharmacies, 29 ont répondu de manière complète au questionnaire dont 10 suite à une visite sur place et 19 ayant répondu via une messagerie sécurisée. Le taux de réponse pour cette étude est donc de 63%.

Parmi ces 29 réponses, 23 sont émises par des pharmaciens adjoints, 2 par des titulaires d'officine et 4 par des préparateurs. Toutes les professions qui exercent au sein d'une officine classique sont représentées.

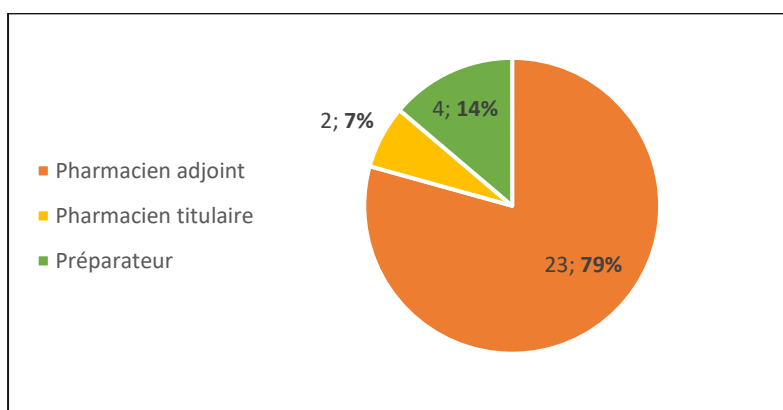


Figure 12 : Réponse de la question 1 - Profession des sondés

De plus, la majorité des sondés exercent en officine urbaine avec un total de 79%, contre 14% de semi-rurale et 7% de rurale. Cette sur-représentation peut toutefois être due à un biais de diffusion de par mon déplacement physique dans dix officines de ma ville (Bordeaux). Cependant aucune officine de centre commercial n'est représentée dans les réponses.

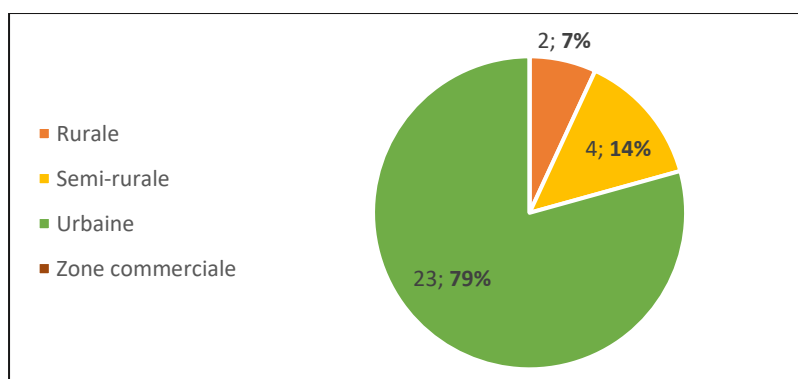


Figure 13 : Réponse de la question 2 – Situation de l'officine

Premièrement, il est à noter que tous les sondés ont déjà été confrontés à une dispensation de traitement d'anticancéreux per os. En effet, le nombre de professionnels ayant répondu « *jamais* » à la question « *En moyenne, à quelle fréquence rencontrez-vous des ordonnances de traitement anticancéreux oraux ?* » est de zéro, de même que le nombre de personnes ayant répondu « *occasionnellement* ».

Ainsi, la fréquence de rencontre de ce type d'ordonnance est, au minimum, mensuelle. La majorité des officinaux sondés, soit 58% d'entre eux, en rencontrent même une à plusieurs fois par semaine.

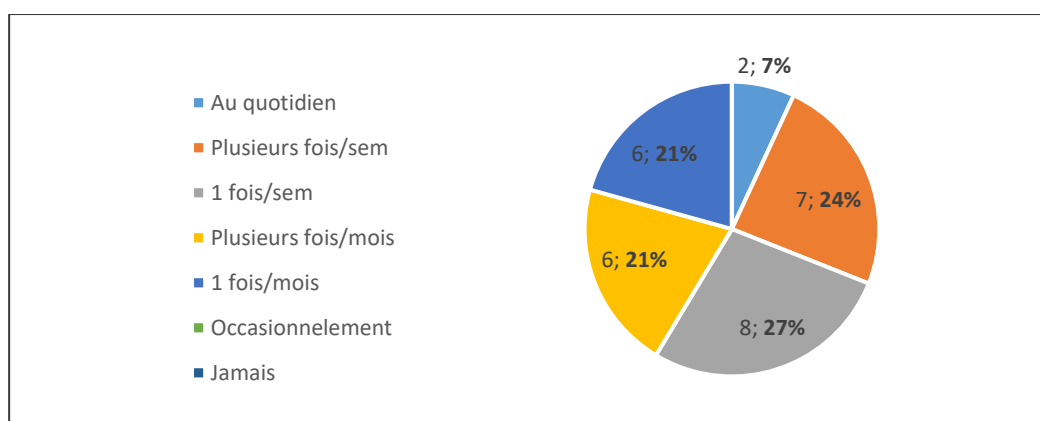


Figure 14 : Réponse de la question 3 - En moyenne, à quelle fréquence rencontrez-vous des ordonnances de traitement anticancéreux oraux ?

Profil des patients :

La quasi-totalité des pharmacies considère que ces patients ne viennent pas uniquement pour leur traitement dans leur officine mais aussi pour tous leurs besoins concernant les autres produits de santé.

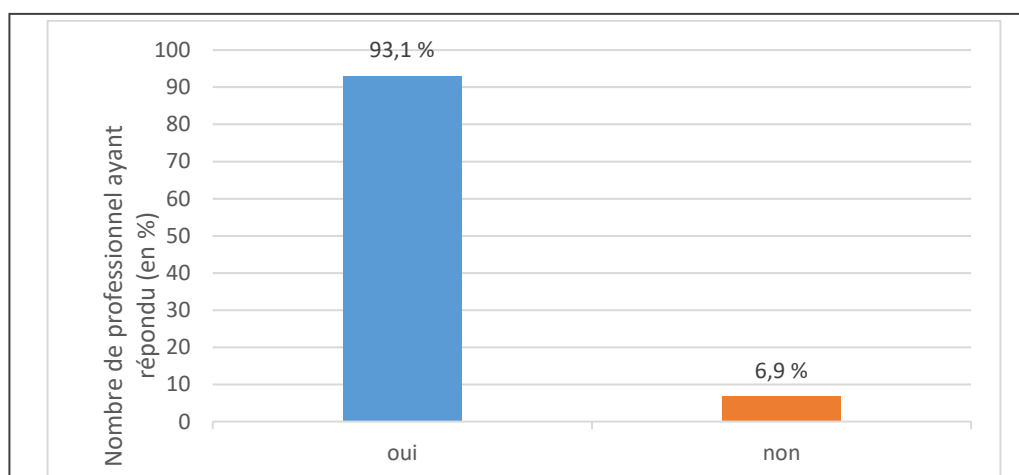


Figure 15 : Réponse de la question 4 - De manière générale, sont-ils des patients qui fréquentent votre officine pour leurs besoins concernant les autres produits de santé (OTC...) ?

A propos des anticancéreux :

Le type d'anticancéreux le plus délivré est l'hormonothérapie à 52%, suivi par les chimiothérapies type cytotoxiques « classiques » (34%) et finalement les thérapies ciblées comptent pour 14% des anticancéreux.

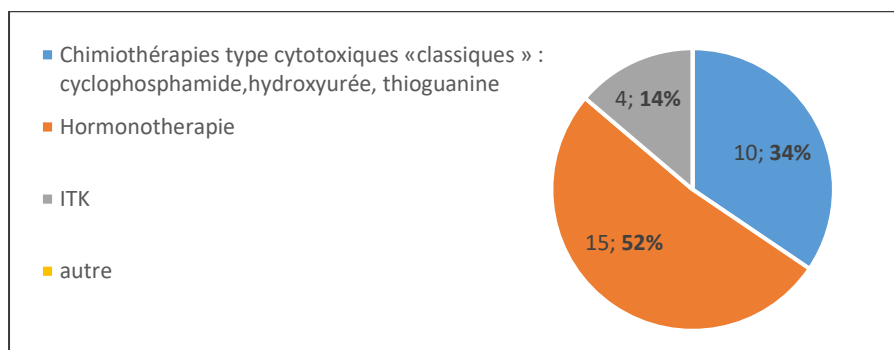


Figure 16 : Réponse de la question 5 - Quelles catégories d'anticancéreux oraux délivrez-vous le plus souvent dans votre officine ?

Auto-évaluation des professionnels :

La totalité des personnes ayant répondu au questionnaire considère avoir un niveau de connaissance inférieur à leur niveau concernant d'autres pathologies chroniques (diabète, hypertension artérielle etc).

Plus précisément, en prenant une échelle de niveau de connaissance (0 : le plus bas niveau de connaissance et 10 : excellentes connaissances), les sondés se donnent une moyenne relativement faible de 4,6/10 concernant les chimiothérapies « classiques » et une moyenne légèrement supérieure de 5,2/10 pour les anticancéreux « ciblés ».

