



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1**

**2008**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**Passage en ville des anticancéreux par voie orale :  
enquête sur les attentes des officinaux sur le bassin  
hospitalier de Briey**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 mai 2008

Pour obtenir

**Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Aurélie LEPEZEL**  
née le 16 décembre 1984 à Verdun (55)

**Membres du Jury**

Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur de Biologie Cellulaire Oncologique

Juges : Mme Sophie ZEMMOUCHE, Pharmacien hospitalier à Briey  
Mme Véronique NOIREZ, Pharmacien hospitalier à Metz

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1  
FACULTE DE PHARMACIE

**DOYEN**

Chantal FINANCE

**Vice-Doyen**

Francine PAULUS

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Directeur des Etudes**

Gérald CATAU

**Responsable de la Commission des Relations Internationales**

Janine SCHWARTZBROD

**Responsable de la Communication**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la Commission Hygiène Sécurité**

Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine :**

Gérald CATAU

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du CEPH :**

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

**Doyen Honoraire :** Claude VIGNERON

**Professeur Emérite :** Gérard SIEST

**Professeurs Honoraires**

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMAN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

**Maîtres de Conférences Honoraires**

Marie-Claude FUZELLIER

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**Assistante Honoraire**

Madame BERTHE

## ENSEIGNANTS

### PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité) .....	Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON .....	Pharmacologie
Gilles AULAGNER .....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL .....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE .....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL .....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU .....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER .....	Microbiologie environnementale
Max HENRY .....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU .....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR .....	Pharmacognosie
Isabelle LARTEAU .....	Pharmacologie
Pierre LEROY .....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....	Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN .....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS .....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD .....	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON .....	Economie de la santé, législation pharmaceutique
Claude VIGNERON .....	Hématologie, Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT .....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS .....	Parasitologie
Mariette BEAUD .....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN .....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX .....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX .....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA .....	Physiologie
Gérald CATAU .....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN .....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT .....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB .....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON .....	Biochimie
Sébastien DADE .....	Bio-informatique
Bernard DANGIEN .....	Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN .....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE .....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAZ .....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS .....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....	Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Stéphanie MARCHAND.....	Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Patrick MENU.....	Physiologie
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

#### **PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

#### **ASSISTANT**

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

#### **SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)**

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Frédérique FERON.....	Responsable de la section Pharmacie- Odontologie

# SERMENT DES APOTHICAIRES



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

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS



A Monsieur Jean-Louis MERLIN,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude et de ma profonde estime.

A Madame Sophie ZEMMOUCHE,

Vous m'avez proposé ce sujet et avez accepté de diriger ce travail.

Merci pour votre disponibilité, votre dynamisme, vos conseils pertinents et pour toute l'attention que vous avez portée à cette thèse. Ce fut un grand plaisir de travailler avec vous.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame Véronique NOIREZ,

Vous m'avez fait le grand honneur de juger cette thèse.

Soyez assurée de ma sincère et respectueuse considération.

A mes parents,

Pour m'avoir permis de réaliser et réussir mes études dans les meilleures conditions,

Pour m'avoir toujours soutenue et conseillée,

Pour être toujours là pour moi, malgré ma fréquente mauvaise humeur !

A Mathieu, mon petit frère

Je te souhaite de bien terminer tes études et de réussir dans la vie.

A mes grand-mères,

J'aurai aimé que vous voyiez ce travail.

A Olivier,

Merci pour ta présence, ton soutien, tes conseils, ta patience aussi...

Merci de ta gentillesse, de ton humour, de tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour. Merci pour les merveilleux moments que nous passons ensemble.

Avec tout mon amour.

A Channy, Christelle, Claire, Emilie, François-Henri, Lucie, Madeleine, Marie-Eve, Mathilde ma binôme, Thomas, Virginie, et à toutes vos moitiés,

Pour toutes ces heures de cours et de TP, ces discussions, ces soirées, ces fou-rires, ces Happy-Hour, ces vacances, tous ces moments passés en votre compagnie.

Merci d'avoir rendu ma vie d'étudiante inoubliable !

A toute l'équipe de la pharmacie VIOLINI,

Pour ces six mois de stage. Merci pour votre accueil, votre gentillesse, les compétences que vous m'avez transmises, et la confiance que vous m'avez accordée.

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier de BRIEY.

# **TABLE DES MATIERES**

INTRODUCTION.....21

**PARTIE 1 : HISTORIQUE DU PASSAGE EN VILLE DES ANTIANCEREUX PAR VOIE ORALE.....24**

**1. Facteurs de développement des anticancéreux à domicile....25**

1.1. Définition .....	25
1.2. Le plan cancer 2003-2007.....	26
1.2.1. Les mesures (5) .....	26
1.2.2. La mise en place de l'Institut National du Cancer (INCa).....	27
1.3. La sortie de la réserve hospitalière .....	28
1.3.1. La mise en place de la rétrocession.....	28
1.3.1.1.Histoire (3) .....	28
1.3.1.2.Loi du 08/12/1992 (9).....	29
1.3.1.3.Décret du 02/12/1994 (11).....	30
1.3.2. La réforme : décret du 15/06/2004.....	30
1.3.3. Un tremplin pour les anticancéreux.....	33
1.4. Avantages et limites du domicile .....	34
1.4.1. Effet du milieu de soins sur l'efficacité de la chimiothérapie (4) ...	34
1.4.2. Enjeux sur la sécurité.....	34
1.4.3. Qualité de vie et préférences des patients.....	35
1.4.4. Implications financières de la chimiothérapie à domicile.....	36
1.4.5. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile .....	37

**2. Facteurs de développement des anticancéreux par voie orale.....38**

2.1. Avantages des anticancéreux par voie orale.....	39
2.1.1. Préférences et qualité de vie du patient .....	39
2.1.2. Efficacité et sécurité d'emploi.....	41
2.1.3. Pharmacéconomie .....	42
2.1.3.1.Les données de la littérature.....	42
2.1.3.2.Quelques exemples de coût à l'hôpital Maillot .....	44
2.2. Limites des anticancéreux par voie orale .....	46
2.2.1. Biodisponibilité de la molécule .....	46
2.2.1.1.Définition.....	46
2.2.1.2.Facteurs de variation .....	46
2.2.2. Toxicité et effets secondaires.....	48
2.2.3. Compliance du patient .....	50
2.2.4. Manipulation et administration .....	52

**PARTIE 2 : RAPPELS SUR LES ANTIANCEREUX PAR VOIE ORALE DISPONIBLES EN VILLE.....54**

**1. Définition et classification des anticancéreux.....55**

**2. Anticancéreux oraux présents sur le marché français (46).....59**

**3. Prescription des anticancéreux.....62**

3.1. Circuit du médicament .....	62
3.2. Les mentions réglementaires (49).....	64

<b>4.</b>	<b>Les cinq molécules étudiées.....</b>	<b>65</b>
4.1.	Capécitabine XELODA® (50).....	65
4.1.1.	Présentation.....	65
4.1.2.	Pharmacologie.....	66
4.1.3.	Indications.....	68
4.1.4.	Posologie et schéma thérapeutique.....	68
4.1.5.	Effets secondaires - Précautions d'emploi.....	69
4.1.6.	Interactions.....	70
4.2.	Erlotinib TARCEVA® (37).....	70
4.2.1.	Présentation.....	70
4.2.2.	Pharmacologie.....	71
4.2.3.	Indications.....	72
4.2.4.	Posologie et schéma thérapeutique.....	72
4.2.5.	Effets secondaires - Précautions d'emploi.....	72
4.2.6.	Interactions.....	73
4.3.	Imatinib GLIVEC® (38).....	74
4.3.1.	Présentation.....	74
4.3.2.	Pharmacologie.....	74
4.3.3.	Indications.....	75
4.3.4.	Posologie et schéma thérapeutique.....	76
4.3.5.	Effets secondaires – Précautions d'emploi.....	77
4.3.6.	Interactions.....	77
4.4.	Tégafur-uracile UFT® (51).....	78
4.4.1.	Présentation.....	78
4.4.2.	Pharmacologie.....	79
4.4.3.	Indications.....	80
4.4.4.	Posologie et schéma d'administration.....	80
4.4.5.	Effets secondaires – Précautions d'emploi.....	81
4.4.6.	Interactions.....	81
4.5.	Vinorelbine NAVELBINE® (52).....	81
4.5.1.	Présentation.....	81
4.5.2.	Pharmacologie.....	82
4.5.3.	Indications.....	83
4.5.4.	Posologie et schéma thérapeutique.....	83
4.5.5.	Effets secondaires – Précautions d'emploi.....	84
4.5.6.	Interactions.....	84

**PARTIE 3 : RECENSEMENT DES BESOINS DES OFFICINAUX EN TERME DE FORMATION ET D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX PAR VOIE ORALE SUR LE BASSIN HOSPITALIER DE BRIEY.....85**

<b>1.</b>	<b>Objectifs de l'étude.....</b>	<b>86</b>
1.1.	Une volonté du plan cancer.....	86
1.2.	Etat des lieux sur le bassin de Briey.....	87
<b>2.</b>	<b>Réalisation de l'étude.....</b>	<b>88</b>
2.1.	Méthodologie.....	88
2.2.	Questionnaire (annexe 7).....	89

<b>3. Résultats.....</b>	<b>89</b>
3.1. Première partie : le médicament .....	90
3.1.1. Citer trois anticancéreux <i>per os</i> disponibles en ville .....	90
3.1.2. Les cinq spécialités étudiées .....	93
3.2. Deuxième partie : la formation et l'information .....	96
3.2.1. Evaluation du niveau de formation sur les anticancéreux .....	96
3.2.2. Source de la formation .....	97
3.2.3. Où trouver des informations ? .....	98
3.2.4. Besoins en formation .....	99
3.3. Troisième partie : le circuit du patient.....	100
3.3.1. Information des pharmaciens d'officine sur l'arrivée d'un nouveau patient.....	100
3.3.2. Informations sur le traitement.....	101
3.3.3. Correspondant hospitalier .....	103
<b>4. Discussion.....</b>	<b>104</b>
4.1. Première partie : le médicament .....	104
4.1.1. Citer trois anticancéreux <i>per os</i> disponibles en ville .....	104
4.1.2. Les cinq spécialités étudiées .....	106
4.1.3. Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des cancers (7, 54) .....	107
4.2. Deuxième partie : la formation et l'information .....	109
4.2.1. Le niveau de formation des pharmaciens d'officine sur les anticancéreux disponibles en ville .....	109
4.2.2. Comment le pharmacien trouve-t-il des informations sur les anticancéreux ? .....	110
4.2.3. Besoins en formation des pharmaciens d'officine sur les anticancéreux .....	112
4.2.4. La formation pharmaceutique continue .....	113
4.2.4.1. Un droit, un devoir, une obligation .....	113
4.2.4.2. Recensement des formations proposées en Lorraine.....	114
4.3. Troisième partie : le circuit du patient.....	118
4.3.1. Information des pharmaciens d'officine sur l'arrivée d'un nouveau patient.....	118
4.3.2. Disposer d'un correspondant hospitalier .....	119
<b>5. Mise en place de la sortie de la réserve hospitalière à l'hôpital Maillot.....</b>	<b>120</b>
CONCLUSION.....	123
ANNEXES.....	126
BIBLIOGRAPHIE.....	139

## **TABLE DES TABLEAUX**

<u>Tableau I</u> : Les cinq catégories de médicaments à prescription restreinte (13).....	31
<u>Tableau II</u> : Avantages et inconvénients de la chimiothérapie à domicile (4).....	35
<u>Tableau III</u> : Tableau récapitulatif comparant le prix des protocoles par voie orale et IV à l'hôpital Maillot.....	45
<u>Tableau IV</u> : Liste des anticancéreux disponibles par voie orale au 31/12/2007 (46) (hors hormonothérapie) .....	60
<u>Tableau V</u> : Posologie à administrer en fonction de la surface corporelle (51).....	80
<u>Tableau VI</u> : Capacité à citer trois anticancéreux <i>per os</i> disponibles en ville.....	90
<u>Tableau VII</u> : Nombre de médicaments cités par pharmacien .....	91
<u>Tableau VIII</u> : Les différentes spécialités citées par les officinaux.....	92
<u>Tableau IX</u> : Nombre moyen de spécialités connues par chaque pharmacien .....	93
<u>Tableau X</u> : Pourcentage de pharmaciens qui connaissent chacune des cinq spécialités retenues dans ce travail.....	94
<u>Tableau XI</u> : Les patients sous anticancéreux par voie orale dans les officines .....	94
<u>Tableau XII</u> : Connaissance des caractéristiques des spécialités proposées.....	95
<u>Tableau XIII</u> : Evaluation du niveau estimé de formation sur les anticancéreux.....	96
<u>Tableau XIV</u> : Source de formation sur les anticancéreux.....	97
<u>Tableau XV</u> : Les différentes méthodes utilisées par les officinaux pour obtenir des informations sur les anticancéreux .....	98
<u>Tableau XVI</u> : Besoins en formation des officinaux sur les anticancéreux par voie orale.....	99
<u>Tableau XVII</u> : Moyen de communication par lequel les officinaux souhaiteraient être prévenus.....	100
<u>Tableau XVIII</u> : Interlocuteur souhaité pour transmettre des informations sur le traitement des patients .....	102
<u>Tableau XIX</u> : Les différentes formes pour recevoir des informations sur le traitement des malades .....	102
<u>Tableau XX</u> : Pourcentage de pharmaciens souhaitant un correspondant hospitalier .....	103
<u>Tableau XXI</u> : Correspondant hospitalier à contacter en cas de besoin .....	104



## **TABLE DES FIGURES**

<u>Figure 1</u> : Les différentes cibles de la thérapie ciblée (45) .....	58
<u>Figure 2</u> : Les différentes procédures d'obtention d'AMM (47) .....	62
<u>Figure 3</u> : Activation enzymatique de la capécitabine en 5-FU .....	67
<u>Figure 4</u> : Capacité à citer trois anticancéreux <i>per os</i> disponibles en ville.....	90
<u>Figure 5</u> : Nombre de médicaments cités par pharmacien .....	91
<u>Figure 6</u> : Les différentes spécialités citées par les officinaux .....	92
<u>Figure 7</u> : Nombre moyen de spécialités connues par chaque pharmacien .....	93
<u>Figure 8</u> : Pourcentage de pharmaciens qui connaissent chacune des cinq spécialités retenues dans ce travail.....	94
<u>Figure 9</u> : Les patients sous anticancéreux par voie orale dans les officines .....	94
<u>Figure 10</u> : Connaissance des caractéristiques des spécialités proposées.....	95
<u>Figure 11</u> : Evaluation du niveau estimé de formation sur les anticancéreux.....	96
<u>Figure 12</u> : Source de formation sur les anticancéreux .....	97
<u>Figure 13</u> : Les différentes méthodes utilisées par les officinaux pour obtenir des informations sur les anticancéreux .....	98
<u>Figure 14</u> : Besoins en formation des officinaux sur les anticancéreux par voie orale .....	99
<u>Figure 15</u> : Moyen de communication par lequel les officinaux souhaiteraient être prévenus.....	100
<u>Figure 16</u> : Informations demandées par les pharmaciens sur le traitement de leur patient.....	101
<u>Figure 17</u> : Interlocuteur souhaité pour transmettre des informations sur le traitement des patients .....	102
<u>Figure 18</u> : Les différentes formes pour recevoir des informations sur le traitement des malades .....	102
<u>Figure 19</u> : Pourcentage de pharmaciens souhaitant un correspondant hospitalier	103
<u>Figure 20</u> : Correspondant hospitalier à contacter en cas de besoin.....	104

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

IV : intraveineux(se)  
INCa : Institut National du Cancer  
PUI : pharmacie à usage intérieur  
CSP : code de la santé publique  
PR : prescription restreinte  
RH : réservé à l'usage hospitalier  
PIH : prescription initiale hospitalière  
SP : surveillance particulière  
PH : prescription hospitalière  
PRS : prescription réservée à certains médecins spécialistes  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ATU : autorisation temporaire d'utilisation  
AIM : autorisation d'importation du médicament  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
HAD : hospitalisation à domicile  
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules  
5-FU : 5-fluorouracile  
LV : acide folinique (« leucovorin »)  
P-gp : P-glycoprotéine  
CYP3A4 : isoenzyme 3A4 du cytochrome P450  
ADN : acide désoxyribonucléique  
TK : tyrosine-kinase  
LH : lymphome hodgkinien  
LMNH : lymphome malin non hodgkinien  
CPPC : cancer du poumon à petites cellules  
LA : leucémie aiguë  
LLC : leucémie lymphoïde chronique  
LAL : leucémie aiguë lymphoblastique  
LMC : leucémie myéloïde chronique  
GIST : tumeur stromales gastro-intestinale  
LCE : leucémie chronique à éosinophiles  
SMP : syndrome myéloprolifératif  
SMD : syndrome myélodysplasique

SHE : syndrome hyperéosinophile  
UE : union européenne  
Meddispar : médicaments à dispensation particulière  
DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase  
CE : carboxylésterase  
CD : cytidine désaminase  
TP : thymidine phosphorylase  
5'-DFCR : 5'-désoxyfluorocytidine  
5'-DFUR : 5'-désoxyfluorouridine  
5-FdUMP : 5-fluoro-désoxyuridine-monophosphate  
TS : thymidylate synthase  
5-FUMP : 5 -fluoro-uridine-monophosphate  
INR : international normalized ratio  
EGFR : epidermal growth factor receptor  
CYP1A2 : isoenzymz 1A2 du cytochrome P450  
PDGF : platelet-derived growth factor  
SCF : stem-cell factor  
CYP2C9 : isoenzyme 2C9 du cytochrome P450  
CYP2D6 : isoenzyme 2D6 du cytochrome P450  
CYP3A5 : isoenzyme 3A5 du cytochrome P450  
NFS : numération formule sanguine  
CYP2A6 : isoenzyme 2A6 du cytochrome P450  
CHR : centre hospitalier régional  
SSP : site spécialisé  
FPC : formation pharmaceutique continue  
FIF-PL : fonds interprofessionnel de formation des professionnels libéraux  
OPCA-PL : organisme paritaire collecteur agréé de l'ensemble des professions libérales  
DU : diplôme universitaire  
EPU : enseignement post-universitaire  
APHAL : Association des Pharmaciens Hospitaliers d'Alsace-Lorraine  
UTIP : union technique intersyndicale pharmaceutique

# **INTRODUCTION**

Depuis 2004, le cancer est devenu la première cause de mortalité en France, devant les maladies cardiovasculaires (1). Actuellement, les maladies cardiovasculaires représentent 28,9% du total des décès, arrivant au deuxième rang derrière les cancers (30%). Chez les hommes, le cancer est la cause de 34,5% des décès alors que les maladies du système circulatoire représentent 26,4% des décès. Pour les femmes, les tumeurs représentent un quart des causes de mortalité (25,2%), les maladies cardiovasculaires arrivant en tête avec 31,7%. En Lorraine, les chiffres suivent les tendances nationales avec en 2005, 28,9% des causes de décès imputables aux tumeurs ; les maladies de l'appareil cardiovasculaire, avec 28% des décès, constituent la deuxième cause de mortalité (2).