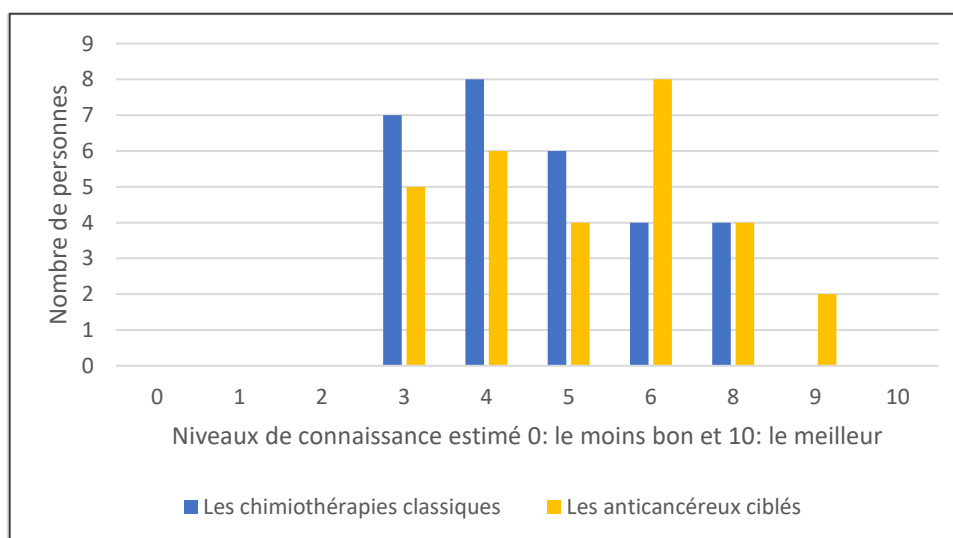


Figure 17 : Réponse de la question 7 - Comment évalueriez-vous vos connaissances sur:

Concernant les entretiens pharmaceutiques :

D'après les résultats, 69% des professionnels sondés n'ont jamais réalisé d'entretien pharmaceutique (tout thème confondu). Ceux qui en réalisent le font « occasionnellement » et seules 14% des professionnels concernés le font de manière régulière.

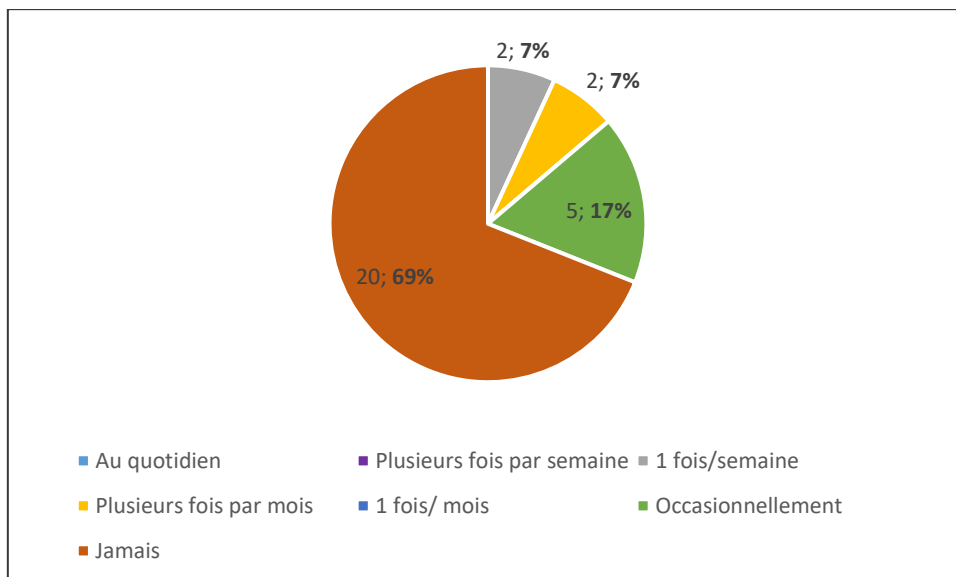


Figure 18 : Réponse de la question 8 - Vous réalisez des entretiens pharmaceutiques (tous thèmes confondus) environ :

La réponse à la question suivante en découle très logiquement. La quasi-totalité des sondés n'ont jamais réalisé d'entretien pharmaceutique axé sur les anticancéreux per os. Sur les 9 professionnels ayant déjà réalisé un entretien, seuls 3 en ont réalisé sur les anticancéreux. Les professionnels n'en ayant pas réalisé sont répartis en deux groupes de taille similaire : 14 souhaitant en réaliser par la suite et 12 ne souhaitant pas en réaliser du tout.

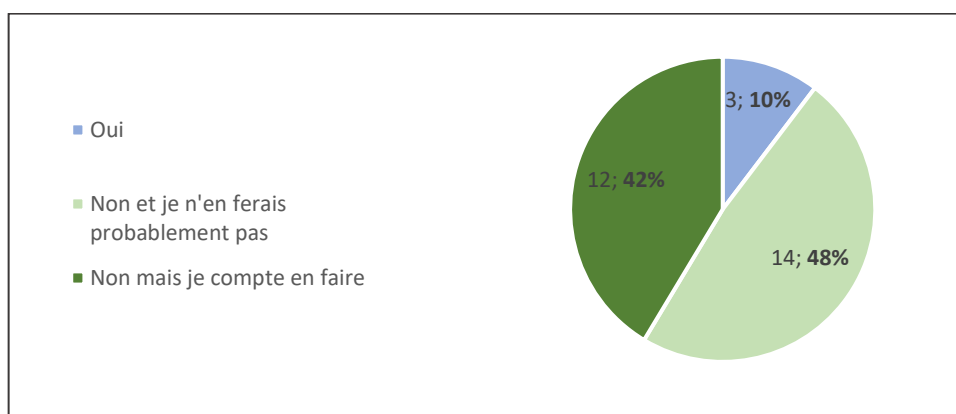


Figure 19 : Réponse de la question 9 - Avez-vous déjà réalisé les nouveaux entretiens pharmaceutiques portant sur les anticancéreux oraux ?

La question 10 nous permet de préciser les raisons qui ont emmené ces professionnels de santé à ne pas vouloir réaliser d'entretien pharmaceutique. En effet, 33% des sondés, soit un tiers, n'en réalise pas par manque d'informations soit sur les anticancéreux (14%) soit sur les modalités de réalisation des entretiens (22%).

Les deux tiers restants n'en réalisent pas pour des raisons liées au modèle économique et structurel des officines (manque de personnel 36%, manque de rentabilité 14% et manque de reconnaissance perçue 7%).

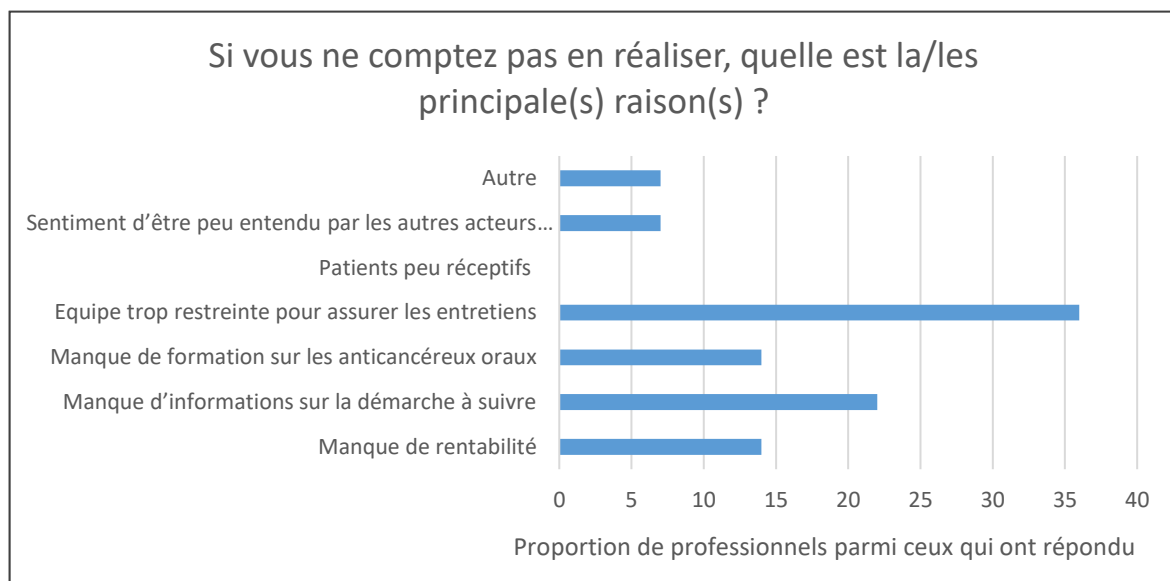


Figure 20: Réponse de la question 10 - Si vous ne comptez pas en réaliser, quelle est la/les principale(s) raison(s) ?

Concernant les trois professionnels ayant réalisé des entretiens pharmaceutiques axés sur les anticancéreux per os, les molécules qu'ils ont le plus souvent travaillées en entretien sont : le létrozole, le tamoxifène, pour les hormonothérapies, le Xeloda pour les chimiothérapies « classiques » et l'ibrutinib pour les inhibiteurs de thyrosine kinase.

Durant ces entretiens, 2 professionnels n'ont pas ressenti de gêne exprimée par le patient. Seul le troisième professionnel a été confronté à la gêne d'un patient concernant les effets indésirables occasionnés par le Xeloda (syndrome main-pied), ces derniers n'ont cependant pas occasionné de difficulté d'observance.

Enfin, aucun de ces trois professionnels ne s'est senti en difficulté vis-à-vis du patient, de la pathologie ou de la gestion du traitement.

4. Discussion

Les résultats de cette enquête montrent que toutes les pharmacies interrogées sont confrontées à des ordonnances d'anticancéreux oraux, au minimum une fois par mois ce qui, compte tenu du fait que les conditionnements de ces médicaments contiennent chacun un mois de traitement, montre que chaque pharmacie compte au moins un patient régulier sous anticancéreux oraux. La majorité (58%) des sondés rencontre même ce type d'ordonnance une à plusieurs fois par semaine, ce qui correspond à quatre ou cinq patients mensuels minimum par pharmacie interrogée. Ce n'est donc pas une problématique anecdotique, chaque pharmacien, que son lieu d'exercice soit urbain, semi-rural ou rural, a donc un rôle à jouer dans la dispensation de ce type de traitement et donc dans l'accompagnement des patients.

La famille d'anticancéreux la plus rencontrée, après analyse des réponses des professionnels, est l'hormonothérapie. En 2021, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et le cancer du sein, le plus fréquent chez la femme, ces deux cancers sont assez souvent hormonodépendants donc cette proportion apparaît cohérente.