Le plan cancer 2003-2007 a été le point de départ du passage en ville des anticancéreux. Il a permis la sortie de la réserve hospitalière de nombreuses spécialités administrées dès lors au domicile du patient. Ce nouveau lieu de prise en charge présente certes, de nombreux avantages, mais également des inconvénients qu'il convient de ne pas négliger. Les anticancéreux se développent de plus en plus par voie orale depuis quelques années, avec parallèlement leur mise à disposition en officine. Cette voie d'administration, préférée par les patients, offre une efficacité et une sécurité d'emploi comparables à la voie intraveineuse, et un coût plus intéressant. Cependant, elle n'est pas dénuée d'inconvénients tels qu'une biodisponibilité inconstante, une toxicité parfois plus importante, des problèmes d'inobservance et des difficultés de manipulation. Tous ces facteurs doivent être pris en compte par l'équipe médicale dans le choix de la thérapeutique adoptée pour le malade. C'est pourquoi pour chaque patient, le choix du domicile est mûrement réfléchi par l'équipe médicale.

La liste des antinéoplasiques disponibles en ville par voie orale ne cesse de s'accroître depuis quelques années. Dans la plupart de chaque classe d'anticancéreux, des formes orales ont vu le jour et certaines nouvelles classes ne sont disponibles que par voie orale. Si les modalités de prescription ont peu évolué, la dispensation de ces molécules a progressivement glissé de l'hôpital à l'officine.

L'objectif de notre travail a été d'essayer de définir les besoins en informations et formations des pharmaciens d'officine exerçant sur le bassin de santé de Briey.

Pour ce faire, nous avons choisi de sélectionner cinq molécules les plus fréquemment prescrites sur l'hôpital que nous avons « testées » auprès des pharmaciens du secteur. Il s'agit de GLIVEC®, NAVELBINE®, TARCEVA®, XELODA® et UFT®, dont nous avons rédigé un bref résumé des caractéristiques.

Après un bref rappel sur l'historique de la sortie de la réserve hospitalière de ces thérapeutiques, suivi d'une partie sur les monographies des anticancéreux *per os* disponibles en ville, nous avons présenté les résultats de notre enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine exerçant sur le bassin hospitalier de Briey. Lors de cette enquête, nous avons fait le point sur leurs connaissances concernant les anticancéreux par voie orale disponibles en ville. Nous avons également tenté d'évaluer leur niveau et leurs besoins en formation et information sur ces antinéoplasiques. Enfin nous avons cherché comment améliorer la délivrance de ces produits.



**PARTIE 1 :**  
**HISTORIQUE DU PASSAGE EN VILLE DES**  
**ANTICANCEREUX PAR VOIE ORALE**

## **1. Facteurs de développement des anticancéreux à domicile**

La migration de l'administration des anticancéreux de l'hôpital au domicile du patient est encouragée par de nombreux facteurs :

- l'augmentation des coûts d'hospitalisation,
- la nécessité de diminuer les taux et la durée d'hospitalisation,
- le vieillissement de la population française et l'amélioration du taux de survie aux cancers,
- l'amélioration des méthodes de soulagement,
- la mise au point d'antinéoplasiques moins toxiques,
- une demande des patients (3).

Dans ce contexte et depuis quelques années a été mis en place le plan cancer (plan 2003-2007) qui a été suivi par une sortie massive de la réserve hospitalière de molécules antinéoplasiques. L'administration de chimiothérapie est de plus en plus réalisable au domicile du patient, bien qu'elle comporte encore de nombreux inconvénients.

### **1.1. Définition**

La chimiothérapie à domicile a été définie comme : « *un ensemble de services de soins visant à soutenir l'administration de chimiothérapie au domicile des patients par des professionnels de santé spécialisés (habituellement des infirmières)* » (trad.) [Young et Kerr, 2001, p.810] (4).

Au sens large, le terme de chimiothérapie à domicile peut être utilisé pour désigner tout mode d'administration d'agents anticancéreux au domicile du patient (voie orale, voie intraveineuse (IV), ...). Cependant, les traitements par voie orale administrés en ambulatoire ne sont encore que rarement considérés comme de la chimiothérapie en soi (4). Pour cette étude, nous avons donc considéré cette définition comme l'administration, au domicile du patient, d'anticancéreux (quel qu'il soit) par voie orale, sans l'intervention d'un professionnel de santé sur place.

Le développement de la chimiothérapie à domicile repose sur deux principales idées :

- les patients atteints de cancer préféreraient être traités chez eux,
- le traitement au domicile peut réduire les dépenses de santé (4).

## 1.2. Le plan cancer 2003-2007

### 1.2.1. Les mesures (5)

Le 04/02/2000, à la suite du sommet mondial contre le cancer, le Président Jacques Chirac a signé la Charte de Paris, texte fondateur reconnaissant la lutte contre le cancer comme une priorité internationale. Il a donc présenté, le 24/03/2003, le plan de mobilisation nationale contre le cancer, faisant ainsi de la lutte contre le cancer une des priorités de son second mandat. Ce plan regroupe soixante-dix mesures gouvernementales qui sont organisées en six chapitres : prévenir, dépister, soigner, accompagner, enseigner, comprendre et découvrir. L'échéancier pour la mise en œuvre de ces actions, s'étend d'avril 2003 à décembre 2007, l'objectif étant de diminuer la mortalité par cancer de 20% d'ici fin 2007.

Parmi ces soixante-dix mesures annoncées, certaines tendent à promouvoir le développement de la chimiothérapie à domicile. La mesure n°41 illustre parfaitement l'implication du plan cancer dans la promotion de la chimiothérapie à domicile :

*« Faciliter la chimiothérapie à domicile et plus généralement les soins à domicile.*

- *Supprimer le taux de conversion des lits en places pour l'HAD, dans le cadre du programme « hôpital 2007 ». Mettre en place d'ici cinq ans 2000 places supplémentaires d'HAD, par création et reconversion.*
- *Définir les règles de la chimiothérapie à domicile et plus généralement des soins à domicile, assurant la qualité et la sécurité des soins.*
- *Ouvrir l'accès des soins à domicile aux pharmacies hospitalières (PUI) pour l'administration de certaines chimiothérapies.*
- *Préciser le cadre juridique de la chimiothérapie à domicile, en particulier du point de vue de sa dimension médico-légale.*
- *Assurer le financement des molécules onéreuses de la chimiothérapie dans les mêmes conditions qu'à l'hôpital. Assortir ce financement d'une traçabilité de la prescription et de la dispensation.*
- *Mettre en place la rétrocession des chimiothérapies « per os » dans les hôpitaux et les cliniques, dans un cadre juridique et financier concerté avec les professionnels. »*

Dans le domaine des soins, on note qu' « *il faut donner au patient toutes ses chances de guérison, quel que soit le lieu de son traitement* ». Cela nécessite une meilleure coordination des soins entre la ville et l'hôpital (mesures 29 à 38), la mise en œuvre de moyens humains et logistiques, le respect des règles de bonne pratique et l'accès le plus large possible aux équipements et aux traitements innovants.

Dans le domaine de l'accompagnement : « *tout doit être fait pour poursuivre une vie professionnelle et familiale la plus normale possible* ». Le plan prévoit ainsi d'améliorer le maintien à domicile et de favoriser le retour à l'emploi.

Le monde médical et paramédical fait face à des besoins en formation initiale et continue importants. Le plan cancer propose des mesures visant à réformer la formation initiale en cancérologie pour les professionnels de santé, à mieux organiser leur formation continue, en augmentant la capacité d'accueil des services formateurs.

Le développement des chimiothérapies à domicile requiert donc de nouvelles organisations qui garantissent au patient les meilleures conditions de qualité et de sécurité. Dans cette perspective, il a été nécessaire de préciser le cadre juridique de la rétrocession, ce qui a notamment donné lieu à une sortie massive de la réserve hospitalière, et de définir les critères d'éligibilité à une chimiothérapie à domicile. Le développement incessant de formes orales est également l'une des réponses qui peut permettre au patient de sortir de l'hôpital.

#### 1.2.2. La mise en place de l'Institut National du Cancer (INCa)

Le plan cancer a proposé la création de l'INCa comme clé d'une meilleure coordination entre l'ensemble des intervenants de la lutte contre le cancer (5). Le 24/05/2005, l'INCa a donc été lancé. Sa création et ses missions ont été définies dans l'article 33 de la loi du 09/08/2004 (6). Les huit missions confiées impliquent les pharmaciens, en particulier les officinaux :

- Observer et évaluer le dispositif de lutte contre le cancer.
- Définir les référentiels de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie et les critères d'agrément.
- Informer les professionnels et le public.

- Participer à la mise en place et à la validation d'actions de formation continue des médecins et paramédicaux. Il faut « *considérer les pharmaciens comme des acteurs de santé et de santé publique* ».
- Mettre en œuvre, financer et coordonner des actions de recherche.
- Développer et suivre des actions public-privé dans les domaines de la prévention, l'épidémiologie, le dépistage, la recherche, l'enseignement, les soins et l'évaluation.
- Participer au développement d'actions européennes et internationales.
- Réaliser, à la demande des ministres concernés, toute expertise sur les questions relatives à la cancérologie et à la lutte contre le cancer.

A l'occasion de la 19<sup>ème</sup> journée de l'Ordre des Pharmaciens qui s'est déroulée le 9 novembre 2006, les pharmaciens et l'INCa ont affirmé leur volonté d'établir un partenariat pour la mise en œuvre du plan cancer (7).

### **1.3. La sortie de la réserve hospitalière**

#### **1.3.1. La mise en place de la rétrocession**

La rétrocession hospitalière se définit comme la dispensation par une pharmacie à usage intérieur (PUI) de médicaments, achetés par l'hôpital, à des patients non hospitalisés (8). Les dépenses de médicaments rétrocédés ne sont pas incluses dans le budget de l'hôpital mais présentées au remboursement en soins de ville.

##### **1.3.1.1. Histoire (3)**

Le fait, pour les hôpitaux, de remettre aux malades non hospitalisés des médicaments, est une pratique déjà ancienne (XVII<sup>ème</sup> siècle). Les pharmaciens pensaient en avoir terminé avec cette pratique grâce à la déclaration royale d'avril 1777 selon laquelle les hôpitaux ne pouvaient avoir de pharmacie que pour leur usage particulier intérieur. Mais cette activité ne cessera réellement qu'après la loi du 11/09/1941 qui rappela le principe de l'usage intérieur. Cependant, suite à cette loi, s'est posé le problème de permettre aux malades non hospitalisés d'accéder à des

traitements non disponibles en ville. A partir de là, le terme de rétrocession commence à être utilisé et ce n'est que grâce à la loi du 08/12/1992 que cette activité sera légalisée. Toutefois, il faudra attendre douze ans, jusqu'au 15/06/2004, pour mettre en place le décret d'application relatif à cette loi, décret fixant la liste des médicaments pouvant être vendus au public par les PUI.

#### 1.3.1.2. Loi du 08/12/1992 (9)

En principe, la vente de médicaments par les établissements de santé aux malades ambulatoires est interdite (d'où le terme de pharmacie à *usage intérieur*). Le dossier de rétrocession est un dossier qui, avant 1992, n'avait pas de cadre légal bien défini. La loi du 08/12/1992 officialisant les PUI a prévu une dérogation concernant la rétrocession, précisée dans les articles suivants :

- Article L. 595-7-1 du Code de la santé publique (CSP) :  
« *Dans l'intérêt de la santé publique, le ministre chargé de la santé arrête, par dérogation aux dispositions de l'article L. 595-1, la liste des médicaments que certains établissements de santé, disposant d'une PUI, sont autorisés à vendre au public, au détail et dans le respect des conditions prévues aux articles L. 618 à L. 621. Les conditions d'utilisation et le prix de cession de ces médicaments et des matériels médicaux stériles sont arrêtés conjointement par les ministres chargés de la santé, des affaires sociales et par le ministre de l'économie et des finances.* »

- Article L 595-10 du CSP :  
« *Un décret en Conseil d'Etat précise les conditions d'application du présent chapitre et notamment : (...)*  
*- les critères selon lesquels sont arrêtés la liste des médicaments définie à l'article L. 595-7-1, leur prix de cession, ainsi que le choix des établissements autorisés, par le même article, à vendre lesdits médicaments au public ; (...)* »

Cependant, après la parution de ces textes officiels, les PUI sont restées en attente de la publication du décret d'application jusqu'au 15/06/2004. Jusqu'à cette date, la pratique de la rétrocession a été gouvernée grâce à des circulaires ministérielles (10).

### 1.3.1.3. Décret du 02/12/1994 (11)

Le décret du 02/12/1994 définit les médicaments à prescription restreinte (PR) et les classe en trois catégories : médicaments réservés à l'usage hospitalier (RH), médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH), médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SP). Les médicaments RH étaient et sont toujours classés comme tels selon leurs caractéristiques pharmacologiques, leur degré d'innovation ou pour des raisons de santé publique. Le décret précise que la délivrance des médicaments de cette catégorie est réservée aux PUI (ou aux établissements de transfusion sanguine). N'étant pas disponibles pour les patients ambulatoires, la loi du 8/12/1992 autorise, dans l'intérêt de la santé publique, leur rétrocession au public par les PUI.

### 1.3.2. La réforme : décret du 15/06/2004

Le décret du 15/06/2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente au public par certains établissements de santé, est l'aboutissement d'un long processus (12). Il aura fallu pas moins de douze ans (après la loi du 08/12/1994) aux pouvoirs publics pour le publier. Le gouvernement avait pour objectif à la fois d'organiser l'activité de rétrocession à l'hôpital et de la limiter en basculant sur la pharmacie d'officine une partie des médicaments jusqu'alors rétrocédés (3).

Ce décret modifie les catégories de médicaments à prescription restreinte et définit les critères justifiant leur classement. Il crée ainsi deux nouvelles catégories : les médicaments à prescription hospitalière (PH) et les médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS).

Voici un tableau récapitulatif des conditions de prescription et de dispensation des médicaments, conditions devant être respectées par les médecins et les pharmaciens, hospitaliers ou officinaux :

**Tableau I : Les cinq catégories de médicaments à prescription restreinte (13)**

Catégorie	Code	Prescription	Dispensation
Réservé à l'usage hospitalier	RH	Médecin hospitalier	- Pharmacie hospitalière - Pas de rétrocession
Prescription hospitalière	PH	Médecin hospitalier	- Officine ou - Rétrocession par les PUI si le médicament est inscrit sur la liste rétrocession - Double circuit ville-hôpital possible
Prescription initiale hospitalière	PIH	- <b>Prescription initiale</b> : médecin hospitalier (l'AMM peut fixer un délai de validité de la prescription initiale) - <b>Renouvellement</b> : tout médecin, ordonnance identique à la prescription initiale sauf pour les posologies et la durée de traitement	- Officine ou - Rétrocession par les PUI si le médicament est inscrit sur la liste rétrocession - Double circuit ville-hôpital possible
Prescription réservée à certains médecins spécialistes	PRS	<b>PRS pour toute prescription</b> : médecins spécialistes désignés dans l'AMM <b>PRS que pour la prescription initiale</b> : - <b>Prescription initiale</b> : médecins spécialistes désignés dans l'AMM (l'AMM peut fixer un délai de validité de la prescription initiale) - <b>Renouvellement</b> : tout médecin, ordonnance identique à la prescription initiale sauf pour les posologies et la durée de traitement	- Officine ou - Rétrocession par les PUI si le médicament est inscrit sur la liste rétrocession - Double circuit ville-hôpital possible
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	SP	<b>Si c'est la seule condition de prescription restreinte</b> : prescription par tout médecin, dispensation en ville <b>S'il y a cumul avec les catégories RH, PH, PIH ou PRS</b> : suit les conditions de prescription, de dispensation et d'administration de la catégorie correspondante	



Cette nouvelle classification distingue donc désormais clairement les médicaments strictement hospitaliers des médicaments rétrocédables.

Ce classement doit figurer dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou l'autorisation d'importation d'un médicament (AIM).

Un médicament peut être inscrit à la fois dans la catégorie PRS et SP. De plus, il peut être PRS ou SP et être classé en même temps dans une des trois autres catégories.

Les médicaments non classés RH sont délivrés en ville uniquement, sauf s'ils sont inscrits sur la liste rétrocession.

De plus, le décret organise la rétrocession en établissant les critères et les modalités d'inscription sur la liste de rétrocession prévue à l'article L. 5126-4 du CSP. Cette liste est arrêtée par le Ministre de la Santé après avis du Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Les critères d'inscription sont les suivants : contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, sécurité de l'approvisionnement, nécessité d'effectuer un suivi particulier de la prescription ou de la délivrance. Il prévoit également les dispositions concernant le prix de cession de ces médicaments rétrocedés.

Ce décret a donc favorisé la sortie de la réserve hospitalière de certaines molécules, dont les anticancéreux. Par la suite, d'autres textes ont été publiés, afin de permettre une meilleure organisation de la rétrocession :

- Des listes de rétrocession provisoires en juillet et octobre 2004 puis une liste définitive parue au Journal officiel du 26/12/2004 (14). Cette liste est mise à jour régulièrement par les autorités.
- Arrêté du 21/12/2004 relatif aux conditions de prise en charge des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste de rétrocession : il prévoit les conditions de remboursement des médicaments délivrés aux patients ambulatoires par des établissements de santé (15).
- Circulaire du 27/12/2004 relative à la vente de médicaments au public par les PUI de certains établissements de santé : cette circulaire fixe les modalités pratiques de la rétrocession (16).

Toutefois, il faut souligner que la publication du décret et de ses mesures complémentaires sont à relier à la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2004 qui a profondément modifié le fonctionnement du marché hospitalier en mettant un terme au principe de la liberté des prix à l'hôpital, institué par l'ordonnance du 1<sup>er</sup> décembre 1986 (13). Ainsi, le prix de cession au public des spécialités inscrites sur la liste de rétrocession est désormais égal au prix de vente déclaré par le laboratoire au Comité Economique des Produits de Santé, auquel s'ajoute une marge forfaitaire pour frais de gestion et de dispensation et la TVA (17). On comprend ainsi aisément que jusqu'alors, l'industrie du médicament avait tout intérêt à développer des molécules qui, pendant une période assez longue, étaient disponibles uniquement à l'hôpital. Depuis peu de temps, on s'aperçoit que les laboratoires pharmaceutiques font passer directement en ville leurs spécialités, notamment les anticancéreux administrés par voie orale.

### 1.3.3. Un tremplin pour les anticancéreux

Dans le cadre du plan de mobilisation nationale contre le cancer, et suite à la publication du décret dit de rétrocession, plusieurs mesures en faveur du développement de la chimiothérapie à domicile ont été prises. Ces mesures concernent notamment les anticancéreux, qui, jusqu'alors, n'étaient administrés et délivrés que dans le cadre d'une hospitalisation à domicile :

- Loi du 09/08/2004, article 47, relative à la politique de santé publique : elle autorise les PUI des hôpitaux à délivrer des chimiothérapies aux professionnels de santé libéraux participant à un réseau de soins. Elle permet également aux pharmacies hospitalières de préparer les cytotoxiques pour un usage à domicile (6).
- Arrêté du 20/12/2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste de rétrocession : il précise que la dispensation, par les PUI, des anticancéreux par voie IV figurant sur la liste de rétrocession, pour une administration à domicile en dehors d'une hospitalisation à domicile (HAD), doit être réalisée dans le cadre d'un réseau de soins. En annexe figurent les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables administrés par un professionnel au domicile. Elle prévoit qu' « à

*terme (2006-2007), l'administration à domicile des traitements des cancers s'effectuera dans le cadre de réseaux de santé en cancérologie soumis à des conditions concernant entre autres la qualité et la sécurité de la dispensation et de l'administration des médicaments. » (18).*

#### **1.4. Avantages et limites du domicile**

##### **1.4.1. Effet du milieu de soins sur l'efficacité de la chimiothérapie (4)**

Il n'y a pas suffisamment de données scientifiques qui comparent l'efficacité pratique de la chimiothérapie à domicile par rapport aux autres milieux de soins (portant sur des paramètres tels que la survie, le taux de rémission, le contrôle de la tumeur). Cependant, il n'y a aucune raison que la chimiothérapie soit moins efficace parce qu'elle est administrée à domicile si le même protocole de traitement qu'à l'hôpital est utilisé et si la méthode d'administration est bien réalisée (bonne posologie, bon procédé technique, par exemple). Il faut toutefois souligner le fait que deux facteurs pourraient influencer positivement l'efficacité clinique : diminution du risque d'infections nosocomiales et attitude positive du patient.