La mise en œuvre des entretiens pharmaceutiques n'a cependant pas encore connu l'essor escompté et d'autant moins en ce qui concerne les entretiens pharmaceutiques axés sur les anticancéreux oraux. Seuls 31% des professionnels sondés ont déjà réalisé des entretiens pharmaceutiques et 10% seulement ont mis en place des entretiens pharmaceutiques relatifs aux anticancéreux oraux. D'autres études, telle que celle de l'équipe de Camille Roux⁶⁷ sur le bilan et le retour des entretiens pharmaceutiques à l'officine, réalisée auprès de 145 officines du Calvados en 2020, montre des résultats similaires. Plusieurs freins à leur réalisation sont mis en lumière par notre étude :

- Des raisons liées à l'environnement économique des officines sont évoquées dans 50% des cas. Compte tenu du conditionnement du paiement à la réalisation de trois entretiens la première année et du temps de préparation exigé, les professionnels interrogés estiment que ces entretiens ne sont pas compatibles avec les contraintes économiques qui pèsent sur leur officine. D'autres soulèvent le problème du manque de personnel, un entretien mobilise un pharmacien durant une heure trois fois par an

sans compter le temps de préparation, or ces pharmacies n'ont pas ce « temps de pharmacien » à consacrer aux entretiens.

- Des problèmes d'accès à l'informations sont soulignés dans 36% des cas. Les officinaux estiment manquer de connaissances sur les modalités pratiques de mise en place des entretiens mais également manquer de connaissance sur les anticancéreux eux-mêmes. En effet, la question 7 précise qu'ils se donnent une note relativement basse de 4,6/10 concernant les chimiothérapies « classiques » et une moyenne légèrement supérieure de 5,2/10 pour les anticancéreux « ciblés ». Des actions de formation et d'information semblent donc nécessaires à mettre en œuvre. De nouveaux anticancéreux sélectifs deviennent disponibles en officine chaque année en raison des sorties de réserve hospitalière, des nouvelles demandes d'AMM, des nouvelles molécules etc. Il est donc important de se tenir formé et informé régulièrement sur la mise à disposition et les caractéristiques de ces nouveaux médicaments notamment en termes de modalités de prise, d'interactions médicamenteuses...
- Un frein de communication est également mis en avant : d'après le témoignage d'un des professionnels, beaucoup de ses patients ne sont pas informés que ces entretiens existent : *« Il ne m'est jamais arrivé qu'un patient asthmatique vienne nous voir en demandant un rendez-vous pour son entretien pharmaceutique. Par contre, certains patients sous AVK avaient été prévenus par leur médecin généraliste »*. Une meilleure information (par les médecins, les autres professionnels de santé, les médias par exemple) des patients semble nécessaire et pourrait les inciter à solliciter ces entretiens et donc impliquer et ainsi motiver les pharmaciens à les mettre en œuvre.
- Un autre frein, non mentionné dans cette étude mais tout de même important, est le contexte de crise sanitaire. Depuis 2020 les officines vivent une période de tension. Les pharmaciens et leurs équipes ont vu leurs missions de santé publique sans cesse multipliées (tests antigéniques, auto test, gestion de masque, vaccination antigrippale et anticovid etc.), de nombreux points de législation ont été modifiés parfois de manière journalière. Ils ont également dû faire face à l'anxiété grandissante des patients. Ce contexte ne permet pas de développer de nouvelles missions de manière sereine.

Il y a donc une concordance entre les freins soulevés par Mme Roux et les nôtres. En effet, elle a identifié plusieurs freins majeurs à la pratique des entretiens pharmaceutiques tels que :

- *« Le manque de motivation des pharmaciens associé à une rémunération perçue comme inadaptée et au caractère chronophage de la pratique ;*
- *La méconnaissance de la pratique et un problème de communication tant au sein du système de santé que chez le patient : les patients connaissent mal la démarche, les médecins ne l'appuient pas pleinement et les pharmaciens se sentent seuls ;*
- *La mobilisation faible des patients associée à des problèmes d'organisation, de disponibilité du pharmacien et le manque de motivation des patients ;*
- *Les problèmes d'aménagement de locaux : l'espace de confidentialité, jugé important par les pharmaciens mais aussi par les médecins, ne serait pas toujours disponible ou adapté aux entretiens ;*
- *Le 2^{ème} entretien jugé inutile et contraignant ; des guides d'entretiens considérés comme inadaptés et redondants entre le premier et le 2^{ème} entretien »*

On peut cependant noter que même si, parmi les professionnels contactés lors de notre étude, seulement 10% d'entre eux ont déjà réalisé des entretiens pharmaceutiques axés sur les anticancéreux oraux, 42% comptent en réaliser dans le futur. Cela laisse présager un développement de ce type d'entretien dans un avenir proche, sous réserve que le contexte épidémique lié à la propagation et à la virulence du COVID-19 s'améliore.

CONCLUSION

Depuis plusieurs années, un virage ambulatoire en oncologie s'est engagé grâce, en particulier, au développement des chimiothérapies par voie orale. Le développement des anticancéreux oraux pris par le patient en dehors du contrôle du milieu hospitalier entraîne de nouvelles problématiques : les patients doivent faire face à l'apparition d'effets indésirables à domicile et l'adhésion médicamenteuse peut ne plus être optimale : problème de survenue d'effets indésirables, modulation des horaires de prise, non application des recommandations en cas d'oubli ou de vomissements par exemple.

Face à cette augmentation de dispensation de traitements complexes et souvent onéreux, l'Assurance maladie et les syndicats d'officine ont souhaité valoriser et développer l'intervention du pharmacien. L'avenant n°21 à la convention nationale pharmaceutique paru au Journal officiel le 30 septembre 2020 rend désormais possible une prise en charge plus personnalisée grâce à la réalisation d'entretien pharmaceutique pour les patients traités par anticancéreux per os (déjà existant depuis 2012 pour d'autres pathologies chroniques : asthme, pris d'AVK ou d'AOD). Ces entretiens doivent également renforcer le rôle du pharmacien en matière de santé publique et lui proposent ainsi d'autres modes de rémunération possibles dans un contexte de baisse durable du prix des médicaments.

La réalisation et la mise en place d'entretien pharmaceutique n'est cependant pas encore devenue une pratique courante et d'autant moins celle des entretiens pharmaceutiques axés sur les anticancéreux par voie orale dont la mise en place est plus récente. Bien que les officinaux restent convaincus de l'utilité de l'entretien pharmaceutique, plusieurs freins à leur généralisation ont été soulevés dans ce travail (l'excès de rigidité dans la forme de l'entretien (prise de rendez-vous etc.), la rémunération qui n'est obtenue qu'à l'issue de trois rendez-vous, les obstacles administratifs, le manque de formation et d'information, la nécessaire actualisation constante des connaissances etc.).

Mais, même si le taux de recrutement est inférieur à celui espéré, et que la mise en place des entretiens pharmaceutiques pose quelques difficultés aux pharmaciens, ils sont un véritable tournant dans la profession de pharmacien. En effet, ils constituent un pas important vers la coordination des soins avec les autres professionnels de santé et ils permettent également d'instaurer un climat de confiance avec le patient qui est indispensable pour l'inciter à pousser

encore plus facilement la porte de l'officine en 1^{er} recours. Le pharmacien pourra ainsi répondre à ses besoins et apporter une information claire, sûre et facilement accessible.

Une évolution, tant du côté du pharmacien officinal que du dispositif en lui-même, semble cependant nécessaire si l'on souhaite personnaliser et sécuriser davantage la prise en charge des patients traités avec des anticancéreux par voie orale par le biais des entretiens pharmaceutiques. Une meilleure formation des officinaux sur les modalités de mise en place des entretiens, une formation continue aux nouveaux anticancéreux, une adaptation ou un assouplissement des règles de rémunération sont autant de leviers qui semblent importants à activer pour développer cette activité et surtout atteindre l'objectif en termes de santé publique qui y est lié.

Références

1. Institut National du Cancer. Incidence et mortalité nationale. *INCA* . [cité le 14 janvier 2020]. Disponible sur <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale>.
2. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan Cancer 2014-2019. Page 40, publié le 4 février 2014, disponible en ligne sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019> (2014).
3. Institut National du Cancer. Dépenses liées aux anticancéreux en officine. *Incidence et mortalité nationale* [cité le 19 janvier 2020]. Disponible sur : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-chimiotherapie/Depenses-liees-aux-anticancereux-en-officine>.
4. Ministère des Solidarités et de la Santé. Journal Officiel de la République Française *Approbation de l'avenant 11 à la convention nationale du 4 mai 2012*. (2017).
5. Mazière, M. Entretiens chimiothérapie orale : un accompagnement sur deux ans. *Le Quotidien du Pharmacien* <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/nouvelles-missions/entretiens-chimiotherapie-orale-un-accompagnement-sur-deux-ans> (2019).
6. P.Richaud, L.Thomas, P.Pommier, J.Carretier. Comprendre la radiothérapie - Ref : GUIRAD09. [cité le 19 janvier 2020] Disponible en ligne sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-la-radiotherapie>.
7. Lee, S. Effets secondaires de la radiothérapie. *Société canadienne du cancer* . [cité le 20 janvier 2020] Disponible en ligne sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/radiation-therapy/side-effects-of-radiation-therapy>.
8. Bruce C. Baguley. A brief history of cancer chemotherapy in: Bruce Baguley David Kerr, editors. *Anticancer Drug Development* - 1st Edition. <https://www.elsevier.com/books/anticancer-drug-development/baguley/978-0-12-072651-6>.
9. La régulation du cycle cellulaire. *Planet-Vie* <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/cycle-cellulaire/la-regulation-du-cycle-cellulaire>.
10. Site du Collège National de la pharmacologie Médicale. Anticancéreux : Les points essentiels. *Mécanisme d'action des différentes molécules* <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>.
11. Fiche info - ZAVEDOS 5 mg, gélule. *Base de données publique des médicaments* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67651178>.
12. VIDAL. Capécitabine : substance active à effet thérapeutique. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/capecitabine-18983.html>.
13. Fiche info - VELBE 10 mg, poudre pour solution injectable I.V. *Base de données publique des médicaments* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68875332>.
14. Fiche info - ONCOVIN 1 mg, solution injectable. *Base de données publique des médicaments* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60368099>.
15. Fiche info - NAVELBINE 20 mg, capsule molle. *Base de données publique des médicaments* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64503288>.

16. Dactinomycine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dactinomycine-18658.html>.
17. Bortézomib : substance active à effet thérapeutique. VIDAL
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bortezomib-22599.html>.
18. Fiche info - NINLARO 2,3 mg, gélule. *Base de données publique des médicaments*
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69663414>.
19. Fiche info - XAGRID 0,5 mg, gélule. *Base de données publique des médicaments* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64599534>.
20. Résumé des caractéristiques du produit - HYDREA 500 mg, gélule. *Base de données publique des médicaments* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69700567&typedoc=R>.
21. Protocole_XELOX Fédération française de cancérologie digestive. Page consultée le 09/02/2020. Chimiothèque [internet].pdf.
22. Etoposide – CELLTOP®. *SFPO ONCOLIEN* <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/etoposide-celtop/>.
23. SERM - modulateurs récepteurs oestrogènes. *Site du collège national de pharmacologie médicale* <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/serm-modulateurs-recepteurs-oestrogenes>.
24. Classification VIDAL des médicaments par domaine thérapeutique. VIDAL
<https://www.vidal.fr/medicaments/classification/vidal.html>.
25. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitement – Traitements systémiques – Hormonothérapie - Dans le cancer du sein. *Traitements systémiques – Hormonothérapie - Dans le cancer du sein*
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/pour-les-cancers-du-sein.html/>.
26. Haute Autorité de Santé. ALD n° 30 - Cancer de la prostate. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. [en ligne] (consulté le 19/08/2020) Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_prostate_web.pdf
ald_30_guide__prostate_web.pdf.
27. La régulation du cycle cellulaire. *Planet-Vie* <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/cycle-cellulaire/la-regulation-du-cycle-cellulaire>.
28. Fiche RCP Zytiga. Base de données publique du médicament [internet]. [cité le 26 Aout 2020]
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200423147998/anx_147998_fr.pdf
29. Gayrard-Physiologie-ENVV, V. La fonction corticosurrénalienne. 19.
30. Collège français des urologues. Cancer de la prostate.
http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_9/site/html/5_3.html (2020).
31. Accueil - Base de données publique des médicaments. *Base de données publique des médicaments* <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

32. Balard, P. État des lieux et perspectives de prise en charge des thérapies ciblées en oncologie en France. Page 19 [consulté le 26 août 2020] Disponible au : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01927773/document>
33. Dominique Joubert Floch et Alexandre Pieur. hPG80, Progastrine et cancer | PROGASTRIN cancer control Asso. *PROGASTRIN cancer co* <https://www.progastrin-cancer-control.org/hpg80-progastrine-et-cancer>.
34. INCa. Evolution des remboursements des médicaments de chimiothérapie délivrés en officine, par catégorie d'anticancéreux. *Institut National du Cancer, les données* <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-chimiotherapie/Depenses-liees-aux-anticancereux-en-officine/Evolution-des-remboursements-des-medicaments-de-chimiotherapie-delivres-en-officine-par-categorie-d-anticancereux#graphique>.
35. Fiche info - LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60058620>.
36. Fiche info - VENCLYXTO 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62598280>.
37. RUBRACA 200 mg cp pellic. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/rubraca-200-mg-cp-pellic-192273.html>.
38. Hébert, G., Minvielle, E., Di Palma, M. & Lemare, F. Quelles sont les attentes de coordination et d'accompagnement des patients français atteints de cancer vis-à-vis de leur pharmacien de ville ? *Bulletin du Cancer* **105**, 245–255 (2018).
39. Fischer, G.-N. & Tarquinio, C. Observance, compliance ou adhésion ? *Psycho Sup* 243–264 (2014).
40. Fiche RCP Zytiga. [internet]. [cité le 30 juillet 2020] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200423147998/anx_147998_fr.pdf page 23
41. Fiche RCP Tyverb. [internet]. [cité le 30 juillet 2020] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190919145818/anx_145818_fr.pdf page 20
42. Fiche RCP Tassigna. [internet]. [cité le 30 juillet 2020] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191114146112/anx_146112_fr.pdf
43. Fiche RCP Tafinla. [internet]. [cité le 30 juillet 2020] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200504148070/anx_148070_fr.pdf page 38
44. Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf. [internet]. [cité le 15 août 2020] <https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>
45. Gales, Y. Fiche d'aide à la prise en charge OMEDIT. 2. Bretagne et Pays de la Loire [internet]. [cité le 17 août 2020] <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/02/42/00024206-60620e59ecc22998f348396959a048a7/mucites-20180320.pdf>
46. Hesketh, P. J. *et al.* Antiemetics: ASCO Guideline Update. *JCO* **38**, 2782–2797 (2020).

47. Ameli. BDM : fiche. *Base des médicaments et informations tarifaires*
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index_fic_effinddt.php?p_code_cdf=D51&p_code_cip=3400955488439&p_menu=FICHE&p_site=AMELI.
48. Fiche pratique sur l'alopecie – Réseau espace santé cancer Rhône-Alpes [internet]. [cité le 20 juillet 2020] <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/11/BPA-FPI1503ALOPECIE.pdf>
 BPA-FPI1503ALOPECIE.pdf.
49. Ameli. Prise en charge des perruques et accessoires capillaires.
<https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-perruques>.
50. Sibaud, V. *Dermatologie des traitements anticancéreux guide pratique*. (2014).
51. Traditional, Complementary and Integrative Medicine.
<https://www.who.int/westernpacific/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine>.
52. Thériaque. *CNHIM* <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>.
53. Drug Interactions. *Drugs.com* <https://www.drugs.com/interaction/list/>.
54. Integrative Medicine: Search About Herbs | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>.
55. Veuillez vous authentifier. *SiteGPR* <http://sitegpr.com/fr/restriction/>.
56. *LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1)*. 2009-879 12184 (2009).
57. Pharmacie d'officine, réseau, rémunération, rapport. IGAS RAPPORT n° RM2011-090P , juin 2011 (Consulté le 10 aout 2021) [internet] Disponible en ligne sur : <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/114000355.pdf>
58. *LOI n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012 (1) - Légifrance*.
59. Journal Officiel n°107 du 6 mai 2012, article 10.2 [Disponible en ligne] :
https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5319/document/convention-pharmaciens-titulaires-officine_journal-officiel.pdf
 convention-pharmaciens-titulaires-officine_journal-officiel.pdf.
60. Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux - Réponse saisine - Ref : ADPSPTAO16. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine>.
61. Le numérique en santé - Dispositifs e-santé pour le télésuivi des patients sous anticancéreux oraux - Bonnes pratiques, préconisations - 1.1. Synthèse.
<https://ressources.anap.fr/numerique/publication/2361-dispositifs-e-sante-pour-le-telesuivi-des-patients-sous-anticancereux-oraux-bonnes-pratiques-preconisations/6033-synthese>.

62. Journal officiel de la république française - Avenant 21 – Article 1 , 28.4.3. Modalités d'adhésion du patient au dispositif d'accompagnement, [internet] consulté le 20 mai 2021, disponible en ligne : <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/712020/document/avenant-21-convention-nationale-pharmacien.pdf>
- avenant-21-convention-nationale-pharmacien.pdf.
63. Assurance maladie - Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques – Mis à jour le 08 janvier 2021 [internet] consulté le 08 février 2021, disponible en ligne au : <https://www.ameli.fr/region/gironde/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>.
64. USPO - Accompagnement des patients sous anticancéreux – fiches, guide et facturation [internet] consulté le 08 mars 2021 disponible au : <https://uspo.fr/wp-content/uploads/2020/10/2020-10-accompagnement-anticancereux-entretiendocx.pdf> 2020-10-accompagnement-anticancereux-entretiendocx.pdf.
65. Assurance maladie –memo-pharmacien-facturation-accompagnement-anticancereux.pdf. Accompagnements pharmaceutiques du 29 décembre 2020 [en ligne] consulté le 20 juin 2021, disponible sur : <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/718032/document/memo-pharmacien-facturation-accompagnement-anticancereux.pdf>
66. pharmacies.fr, L. M. des. Les patients sous anticancéreux oraux - Le Moniteur des Pharmacies n° 3345 du 28/11/2020 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. *Le Moniteur des pharmacies.fr* <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3345/les-patients-sous-anticancereux-oraux.html>.
67. Masson, E. Optimisation des entretiens pharmaceutiques à l'officine – Bilan et retour de cette mission mise en place en 2013 et perspectives de développement dans le département du Calvados. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/1403928/optimisation-des-entretiens-pharmaceutiques-a-l-of>.

Annexes

Annexe 1 : Tableau de classification des cytotoxiques commercialisés en France en 2021. (25)(26)

Spécialités disponibles à l'officine

CLASSE	DCI	SPECIALITE	
LES ALKYLANTS	Azotés	Chlorambucil	CHLORAMINOPHENE (gélules)
		Melphalan	ALKERAN (cp, lyoc)
		Cyclophosphamide	ENDOXAN (cp)
		Ifosfamide	HOLOXAN
	Nitroso-urées	Carmustine	BICNU, GLIADEL
		Fotémustine	MUPHORAN
		Lomustine	BELUSTINE
		Streptozocine	ZANOSAR
	Sels de platines	Carboplatine	CARBOPLATINE
		Cisplatine	CISPLATINE
		Oxaliplatine	ELOXATINE
	Autres alkylants	Altrétamine	HEXASTAT (gélules)
		Bendamustine	LEVACT
		Busulfan	MYLERAN (cp), BUSILVEX
		Dacarbazine	DETICENE
		Estramustine	ESTRACYT (gélules)
		Pipobroman	VERCYTE (cp)
		Procarbazine	NATULAN (gélules)
		Témozolomide	TEMODAL
Thiotepa		TEPADINA	
Mitomycine C		AMETYCINE (vésicale)	
Trabectedine		YONDELIS	
LES ANTI METABOLITES	Antifoliques	Méthotrexate	METHOTREXATE, LEDERTREXATE (inj, cp)
		Pémétréxed	ALIMTA, ARMISARTE
		Ralitrexed	TOMUDEX
	Antiprimidiques	Azacitidine	VIDAZA
		Capécitabine	XELODA (cp)
		Cytarabine	ARACYTINE (inj), DEPOCYTE
		Décitabine	DACOGEN
		5 Fluorouracil	TEGAFUR
		Gemcitabine	GEMZAR
		Tipiracil	LONSURF
	Antipuriques	Cladribine	LEUSTATINE, LITAK (inj)
		Clofarabine	EVOLTRA
		Fludarabine	FLUDARA (cp)
		Mercaptopurine	PURINETHOL (cp) XALUPRINE (susp)
		Nélarabine	ATRIANCE
		Pentostatine	NIPENT
		Tioguanine	LANVIS
	INHIBITEURS DE TOPOISOMERASE 1		Irinotécan
		Topotécan	HYCANTIN (gélules), POTACTASOL
INHIBITEURS DE TOPOISOMERASE 2	Les Anthracyclines	Daunorubicine	CERUBIDINE, DAUNOXOME
		Doxorubicine	ADRIBLASTINE (inj), CAELYX, MYOCET
		Epirubicine	FARMORUBICINE (inj)
		Idarubicine	ZAVEDOS (gélules)
		Mitoxantrone	NOVANTRONE
	Pixantrone	PIXUVRI	
	Epi podophyllotoxine	Etoposide	CELLTOP (capsule molle), ETOPOPHOS