##### **1.4.2. Enjeux sur la sécurité**

La chimiothérapie à domicile soulève de nombreuses questions de sécurité, notamment à cause de la toxicité des agents anticancéreux. La prise d'une chimiothérapie par voie orale à domicile comporte d'importants risques pour la sécurité du patient, car un professionnel de santé est moins en mesure de contrôler la dose ingérée. Pour que le traitement par voie orale soit administré en toute sécurité au domicile, il est donc essentiel d'enseigner au malade à quel moment prendre la bonne dose, comment reconnaître les effets secondaires potentiellement graves et décider quand il doit arrêter le traitement (4). Les professionnels de santé, comme le pharmacien d'officine, ont ici un rôle primordial à jouer : il doit exercer une surveillance étroite du patient afin de déceler tout effet indésirable dangereux. Pour cela, il doit avoir suivi une formation adéquate.

*« A ce jour, aucune donnée de la littérature ne permet de présager des équivalences ou des différences de survie et de tolérance (en termes d'événements*

*indésirables graves) entre les prises en charge des chimiothérapies anticancéreuses au domicile et en hospitalisation conventionnelle. » (19). Cependant, les données actuelles montrent que le traitement à domicile entraîne peu de complications ou d'accidents graves, à condition que les patients soient sélectionnés et les intervenants formés avec soins (4).*

#### 1.4.3. Qualité de vie et préférences des patients

La chimiothérapie effectuée au domicile offre de nombreux avantages et inconvénients, tant du point de vue des patients que de leur entourage. Ils sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau II : Avantages et inconvénients de la chimiothérapie à domicile (4)**

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Les déplacements, le temps d'attente et les frais de transport sont réduits	Le ou les aidants naturels doivent consacrer beaucoup de temps au traitement et à la surveillance du patient
Le traitement est plus personnalisé, dans un milieu familial, proche des parents et des amis	Anxiété accrue pour le patient, qui se trouve privé de la sécurité et de la présence constante de personnel soignant qu'offre le milieu hospitalier
La vie quotidienne et la vie familiale sont moins perturbées, et le patient est mieux en mesure d'assumer ses responsabilités professionnelles et familiales	Les autres personnes qui vivent à la maison ne peuvent « échapper » à la maladie, ni au traitement, risque d'effets négatifs (stress, anxiété) sur les enfants
Les membres de la famille participent plus au traitement du patient	La responsabilité du traitement fait peur aux membres de la famille et accroît leur stress ; les aidants naturels doivent être motivés et disposés à aider
Le patient joue un rôle plus actif dans son traitement, ce qui réduit son sentiment d'impuissance et de vulnérabilité et lui donne le sentiment de combattre et d'être autonome	Le patient a moins d'occasions de partager son expérience avec d'autres que lorsqu'il est à l'hôpital
Les patients dont l'état est stable peuvent recevoir moins d'attention du personnel lorsqu'ils sont hospitalisés	Le patient n'est plus en contact direct avec les services de première ligne (médecin et personnel)
L'exposition aux infections nosocomiales est réduite	Le traitement est plus long que pour les protocoles thérapeutiques administrés à l'hôpital

L'analyse des études considérant le point de vue des patients sur leur expérience de la chimiothérapie à domicile montre que cette approche peut séduire pour de nombreuses raisons : le patient peut recevoir son traitement dans le confort et la sécurité de son foyer, il effectue moins de déplacements à l'hôpital, il court moins de risques de contracter des infections nosocomiales, il a le sentiment d'agir lui-même sur sa maladie, sa vie familiale et professionnelle est moins perturbée.

Cependant, la personne malade peut préférer ne pas être soignée à son domicile, ce refus pouvant être motivé par un sentiment de sécurité supérieur à l'hôpital. De même, elle passe à côté d'un éventuel soutien apporté par d'autres patients dans une situation semblable. Il faut également savoir que, dans certains protocoles, le traitement administré par voie orale au domicile est plus long qu'à l'hôpital (prise quotidienne de comprimés).

L'amélioration de la qualité de vie du patient traité à domicile n'est pas vérifiée par de nombreuses sources scientifiques, mais est constamment revendiquée par les prestataires de service. A ce jour, aucune donnée de la littérature ne permet de conclure à une meilleure qualité de vie des patients traités par chimiothérapie au domicile (4).

D'une manière globale, les études sont plutôt favorables à la prise en charge à domicile en terme de satisfaction des patients, des aidants et des soignants. Cependant, ces études concernent des patients qui, initialement, acceptent le concept d'être soignés à domicile (4).

#### 1.4.4. Implications financières de la chimiothérapie à domicile

Les études qui ont été réalisées sur les aspects économiques des différents modes de prise en charge des chimiothérapies se sont penchées sur des comparaisons entre l'hôpital, l'HAD et la prise en charge par des réseaux (20). Or, la chimiothérapie administrée par voie orale au domicile du patient fait partie d'une prise en charge libérale. Elle ne peut donc pas être considérée comme appartenant à une structure d'HAD ou de réseau. Nous n'aborderons donc pas cette comparaison économique entre la ville et l'hôpital dans cette partie. L'aspect économique de l'administration au domicile sera traité dans la partie sur les avantages et les inconvénients de la voie orale par rapport à la voie IV.

#### 1.4.5. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile

La mise en œuvre des chimiothérapies anticancéreuses à domicile requiert la réunion de conditions très strictes afin d'assurer une sécurité et une qualité de soins comparables à celles disponibles en hospitalisation conventionnelle. Par conséquent, tous les patients atteints de cancer ne sont pas admissibles à la chimiothérapie à domicile. Elle ne s'adresse qu'à des patients pouvant se prendre en charge, valides, volontaires, informés, compliants et bénéficiant d'un entourage familial adapté. Elle ne doit pas être imposée, le choix du malade devant être éclairé (21).

De nombreux facteurs sont importants pour une évaluation complète du patient dans le cadre d'un projet thérapeutique. L'ancienne Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a défini en septembre 2003 les recommandations sur les critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile (19). Ces recommandations regroupent un ensemble de critères thérapeutiques, médicaux, psychologiques, environnementaux et organisationnels qui constituent le projet thérapeutique.

Il faut, en premier lieu, tenir compte des préférences du patient qui dépendent des informations qu'il aura reçues et de ses connaissances. Il reçoit notamment des informations sur les bénéfices et les risques de la prise en charge à domicile, sur les modalités de prise en charge et sur les conditions de remboursement par l'assurance maladie. Il doit aussi savoir qu'il peut, à tout instant, reformuler ses choix. L'équipe soignante doit s'assurer que la prise en charge au domicile ne perturbe pas l'équilibre psychologique du malade, qui peut bénéficier, s'il en ressent le besoin, d'un soutien psychologique. Chaque patient doit être considéré comme à risque d'inobservance. Ceci n'est pas un critère d'exclusion mais le patient devra recevoir une éducation appropriée. Ce programme d'éducation est primordial pour le patient qui se sent acteur des soins, ainsi que pour son entourage. Tous deux doivent être éduqués à la reconnaissance et à la gestion des signes de gravité, des complications et des effets secondaires.

En ce qui concerne les critères médicaux, « *le groupe de travail considère que ni la gravité, la sévérité ou l'évolutivité de la maladie, ni la typologie tumorale (...), ni l'état de dénutrition ou de déshydratation, ni l'âge, ni le statut de performances du patient ne constituent des critères d'exclusion.* » (19). Par contre, si une altération des fonctions cognitives est constatée, un avis spécialisé est recommandé avant de débiter le traitement au domicile. Les effets indésirables chimio-induits sont les mêmes que ceux retrouvés à l'hôpital et peuvent être prévenus et soignés de la même manière qu'en hospitalisation.

L'équipe médicale doit également étudier la faisabilité d'un traitement au domicile : accord et disponibilité du médecin généraliste, analyses médicales assurées par un laboratoire d'analyses, approvisionnement en médicaments assuré par le pharmacien d'officine, mise en place d'une procédure d'alerte et d'urgence. Il faut s'assurer également de l'aménagement correct du domicile (eau, électricité, ligne téléphonique, réfrigérateur, etc.).

## **2. Facteurs de développement des anticancéreux par voie orale**

La chimiothérapie anticancéreuse a longtemps été dominée par la voie IV avec des traitements difficiles, administrés lors d'hospitalisations prolongées ou répétées. Depuis quelques années, on assiste à un essor du développement des thérapies orales en oncologie, administrées en ambulatoire. La voie *per os* offre de nombreux avantages tels que les préférences du patient ou de son entourage familial (qui perçoit la chimiothérapie par voie orale comme moins anxiogène), l'efficacité, la sécurité et le coût. Cependant certains inconvénients sont à prendre en compte lors de la décision du mode d'administration, notamment les problèmes de biodisponibilité, de toxicité, d'observance et de manipulation.

Remarque : les avantages et les inconvénients de la voie orale n'ont quasiment pas été étudiés avec les nouvelles molécules erlotinib et imatinib, ceci car il n'existe pas de forme injectable équivalente pour ces produits.

## 2.1. Avantages des anticancéreux par voie orale

Il faut tout d'abord rappeler que la chimiothérapie à domicile est une alternative à la voie IV en cas d'impossibilité ou de refus de cette voie (21). Le patient peut s'administrer son traitement lui-même, à son domicile, sans intervention du personnel médical et n'a donc plus recours à des hospitalisations multiples. Sa prise en charge, qui devient alors ambulatoire, entraîne un transfert des dépenses hospitalières sur l'assurance maladie. Ce mode de traitement répond ainsi à l'une des volontés du plan cancer 2003-2007 qui souhaitait « *faciliter la chimiothérapie à domicile* » (5).

### 2.1.1. Préférences et qualité de vie du patient

Une enquête menée par Liu en 1997 auprès de patients traités par chimiothérapie orale ou par chimiothérapie IV a montré que la majorité des patients cancéreux en soins palliatifs disent clairement préférer le traitement par voie orale, mais pas au détriment de l'efficacité (22). Parmi les 103 patients de l'étude, 92 déclarent préférer la voie orale, 10 préfèrent la voie IV et seulement un patient n'a pas de préférence. Il n'y a pas de différence significative entre ceux qui ont déjà reçu antérieurement une chimiothérapie IV et ceux qui n'en n'ont jamais bénéficié. De même, il n'existe aucun lien entre la préférence et l'âge, le sexe ou le type de cancer.

La principale raison qui motive la préférence pour la voie IV est la crainte d'oublier la prise des comprimés (inobservance). Les malades qui préfèrent la voie orale énoncent les motifs suivants : elle offre un meilleur confort de prise (57%), elle évite les problèmes liés à la perfusion (55%) tels que les injections multiples et douloureuses et le risque infectieux, elle réduit les déplacements à l'hôpital (12%), et elle offre la possibilité d'un traitement dans un environnement familial (33%). Il est également apparu dans cette étude que 39% des patients souhaitent que la décision soit prise par leur oncologue, 38% désirent choisir seuls et 22% veulent une décision partagée.

Remarque : le temps d'attente à l'hôpital est réduit avec la voie orale qui est administrée au domicile, mais les consultations avec le médecin cancérologue ainsi que les bilans aussi fréquents qu'avec la chimiothérapie IV restent nécessaires.



Une publication réalisée en 2006 par Jensen pour évaluer si les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) préfèrent un traitement par vinorelbine par voie orale ou par voie IV (en association avec du carboplatine), a montré que, après avoir bénéficié des deux voies d'administration, la majorité des patients (74%) préfèrent la voie orale (23). Les raisons énoncées ont déjà été citées précédemment.

Dans un essai réalisé en 2006, Twelves et son équipe ont comparé le traitement par capécitabine orale et le traitement par 5-fluorouracile (5-FU)/acide folinique (LV) en IV (protocole Mayo ou de De Gramont) (24). Avant de débiter les cures, 78% des patients ont émis une préférence pour la voie orale, 4% pour la voie IV et 18% étaient indécis. Par contre, après avoir été traités successivement par les deux voies d'administration, 86% des patients ont préféré la voie orale au protocole Mayo, mais seulement 63% l'ont préféré au protocole de De Gramont hospitalisé et 50% au protocole de De Gramont non hospitalisé. Ceci s'explique par le fait que le protocole Mayo entraîne plus d'effets indésirables que celui de De Gramont.

Dans une étude réalisée en 2006 par Pfeiffer, deux groupes de patients ont reçu de la capécitabine par voie orale ou du 5-FU/LV par voie IV selon le protocole Nordic FL (25). Après 12 semaines de traitement, 61% des patients préféraient le schéma IV et 39% le schéma oral. Les principales raisons en faveur de la voie IV ont été : moins de diarrhées, moins de nausées, moins de fatigue et le traitement interférait moins avec les activités quotidiennes.

On peut donc conclure que les patients ont une nette préférence pour la voie orale lorsque celle-ci entraîne moins d'effets indésirables que la voie IV. Cela dépend donc du protocole utilisé. Cependant, sans avoir jamais eu recours à de la chimiothérapie, les patients, en première intention, souhaiteraient être traités par voie orale.

En ce qui concerne le tégaferur-uracile, une étude menée par Kopec et ses collègues a mesuré la qualité de vie des patients à l'aide de différents questionnaires (26). Les résultats n'ont pas montré de différences significatives sur la qualité de vie entre le groupe tégaferur-uracile/LV et le groupe 5-FU/LV. Il est seulement ressorti de l'analyse que les patients perçoivent la voie orale comme plus confortable. Dans de nombreux articles scientifiques ayant pour sujet la chimiothérapie orale, on retrouve

fréquemment les avantages et les inconvénients de cette voie. Très souvent, les auteurs citent l'amélioration de la qualité de vie des malades. Pourtant, il n'est pas possible de trouver des études qui prouvent cette idée. Ce qui est démontré, c'est que les patients préfèrent la voie orale, mais ceci n'implique pas nécessairement une amélioration statistique de leur qualité de vie évaluable par des questionnaires.

### 2.1.2. Efficacité et sécurité d'emploi

L'administration en continu de certains agents anticancéreux entraîne une augmentation de l'efficacité avec une réduction de la toxicité. Cette administration permet d'assurer le maintien de concentrations efficaces pendant plusieurs jours, tout en évitant les pics de concentrations responsables d'effets indésirables. Ceci a été démontré avec le 5-FU en IV. La perfusion continue offre des avantages par rapport au bolus en terme d'efficacité et de tolérance. Les protocoles en bolus de type Mayo induisent un plus grand risque de toxicité, avec notamment les problèmes de neutropénie.

Une méta-analyse chez 1219 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique a permis de comparer la perfusion continue à l'administration en bolus de 5-FU (27). La perfusion continue permet une meilleure réponse globale (22% contre 14%) ainsi qu'une meilleure durée médiane de survie (12,1 mois contre 11,3 mois). Moins de neutropénies de grade 3-4 ont été observées avec la perfusion continue, par contre, le syndrome main-pied a été plus fréquent dans le groupe de patients qui ont reçu le 5-FU en perfusion. L'arrivée sur le marché de la capécitabine et du tégafur-uracile a ainsi permis de délivrer du 5-FU en continu, tout en évitant la voie IV pouvant être source d'inconfort et d'effets secondaires liés à la voie centrale.

Une étude a été réalisée par Jassem en 2001 afin de déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vinorelbine orale lors de son utilisation dans le cancer du poumon non à petites cellules (28). La vinorelbine orale s'est révélée tout aussi efficace que la vinorelbine IV : un taux de réponse de 14% pour la voie orale et de 12% pour la voie IV ont été observés, ainsi qu'une durée médiane de survie de 9,3 et 7,9 mois respectivement pour la voie orale et la voie IV. La sécurité d'emploi des deux formulations a semblé qualitativement similaire. La vinorelbine *per os* apparaît donc comme une bonne alternative à l'administration IV. Ces résultats ont permis de justifier le développement de la forme orale.

Entre 1997 et 1999, 1608 patients ont reçu un traitement soit par tégaful-uracile/LV, soit par 5-FU/LV en bolus. Cette étude a permis à Lembersky et ses collègues, 5 ans plus tard, de comparer l'efficacité relative du tégaful-uracile par voie orale par rapport au 5-FU en bolus (29). La survie globale à 5 ans a été de 78,7% pour le 5-FU et 78,5% pour le tégaful-uracile. Les taux de survie sans progression à 3 et 5 ans ont été de 74,5% et 68,2% pour le bras FU/LV, respectivement, et de 74,5% et 67,0% pour le bras tégaful-uracile/LV, respectivement. Les auteurs ont ainsi conclu qu'une injection IV en bolus hebdomadaire est similaire à une prise orale quotidienne de tégaful-uracile.

Saif a réalisé, entre 1997 et 2005, une comparaison rétrospective sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de la capécitabine (30). Les différentes analyses qualitatives répertoriées via Medline ont montré que cette molécule, utilisée seule ou en association, est un traitement de première intention efficace, qui apporte un taux de réponse comparable à celui de la voie IV. Elle offre ainsi aux médecins oncologues une alternative plus pratique pour le traitement du cancer colorectal avancé, avec une activité anti-tumorale tout aussi équivalente aux thérapeutiques IV.

### 2.1.3. Pharmacoeconomie

#### 2.1.3.1. Les données de la littérature

Pour avoir une vision réelle des coûts d'un traitement, il faut s'intéresser aux coûts des médicaments, mais également aux coûts d'administration, aux coûts engendrés par les pathologies associées (effets secondaires), ainsi qu'aux coûts liés aux consultations de suivi post-chimiothérapique. Les coûts d'administration incorporent notamment le coût de l'hospitalisation, le salaire des différents intervenants, le coût du matériel d'injection, etc.

Une analyse coût/efficacité a été réalisée pour la vinorelbine par voie orale dans le cadre du traitement du CPNPC en première ligne (31). Elle a été comparée à quatre autres protocoles : vinorelbine IV, gemcitabine, docétaxel et paclitaxel. L'analyse a pris en compte uniquement les coûts médicaux directs qui englobent le coût de la chimiothérapie elle-même, mais aussi le coût de quatre toxicités sévères

non cumulatives de grade 3 et 4 (neutropénie fébrile, affections nécessitant une transfusion sanguine, neurotoxicité, nausées/vomissements), qui diffèrent selon la voie d'administration. Les coûts de transfert, les coûts directs non médicaux et les coûts indirects ont été exclus. Il faut également préciser que l'étude a été réalisée en 2002 lorsque la vinorelbine *per os* était encore dispensée dans le cadre de la rétrocession hospitalière. De plus, les coûts hospitaliers ont été calculés selon les méthodes de groupes homogènes de malades aménagés, actuellement remplacées par la tarification à l'activité. L'auteur a conclu que, à efficacité thérapeutique équivalente, la vinorelbine par voie orale apparaît comme la molécule la moins onéreuse. Son coût de suivi annuel s'élève à 5940 € par patient, avec un suivi en ville et une prise en charge à l'hôpital toutes les trois semaines, tandis que pour la gemcitabine, la vinorelbine IV, le docétaxel et le paclitaxel, il s'élève respectivement à 6873€, 7407€, 8256€ et 9399€.

Une étude de minimisation des coûts a été conduite en 2003 par Omnès afin de comparer l'intérêt économique de la capécitabine par rapport au protocole FuFol Mayo Clinic (32). L'analyse a pris en compte les coûts d'hospitalisation pour l'administration des agents cytotoxiques et pour le traitement des effets indésirables dus à la toxicité des molécules, ainsi que les coûts des suivis post-chimiothérapiques. L'auteur a conclu que, en suivant une approche en coût moyen complet, les coûts moyens de prise en charge des protocoles capécitabine et FuFol sont respectivement de 4320 et 10311 €. Cette approche évalue le coût direct total qui se décompose en coût d'acquisition et en coût d'administration des chimiothérapies, en coût d'hospitalisation induit par le traitement des effets indésirables et en coût associé aux consultations de suivi post-chimiothérapique des patients. A noter que, dans cette étude, les hospitalisations pour effets indésirables ont été plus importantes dans le bras Fufol Mayo Clinic, alors que les visites pour suivi ont été plus nombreuses dans la population capécitabine.

D'autres études d'évaluation économique des formes de chimiothérapie orale et IV ont été menées, mais elles ne s'appuyaient pas sur le système de prise en charge français. Cependant, on peut préciser que deux analyses qui ont été réalisées, l'une aux Pays-Bas (33) et l'autre au Royaume-Uni (34), concluent que pour le traitement du cancer colorectal, la capécitabine s'avère moins coûteuse que l'association 5-FU/LV par voie IV.

### 2.1.3.2. Quelques exemples de coût à l'hôpital Maillot

Nous avons comparé, pour un cycle, le coût médicamenteux de la chimiothérapie par voie orale et par voie IV à l'hôpital Maillot. Pour cela, nous avons pris en compte uniquement le prix des médicaments cytotoxiques, des solvants et contenants ainsi que les adjuvants prescrits à titre systématique. Les antinéoplasiques *per os* ont été comparés aux protocoles IV en usage sur l'établissement dans les mêmes indications.

Remarques : pour les calculs, la dose nécessaire a été calculée pour une surface corporelle standard de 1,70m<sup>2</sup>. Les prix des produits pour la voie IV sont ceux pratiqués par l'hôpital Maillot au 01/07/2007 ; ceux de la voie orale sont ceux applicables au 01/07/2007.

- NAVELBINE® est étudiée dans deux indications :
  - dans le cancer du sein métastatique en deuxième intention (versus GEMZAR®) (annexe 1)
  - dans le CPNPC en première intention (versus CARBOPLATINE®-GEMZAR®) (annexe 2)
- TARCEVA® est comparé au protocole ALIMTA® (annexe 3) dans le CPNPC en deuxième intention
- XELODA® est comparé dans deux indications :
  - dans le cancer colorectal métastatique en première intention aux protocoles FOLFIRI (annexe 4) et FOLFOX 4 (annexe 5).
  - dans le traitement du cancer du sein dans les formes localement avancées ou métastatiques en deuxième intention versus GEMZAR®
- UFT®, indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique en première intention associé à l'acide folinique, est comparé au protocole FOLFOX 4 dans lequel on retrouve l'acide folinique.
- Les schémas thérapeutiques par voie orale sont présentés dans l'annexe 6.

Voici le tableau récapitulatif des coûts médicamenteux de chaque protocole :

**Tableau III : Tableau récapitulatif comparant le prix des protocoles par voie orale et IV à l'hôpital Maillot**

Indication	Prix voie orale (€)	Prix voie IV (€)
Cancer du sein localement avancé ou métastatique 2 <sup>ème</sup> intention :		
XELODA® / <b>GEMZAR®</b>	426,46	<b>688,42</b>
<b>NAVELBINE®</b> / GEMZAR®	<b>1068,65</b>	688,42
CPNPC 1 <sup>ère</sup> intention :		
<b>NAVELBINE®</b> / CARBOPLATINE®-GEMZAR®	<b>1068,65</b>	859,02
CPNPC 2 <sup>ème</sup> intention :		
<b>TARCEVA®</b> / ALIMTA®	<b>2366,27</b>	2048,42
Cancer colorectal métastatique 1 <sup>ère</sup> intention:		
XELODA® / <b>FOLFOX 4</b>	426,46	<b>674,92</b>
XELODA® / <b>FOLFIRI</b>	426,46	<b>644,19</b>
Cancer colorectal métastatique 1 <sup>ère</sup> intention :		
<b>UFT®</b> / FOLFOX 4	<b>1115,13</b>	674,92

Suite à cette analyse, on constate que, contrairement à ce qu'on pourrait croire, la voie orale n'est pas systématiquement la moins coûteuse, en terme de médicament. Cela se vérifie avec la NAVELBINE®, le TARCEVA® et l'UFT®, pour lesquels le protocole IV comparé est plus économique.

Le coût d'administration à l'hôpital étant assez complexe à définir et à calculer, il n'a pas été abordé dans cette analyse. Mais il ne faut pas oublier que les traitements IV qui sont administrés à l'hôpital ont un coût d'administration non négligeable, qu'on ne retrouve pas avec les formes orales.

## **2.2. Limites des anticancéreux par voie orale**

### **2.2.1. Biodisponibilité de la molécule**

#### **2.2.1.1. Définition**

La biodisponibilité désigne le pourcentage de médicament administré qui parvient jusqu'à la circulation sanguine. La chimiothérapie par voie orale se différencie de la chimiothérapie par voie IV par cette notion. En effet, la forme IV offre une biodisponibilité de 100%, alors que pour la voie orale, la quantité de produit retrouvée dans le sang sera toujours moindre.

Il est important de préciser qu'une mauvaise biodisponibilité n'est pas un obstacle à l'efficacité d'un traitement ; le problème vient du fait que les molécules ayant une faible biodisponibilité sont celles qui connaissent une variabilité inter-patient la plus forte. En effet, la quantité de médicament qui passe dans le compartiment sanguin n'est pas constante d'une personne à l'autre et elle peut également varier chez une même personne d'un jour à l'autre. On comprend alors aisément que plus la biodisponibilité est faible, plus ses variations auront d'effet sur la cinétique du médicament. Ceci nécessite donc une attention particulière lors de la prescription d'agents anticancéreux ayant une faible biodisponibilité, d'autant plus que ces produits possèdent souvent une marge thérapeutique étroite ; une variabilité importante entre les patients entraîne, chez certains malades, une prédisposition à une toxicité causée par un surdosage, ou, au contraire, un manque d'efficacité dû à un sous-dosage.

#### **2.2.1.2. Facteurs de variation**

La biodisponibilité d'un médicament dépend principalement de l'absorption intestinale et de l'effet de premier passage hépatique. De nombreux facteurs, liés à l'individu ou au médicament, peuvent influencer l'absorption : la saturabilité du système, l'alimentation, l'âge, les médicaments associés, la forme galénique, etc. En effet, la vinorelbine, à ses débuts, a été préparée sous forme de comprimés. Il s'est avéré que la biodisponibilité était meilleure sous forme de capsule molle : les biodisponibilités étaient respectivement de 28,6% et 26,8% sous forme de solution et

sous forme de poudre (35). Cependant, les facteurs les plus contraignants pour la biodisponibilité sont la glycoprotéine P (P-gp) et l'isoenzyme 3A4 (CYP3A4) du cytochrome P450.

La P-gp est une protéine transmembranaire de la famille des transporteurs ATP binding cassette ou ABC, qui participent au transport de certains médicaments et autres xénobiotiques, notamment au niveau intestinal, protégeant ainsi les cellules. Dans un premier temps, elle a été décrite au niveau des cellules tumorales où elle est responsable du phénomène relativement fréquent de résistance aux chimiothérapies anticancéreuses, le « multi drug resistance ». D'un autre côté, cette protéine est sujette à un polymorphisme génétique important, provoquant une variabilité inter-individuelle de son expression et de ses fonctions. Ce polymorphisme explique en partie les différences de biodisponibilité de certains médicaments d'un individu à un autre. De plus, une relation entre les substrats du CYP3A4 et ceux de la P-gp pourrait exister. En effet, la majorité des substrats et des inhibiteurs de P-gp le sont aussi du CYP3A4, ce qui peut s'expliquer par le fait que leurs gènes sont sur le même chromosome. Parmi les cinq molécules anticancéreuses étudiées, la vinorelbine, l'imatinib et l'erlotinib ont été identifiés pour être des substrats de la P-gp (36, 37, 38).

Le médicament, absorbé au niveau de l'intestin, transite par le foie avant d'être distribué dans l'organisme. Au niveau de ces deux organes, il entre en contact avec diverses enzymes susceptibles de modifier sa métabolisation, sources majeures de la variabilité de la pharmacocinétique des chimiothérapies orales.

Une des principales enzymes impliquée est le CYP3A4 qui appartient à la famille des cytochromes P-450 responsables de la première étape de la métabolisation : l'oxydation. Les CYP3A4 sont très polymorphes, d'où un risque très important de variabilité entre les patients. De plus, ils peuvent être induits ou inhibés par de nombreux médicaments et par l'alimentation. Les principaux inducteurs sont : la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis. Les principaux inhibiteurs sont : les macrolides, les antifongiques imidazolés, les antiprotéases, la naringénine (présente dans le jus de pamplemousse). Cette notion d'interaction requiert une attention particulière pour les médicaments anticancéreux car, bien souvent, ils ont une marge thérapeutique étroite et les patients soignés, en général,



sont polymédicamentés. Toutefois, ce risque d'interaction s'avère nécessaire dans certaines situations où il permet d'augmenter une biodisponibilité faible.

Dans le cadre du développement de la forme orale de la vinorelbine, un essai a été mené afin de déterminer sa biodisponibilité et sa variabilité inter-patient (39). La capsule de vinorelbine a montré une biodisponibilité de 43% +/- 14%, mais la variabilité inter-individuelle s'est révélée équivalente pour les deux voies (38% et 39% pour la voie orale et la voie IV, respectivement). Au contraire, la biodisponibilité de l'imatinib est de 98%, alors qu'il présente une forte variabilité inter-individuelle (38). D'une façon générale, il faut considérer à la fois la biodisponibilité et la variabilité inter-patient des molécules antinéoplasiques.

### 2.2.2. Toxicité et effets secondaires

Plusieurs comparaisons ont été réalisées entre le tégafur-uracile et le 5-FU. Celle de Carmichael et al montre que les effets secondaires sont les mêmes, mais apparaissent dans une proportion variable selon la voie d'administration (40). Une diminution statistiquement significative de la myélosuppression est observée avec la voie orale, en particulier pour les leucopénies et les neutropénies sévères ; il en est de même pour les thrombocytopénies et les anémies, mais en proportion moindre. L'incidence des stomatites et mucites est statistiquement plus importante pour la voie IV que pour la voie orale (55% et 18%, respectivement). Aucune différence significative n'a été notée pour les diarrhées, effet secondaire le plus fréquent dans les deux voies. Cependant, les diarrhées sévères sont plus fréquentes avec le tégafur-uracile qu'avec le 5-FU (18% et 11%, respectivement). Le reste des effets indésirables est similaire.

Une autre étude, réalisée par Lembersky et al, a montré que les toxicités étaient quasiment similaires avec les deux voies (29). La voie orale entraîne moins de myélosuppression donc moins d'infections et moins de neutropénies fébriles. Le tégafur-uracile est responsable d'une plus faible incidence que le 5-FU, pour les diarrhées (74,8% et 79,1% respectivement), nausées (54,3% et 65,0% respectivement) et vomissements (27,6% et 30,7% respectivement), alors que pour les stomatites, c'est l'inverse ; ces observations sont contraires à celles de l'étude

précédente mais la différence n'est que très faiblement significative. La diarrhée reste tout de même la toxicité la plus observée.

En règle générale, la plupart des effets indésirables sont similaires pour le 5-FU et le tégafur-uracile, c'est-à-dire du même type et de la même fréquence. Le plus fréquent est la diarrhée mais elle est souvent plus sévère pour le tégafur-uracile. La myélosuppression apparaît toujours moins importante avec la voie orale. Selon les études, les stomatites, mucites et diarrhées sont plus ou moins prononcées.

Plusieurs auteurs se sont également penchés sur la comparaison des effets secondaires de la capécitabine et du 5-FU. En 2001, Hoff et ses collègues ont comparé 605 patients dont un groupe a reçu de la capécitabine et l'autre du 5-FU en bolus selon le protocole Mayo (41). L'effet indésirable le plus fréquemment apparu avec la capécitabine a été le syndrome main-pied de grade 3-4 (18,1% pour la capécitabine, 3% pour le 5-FU) ; alors que l'effet secondaire le plus fréquent avec le 5-FU a été la stomatite de grade 3-4 (16% pour le 5-FU, 3% pour la capécitabine). On note également que l'incidence des diarrhées sévères a été similaire dans les deux groupes (15,4% et 13,9%). Au niveau hématologique, il a été cité une incidence de neutropénie de grade 3-4 nettement supérieure avec le 5-FU (25,9% pour le 5-FU, 2,6% avec la capécitabine).

Dans toutes les études réalisées sur la toxicité de la capécitabine et du 5-FU, il apparaît à chaque fois que la capécitabine cause un plus grand nombre de syndrome main-pied. En ce qui concerne les autres toxicités, les proportions varient suivant le protocole IV utilisé.

La toxicité hématologique la plus fréquente causée par la vinorelbine, que ce soit *per os* ou par voie IV, est la neutropénie (28). L'incidence des neutropénies de grade 3-4 est moins élevée avec la voie orale (46% *per os* – 62% en IV) mais elle augmente avec la dose administrée (11% avec 60mg/m<sup>2</sup>/semaine contre 44% avec 80mg/m<sup>2</sup>/semaine). Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment rencontrés avec la voie orale sont les nausées, les vomissements, la diarrhée et l'anorexie ; alors que pour la voie IV, ce sont les nausées, l'anorexie, la constipation et la fatigue. Les toxicités non hématologiques de grade 3-4 sont peu fréquentes.

Constamment, les auteurs de publications et les praticiens soulignent que la chimiothérapie par voie orale présente certes une efficacité équivalente (dans le cas contraire, les formes orales n'auraient pas été mises sur le marché), mais aussi la même toxicité. On retrouve les mêmes effets indésirables avec les deux formes, mais dans des proportions différentes. Ces proportions varient toutefois d'une étude à une autre.

### 2.2.3. Compliance du patient

Bien que la chimiothérapie par voie orale présente des bénéfices potentiels non négligeables, elle pose un problème essentiel : la compliance. La compliance (aussi nommée adhérence ou observance) est définie comme la mesure dans laquelle le comportement du patient coïncide avec les conseils médicaux. Pour les pathologies chroniques elle est habituellement estimée à 40-50% (42).

La compliance à tout traitement est largement déterminée par la perception individuelle des risques, des bénéfices, des effets secondaires et des coûts. C'est un problème complexe et multifactoriel qui peut compromettre le résultat du traitement cytotoxique. En effet, la non adhérence peut hautement contribuer à la variabilité observée dans les effets thérapeutiques. De nombreuses études ont, jusqu'à présent, été réalisées sur la biodisponibilité orale des cytotoxiques, mais peu de publications sont consacrées au problème de l'observance aux traitements antinéoplasiques.

L'adhérence au traitement dépend non seulement des facteurs de non-adhérence, mais aussi des caractéristiques sociodémographiques du malade, du type de traitement (complexité, effets secondaires, durée) et de l'impact de la maladie sur le patient (les symptômes, l'infirmité, la durée définissent le sérieux de l'observance). La complexité du traitement, la nécessité de modifications comportementales importantes, une mauvaise surveillance, l'inconfort du cadre de soins, un manque de communication avec les professionnels de santé, une insatisfaction du patient envers les soins, des conditions socio-économiques défavorables, des antécédents d'inobservance, un environnement instable, une pathologie psychiatrique sous-jacente, sont autant de facteurs permettant de prévoir une mauvaise observance (42).

La croyance que possède un patient sur le fait de pouvoir influencer par ses actes sa vie est un facteur jouant sur la compliance. La fréquence, la sévérité et le type d'effet secondaires l'affectent également. En revanche, il n'a pas été démontré une relation évidente entre l'intelligence, le niveau intellectuel et une meilleure observance. Le rôle de l'âge n'a pas encore été clairement défini ; dans la plupart des études aucune relation n'a été prouvée ; cependant dans quelques unes, une meilleure adhérence au traitement est soulignée dans la population âgée par rapport à la population adolescente.

Il n'existe pas de méthode de référence pour la mesure de la compliance, toutes ayant leurs avantages et leurs limites. Le problème commun à toutes ces méthodes est que le seul fait de réaliser la mesure a un effet potentiel sur le résultat ; le patient, sachant qu'il est surveillé, affecte de façon positive son comportement. De plus, les malades qui participent aux essais cliniques sont généralement très motivés, ce qui ne reflète pas l'état d'esprit de la population générale. La méthode la plus courante pour ces mesures est celle qui utilise des questionnaires remplis par les patients. On citera également le décompte des comprimés, le dosage des métabolites dans le sang et les urines, et une méthode récente appelée « microelectronic monitoring system » ; cependant ces dernières sont moins fréquemment utilisées, ceci pour des problèmes de fiabilité, de coût ou de mise en application.

La chimiothérapie par voie orale ne peut pas s'appliquer à tous les patients : le médecin oncologue doit savoir déterminer si une observance correcte pourra être suivie. Le pharmacien d'officine a également un rôle important à jouer pour améliorer la compliance aux médicaments oraux : il doit informer le patient sur son traitement, donner des conseils de prise et de suivi et reformuler une information déjà transmise par le médecin, ce qui permet ainsi une meilleure assimilation. En effet, il est aux premières loges en ce qui concerne la détection des problèmes rencontrés par le malade qui se soigne dans un environnement moins contrôlé : son domicile. Le pharmacien doit également rappeler au patient qu'il ne doit pas banaliser son traitement, au détriment de la bonne observance.

#### 2.2.4. Manipulation et administration

La manipulation des agents cytotoxiques ainsi que leur administration sont une limite supplémentaire à la voie orale. La malade doit se soucier de plusieurs points :

- L'approvisionnement : le patient doit penser à se rendre à son officine pour que le pharmacien commande le produit anticancéreux qu'il n'a pas nécessairement en stock. A l'hôpital, ceci est géré par la PUI.
- La conservation : certaines molécules se conservent au réfrigérateur, comme la vinorelbine ; les anticancéreux, comme tout autre médicament d'ailleurs, doivent se tenir hors de la portée des enfants (et de toute personne n'ayant pas connaissance de la nature du produit), etc. A l'hôpital, le patient ne gère pas ce paramètre.
- La préparation ainsi que l'administration s'effectuent en général par le patient lui-même. En ce qui concerne l'administration, il doit respecter scrupuleusement les horaires de prise. Cette contrainte ne se rencontre pas avec la voie IV car une personne a plus de facilités à se rappeler qu'elle a un rendez-vous à l'hôpital que de se rappeler qu'elle doit prendre ses comprimés deux fois par jour ou une fois par semaine. La notion du temps se perd plus aisément dans ce cas. En HAD, l'infirmière se présente au domicile à une heure convenue.
- La gestion des déchets s'effectue par le personnel soignant (élimination du matériel de perfusion, des poches à perfuser, etc). Chez lui, le patient doit être vigilant et impliqué dans la gestion de ces déchets.
- La gestion des excréta et vomissures : des mesures de protection sont à prendre (port de gants, rinçage du matériel de recueil, etc.). Les durées pendant lesquelles il est nécessaire de les respecter varient d'une molécule à une autre en fonction de la demi vie d'élimination, de la voie d'élimination, etc. De plus, il faut veiller à ce que les proches ne se contaminent pas accidentellement lors du nettoyage, par exemple, des vomissures.
- Pour finir, certains oncologues remettent à leur patient un carnet de suivi qui doit être rempli à chaque prise. A l'hôpital, cette opération est réalisée par l'infirmière qui inscrit au dossier les administrations effectuées.