SCINDANTS		Bléomycine	BLEOMYCINE (inj)
POISONS DU FUSEAU MITOTIQUE	Vinca-alcaloïdes	Vinblastine	VELBE (inj)
		Vincristine	ONCOVIN (inj)
		Vindésine	ELDISINE
		Vinflunine	JAVLOR
		Vinorelbine	NAVELBINE (capsule molle)
	Taxanes	Erbuline	HALAVEN
		Cabazitaxel	JEVTANA
		Docetaxel	TAXOTERE
		Paclitaxel	PACLITAXEL, ABRAXANE
AUTRES	Apparentés aux anthracyclines	Dactinomycine	COSMEGEN
		Amsacrine	AMSALYO
	Inhibiteurs du protéasome	Ixazomib	NINLARO (gélules)
		Carfilzomib	KYPROLIS
		Bortézomib	VELCADE
		Anagrélide	XAGRID (gélules)
		Hydroxycarbamide	HYDREA (gélules)

Annexe 2 : Thérapies ciblées disponibles à l'officine en 2020 (25)(26)

Prolifération Angiogenèse Prolifération + Angiogenèse

INDICATION	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE		INHIBITEURS D'AUTRES KINASES	
	Molécules	Cible	Molécule	Cible
SEIN	Lapatinib (TYVERB)*	EGFR et HER2	Everolimus (AFINITOR)* Ribociclib (KISQALI)* Abemaciclib (VERZENIOS)*	mTor CDK CDK
COLON	Regorafenib (STIVARGA)*	Multi kinases		
DIGESTIF	Imatinib (GLIVEC)* Regorafenib (STIVARGA)* Sunitinib (SUTENT)*	Multi kinase Multi kinase VEGFR		
FOIE	Regorafenib (STIVARGA)* Sorafenib (NEXAVAR)*	Multi kinase Multi kinase		
PANCREAS	Erlotinib (TARCEVA)* Sunitinib (SUTENT)*	EGFR VEGFR		
REIN	Axitinib (INLYTA)* Cabozantinib (CABOMETYX)* Pazopanib (VOTRIENT)* Sunitinib (SUTENT)* Sorafenib (NEXAVAR)*	VEGFR Multi Kinases Multi Kinases VEGFR Multi Kinases	Everolimus (AFINITOR)* Everolimus (VOTUBIA)* Temozolomid (TEMOLOL) Temozolomid (TEMOLOL)	mTor mTor mTor
POUMON	Erlotinib (TARCEVA)* Crizotinib (XALKORI)* Gefitinib (IRESSA)* Osimertinib (TAGRISSO)* Afatinib (GIOTRIF)* Ceritinib (ZYKADIA)* Alectinib (ALECENSA)* Lorlatinib (LORVIQUA)* Brigatinib (ALUNBRIG)*	EGFR ALK EGFR EGFR Multi Kinases ALK Multi Kinases ALK ALK	Dabrafenib (TAFINLAR)* Trametinib (MEKINIST)*	BRAF BRAF/MEK
LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE	Ponatinib (ICLUSIG)*	BCR-Abl		
LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE	Bosutinib (BOSULIF)* Dasatinib (SPRYCEL)* Imatinib (GLIVEC)* Nilotinib (TASIGNA)* Ponatinib (ICLUSIG)*	BCR-Abl Multi Kinases Multi Kinases BCR-Abl BCR-Abl		
LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE	Ibrutinib (IMBRUVICA)* Idelalisib (ZYDELIG)	BTK PI3K		
MELANOME			Dabrafenib (TAFINLAR)* Cobimetinib (COTELLIC)* Trametinib (MEKINIST)* Vemurafenib (ZELBORAF)* Encorafenib (BRAFTOVI)* Binimétinib (MEKTOVI)*	BRAF MEK BRAF/MEK BRAF BRAF MEK
MYELOFIBROSE	Ruxolitinib (JAKAVI)*	JAK		
THYROÏDE	Lenvatinib (LENVIMA)* Vandetanib (CAPRELSA)*	Multi Kinase Multi Kinase	Sorafenib (NEXAVAR)*	Multi Kinase
SARCOMES DES TISSUS MOUS	Pazopanib (VOTRIENT)*	Multi Kinase		

* Spécialités disponibles à l'officine

INHIBITEUR DE LA VOIE HEDGEHOG			
DCI	Spécialités	Voie ciblée	Indication
Sonidegib	ODOMZO*	Prolifération	Carcinome basocellulaire (peau)
Vismodegib	ERIVEDGE*	Prolifération	

HORMONOTHERAPIE CANCER DU SEIN

DCI	SPECIALITE	FORME	MODALITES DE PRISE	CONDITIONS DE PRESCRIPTION
Anastrozole	ARIMIDEX®	Cp pelliculé	N'importe quel moment de la journée pendant ou en dehors des repas	Liste I
Exemestane	AROMASINE®	Cp pelliculé	1 cp/ jour après un des repas	Liste I
Létrozole	FEMARA®	Cp pelliculé	1 cp/ pendant ou en dehors des repas	Liste I
Tamoxifène	NOLVADEX®	Cp pelliculé	En 1 ou 2 prises pendant ou en dehors des repas	Liste I
Torémifène	FARESTON®	Cp pelliculé	1/J Prise pendant ou en dehors des repas	Liste I

HORMONOTHERAPIE CANCER DE LA PROSTATE

DCI	SPECIALITE	FORME	MODALITES DE PRISE	CONDITIONS DE PRESCRIPTION
Abiraterone	ZYTIGA® 250 et 500mg	Cp sécable	1h avant ou 2h après le repas	Prescription initiale (1 an) réservée aux oncologues , Renouvellement non restreint
Cyprotérone	ANDROCUR® 50 et 100mg	Cp ou Cp pelliculé	Prise pendant ou en dehors des repas	Liste 1, remise d'un document d'information, attestation annuelle d'information
Bicalutamide	CASODEX® 50mg	Cp enrobé	Prise pendant ou en dehors des repas	Liste 1
Enzalutamide	XTANDI® 40mg	Capsule molle	En 1 seule prise pendant ou en dehors des repas	Prescription initiale (1 an) réservée aux oncologues , Renouvellement non restreint
Nilutamide	ANANDRON® 50 et 150mg	Cp	En une ou plusieurs prises pendant ou en dehors des repas	Liste 1

CYTOTOXIQUES « CLASSIQUES »

DCI	SPECIALITE	FORME	MODALITES DE PRISE	CONDITIONS DE PRESCRIPTION
Melphalan	ALKERAN® 2mg	Cp pelliculé	- Dose quotidienne à répartir en plusieurs prises - Prendre 15-30 min avant le repas - Manipulation restreinte des comprimés avec les mains - Lavage des mains avant et après manipulation	Liste I
Etoposide	CELLTOP® 25 et 50mg	Capsule molle	- En cure ou en continu selon les protocoles pendant ou en dehors des repas - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (cancérologue, hématologue, oncologue) Durée maximale 1 an
Chlorambucil	CHLORAMINOPHENE® 2mg	Gélule	- 1 prise par jour à jeun - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (hématologue, néphrologue, médecin en maladie du sang) Durée maximale 1 an
Cyclophosphamide	ENDOXAN® 50mg	Cp	- Le matin à jeun avec une hydratation suffisante - Lavage des mains avant et après manipulation	Liste I

Estramustine	ESTRACYT® 140mg	Gélule	- Prise 1h avant ou 2h après le repas - Lavage des mains avant et après manipulation	Liste I
Fludarabine	FLUDARA® 10mg	Cp pelliculé	- A jeun ou au cours du repas - Lavage des mains avant et après manipulation	- Ordonnance <u>initiale</u> hospitalière réservée à certains spécialistes (cancérologue, hématologue, oncologue) valable 6mois - <u>Renouvellement</u> par certains spécialistes (cancérologue, hématologue, oncologue)
Altrétamine	HEXASTAT® 100mg	Gélule	- En 2 ou 3 prises par jour après les repas et avant le coucher - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (cancérologue, hématologue, oncologue) Durée maximale 1 an
Topotecan	HYCAMTIN® 0.25 et 1mg	Gélule	- Pendant ou en dehors des repas - conserver au frais - Lavage des mains avant et après manipulation	
Hydroxycarbamide	HYDREA® 500mg	Gélule	- Une prise par jour et assurer une bonne hydratation - Le contenu de la gélule peut être dispersé dans un verre - Lavage des mains avant et après manipulation	Liste I
Méthotrexate	METHOTREXATE® 2.5mg	Cp	- Prise hebdomadaire à jour régulier - Lavage des mains avant et après manipulation	Liste I
Busulfan	MYLERAN® 2mg	Cp pelliculé	- Pendant ou en dehors des repas - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (cancérologue, hématologue, oncologue) Durée maximale 1 an
Procarbazine	NATULAN® 50mg	Gélule	- Pendant ou en dehors des repas - Lavage des mains avant et après manipulation	Liste I
Vinorelbine	NAVELBINE® 20 ou 30mg	Capsule	- Prise hebdomadaire en fin de repas - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (cancérologue, hématologue, oncologue) Durée maximale 1 an
Ixazomib	NINLARO® 2.3, 3 ou 4 mg	Gélule	- 1 fois par semaine les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours, 1h avant ou 2h après un repas - Lavage des mains avant et après manipulation	
Mercaptopurine	PURINETHOL® 50mg	Cp	- prise 15/30 min avant le repas - Lavage des mains avant et après manipulation	Liste I
	XALUPRINE® 20mg/ml	Susp buvable	- Doit être redispersé avant administration - A distance des produits laitiers - porter des gants pour la manipulation - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (hématologue, maladie du sang) Durée maximale 1 an
Pipobroman	VERCYTE® 25mg	Cp	- Pendant ou en dehors des repas - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (hématologue, maladie du sang) Durée maximale 1 an