La voie orale permet de responsabiliser le patient par une gestion autonome de son traitement. Cependant, il doit faire face à des contraintes de manipulation et d'administration qui, avec la voie IV, sont prises en charge par une tierce personne (personnel soignant de l'hôpital, infirmière libérale, etc.). De même, il est important d'impliquer et d'éduquer l'entourage lors du recours à la voie orale.

**PARTIE 2 :**  
**RAPPELS SUR LES ANTICANCEREUX PAR**  
**VOIE ORALE DISPONIBLES EN VILLE**

## **1. Définition et classification des anticancéreux**

Un cancer est une pathologie de l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui se caractérise par une prolifération cellulaire anormale et anarchique échappant aux systèmes de contrôle homéostatiques, associée à une invasion des tissus sains voisins et à une diffusion métastatique secondaire. Les trois principales méthodes thérapeutiques pour combattre le cancer sont la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux anticancéreux. La classification de ces anticancéreux est basée sur la structure des molécules et sur leur mode d'action. On distingue quatre catégories (43) :

- Les cytotoxiques : ils provoquent des altérations métaboliques ou morphologiques de la cellule, conduisant ainsi à sa mort : on parle de chimiothérapie anticancéreuse
- Les cytostatiques : ils agissent par blocage du cycle d'évolution naturelle de la cellule. Les principaux cytostatiques sont les dérivés hormonaux et les agents antihormonaux utilisés pour le traitement des cancers hormono-dépendants (hormonothérapie)
- L'interféron et l'interleukine-2 (immunothérapie)
- Les thérapeutiques ciblées (nouveaux cytostatiques) : ce sont des agents destinés à traiter spécifiquement une anomalie moléculaire rencontrée dans certains types de tumeurs.

Remarque : les cytotoxiques détruisent les cellules par action sur le noyau cellulaire, ce qui conduit à une régression de la tumeur ; les traitements sont séquentiels et de courte durée et la toxicité est « acceptable ». Les cytostatiques agissent différemment : ils entraînent une stabilisation de la tumeur ; les traitements sont continus et de longue durée et bénéficient d'une excellente tolérance.

L'hormonothérapie par voie orale, déjà ancienne, ne sera pas abordée, ainsi que l'immunothérapie pour laquelle il n'existe pas de forme *per os*. Parmi les cinq spécialités étudiées dans cette thèse, trois sont des cytotoxiques (NAVELBINE®, UFT®, XELODA®) et deux sont des thérapeutiques ciblées (GLIVEC®, TARCEVA®).



La chimiothérapie anticancéreuse est apparue dans les années 1940 avec le gaz moutarde. De nombreuses molécules ont dès lors été mises sur le marché, la plupart par voie IV. La voie orale a d'abord concerné les alkylants (cyclophosphamide 1960, procarbazine 1965), puis les antimétabolites (méthotrexate 1963). Les agents cytotoxiques sont classés de la manière suivante (43, 44) :

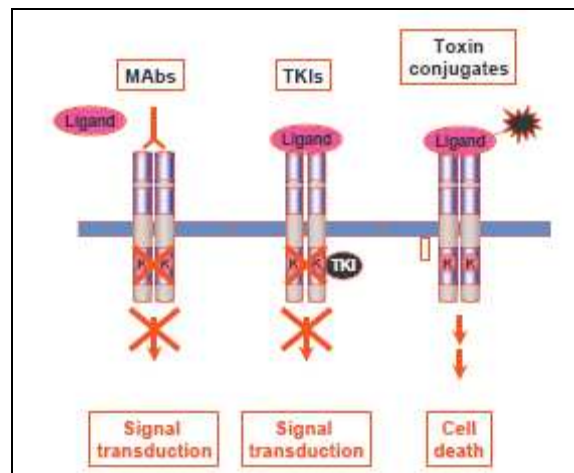
- Les antimétabolites : ils inhibent la synthèse de l'ADN en s'incorporant dans la chaîne d'acides nucléiques ou en inhibant spécifiquement les enzymes qui interviennent dans la synthèse des bases puriques ou pyrimidiques. On retrouve dans ce groupe :
  - les analogues de l'acide folique (méthotrexate, permetrexed, raltitrexed),
  - les analogues des purines (cladribine, clofarabine, fludarabine, mercaptopurine, pentostatine, thioguanine),
  - les analogues des pyrimidines (5-FU, capécitabine, cytarabine, tégafur-uracile, gemcitabine),
  - les inhibiteurs de la ribonucléotide réductase (hydroxyurée, gemcitabine).
- Les inhibiteurs des topoisomérases I et II : les topoisomérases sont des enzymes qui assurent la spiralisation et la dés spiralisation de l'ADN lors de la réplication, transcription, réparation. Les topoisomérases I coupent transitoirement et ressoudent un seul brin d'ADN ; les topoisomérases II coupent les deux brins de l'ADN puis les ressoudent. Les inhibiteurs de ces topoisomérases ne s'intercalent pas dans l'ADN mais stabilisent le complexe de clivage, ce qui provoque une coupure définitive des brins d'ADN. On distingue :
  - les inhibiteurs de la topoisomérase I (irinotécan, topotécan),
  - les inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide).
- Les alkylants : ce sont des substances électrophiles capables de créer par alkylation des liaisons covalente dans l'ADN, empêchant ainsi sa réplication. Les principaux médicaments sont :
  - les moutardes azotées (chlorambucil, chlorméthine, cyclophosphamide, estramustine, ifosfamide, melphalan),
  - les sels de platine (carboplatine, cisplatine, oxaliplatine),

- les nitroso-urées (carmustine, fotémustine, lomustine, streptozocine),
  - les éthylène-imines (altrétamine, triéthylène-thiophosphoramide),
  - les triazènes (dacarbazine, procarbazine, témozolomide),
  - la mitomycine C, le pipobroman et le busulfan.
- Les agents scindants : ils induisent des cassures de l'ADN (bléomycine).
  - Les intercalants : ils ont la capacité de s'intercaler entre deux paires de bases de la molécule d'ADN. On retrouve parmi eux :
    - les anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine, épiburubicine, idarubicine, pirarubicine),
    - les anthracènediones (mitoxantrone),
    - les agents intercalants divers (amsacrine, elliptinium, actinomycineD).
  - Les médicaments interagissant avec la tubuline :
    - les poisons du fuseau (alcaloïdes de la pervenche) qui inhibent la polymérisation des protéines du fuseau (vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine),
    - les stabilisants du fuseau (taxanes) qui inhibent sa dépolymérisation (docétaxel, paclitaxel).
  - D'autres molécules qui n'entrent pas dans les groupes précédents : agents différenciateurs (bexarotène, trétinoïne), L-asparaginase, mitoguazone, etc.

Les thérapeutiques ciblées sont apparues plus tardivement dans les années 1970 mais la voie orale ne s'est développée que très récemment.

Les tyrosine-kinases (TK) sont des protéines qui permettent la phosphorylation d'un substrat qui deviendra actif. En oncologie, les TK représentent une grande partie des oncoprotéines responsables de la génération et de la croissance des tumeurs. Des récepteurs extracellulaires sont associés aux TK. Leur activation, après fixation d'un ligand et par dimérisation, permet une cascade de phosphorylations. Il y a ainsi transduction du signal au niveau cytoplasmique, ce qui aboutit à une réponse nucléaire. Il a été démontré que ces récepteurs sont surexprimés au niveau de nombreuses tumeurs solides. En inhibant l'activité de ces récepteurs spécifiques aux

cellules tumorales, on espère bloquer la transduction du signal et donc la croissance tumorale. Parmi les thérapeutiques ciblées, on différencie (45) :



**Figure 1 : Les différentes cibles de la thérapie ciblée (45)**

- Les anticorps monoclonaux : ils se fixent sur le récepteur extracellulaire à la place de son ligand naturel et empêchent ainsi la transduction du signal. Ils sont soit chimériques (cétuximab, rituximab), soit humanisés (alemtuzumab, bévacizumab, trastuzumab).
- Les inhibiteurs de TK (erlotinib, dasatinib, imatinib, lapatinib, sorafénib, sunitinib) : ils inhibent la TK au niveau intracellulaire. Même si le ligand se fixe, la transduction du signal sera bloquée.
- Les ligands liés à une toxine (ibritumomab tiuxetan) : une toxine (comme un radioélément) se fixe sur le ligand, ce qui provoque la mort cellulaire.
- Les inhibiteurs du protéasome (bortézomib).

L'intérêt porté à la voie orale s'est renouvelé ces dernières années avec l'arrivée sur le marché d'anticancéreux oraux qui étaient traditionnellement administrés par voie IV (NAVELBINE®, XELODA®, UFT®, etc.). De plus, de nouvelles molécules ont récemment été développées uniquement par voie orale, ceci sans passer au préalable par la phase IV (GLIVEC®, TARCEVA®, etc.).

## **2. Anticancéreux oraux présents sur le marché français (46)**

Le tableau IV reprend de façon exhaustive la liste des anticancéreux disponibles par voie orale au 31/12/2007, hors hormonothérapie.

**Tableau IV : Liste des anticancéreux disponibles par voie orale au 31/12/2007 (46)  
(hors hormonothérapie)**

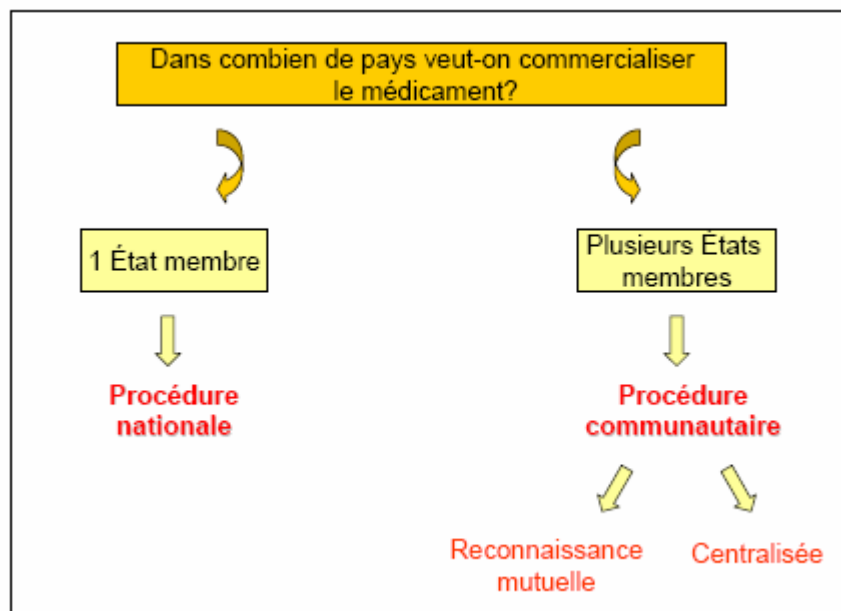
SPECIALITE dci	Forme Dosage	Classe	Indication	Disponibilité	Existe en IV ?
ALKERAN® melphalan	Comprimé 2 mg	Alkylant	Myélome multiple Adénocarcinome ovarien Carcinome du sein	Ville	Oui
BELUSTINE® lomustine	Gélule 40 mg	Alkylant	Tumeur maligne cérébrale Cancer poumon épidermoïde Mélanome malin Lymphome hodgkinien (LH) Lymphome malin non hodgkinien (LMNH) Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) Myélome	Rétrocession	Non
CELLTOP ® étoposide	Capsule 25, 50 mg 100 mg	Intercalant	Carcinome embryonnaire du testicule CPPC Choriocarcinome Cancer sein LH et LMNH Leucémie aigue (LA)	Ville	Oui
CHLOR-AMINOPHENE® chlorambucil	Gélule 2 mg	Alkylant	Leucémie lymphoïde chronique (LLC) LH et LMNH	Ville	Non
ENDOXAN® cyclophosphamide	Comprimé 50 mg	Alkylant	Adénocarcinome mammaire Cancer ovaire, vessie, CPPC Carcinome embryonnaire du testicule, séminome testicule Sarcome, neuroblastome LH, LMNH, lymphome diffus NH, lymphome folliculaire NH Myélome multiple Leucémie aigue lymphoblastique (LAL), LA	Ville	Oui
ESTRACYT® estramustine	Gélule 140 mg	Alkylant	Cancer prostate hormono-résistant	Ville	Non
FLUDARA® fludarabine	Comprimé 10 mg	Antimétabolite	LLC	Ville	Oui
GLIVEC® imatinib	Gélule 100, 400 mg	Inhibiteur TK	Leucémie myéloïde chronique (LMC), LAL Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes Dermatofibrosarcome protubérant Leucémie chronique à éosinophiles (LCE) Syndrome myéloprolifératif (SMP) Syndrome myélodysplasique (SMD) Syndrome hyperéosinophile (SHE)	Ville	Non
HEXASTAT® altrétamine	Gélule 100 mg	Alkylant	CPPC Cancer ovaire	Rétrocession	Non
HYDREA® hydroxyurée	Gélule 500 mg	Antimétabolite	LMC Polyglobulie Splénomégalie myéloïde Thrombocytémie essentielle	Ville	Non

IRESSA® géfitinib	Comprimé 250 mg	Inhibiteur TK	CPNPC Mésothéliome pleural malin	RH (ATU)	Non
LANVIS® thioguanine	Comprimé 40 mg	Antimétabolite	LAM	RH	Non
METHOTRE- XATE® méthotrexate	Comprimé 2,5 mg	Antimétabolite	LAL	Ville	Oui
MYELERAN® busulfan	Comprimé 2 mg	Alkylant	LMC	Ville	Non
NATULAN® procarbazine	Comprimé 50 mg	Alkylant	LH et LMNH CPPC Tumeur maligne cérébrale	Ville	Non
NAVELBINE® vinorelbine	Capsule 20, 30 mg	Poison du fuseau	CPNPC Cancer sein métastatique	Ville	Oui
NEXAVAR® sorafénib	Comprimé 200 mg	Inhibiteur TK	Cancer rein		Non
PURINETHOL® mercaptopurine	Comprimé 50 mg	Antimétabolite	LAL, LAM, LMC	Ville	Non
REVLIMIDE® lénalidomide	Gélule 50 mg	Divers	Myélome multiple	Rétrocession (ville en cours de demande)	Non
SPRYCEL® dasatinib	Comprimé 25, 50, 70 mg	Inhibiteur TK	LMC, LAL	Ville	Non
SUTENT® sunitinib	Gélule 12,5, 25, 50 mg	Inhibiteur TK	GIST malignes Cancer rein	Ville	Non
TARCEVA® erlotinib	Comprimé 25, 100, 150 mg	Inhibiteur TK	CPNPC	Ville	Non
TARGRETIN® bexarotène	Capsule 75 mg	Agent différenciateur	Lymphome cutané à cellules T	Rétrocession (ville en cours de demande)	Non
TEMODAL® témozolomide	Gélule 5, 20, 100, 250 mg	Alkylant	Glioblastome multiforme Astrocytome anaplasique	Rétrocession	Non
THALIDOMIDE® thalidomide	Gélule 50, 100 mg	Divers	Myélome	Rétrocession (ATU)	Non
TYVERB® lapatinib	Comprimé 250 mg	Inhibiteur TK	Cancer sein	Rétrocession (ATU)	Non
UFT® tégaferur-uracile	Gélule 100/224 mg	Antimétabolite	Cancer colorectal	Ville	Non
VEPESIDE® étoposide	Capsule 50 mg	Intercalant	Carcinome embryonnaire du testicule CPPC, cancer sein Choriocarcinome LH et LMNH Leucémie aigue	RH	Oui
VERCYTE pipobroman	Comprimé 25 mg	Alkylant	Maladie de Vaquez	Ville	Non
VESANOID® trétinoïne	Capsule 10 mg	Agent différenciateur	LA promyélocytaire	RH	Non
XELODA® capécitabine	Comprimé 150, 500 mg	Antimétabolite	Cancer colorectal Cancer sein, colon, estomac	Ville	Non
ZAVEDOS® idarubicine	Gélule 5, 10, 25 mg	Intercalant	LAM	Ville	Oui

### 3. Prescription des anticancéreux

#### 3.1. Circuit du médicament

Pour être commercialisée, toute spécialité pharmaceutique doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une AMM délivrée au niveau européen par l'Agence européenne des médicaments ou au niveau national par l'AFSSAPS. Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité. Il existe deux types de procédures de demande d'AMM (47) :



**Figure 2 : Les différentes procédures d'obtention d'AMM (47)**

- La procédure communautaire :

Elle s'applique lorsque le médicament est destiné à plusieurs états membres de la communauté européenne. L'enregistrement d'un médicament au niveau international doit obligatoirement passer par l'une des deux procédures suivantes :

*La procédure centralisée* : elle est obligatoire pour les médicaments issus de biotechnologies, médicaments orphelins, du SIDA, du cancer, du diabète, des maladies neurodégénératives. Si l'avis d'obtention est favorable, l'AMM européenne est délivrée par la Commission européenne et elle est valable d'emblée dans tous les pays membres de l'union européenne (UE)

*La procédure de reconnaissance mutuelle* : si l'AMM nationale a été accordée, elle peut être étendue aux autres états membres de l'UE par une demande de reconnaissance mutuelle.

- La procédure nationale :

Elle est destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un état membre de l'UE. Après évaluation du dossier, si l'avis de la commission d'AMM est favorable, le Directeur de l'AFSSAPS octroie l'AMM. La fixation du taux de remboursement, du prix et la publication au Journal officiel suivront.

Depuis le décret du 08/07/1994, l'AFSSAPS délivre, à titre exceptionnel, des ATU pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'AMM en France (48). Ces ATU permettent la mise à disposition temporaire, à des fins thérapeutiques, de médicaments destinés à traiter des pathologies graves lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique, de médicaments destinés à traiter des maladies rares (médicaments orphelins) lorsqu'aucun médicament de substitution n'existe. Ces médicaments sous ATU sont soit des produits autorisés à l'étranger, soit des produits en phase de développement clinique. Ils sont présumés efficaces, utiles et bien tolérés à la lumière des données déjà disponibles. Il existe deux types d'ATU :

- *ATU nominative* :

Elle est délivrée pour un patient nommément désigné, à la demande du médecin prescripteur (par l'intermédiaire de la PUI).

- *ATU de cohorte* :

Elle concerne un groupe de patients. Elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation (qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé).

La durée de validité d'une ATU est de un an, renouvelable. Les médicaments bénéficiant d'une ATU ne sont délivrés que par les PUI des établissements de santé. Il est important de préciser qu'une importante partie de ces produits sont des anticancéreux.



### **3.2. Les mentions réglementaires (49)**

Lors de la dispensation du médicament, le pharmacien se doit de vérifier plusieurs points concernant la prescription. Il doit tout d'abord vérifier les mentions obligatoires communes à toute ordonnance :

- L'authenticité de l'ordonnance : elle doit être la prescription originale. Le pharmacien ne peut en aucun cas dispenser un médicament sur présentation d'une copie ou d'un duplicata.
- L'identification du prescripteur : en ce qui concerne les molécules anticancéreuses, il faut vérifier tout particulièrement la compétence du prescripteur en oncologie.
- L'identification du patient : une ordonnance est nominative. Le nom et le prénom du patient doivent figurer sur l'ordonnance (éventuellement l'âge et le poids pour les enfants). Pour les molécules anticancéreuses, la taille et la surface corporelle doivent figurer sur l'ordonnance pour calculer la dose prescrite en fonction de la posologie.
- Les médicaments prescrits, leur forme galénique, leur voie d'administration, leur dosage et leur posologie.