Anagrelide	XAGRID® 0.5mg	Gélule	- Pendant ou en dehors des repas - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance initiale hospitalière réservée à certains spécialistes (hématologue, médecine interne, oncologue) Durée maximale 1 an Renouvellement par tout prescripteur (présentation simultanée de la primo-prescription hospitalière datant de moins d'1an)
Capécitabine	XELODA® 150 et 500mg	Cp	- prises espacées de 12h, 30 min avant le repas - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance initiale hospitalière réservée à certains spécialistes (hématologue, médecine interne, oncologue) Durée maximale 1 an Délivrance conditionnée par la mention « résultats de l'uracilémie pris en compte »
Idarubicine	ZAVEDOS® 5, 10 et 25mg	Gélule	- prise au cours d'un repas léger - Lavage des mains avant et après manipulation	Ordonnance initiale hospitalière réservée à certains spécialistes (hématologue, médecine interne, oncologue) Durée maximale 1 an

AUTRES THERAPIES CIBLEES

DCI	SPECIALITE	FORME	MODALITES DE PRISE	CONDITIONS DE PRESCRIPTION
Afatinib	GIOTRIF 20,30,40,50 mg	Cp	- 1 prise/ jour 1h avant ou 3h après le repas - Possibilité de disperser le comprimé dans 100mL d'eau plate, dissolution en 15min puis rincer le verre avec de l'eau et boire l'eau de rinçage - Possibilité de rattraper la dose oubliée dans les 8h qui suivent l'oubli	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue), idem pour le renouvellement
Alectinib	ALECENSA 150mg	Gélule	- 2 prises par jour au cours du repas - Possibilité de rattraper la dose oubliée dans les 6h qui suivent l'oubli	
Axitinib	INLYTA 1,3,5,7mg	Cp	- 2 prises par jours espacées de 12h	
Bosutinib	BOSULIF 100 et 500mg	Cp	- 1 prise par jour	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue) Ordonnance de renouvellement de ville établie par certains spécialistes avec présentation simultanée de la PIH datant de moins de 6 mois
Olaparib	LYNPARZA® 50mg	Gélule	- 2 prises par jour, 2h avant ou 1h après le repas - Lavage des mains avant et après	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (cancérologue, oncologue) Durée maximale 1 an
Cabozantinib	CABOMETYX 20,40,60 mg	Cp	- 1 prise par jour 1h avant ou 2h après un repas - Rattrapage de prise possible dans les 12h qui suivent l'oubli	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue), idem pour le renouvellement
Ceritinib	ZYKADIA 150mg	Gélule	- 1 prise par jour - Rattrapage de prise possible dans les 12h qui suivent l'oubli	
Cobimetinib	COTELLIC 20mg	Cp	- 1 prise par jour	
Crizotinib	XALKORI 200,250 mg	Gélule	- Possibilité de rattraper la dose oubliée dans les 6h qui suivent l'oubli	
Dabrafenib	TAFINLAR 50 et 75mg	Gélule	- 2 prises par jour au cours du repas - Possibilité de rattraper la dose oubliée dans les 6h qui suivent l'oubli	

Dasatinib	SPRYCEL 20,50,70,100 et 140mg	Cp	- 1 prise par jour	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue) Ordonnance de renouvellement de ville établie par certains spécialistes avec présentation simultanée de la PIH datant de moins de 6 mois
Erlotinib	TARCEVA 25,100 et 150mg	Cp	- prise 1h avant ou 2h après le repas	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue), idem pour le renouvellement
Everolimus	AFINITOR 2.5, 5 et 10 mg	Cp	- 1 prise par jour	
Gefitinib	IRESSA 250 mg	Cp	- 1 prise/ jour - Possibilité de disperser le comprimé dans 100mL d'eau plate, dissolution en 20 min puis rincer le verre avec de l'eau et boire l'eau de rinçage - Possibilité de rattraper la dose oubliée dans les 12h suivants l'oubli	
Ibrutinib	IMBRUVICA 140mg	Gélule	- 1 prise par jour	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (hématologue), idem pour le renouvellement
Imatinib	GLIVEC 100 et 400mg	Cp	- 1 ou 2 prises par jour durant le repas - Possibilité de disperser le comprimé dans de l'eau ou du jus de fruits, boire immédiatement après dispersion	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue, médecine interne, hépato/gastro-entérologue) Ordonnance de renouvellement de ville établie par certains spécialistes avec présentation simultanée de la PIH datant de moins de 6 mois
Lapatinib	TYVERB 250mg	Cp	- 1 prise/ jour 1h avant ou après un repas	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue), idem pour le renouvellement
Lenvatinib	LENVIMA 4 et 10mg	Gélule	- 1 prise par jour - Possibilité de rattraper la dose oubliée dans les 12h qui suivent l'oubli	
Lorlatinib	LORVIQUA 25 et 100mg	Cp	- 1/ jour au cours du repas	
Nilotinib	TASIGNA 50, 150, 200mg	Gélule	- Prise 1h avant ou 2h après un repas - Possibilité de disperser le contenu de la gélule dans une cuillère à café de compote de pommes et avaler immédiatement	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue) Ordonnance de renouvellement de ville établie par certains spécialistes avec présentation simultanée de la PIH datant de moins de 6 mois
Niraparib	ZELUJA® 100mg	Cp	- 1 prise par jour, plutôt au coucher pour gérer les nausées	Niraparib
Palbociclib	IBRANCE 75, 100, 125mg	Gélule	- 1 prise par jour, au cours du repas, pendant 21 jours puis arrêt de 7 jours	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue), idem pour le renouvellement
Pazopanib	VOTRIENT 200 et 400mg	Cp	- 1 prise par jour 1h avant ou 2h après un repas	
Ponatinib	ICLUSIG 15, 30, 45 mg	Cp	- 1 prise par jour - Attention, le flacon contient une capsule de déshydratation à ne pas avaler (prévenir le patient)	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue) Ordonnance de renouvellement de ville établie par certains spécialistes avec présentation simultanée de la PIH datant de moins de 6 mois
Regorafenib	STIVARGA 40mg	Cp	- Prise après un repas léger et pauvre en graisse	

Ruxolitinib	JAKAVI 5, 10, 15, 20mg	Cp	- 2 prises par jour	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue), idem pour le renouvellement
Rucaparib	RUBRACA® 200, 250 et 300mg	Cp pelliculé	- 12h d'intervalle entre 2 prises, au cours ou en dehors du repas - Lavage des mains avant et après	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (cancérologue, oncologue) Durée maximale 1 an
Sonidégib	ODOMZO 200mg	Gélule	- 1 prise par jour 1h avant ou 2h après un repas	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue), idem pour le renouvellement + le patient présente la copie du formulaire de vérification des conseils et le pharmacien contrôle le carnet patient à chaque délivrance. Pour les femmes en âge de procréer la délivrance ne peut avoir lieu qu'après avoir vérifié : - la date du test de grossesse (-) - que la durée entre la date du test de grossesse, la date de prescription et la date de délivrance n'excède pas 7j Report sur le carnet patient la date de délivrance et le cachet de la pharmacie.
Sorafénib	NEXAVAR 200mg	Cp	- Prise après ou au cours d'un repas pauvre en graisse - Si repas riche en graisse, prévoir de prendre le comprimé 1h avant ou 2h après celui-ci	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue), idem pour le renouvellement
Sunitinib	SUTENT 12.5, 25, 50mg	Gélule	- 1 prise par jour	
Tramétinib	MEKINIST 0.5 et 2mg	Cp	- 1 prise par jour 1h avant ou 2h après un repas - Rattrapage de prise possible dans les 12h qui suivent l'oubli	
Vandetanib	CAPRELSA 100 et 300mg	Cp	- 2 prises/ jour - Possibilité de disperser le comprimé dans 100mL d'eau plate, dissolution en 10min puis rincer le verre avec de l'eau et boire l'eau de rinçage - Possibilité de rattraper la dose oubliée dans les 8h suivants l'oubli - Rattrapage de prise possible dans les 12h qui suivent l'oubli	
Vemurafenib	ZELBORAF 240mg	Cp	- 2 prises par jour plutôt au cours du repas (la prise à jeun systématique est à éviter) - Rattrapage de prise possible dans les 4h qui suivent l'oubli	
Vénétoclax	VENCLYXTO® 10, 50 ou 100mg	Cp	- 1 prise par jour au cours du repas - Lavage des mains avant et après	Ordonnance hospitalière réservée à certains spécialistes (hématologue, maladie du sang) Durée maximale 1 an
Vismodegib	ERIVEDGE	Gélule	- 1 prise par jour	Ordonnance initiale hospitalière établie par certains spécialistes (oncologue, hématologue), idem pour le renouvellement + le patient présente la copie du formulaire de vérification des conseils et le pharmacien

				<p>contrôle le carnet patient à chaque délivrance.</p> <p>Pour les femmes en âge de procréer la délivrance ne peut avoir lieu qu'après avoir vérifié :</p> <ul style="list-style-type: none">- la date du test de grossesse négatif- que la durée entre la date du test de grossesse, la date de prescription et la date de délivrance ne dépasse 7j <p>Le pharmacien porte alors sur le carnet patient la date de délivrance et le cachet de la pharmacie.</p>
--	--	--	--	--



Traitement par anticancéreux par voie orale
DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

**Bulletin d'adhésion
et de désignation du pharmacien**

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale.
Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

OUI, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

NON, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale

Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom :
- Date de naissance :
- N° d'immatriculation :
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) :
- Adresse :

Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- Nom de la pharmacie :
- Adresse :
- N° d'identification Assurance Maladie :
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement¹ :

¹ En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.



L'Assurance Maladie

Agir ensemble, protéger chacun

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

OUI

NON

Nom du médecin traitant :

Nom du médecin prescripteur si différent :

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.

L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien (si oui, cocher la case)

Fait le

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire

Signature et cachet de la pharmacie

La mise en oeuvre de cet accompagnement peut nécessiter le traitement de données à caractère personnel vous concernant. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ces droits s'exercent auprès du médecin chef de l'échelon local du service du contrôle médical de l'Assurance Maladie et du pharmacien que vous avez désigné.

Vous êtes informé(e) que le refus de participer au dispositif d'accompagnement que peut vous proposer votre pharmacien n'a aucune conséquence sur vos remboursements.

57-13

Annexe 5 : Fiche de suivi patient, accompagnement des patients sous anticancéreux par voie orale d'après l'USPO



ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS ANTICANCEREUX ORAUX
FICHE DE SUIVI PATENT

NOM Prénom du patient

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

N° d'Immatriculation :

Régime d'affiliation :

Adresse :

Date de l'entretien initial et nom du pharmacien :

1. Entretien initial	2
2. Informations générales concernant le patient	2
3. Evaluation de l'appropriation du traitement par anticancéreux oral et observance	3
4. Les modalités d'administration	3
5. Gestion des effets indésirables	4
6. Entretien d'observance	5
7. Conclusion pour le patient	6
8. Conclusion pour le pharmacien	6
9. Carte de rendez-vous des entretiens à l'officine	7
10. Bulletin d'adhésion du patient	8
11. Accord du patient	9



1. ENTRETIEN INITIAL

2. Informations générales concernant le patient

1. Nom et prénom

2. Age

3. Numéro de sécurité sociale

4. Régime d'affiliation

5. Adresse

6. Poids

7. Nom du ou des traitements
anticancéreux oraux prescrits

8. Autres traitements médicamenteux
au long cours

9. Autres médicaments/produits
consommés par le patient

10. Habitudes de vie (alimentation,
alcool, tabac, activité physique, sport
de contact, activité manuelle,
déplacement, voyage...)

11. Allergies et intolérances

12. Identification des situations
nécessitant assistance (difficultés
motrices, cognitives, sensorielles)

13. Coordonnées du médecin traitant et
du service d'oncologie

14. information reçue concernant l'offre
de soin : supports éventuels,
dispositif d'annonce de la maladie,
échanges avec un professionnel de
santé, réseau régional ou territorial
de cancérologie, établissement
réalisant les soins...



3. Evaluation de l'appropriation du traitement par anticancéreux oral et observance

1. Comment percevez-vous votre traitement (connaissance du traitement, compréhension...) ?

2. Quel est votre ressenti par rapport à sa voie d'administration ?

3. Votre médecin traitant est-il informé que vous êtes sous anticancéreux oral ?

4. Connaissez-vous l'importance de l'observance (l'efficacité du traitement dépend en grande partie de la capacité du patient à bien le suivre) ?

5. Connaissez-vous l'importance de la surveillance de ces traitements ?

4. Les modalités d'administration

1. Connaissez-vous le schéma de prise de votre traitement ?

2. Connaissez-vous les règles de prise de votre médicament ?

3. Connaissez-vous la conduite à tenir en cas d'oubli ?



5. GESTION DES EFFETS INDESIRABLES ET LA VIE QUOTIDIENNE

1. Connaissez-vous les règles générales à mettre en place en cas de prise d'anticancéreux oral (à adapter en fonction des comorbidités)?

2. Ressentez-vous des effets indésirables liés à votre traitement ?

3. Connaissez-vous les modalités spécifiques liées à votre traitement à mettre en place?

3. Comment vivez-vous votre traitement ?

4. Avez-vous des rendez-vous très réguliers avec les services hospitaliers?

5. Le patient a-t-il le sentiment d'être éloigné du monde médical du fait de la voie d'administration de son traitement ?)

6. Ressentez-vous le besoin d'avoir une aide extérieure (psychologique, aide au quotidien...) ?



6. ENTRETIEN D'OBSERVANCE

- | | | |
|----|--|---|
| 1. | Le patient sait-il qu'il est important d'être observant ? | A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> |
| 2. | Le questionnaire de GIRERD: score
Compter un point par réponse négative aux questions suivantes | <input type="checkbox"/> =6
<input type="checkbox"/> = 4 ou 5 <input type="checkbox"/> ≤ 3 |
| | - Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | oui/non |
| | - Depuis la dernière consultation avez-vous été en panne de médicament ? | oui/non |
| | - Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | oui/non |
| | - Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | oui/non |
| | - Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | oui/non |
| | - Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | oui/non |
| 3. | Le patient connaît-il les risques en cas d'oubli ? | <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA |
| 4. | Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? | |
| | Si oui, explicitez | <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA |



7. CONCLUSION POUR LE PATIENT

(A la fin de chaque entretien)	Entretien initial	Entretien gestion des effets indésirables et vie quotidienne	Entretien observance
Le patient a-t-il des questions ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> oui
Si oui, lesquelles ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non

8. CONCLUSION POUR LE PHARMACIEN

(A la fin de chaque entretien)	Entretien initial		Thème gestion des effets indésirables et vie quotidienne		Thème observance	
1. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative						
2. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient						
3. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
4. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
5. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non



NOM Prénom du patient

9. Carte de rendez-vous des entretiens à l'officine



Carte de rendez-vous

Rendez-vous le/...../..... àh.....

Coordonnées

Pour le rendez-vous, n'oubliez pas d'apporter :

- Ordonnances des médecins généralistes
- Ordonnances des médecins spécialistes
- Les boîtes de vos médicaments sur ordonnances, médicaments ou compléments alimentaires sans ordonnances et produits dermatologiques ;
- Derniers résultats biologiques
- Compte rendu d'hospitalisation



Carte de rendez-vous

Rendez-vous le/...../..... àh.....

Coordonnées

Pour le rendez-vous, n'oubliez pas d'apporter :

- Ordonnances des médecins généralistes
- Ordonnances des médecins spécialistes
- Les boîtes de vos médicaments sur ordonnances, médicaments ou compléments alimentaires sans ordonnances et produits dermatologiques ;
- Derniers résultats biologiques
- Compte rendu d'hospitalisation



Carte de rendez-vous

Rendez-vous le/...../..... àh.....

Coordonnées

Pour le rendez-vous, n'oubliez pas d'apporter :

- Ordonnances des médecins généralistes
- Ordonnances des médecins spécialistes
- Les boîtes de vos médicaments sur ordonnances, médicaments ou compléments alimentaires sans ordonnances et produits dermatologiques ;
- Derniers résultats biologiques
- Compte rendu d'hospitalisation



Carte de rendez-vous

Rendez-vous le/...../..... àh.....

Coordonnées

Pour le rendez-vous, n'oubliez pas d'apporter :

- Ordonnances des médecins généralistes
- Ordonnances des médecins spécialistes
- Les boîtes de vos médicaments sur ordonnances, médicaments ou compléments alimentaires sans ordonnances et produits dermatologiques ;
- Derniers résultats biologiques
- Compte rendu d'hospitalisation



- Questionnaire THESE D'EXERCICE en Officine-

Comment appréhendez-vous les nouveaux entretiens pharmaceutiques concernant les anticancéreux oraux ?

1- Vous êtes :		
<input type="checkbox"/> Pharmacien(ne) titulaire	<input type="checkbox"/> Pharmacien(ne) adjoint(e)	<input type="checkbox"/> Préparateur(trice)

2- La situation de l'officine :			
<input type="checkbox"/> Rurale	<input type="checkbox"/> Semi-rurale	<input type="checkbox"/> Urbaine	<input type="checkbox"/> Zone commerciale

3- En moyenne, à quelle fréquence rencontrez-vous des ordonnances de traitement anticancéreux oraux ?			
<input type="checkbox"/> Au quotidien	<input type="checkbox"/> Plusieurs fois par semaine	<input type="checkbox"/> 1 fois par semaine	<input type="checkbox"/> Plusieurs fois par mois
<input type="checkbox"/> 1 fois par mois	<input type="checkbox"/> Occasionnellement	<input type="checkbox"/> Jamais	

4- De manière générale, sont-ils des patients qui fréquentent votre officine pour leurs besoins concernant les autres produits de santé (para, OTC...) ?	
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

5- Quelles catégories d'anticancéreux oraux délivrez-vous le plus souvent dans votre officine ?			
<input type="checkbox"/> Chimiothérapies type cytotoxiques « classiques » : <i>cyclophosphamide, hydroxyurée, méthotrexate, thioguanine, mercaptopurine, procarbazine...</i>	<input type="checkbox"/> Hormonothérapies	<input type="checkbox"/> Inhibiteurs de tyrosine kinase	<input type="checkbox"/> Autre :

6- Par rapport à d'autres pathologies chroniques (Ex : Diabète/ HTA/ Asthme), votre niveau de connaissance sur les traitements d'oncologie vous semble :		
<input type="checkbox"/> Inférieur	<input type="checkbox"/> Similaire	<input type="checkbox"/> Meilleur

7- Comment évalueriez-vous vos connaissances ? (0 : Aucune connaissance – 10 : Excellentes connaissances)

7.a Sur les chimiothérapies « classiques » ?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

7.b Sur les anticancéreux « ciblés » (Hormonothérapie, ITK) ?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

8- Vous réalisez des entretiens pharmaceutiques (tous thèmes confondus) environ :			
<input type="checkbox"/> Au quotidien	<input type="checkbox"/> Plusieurs fois par semaine	<input type="checkbox"/> 1 fois/ semaine	<input type="checkbox"/> 1 fois/mois
<input type="checkbox"/> Plusieurs fois par mois	<input type="checkbox"/> Occasionnellement	<input type="checkbox"/> Jamais	

9- Avez-vous déjà réalisé les nouveaux entretiens pharmaceutiques portant sur les anticancéreux oraux ?		
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non, mais je compte en réaliser	<input type="checkbox"/> Non, et je n'en ferai probablement pas

10- Si vous ne comptez pas en réaliser, quelle est la/les principale(s) raison(s) ?		
<input type="checkbox"/> Manque de rentabilité	<input type="checkbox"/> Manque d'informations sur la démarche à suivre	<input type="checkbox"/> Manque de formation sur les anticancéreux oraux
<input type="checkbox"/> Equipe trop restreinte pour assurer les entretiens	<input type="checkbox"/> Patients peu réceptifs	<input type="checkbox"/> Sentiment d'être peu entendu par les autres acteurs de la prise en charge du patient
<input type="checkbox"/> Autre(s)		

11- Si oui, quel médicament anticancéreux (DCI) avez-vous le plus traité lors de ces entretiens ?
.....