A l'occasion de la sortie de nombreux médicaments de la réserve hospitalière, notamment des anticancéreux par voie orale, de multiples dispositions réglementaires se sont imposées aux pharmaciens, en plus de la réglementation commune à tout médicament. La plupart des antinéoplasiques sont des médicaments à prescription restreinte qui nécessitent des dispositions particulières de prescription et de dispensation selon qu'ils sont classés en RH, PH, PIH, PRS ou SP. Ces restrictions sont préconisées dans l'AMM. De plus, les prescriptions (prescription initiale et renouvellement) peuvent être restreintes à certaines qualifications de prescripteurs : spécialistes en oncologie, hématologie, etc.

Le pharmacien doit donc s'assurer, lors de la délivrance, de la présence des mentions obligatoires, de l'habilitation du prescripteur à prescrire et, lorsqu'il s'agit d'un renouvellement, de la présentation simultanée de l'ordonnance initiale. L'Ordre des Pharmaciens a créé et mis à disposition des professionnels de santé, fin 2005, le

site des MEDicaments à DISpensation PARticulière (Meddispar) (49). Il répertorie l'ensemble des textes portant sur la prescription et la dispensation de ces médicaments ; sa mise à jour est régulière.

#### **4. Les cinq molécules étudiées**

Cette étude s'est restreinte aux molécules antinéoplasiques principalement dispensées aux patients ambulatoires suivis à l'hôpital Maillot. Il s'agit de la capécitabine, de l'erlotinib, de l'imatinib, du tégafur-uracile et de la vinorelbine. Pour chacune de ces spécialités, le même plan a été suivi : présentation, pharmacologie, indications, posologie et schéma thérapeutique, effets secondaires-précautions d'emploi et interactions (médicamenteuses et alimentaires). Les contre-indications médicales n'ont pas été développées.

##### **4.1. Capécitabine XELODA® (50)**

###### **4.1.1. Présentation**

XELODA® est commercialisé par le laboratoire Roche. Il existe deux présentations du produit disponibles en ville depuis octobre 2005 :

- XELODA® 150 mg comprimé pelliculé. Boîte de 60 comprimés : 70,45 €
- XELODA® 500 mg comprimé pelliculé. Boîte de 120 comprimés : 421,70 €

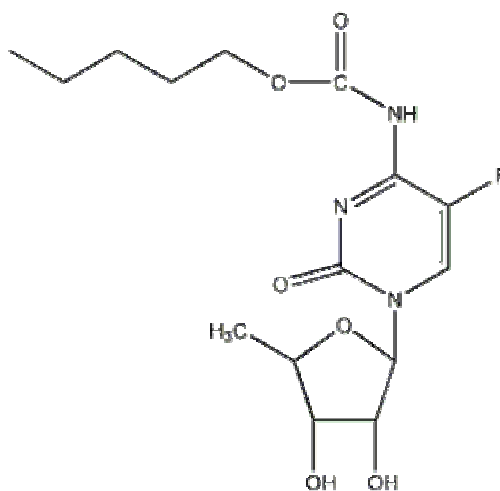
Cette spécialité se conserve à une température inférieure à 30°C pendant au maximum trois ans.



La capécitabine est classée sur la liste I, remboursée à 100% par la Sécurité Sociale. C'est un médicament à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie, et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

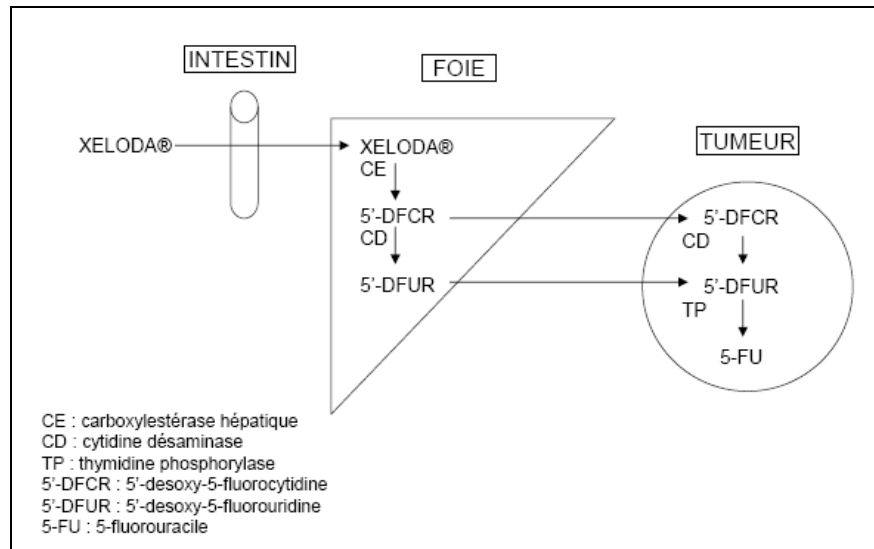
#### 4.1.2. Pharmacologie

Formule développée de la capécitabine :



La capécitabine est un carbamate de fluoropyrimidine non cytotoxique, classé parmi les antimétabolites antypyrimidiques. C'est un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-FU qui intervient par voie IV dans de nombreux protocoles de chimiothérapie. Administré *per os*, le 5-FU présente une importante variabilité inter-individuelle due à la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), principale enzyme de son catabolisme. Les laboratoires ont donc mis au point des précurseurs dont le métabolisme d'activation évite l'effet de premier passage hépatique.

Après administration par voie orale, la capécitabine est très rapidement absorbée au niveau intestinal. Il faut préciser que l'administration concomitante avec des aliments diminue le taux d'absorption du cytotoxique mais ce phénomène a peu de répercussions sur les métabolites. Ensuite, la molécule subit une activation enzymatique qui se déroule en trois étapes résumées sur ce schéma :



**Figure 3 : Activation enzymatique de la capécitabine en 5-FU**

La CD est principalement localisée dans le foie et dans les tissus tumoraux. La TP se situe dans les tissus tumoraux mais également dans les tissus sains, en quantité moindre. Ainsi, la transformation enzymatique séquentielle de la capécitabine conduit à des concentrations plus élevées dans les cellules tumorales.

Le 5-FU ainsi formé agit par trois mécanismes :

- Il est principalement métabolisé en 5-fluoro-désoxyuridine-monophosphate (5-FdUMP) qui, en formant un complexe avec l'acide folinique et la thymidylate synthase (TS), bloque la synthèse de thymidine triphosphate, donc la synthèse d'ADN (la TS est l'enzyme responsable de la méthylation de l'uracile en thymidine). Ce mécanisme déséquilibre la croissance des cellules et entraîne la mort cellulaire.
- Un second métabolite, le 5-fluoro-uridine-monophosphate (5-FUMP), après avoir subi une phosphorylation en 5-fluorouridine triphosphate, est incorporé dans l'acide ribonucléique à la place de l'uridine triphosphate. Ce phénomène provoque des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse des protéines.
- Il bloque la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique, ce qui perturbe la synthèse de l'ADN.

Le 5-FU est ensuite transformé en divers métabolites inactifs par la DPD dont l'activité constitue l'étape limitante. C'est cette enzyme qui est responsable de l'importante variabilité inter-individuelle du 5-FU. Un déficit en DPD chez certains patients peut conduire à une augmentation de la toxicité de la capécitabine.

#### 4.1.3. Indications

XELODA® bénéficie de cinq indications :

- en première ligne, en monothérapie, dans le traitement du cancer colorectal métastatique,
- en deuxième ligne, en association avec le docétaxel, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline,
- en deuxième ou en troisième intention, en monothérapie, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée,
- en traitement adjuvant du cancer du colon de stade III après résection,
- en première ligne, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement du cancer gastrique avancé.

#### 4.1.4. Posologie et schéma thérapeutique

Pour le traitement du cancer du colon, du cancer colorectal et du cancer du sein, la posologie recommandée dans l'AMM est de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (matin et soir) pendant quatorze jours, suivie d'une période sans traitement de sept jours. Pour le cancer du colon, il est recommandé de traiter pour une durée totale de six mois (soit huit cycles). Pour le cancer du sein en deuxième intention, la capécitabine est à associer à 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel en perfusion d'une heure toutes les trois semaines.

Pour le traitement du cancer gastrique avancé, la dose recommandée est de 1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jours pendant quatorze jours suivie d'une période d'une semaine sans traitement. Le sel de platine associé est administré en IV toutes les trois semaines.

Les comprimés de XELODA® doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable. La toxicité due à l'administration du médicament peut être contrôlée par un traitement symptomatique et/ou par une modification des posologies.

#### 4.1.5. Effets secondaires - Précautions d'emploi

Les effets indésirables liés à l'administration de capécitabine sont issus d'études cliniques chez plus de 2000 patients. Les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhées 48%, nausées 38%, stomatites 24%, vomissements 23%, douleurs abdominales 11%), des troubles cutanés (syndrome main-pied 53%, dermatite 10%) et des troubles généraux (fatigue 24%, anorexie 10%). Les toxicités dose-limitantes sont les diarrhées, les douleurs abdominales, les nausées, les stomatites et le syndrome main-pied. La plupart des effets secondaires sont réversibles et n'entraînent pas un arrêt définitif du traitement, bien qu'une suspension du traitement jusqu'à résolution ou régression des symptômes, ou une réduction des doses soient nécessaires.

Le syndrome main-pied (ou réaction cutanée main-pied ou d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou d'érythème des extrémités chimio-induit) de grade 1 se définit par un engourdissement, une dysesthésie/paresthésie, des fourmillements, un œdème non douloureux et/ou un érythème des mains et/ou des pieds ; cet inconfort n'empêche pas les activités de la vie quotidienne. Le grade 2 se définit par la présence d'un érythème douloureux et d'un œdème des mains et/ou des pieds ; cette gêne perturbe les activités quotidiennes du patient. Le grade 3 est caractérisé par une desquamation humide, des ulcérations, des vésications et des douleurs sévères des mains et/ou des pieds ; à ce stade, le patient ne peut plus travailler ou effectuer ses activités quotidiennes.

Afin de prévenir ce syndrome, quelques conseils peuvent être apportés au patient : éviter les douches et bains très chauds, les expositions à la chaleur, le port de gants, vêtements, chaussures, chaussettes ou bijoux trop serrés, les frottements vigoureux ou les traumatismes des mains ou des pieds, les bandages et pansements adhésifs. L'application quotidienne de crème hydratante est fortement recommandée.

#### 4.1.6. Interactions

L'association avec l'allopurinol est déconseillée en raison d'une potentielle diminution d'efficacité du 5-FU. Il est également recommandé de surveiller étroitement l'international normalized ratio (INR) des patients sous anticoagulants coumariniques et les concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients traités.

La prise de nourriture diminue l'absorption de capécitabine ; il est donc recommandé, au vu des essais cliniques, de prendre les comprimés dans les 30 minutes suivant les repas.

## 4.2. **Erlotinib TARCEVA® (37)**

### 4.2.1. Présentation

TARCEVA® est commercialisé par le laboratoire Roche. Il existe trois présentations du médicament, à conserver pendant au maximum trois ans :

- TARCEVA® 25 mg comprimé pelliculé, sous forme de chlorhydrate d'erlotinib. Boîte de 30 comprimés : 540,23 €
- TARCEVA® 100 mg comprimé pelliculé, sous forme de chlorhydrate d'erlotinib. Boîte de 30 comprimés : 1919,02 €
- TARCEVA® 150 mg comprimé pelliculé, sous forme d'erlotinib chlorhydrate. Boîte de 30 comprimés : 2366,27 €

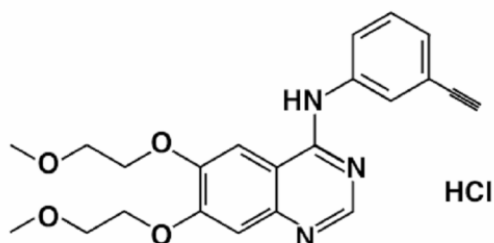
TARCEVA® est disponible en ville depuis octobre 2006.



L'erlotinib est classé sur la liste I, remboursé à 100% par la Sécurité Sociale. Il est soumis à une prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

#### 4.2.2. Pharmacologie

Formule développée de l'erlotinib :



L'erlotinib est un puissant inhibiteur de la TK du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type I (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ou HER1). L'EGFR est un récepteur exprimé par les tissus épithéliaux normaux et produit en excès par certaines tumeurs. TARCEVA® inhibe la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR, ce qui conduit à un arrêt de la prolifération et/ou à la mort cellulaire.



La biodisponibilité de l'erlotinib a été estimée à 59% ; la prise d'aliments peut augmenter l'exposition après une prise orale. Il est métabolisé par les cytochromes hépatiques, principalement par le CYP3A4, et à un degré moindre par l'isoenzyme 1A2 (CYP1A2) du cytochrome P450. Des interactions peuvent survenir avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques.

#### 4.2.3. Indications

TARCEVA® est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CPNPC, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Remarque : aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression EGFR de la tumeur était négative.

#### 4.2.4. Posologie et schéma thérapeutique

La posologie est de 150 mg par jour en une prise, au minimum une heure avant ou deux heures après un repas. L'administration conjointe de substrats et de modulateurs du CYP3A4 peut nécessiter une adaptation de dose. L'utilisation de TARCEVA® chez des patients ayant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévères n'est pas recommandée. Des adaptations posologiques sont nécessaires en cas d'apparition d'effets indésirables sévères.

#### 4.2.5. Effets secondaires - Précautions d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec TARCEVA® sont les éruptions cutanées (75%) dont le délai moyen de survenue est de huit jours, et les diarrhées (54%) qui apparaissent dans les douze premiers jours de traitement. La plupart sont de grade 1-2 et ne nécessitent pas d'intervention spécifique. On observe souvent également une asthénie (52%), une anorexie (52%), une dyspnée (41%), une toux (33%), une conjonctivite (12%), une kératoconjonctivite (12%), une sécheresse cutanée (12%), un prurit (13%), des vomissements (23%), des nausées (33%), une stomatite (17%) et les infections (24%), des douleurs abdominales (11%).

Les éruptions cutanées touchent habituellement la face, la tête et la partie supérieure du thorax. Elles s'accompagnent fréquemment de prurit avec une peau sèche et érythémateuse. Les éruptions sont souvent acnéiforme mais leur étiologie est différente de celle de l'acné ; leur traitement n'est donc pas le même. Il est recommandé une application quotidienne, même sans lésions apparentes, de crèmes émoullientes pour prévenir la sécheresse cutanée associée au rash. L'exposition au soleil est déconseillée : il est recommandé d'appliquer des crèmes protectrices à fort indice.

Les diarrhées modérées ou sévères doivent être prises en charge. Si la diarrhée est associée à une anorexie, à des vomissements ou à des nausées, il est nécessaire de consulter rapidement un médecin en raison du risque de déshydratation ; dans ce cas, le traitement doit être interrompu et des mesures de réhydratation doivent être instaurées.

#### 4.2.6. Interactions

L'erlotinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 ; il existe de nombreuses interactions avec ses inhibiteurs et ses inducteurs. Les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéases, l'érythromycine, la clarithromycine et le jus de pamplemousse sont de forts inhibiteurs enzymatiques qui ralentissent le métabolisme de l'erlotinib et augmentent ainsi ses concentrations plasmatiques donc sa toxicité. La prise concomitante de ces produits est à éviter. Si nécessaire, la dose de TARCEVA® doit être réduite. La rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques, le millepertuis et le tabac sont de puissants inducteurs du CYP3A4 qui accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement ses concentrations plasmatiques donc son efficacité. Des traitements alternatifs faiblement inducteurs du CYP3A4 doivent être envisagés.

### 4.3. Imatinib GLIVEC® (38)

#### 4.3.1. Présentation

GLIVEC® est commercialisé par le laboratoire Novartis. Il existe deux présentations du produit, disponibles en ville depuis avril 2004 :

- GLIVEC® 100 mg comprimé pelliculé, sous forme de mésilate d'imatinib.  
Boîte de 60 comprimés : 1287,55 €.
- GLIVEC® 400 mg comprimé pelliculé, sous forme de mésilate d'imatinib.  
Boîte de 30 comprimés : 2557,53 €.

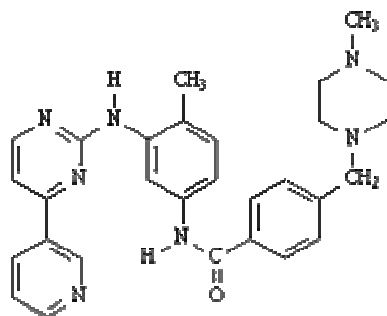
Cette spécialité se conserve à une température inférieure à 30°C pendant au maximum deux ans.



L'imatinib est classé sur la liste I, remboursé à 100% par la Sécurité sociale. Il est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle, réservée aux spécialistes en hématologie, hépato-gastro-entéologie, médecine interne et oncologie médicale. Le renouvellement peut être effectué par les mêmes spécialistes. C'est un médicament orphelin.

#### 4.3.2. Pharmacologie

Formule développée de l'imatinib :



L'imatinib est un inhibiteur de la protéine TK Bcr-abl, inhibant sélectivement la prolifération et entraînant une apoptose des cellules Bcr-abl positives. Le chromosome Philadelphie correspond à une translocation entre les chromosomes 9 et 22. Cette translocation entraîne la formation d'une protéine résultant de la fusion des gènes Bcr du chromosome 22 et abl du chromosome 9. Cette protéine est une protéine à activité TK qui phosphoryle des protéines effectrices contribuant à la prolifération cellulaire. Ce chromosome Philadelphie est responsable de certaines leucémies.

L'imatinib est également un inhibiteur des TK du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (platelet-derived growth factor ou PDGF) et du récepteur du facteur des cellules souches (stem-cell factor ou SCF), le c-kit. Les GIST expriment un c-kit sous une forme mutée et/ou activée. La mutation de ce c-kit entraîne une activation spontanée indépendante du SCF et une stimulation permanente des voies de signalisation intracellulaire. L'imatinib inhibe donc la prolifération et induit l'apoptose des cellules de GIST qui expriment une mutation activatrice du c-kit. L'activation du récepteur du PDGF ou des TK abl est impliquée dans les SMP, SMP, SHE, la LCE et le dermatofibrosarcome protubérant, pathologies pour lesquelles l'erlotinib est efficace.

L'imatinib présente une excellente biodisponibilité absolue (98%) mais il existe une forte variabilité inter-individuelle après une prise orale. Il est métabolisé principalement par le CYP3A4. C'est également un inhibiteur compétitif des substrats du CYP3A4 et des isoenzymes 2C9 (CYP2C9), 2D6 (CYP2D6) et 3A5 (CYP3A5) du cytochrome P450.

#### 4.3.3. Indications

GLIVEC® bénéficie de nombreuses indications :

- LMC chromosome Philadelphie positif nouvellement diagnostiquée (lorsqu'une greffe de moelle osseuse n'est pas envisageable en première intention), dans la phase chronique (après échec d'un traitement par interféron alpha), dans la phase d'accélération et dans la phase de crise blastique,

- GIST malignes kit positives,
- LAL chromosome Philadelphie positif, nouvellement diagnostiqué, réfractaire ou en rechute,
- dermatofibrosarcome protubérant non résecable, en rechute et/ ou métablastique,
- SMD, SMP associés à des réarrangements du gène du récepteur du PDGF,
- SHE à un stade avancé et/ou LCE associés à un réarrangement du récepteur du PDGF alpha.

#### 4.3.4. Posologie et schéma thérapeutique

Pour la LMC en phase chronique, la posologie recommandée est de 400 mg/j. Elle peut être augmentée à 600 ou 800 mg/j si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets secondaires sévères. Pour la LMC en phase accélérée ou en phase blastique, les recommandations sont de 600 mg/j. Chez l'enfant, la posologie est établie en fonction de la surface corporelle (340 à 570 mg/m<sup>2</sup>/j), sans dépasser 800 mg/j.

Pour les patients atteints de GIST malignes et pour le traitement des SMD et des SMP, la posologie recommandée est de 400 mg/j.

En cas de LAL chromosome Philadelphie positif, elle est de 600 mg/j. Dans les SHE et les LCE, elle est de 100 mg/j. Une augmentation de doses de 100 à 400 mg/j peut être envisagée si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables. La posologie nécessaire en cas de dermatofibrosarcome protubérant est de 800 mg/j.

Des ajustements posologiques sont nécessaires en cas d'apparition d'effets indésirables sévères et en cas d'insuffisance hépatique (l'imatinib est métabolisé principalement par le foie).

Les traitements doivent être poursuivis jusqu'à progression objective de la maladie. Les prises de comprimés sont quotidiennes et continues : les doses inférieures à 600 mg doivent être administrées en une prise journalière, tandis que les doses de 800 mg doivent être réparties en deux prises, matin et soir. Les

comprimés sont à avaler avec un verre d'eau, au cours d'un repas, pour diminuer le risque d'irritation gastrique. Il est possible de disperser les comprimés dans un verre d'eau ou de jus de pomme (50 mL pour 100 mg d'imatinib).

#### 4.3.5. Effets secondaires – Précautions d'emploi

Les effets secondaires les plus fréquents (>10%) sont : les nausées (56%), les vomissements (33%), les diarrhées (24%), les crampes musculaires (33%) et les myalgies (11%), les oedèmes peri-orbitaires (30%) et les oedèmes des membres inférieurs (17%) par rétention d'eau, les rashes cutanés (25%), les troubles hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie).

Il est recommandé de peser régulièrement les patients afin de détecter une rétention hydrique sévère, d'effectuer des numérations formules sanguines (NFS) et une surveillance régulière des fonctions hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) et rénale.

#### 4.3.6. Interactions

L'imatinib est un substrat du CYP3A4. Certains de ses inhibiteurs (kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, etc.) peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib. Au contraire, certains de ses inducteurs (dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis, etc.) diminuent les concentrations plasmatiques d'imatinib. Ces associations doivent donc être évitées ou surveillées.

L'imatinib est lui-même un inhibiteur des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2D6 : la prudence est recommandée lorsqu'il est administré en association avec des substrats du CYP3A4 (ciclosporine, benzodiazépines, inhibiteurs calciques, statines, etc.), des substrats du CYP2C9 (les antivitamines K devront donc être remplacés par de l'héparine), et les substrats du CYP2D6.

L'imatinib inhibe également l'O-glycuroconjugaison du paracétamol ; l'association est à surveiller.

#### 4.4. Tégafur-uracile UFT® (51)

##### 4.4.1. Présentation

L'UFT® est commercialisé par le laboratoire Merck Santé SAS ; il est disponible en ville depuis août 2006. Il existe quatre conditionnements, ceci afin de faciliter l'observance du traitement par le patient, un blister correspondant à une prise journalière :

UFT® 100/224 mg gélule : tégafur 100 mg + uracile 224 mg :

- boîte de 21 gélules (7 plaquettes de 3 gélules) : 154,54 €.
- boîte de 28 gélules (7 plaquettes de 4 gélules) : 202,81 €.
- boîte de 35 gélules (7 plaquettes de 5 gélules) : 249,13 €.
- boîte de 42 gélules (7 plaquettes de 6 gélules) : 295,44 €.

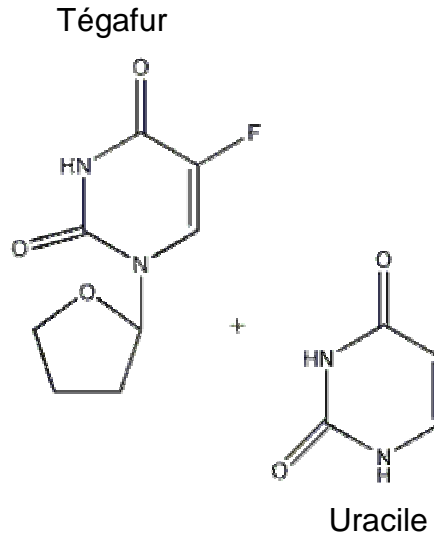
La conservation se fait à une température inférieure à 25°C pendant au maximum deux ans.



Le tégafur-uracile est classé sur la liste I, remboursé à 100% par la Sécurité Sociale. Il est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, cancérologie. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

#### 4.4.2. Pharmacologie

Formule développée du tégafur-uracile :



Le tégafur est un précurseur administré par voie orale du 5-FU. C'est un anticancéreux de la classe des antimétabolites, analogue des pyrimidines. Il est associé à l'uracile qui est un inhibiteur de la DPD.

L'activation du tégafur en 5-FU se fait par oxydation au niveau microsomal, en partie grâce à l'isoenzyme 2A6 (CYP2A6) du cytochrome P450, et par hydrolyse au niveau cytosolique. Après administration par voie orale, le tégafur est rapidement absorbé mais lentement métabolisé en 5-FU qui va exercer son activité cytotoxique après incorporation dans la cellule et transformation en ses deux métabolites actifs. Mais 85% du 5-FU est rapidement dégradé sous l'action de la DPD. L'uracile, substrat naturel de l'enzyme, s'y fixe préférentiellement. Administré en excès, il sature les sites de l'enzyme et inhibe de manière compétitive la dégradation du 5-FU. L'acide folinique agit comme cofacteur de la TS, ce qui augmente et prolonge l'inhibition compétitive du FdUMP.



#### 4.4.3. Indications

Le tégafur-uracile est indiqué en première intention dans le traitement du cancer colorectal métastatique, en association avec l'acide folinique.

#### 4.4.4. Posologie et schéma d'administration

La posologie est de 300 mg/m<sup>2</sup>/j de tégafur et de 672 mg/m<sup>2</sup>/j d'uracile répartis en trois prises quotidiennes espacées de huit heures. Cette posologie correspond à trois, quatre, cinq ou six gélules par jour selon la surface corporelle. Elle est récapitulée dans le tableau suivant qui figure dans l'AMM :

**Tableau V : Posologie à administrer en fonction de la surface corporelle (51)**

Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	Nombre de gélules par jour	Dose quotidienne		
		Matin	Midi	Soir
<1,17	3	1	1	1
1,17-1,49	4	2	1	1
1,50-1,83	5	2	2	1
>1,83	6	2	2	2

Les doses doivent être prises au moins une heure avant ou après les repas pendant vingt-huit jours consécutifs, suivis d'une fenêtre thérapeutique de sept jours. La posologie d'acide folinique associé est de 90 mg/j, en trois prises, en même temps que les gélules d'UFT®. Les gélules sont à avaler avec au moins 100 mL d'eau. La posologie devra être adaptée en cas d'effets indésirables.

#### 4.4.5. Effets secondaires – Précautions d'emploi

Les effets indésirables du tégafur-uracile les plus fréquents sont : les diarrhées, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales, les stomatites, l'anorexie, l'asthénie, l'élévation des enzymes hépatiques, la myélosuppression, l'anémie, la thrombopénie, la leucopénie et la neutropénie. La plupart de tous ces effets sont communs à la capécitabine et au tégafur-uracile ; les seules différences portent sur l'hématologie (les troubles sont plus fréquents avec l'UFT®) et le syndrome main-pied, qui est quasiment absent avec l'UFT®.

#### 4.4.6. Interactions

Le tégafur-uracile augmente l'INR chez les patients traités. De même, il peut accroître les concentrations plasmatiques en phénytoïne. Une surveillance étroite de l'INR et des taux plasmatiques de phénytoïne est donc recommandée. L'UFT® est métabolisé par le CYP2A6 : des précautions sont à prendre avec les inhibiteurs de cette enzyme (coumarine, kétoconazole, miconazole, méthoxypsorlène).

La prise des gélules au cours d'un repas riche en lipides diminue l'absorption de tégafur-uracile.

### **4.5. Vinorelbine NAVELBINE® (52)**

#### 4.5.1. Présentation

NAVELBINE® est commercialisée par le laboratoire Pierre Fabre Oncologie ; elle est disponible en ville depuis mai 2006. Il existe deux dosages de taille et de couleur distinctes pour une meilleure différenciation :

- NAVELBINE® 20 mg capsule molle, sous forme de ditartrate de vinorelbine.  
Boîte de 1 capsule : 70,45 €
- NAVELBINE® 30 mg capsule molle, sous forme de ditartrate de vinorelbine.  
Boîte de 1 capsule : 103,02 €.

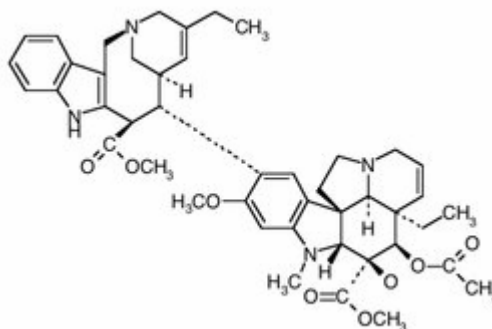
Les capsules se conservent au réfrigérateur (+2°C à +8°C) pendant au maximum trois ans. En dehors du réfrigérateur, l'utilisation doit avoir lieu dans les 72 heures.



La vinorelbine est classée sur la liste I, remboursée à 100% par la Sécurité Sociale. Elle est soumise à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Elle nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

#### 4.5.2. Pharmacologie

Formule développée de la vinorelbine :



La vinorelbine est un cytotoxique de la famille des vinca-alcaloïdes inhibiteur de la polymérisation de la tubuline. Elle agit sur l'équilibre de la tubuline, au cœur de l'appareil des microtubules de la cellule. Elle inhibe la polymérisation de la tubuline et se lie préférentiellement aux microtubules mitotiques, n'affectant les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Elle bloque ainsi la mitose en phase G2-M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

#### 4.5.3. Indications

NAVELBINE® est indiquée en monochimiothérapie dans le traitement du CPNPC et dans le cancer du sein métastatique.

#### 4.5.4. Posologie et schéma thérapeutique

La posologie est de 60 mg/m<sup>2</sup>/semaine lors des trois premières semaines, puis de 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine, en une prise hebdomadaire et sans dépasser 180 mg/semaine. Le nombre de capsules à administrer varie donc de deux à six capsules par prise en fonction de la surface corporelle. Le traitement se déroule habituellement par cycles de trois semaines.

Les capsules sont à avaler avec un verre d'eau (il convient d'éviter les boissons chaudes) à la fin d'un repas ou d'une collation. Elles ne doivent être ni mâchées, ni sucées, ni croquées. L'ouverture du blister s'effectue selon un mode opératoire qu'il est important d'expliquer ou de rappeler au patient : 1. découper la plaquette avec des ciseaux en suivant le trait noir. 2. peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette. 3. appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet d'aluminium. La capsule ne doit pas être sortie du blister si un écrasement ou une fuite de liquide sont constatés.

Avant chaque prise, le patient doit contacter son médecin qui accordera ou non la prise du traitement en fonction des résultats de la NFS. En cas d'oubli ou de vomissements précoces, la prise ne doit jamais être répétée. En cas de contact avec le liquide, il est recommandé de rincer abondamment au sérum physiologique ou à l'eau.

Afin de faciliter l'observance, un livret est remis au patient par le médecin prescripteur ; il rappelle comment prendre le traitement et comment surveiller les effets indésirables et il permet de notifier par écrit les éventuels effets secondaires. Par mesure de sécurité, des enveloppes plastiques scellables par le pharmacien lors de la délivrance permettent de regrouper le nombre de boîtes nécessaires pour chaque prise hebdomadaire.

#### 4.5.5. Effets secondaires – Précautions d'emploi

La toxicité limitante est la neutropénie (de grade 1-2 : 24%, de grade 3 : 19%, de grade 4 : 23,8%) qui augmente le risque d'infections. Il est important d'identifier ces infections le plus rapidement possible. Pour cela, le patient doit savoir reconnaître les signes d'alerte : fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , frissons, toux, maux de gorge, plaies infectées, brûlures urinaires. L'anémie (de grade 1-2 : 69,5%) et la thrombocytopénie (de grade 1-2 : 12,9%) sont des effets indésirables très fréquents. Un contrôle hématologique rigoureux doit être effectué avant chaque administration.

Les troubles gastro-intestinaux de grade 1-2 sont nombreux : nausées (70,5%), vomissements (52,9%), diarrhées (41,9%), anorexie (26,7%). Un traitement prophylactique par sétrons ou par métoclopramide est recommandé en cas de nausées ou vomissements et les diarrhées nécessitent une hydratation suffisante.

Une alopécie de grade 1-2 peut survenir chez 27,1% des patients, mais elle est réversible à l'arrêt du traitement. Des troubles neurologiques tels que l'abolition des réflexes ostéotendineux (12,4%) et une constipation (11,3%) ont été observés couramment.

#### 4.5.6. Interactions

Le vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiqué en raison du risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

L'itraconazole est déconseillé car il majore la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique.

**PARTIE 3 :**

**RECENSEMENT DES BESOINS DES  
OFFICINAUX EN TERME DE FORMATION ET  
D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS  
ANTICANCEREUX PAR VOIE ORALE SUR LE  
BASSIN HOSPITALIER DE BRIEY**

## **1. Objectifs de l'étude**

Cette enquête réalisée dans le cadre de ce travail a pour but d'obtenir un aperçu des connaissances des pharmaciens d'officine, exerçant sur le bassin hospitalier de Briey, dans le domaine de la cancérologie par voie orale. Cette enquête cherche aussi à déterminer leur niveau de formation et d'information, ainsi que le meilleur moyen de les aider à prendre en charge les patients traités par des molécules nouvelles et peu fréquemment délivrées.

### **1.1. Une volonté du plan cancer**

Le pharmacien est un acteur essentiel du plan cancer présenté en 2003 qui place le patient au centre de la réflexion et de l'organisation des soins (5). L'objectif principal de ce plan est de faciliter la chimiothérapie à domicile et de proposer aux patients atteints de cancer une prise en charge globale, alliant qualité et sécurité des soins. Pour cela, il a été prévu, entre autres, de renforcer la formation des acteurs de santé dans le domaine de la cancérologie, en particulier des pharmaciens d'officine, dont le rôle a d'ailleurs été renforcé en 2004, par l'impact de la sortie de la réserve hospitalière.

Le plan prévoit également la généralisation des réseaux de cancérologie. Le réseau lorrain Oncolor a été agréé réseau de soins en 1998 par l'Agence Régionale d'Hospitalisation, puis, depuis 2002 est devenu un réseau de santé (53). Initié en 1993, dix ans avant le plan cancer, il s'intègre parfaitement dans ses recommandations, en particulier dans la mesure 29.

Il a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer. Pour cela, il met en partenariat des établissements de santé, publics et privés, de la région Lorraine et implique les médecins libéraux, généralistes et spécialistes, ainsi que les autres professionnels de santé concernés. Il mène différentes actions de santé : prévention et dépistage, diagnostic initial de cancer et bilan d'extension, traitements spécifiques, surveillance entre les traitements anticancéreux et les traitements non spécifiques, surveillance après traitement, recherche, enseignement et formation. Ses priorités sont un égal accès pour tous à des soins de qualité, le

développement de la pluridisciplinarité, la rédaction de référentiels régionaux de bonne pratique, l'installation d'un système d'information commun, la formation continue des professionnels (dont les pharmaciens), le développement de la recherche clinique, la mise en place de procédures d'évaluation de la qualité des soins.

## **1.2. Etat des lieux sur le bassin de Briey**

Le centre hospitalier Maillot se trouve à Briey, ville de 5100 habitants, en Meurthe-et-Moselle. Briey se situe à trente-cinq kilomètres de Metz et à vingt-cinq kilomètres de Thionville où est implanté le centre hospitalier régional (CHR) de Metz-Thionville, site hautement spécialisé en oncologie.

Il dispose de 554 lits et places. Les services qui pratiquent la cancérologie sont les services de pneumologie, de médecine générale et d'endoscopie. Depuis septembre 2007, les activités de chimiothérapie ont été regroupées au sein du service d'hospitalisation de jour qui dispose de quatorze lits. Les cures qui nécessitent plusieurs jours de traitement sont cependant toujours réalisées dans les services mentionnés précédemment. Au cours de l'année 2007, 5514 perfusions de chimiothérapie ont été préparées et administrées sur le site de l'hôpital Maillot. La PUI de l'hôpital Maillot a rétrocédé XELODA® du premier semestre 2004 au premier semestre 2006 (93 rétrocessions pendant cette période), TARCEVA® durant l'année 2006 (15 rétrocessions) et NAVELBINE® du second semestre 2005 au premier semestre 2006 (19 rétrocessions).

L'hôpital Maillot est un des membres fondateurs du réseau Oncolor, en qualité de site spécialisé (SSP). Les SSP ont satisfait à une procédure de reconnaissance de leur conformité à un cahier des charges. Ils doivent, entre autres, avoir une activité effective de chimiothérapie, c'est-à-dire au moins trente patients pris en charge pour chimiothérapie, annuellement et par unité de soins. Les SSP travaillent en lien conventionnel avec un ou plusieurs sites spécialisés : Briey fonctionne notamment avec le CHR de Metz-Thionville et le centre hospitalo-universitaire de Nancy. Les SSP ont pour mission la prise en charge des situations standard les plus fréquentes de diagnostic, de traitement et de suivi post-chimiothérapique des patients atteints de pathologies malignes pour lesquelles ils disposent des moyens techniques et humains nécessaires.



## **2. Réalisation de l'étude**

### **2.1. Méthodologie**

Une fois le sujet de cette thèse défini, il a fallu choisir les molécules à étudier. Suite à la rédaction du questionnaire, il a été nécessaire de délimiter le secteur à interroger et de choisir la manière adéquate de le diffuser auprès des officinaux.

Nous avons retenu pour l'étude NAVELBINE®, TARCEVA® et XELODA® qui sont régulièrement prescrits par les services de pneumologie, médecine générale et endoscopie. GLIVEC®, un inhibiteur de TK mis sur le marché sous forme de comprimés depuis avril 2004, et UFT®, un second précurseur du 5-FU commercialisé en ville depuis août 2006 ont également été inclus. Le choix de ces spécialités a été réalisé fin 2006. Depuis, d'autres molécules sont apparues en ville : NEXAVAR®, SPRYCEL® et SUSTIVA®.

Nous avons recherché l'adresse des patients traités par NAVELBINE®, TARCEVA® et XELODA® dans les différents services de l'hôpital. Cela a permis de délimiter un périmètre autour de Briey dans lequel distribuer le questionnaire. Les officines dans un rayon de vingt kilomètres autour de Briey ont ainsi été sélectionnées, mais sans empiéter sur le secteur des centres hospitaliers voisins (Verdun, Metz, Thionville). La diffusion a néanmoins été étendue vers le nord du département car des patients suivis à Maillot et issus de cette région ont été identifiés. La zone quadrillée englobe 38 officines. Le choix de se déplacer directement a été fait en raison de cette quantité raisonnable de pharmacies à visiter. Cette technique a également permis un contact avec les officinaux qui a facilité la compréhension de leurs réponses et remarques.