12- Durant ces entretiens, avez-vous ressenti <u>une gêne</u> exprimée par le patient vis-à-vis de son traitement ?	
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

13- Si oui, à quel(s) point(s) de vue ?		
<input type="checkbox"/> Manque de compréhension des modalités d'administration	<input type="checkbox"/> Survenue d'effets indésirables	<input type="checkbox"/> Difficultés à intégrer la prise de traitement dans sa vie quotidienne, plan de prise
<input type="checkbox"/> Sentiment d'isolement une fois en ambulatoire, besoin d'un soutien psychologique	<input type="checkbox"/> Autre :	

14- Cette gêne occasionnait-elle une difficulté d'observance ?	
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

15- Durant ces entretiens, vous êtes-vous senti en difficulté vis-à-vis du patient, de sa pathologie ou de la gestion de son traitement ?	
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

15 a – Vis-à-vis du patient ou de sa pathologie ?	
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
15 b – Vis-à-vis de la gestion de son traitement ?	
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

16- Si oui pouvez- vous préciser ?
.....
.....

17- En quelques mots, Quel est votre sentiment sur les entretiens pharmaceutiques abordant le thème des anticancéreux oraux ?
.....
.....
.....
.....

Annexe 7 : Tableau des réponses au questionnaire d'auto-évaluation distribué aux pharmaciens d'officine

Question 1 : Vous êtes :

	Messagerie	Papier	Total
Pharmacien adjoint	14	9	23
Pharmacien titulaire	1	1	2
Préparateur	4		4

Question 2 : Votre situation à l'officine :

	Messagerie	Papier	Total
Rurale	2		2
Semi-rurale	3	1	4
Urbaine	14	9	23
Zone commerciale	-	-	-

Question 3 : En moyenne, à quelle fréquence rencontrez-vous des ordonnances de traitement anticancéreux oraux ?

	Messagerie	Papier	Total
Au quotidien	-	2	2
Plusieurs fois/sem	5	2	7
1 fois/sem	5	3	8
Plusieurs fois/mois	3	3	6
1 fois/mois	6	-	6
Occasionnellement	-	-	-
Jamais	-	-	-

Question 4 : De manière générale, sont-ils des patients qui fréquentent votre officine pour leurs besoins concernant les autres produits de santé (para, OTC...) ?

	Messagerie	Papier	Total
Oui	17	10	27
Non	2	-	2

Question 5 : Quelles catégories d'anticancéreux oraux délivrez-vous le plus souvent dans votre officine ?

	Messagerie	Papier	Total
Chimiothérapies cytotoxiques « classiques »	10	-	10
Hormonothérapie	7	8	15
ITK	2	2	4
Autre	-	-	-

Question 6 : Par rapport à d'autres pathologies chroniques (Ex : Diabète/ HTA/ Asthme), votre niveau de connaissance sur les traitements d'oncologie vous semble :

	Messagerie	Papier	Total
Inferieur	19	10	29
Similaire	-	-	-
Meilleur	-	-	-

Question 7a : Comment évalueriez-vous vos connaissances sur les chimiothérapies « classiques » ?

	Messagerie	Papier	Total
0	-	-	-
1	-	-	-
2	-	-	-
3	2	5	7
4	5	3	8
5	4	2	6
6	4	-	4
7	4	-	4
8	-	-	-
9	-	-	-
10	-	-	-

Question 7b : Comment évalueriez-vous vos connaissances sur les anticancéreux « ciblés » (Hormonothérapie, ITK) ?

	Messagerie	Papier	Total
0	-	-	-
1	-	-	-
2	-	-	-
3	2	3	5
4	4	2	6
5	1	3	4
6	6	2	8
7	4	-	4
8	2	-	2
9	-	-	-
10	-	-	-

Question 8 : Vous réalisez des entretiens pharmaceutiques (tous thèmes confondus) environ :

	Messagerie	Papier	Total
Au quotidien	-	-	-
Plusieurs fois par semaine	-	-	-
1 fois/semaine	2	-	2
Plusieurs fois par mois	1	1	2
1 fois/ mois	-	-	-
Occasionnellement	3	2	5
Jamais	13	7	20

Question 9 : Avez-vous déjà réalisé les nouveaux entretiens pharmaceutiques portant sur les anticancéreux oraux ?

	Messagerie	Papier	Total
Oui	1	2	3
Non et je n'en ferais probablement pas	7	7	14
Non mais je compte en faire	11	1	12

Question 10 : Si vous ne comptez pas en réaliser, quelle est la/les principale(s) raison(s) ?

	Messagerie	Papier	Total
Manque de rentabilité	-	2	2
Manque d'informations sur la démarche à suivre	1	2	3
Manque de formation sur les anticancéreux oraux	1	1	2
Equipe trop restreinte pour assurer les entretiens	3	2	5
Patients peu réceptifs	-	-	-
Sentiment d'être peu entendu par les autres acteurs de la prise en charge du patient	1	-	1
Autre	1	-	1

Question 11 : Si oui, quel médicament anticancéreux (DCI) avez-vous le plus traité lors de ces entretiens ?

Réponses : **Tamoxifène, Ibrutinib, Létrozole, Xeloda**

Question 12 : Si vous en avez réalisé ; Durant ces entretiens, avez-vous ressenti une gêne exprimée par le patient vis-à-vis de son traitement ?

	Messagerie	Papier	Total
Non	1	1	2
Oui		1	1

Question 13 : Si oui, à quel(s) point(s) de vue ?

Réponses : **Au niveau des effets indésirables (Syndrome main-pied dû au Xeloda notamment)**

Question 14 : Cette gêne occasionnait-elle une difficulté d'observance ?

Réponse : **Non**

Question 15 : Durant ces entretiens, vous êtes-vous senti en difficulté vis-à-vis du patient, de sa pathologie ou de la gestion de son traitement ?

	Messagerie	Papier	Total
Non	1	2	3
Oui	-	-	-

Question 16 : Si oui pouvez-vous préciser ?

Réponse : /

Question 17 : En quelques mots, Quel est votre sentiment sur les entretiens pharmaceutiques abordant le thème des anticancéreux oraux ?

Témoignage 1 : « Difficile à mettre en pratique. Tant dans la façon de le présenter au patient, pas au courant que l'on peut faire ce type d'entretien et ne voyant pas forcément l'intérêt. Très chronophage tant pour la préparation de l'entretien que pour sa réalisation... Difficile à mettre en place sans avoir une équipe composée de nombreux pharmaciens. Rentabilité réelle de ce type d'entretien par rapport aux efforts et au temps consacré ? Dommage car le pharmacien pourrait avoir un rôle pertinent dans la prise en charge de ces patients. »

Témoignage 2 : « une excellente initiative, qui va demander beaucoup d'investissement pour la mise en place. »

Témoignage 3 : « Super à développer et à travailler ! Ça permettra de revoir certains traitements et très utile pour le patient et aidant(s). »

Témoignage 4 : « Pas assez de temps !! »

Témoignage 5 : « Il ne m'est jamais arrivé qu'un patient asthmatique vienne nous voir en demandant un rendez-vous pour son entretien pharmaceutique. Par contre, certains patients sous AVK avaient été prévenus par leur médecin généraliste de l'existence de l'entretien. Leurs médecins en avaient au moins parlé. Il faudra du temps pour que l'information passe ».

DUFAYS-FRUTEAU de LACLOS Marine

Les entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux par voie orale à l'officine.

Thèse de Diplôme d'état de docteur en pharmacie : Bordeaux 2022 ; n° 47

RESUME :

En 2021, le cancer reste la première cause de mortalité en France malgré les progrès thérapeutiques. Face à ce constat, le pharmacien d'officine est de plus en plus confronté à la gestion des traitements de chimiothérapie. Ces traitements peuvent entraîner l'apparition de toxicités aiguës et/ou chroniques et altérer significativement la qualité de vie du patient. En outre, la survenue d'effets indésirables peut entraîner une mauvaise observance du traitement, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité. Le pharmacien d'officine doit donc être en capacité de proposer un plan de prise optimisé, détecter les interactions médicamenteuses, sécuriser l'automédication et dispenser les conseils nécessaires pour prévenir et gérer les effets indésirables.

C'est pourquoi, après l'entretien pharmaceutique des patients sous anticoagulants (AVK et AOD) et des patients asthmatiques, la nouvelle thématique publiée au Journal Officiel est « l'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale » et doit se mettre en place à l'officine à partir de 2020.

MOTS CLES : Entretien pharmaceutique ; Anticancéreux ; Voie orale ; Officine ; Pharmacien ; Chimiothérapie ; Cancer.

JURY :

Président(e) : Madame le professeur Dominique BREILH

Directeur : Monsieur le docteur Vincent SERVANT

Juge : Madame le docteur Julie NOTS

DATE DE SOUTENANCE : 12 avril 2022