## **2.2. Questionnaire (annexe 7)**

Le questionnaire est composé de trois parties :

- Première partie : « le médicament »

Cette partie comporte quatre questions dont le but est de faire le point sur les connaissances des pharmaciens d'officine dans le domaine des anticancéreux administrés par voie orale, et plus précisément sur les cinq spécialités retenues.

- Deuxième partie : « la formation »

Cette partie est composée de quatre questions destinées à évaluer le niveau et le besoin en formation et information des officinaux, ainsi que de déterminer les structures apportant l'information.

- Troisième partie : « le circuit du patient »

Cette partie a pour objectif de déterminer comment améliorer la délivrance de produits anticancéreux récemment sortis de la réserve hospitalière ou récemment mis sur le marché, autour du bassin hospitalier de Briey.

Le questionnaire a été soumis aux pharmaciens d'officine entre le 01/02/2007 et le 30/04/2007.

## **3. Résultats**

Pour l'analyse du questionnaire, nous avons utilisé le logiciel Excel.

Nous avons interrogé 38 pharmacies parmi lesquelles 29 ont accepté de répondre, soit un taux de réponse de 76%. Parmi les pharmacies qui n'ont pas répondu au questionnaire, sept l'ont gardé afin d'y répondre plus tard ; elles devaient le renvoyer à l'hôpital, mais ne l'ont pas fait. Deux ont refusé d'y répondre, l'une par manque de temps et l'autre par manque de capacités.

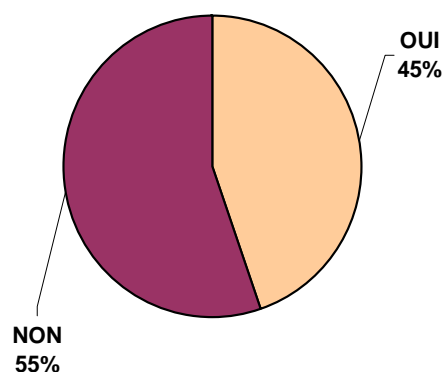
### 3.1. Première partie : le médicament

#### 3.1.1. Citer trois anticancéreux per os disponibles en ville

La question était : « *Etes-vous capable de citer trois médicaments anticancéreux per os disponibles en officine ? Si oui, lesquels ?* ». Tous les questionnaires ont été remplis pour cette question.

**Tableau VI : Capacité à citer trois anticancéreux per os disponibles en ville**

Réponses	OUI	NON
Nombre de réponses	13	16
Pourcentage	45%	55%



**Figure 4 : Capacité à citer trois anticancéreux per os disponibles en ville**

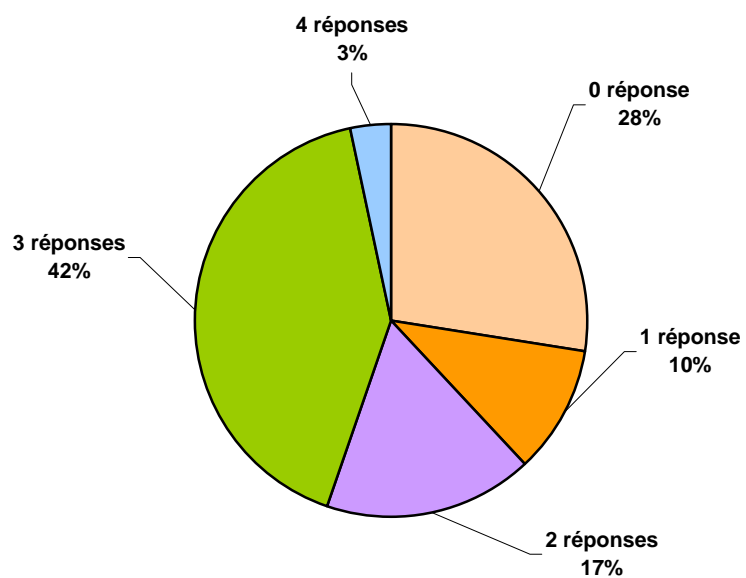
Nous avons procédé à deux types d'analyse pour étudier les différents médicaments cités :

- Une analyse globale : nous avons comptabilisé le nombre de médicaments cités par chaque pharmacien. Ils avaient la possibilité de citer 0, 1, 2 ou 3 réponses. Cependant, un pharmacien en a cité 4 ; ses réponses ont tout de même été prises en compte. Cette analyse permet d'évaluer le nombre moyen de spécialités anticancéreuses per os disponibles en ville connues d'un pharmacien d'officine.
- Une analyse détaillée : nous avons répertorié et comptabilisé chaque spécialité citée par les officinaux. Le but de cette analyse est de voir quelles sont les spécialités anticancéreuses per os les plus fréquemment citées, et quelle famille d'antinéoplasiques le pharmacien d'officine connaît le mieux.

Le nombre de médicaments cités :

**Tableau VII : Nombre de médicaments cités par pharmacien**

Questionnaire	avec 0 réponse	avec 1 réponse	avec 2 réponses	avec 3 réponses	avec 4 réponses
Nombre	8	3	5	12	1



**Figure 5 : Nombre de médicaments cités par pharmacien**

Les différentes spécialités citées :

Cette question comporte un biais, puisque dans le questionnaire, la question suivante listait cinq spécialités pharmaceutiques que nous retrouvons dans ces réponses.

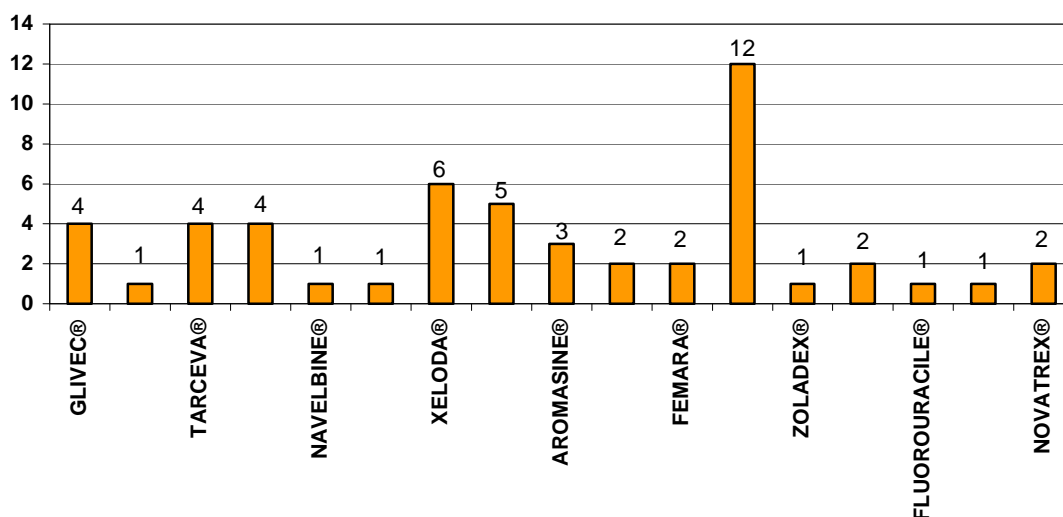
**Tableau VIII : Les différentes spécialités citées par les officinaux**

Médicament (thérapeutique ciblée)	GLIVEC®	NEXAVAR®	TARCEVA®
Nombre de réponses	4	1	4

Médicament (cytotoxique)	METHOTREXATE®	NAVELBINE®	UFT®	XELODA®
Nombre de réponses	4	1	1	6

Médicament (cytostatique)	ARIMIDEX®	AROMASINE®	CASODEX®	FEMARA®	NOLVADEX® / TAMOXIFENE®	ZOLADEX®
Nombre de réponses	5	3	2	2	13	1

Médicaments (divers)	CLASTOBAN® / LYTOS®	FLUOROURACILE®	GRANOCYTE®	NOVATREX®
Nombre de réponses	2	1	1	1



**Figure 6 : Les différentes spécialités citées par les officinaux**

### 3.1.2. Les cinq spécialités étudiées

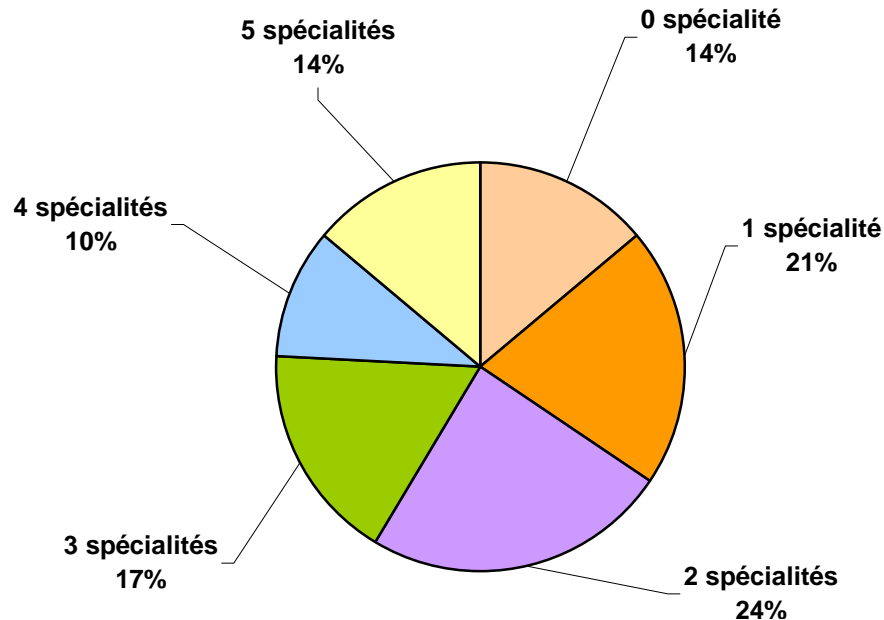
La question 2 était : « *Connaissez-vous ces molécules ?* ». Tous les questionnaires ont été remplis pour cette question. L'objectif était double :

- d'une part, déterminer le nombre moyen des cinq molécules proposées, connues des pharmaciens,
- d'autre part, cibler les molécules les plus nommées.

Le nombre moyen de spécialités connues :

**Tableau IX : Nombre moyen de spécialités connues par chaque pharmacien**

	0 spécialité	1 spécialité	2 spécialités	3 spécialités	4 spécialités	5 spécialités
Réponses	4	6	7	5	3	4
Pourcentage	14%	21%	24%	17%	10%	14%

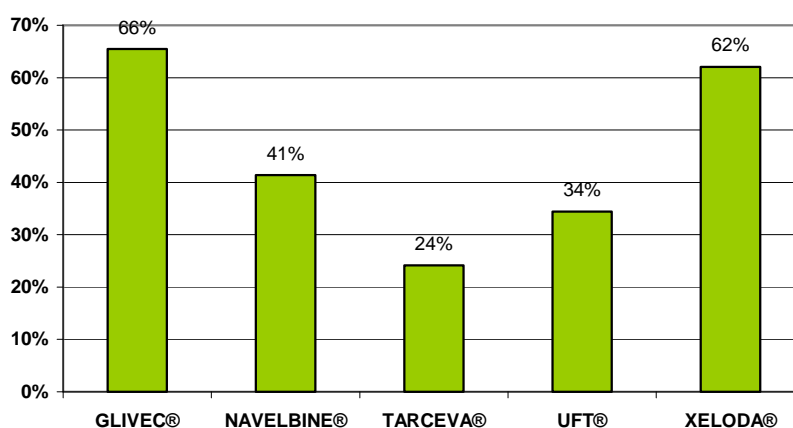


**Figure 7 : Nombre moyen de spécialités connues par chaque pharmacien**

Les molécules les plus nommées :

**Tableau X : Pourcentage de pharmaciens qui connaissent chacune des cinq spécialités retenues dans ce travail**

Spécialité	GLIVEC®	NAVELBINE®	TARCEVA®	UFT®	XELODA®
Nombre de réponses « OUI »	19	12	7	10	18
Pourcentage	66%	41%	24%	34%	62%

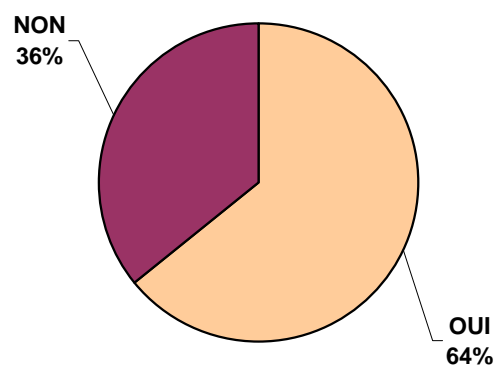


**Figure 8 : Pourcentage de pharmaciens qui connaissent chacune des cinq spécialités retenues dans ce travail**

La question 3 était : « Avez-vous, dans votre clientèle, des patients sous ces anticancéreux par voie orale ? ». Un seul questionnaire n'a pas été rempli pour cette question.

**Tableau XI : Les patients sous anticancéreux par voie orale dans les officines**

Patients	OUI	NON
Nombre de réponses	18	10
Pourcentage	64%	36%



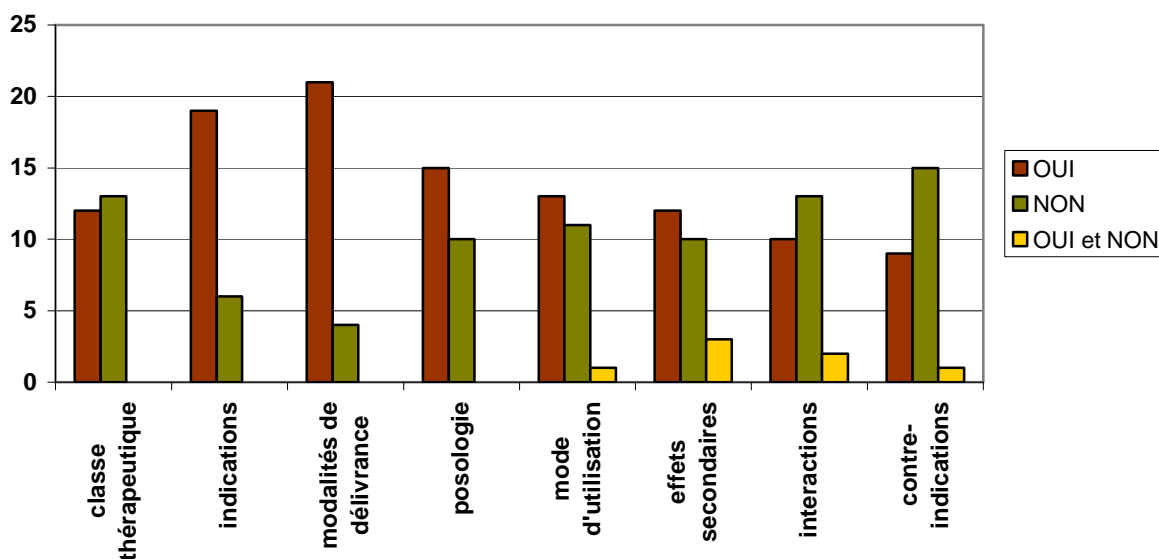
**Figure 9 : Les patients sous anticancéreux par voie orale dans les officines**

La question 4 était : « *Connaissez-vous leurs différentes caractéristiques ?* ». Pour cette question, nous avons exploité uniquement les questionnaires qui ont répondu « oui » à la question 2. Quatre questionnaires de pharmaciens qui ne connaissaient aucune des spécialités citées ont donc été exclus.

**Tableau XII : Connaissance des caractéristiques des spécialités proposées**

Caractéristiques	Classe thérapeutique	Indications	Modalités délivrance	Posologie
OUI	12 (48%)	19 (76%)	21 (84%)	15 (60%)
NON	13	6	4	10
OUI et NON	0	0	0	0

Caractéristiques	Mode d'utilisation	Effets secondaires	Interactions	Contre-indications
OUI	13 (52%)	12 (48%)	10 (40%)	9 (36%)
NON	11	10	13	15
OUI et NON	1	3	2	1



**Figure 10 : Connaissance des caractéristiques des spécialités proposées**



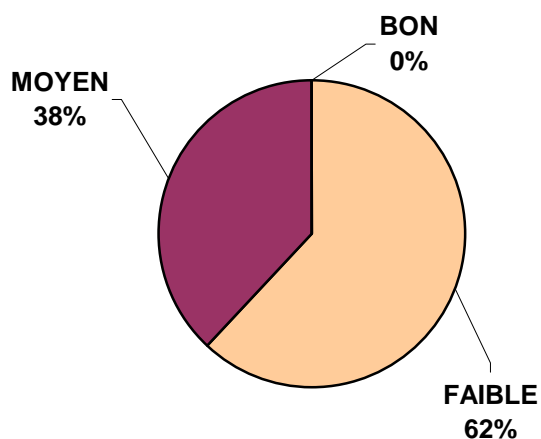
### 3.2. Deuxième partie : la formation et l'information

#### 3.2.1. Evaluation du niveau de formation sur les anticancéreux

Le but de cette question était d'évaluer le niveau estimé de formation des officinaux sur les anticancéreux. Tous les questionnaires ont été remplis pour cette question.

**Tableau XIII : Evaluation du niveau estimé de formation sur les anticancéreux**

Niveau	Faible	Moyen	Bon
Nombre de réponses	18	11	0
Pourcentage	62%	38%	0%



**Figure 11 : Evaluation du niveau estimé de formation sur les anticancéreux**

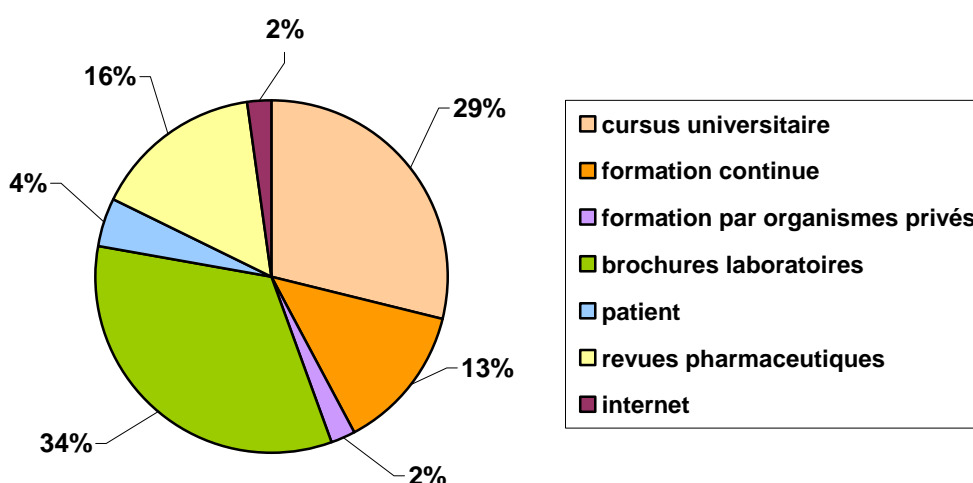
### 3.2.2. Source de la formation

Il était intéressant dans notre démarche de connaître par quel biais les officinaux reçoivent la formation sur ces produits. Pour répondre à la question, les pharmaciens étaient aidés par différentes propositions : cursus universitaire, formation continue ou par des organismes privés, brochures des laboratoires, hôpital, patient lui-même, etc. Trois pharmaciens n'ont pas répondu à la question, étant donné leur niveau jugé trop faible. Aucune formation n'a été acquise par le biais de l'hôpital.

**Tableau XIV : Source de formation sur les anticancéreux**

Formation	Cursus universitaire	Formation continue	Formation par organismes privés
Réponses	13	6	1
Pourcentage	29%	13%	2%

Lieu de formation	Brochures laboratoires	Patient	Revue pharmaceutiques	Internet
Réponses	15	2	7	1
Pourcentage	34%	4%	16%	2%



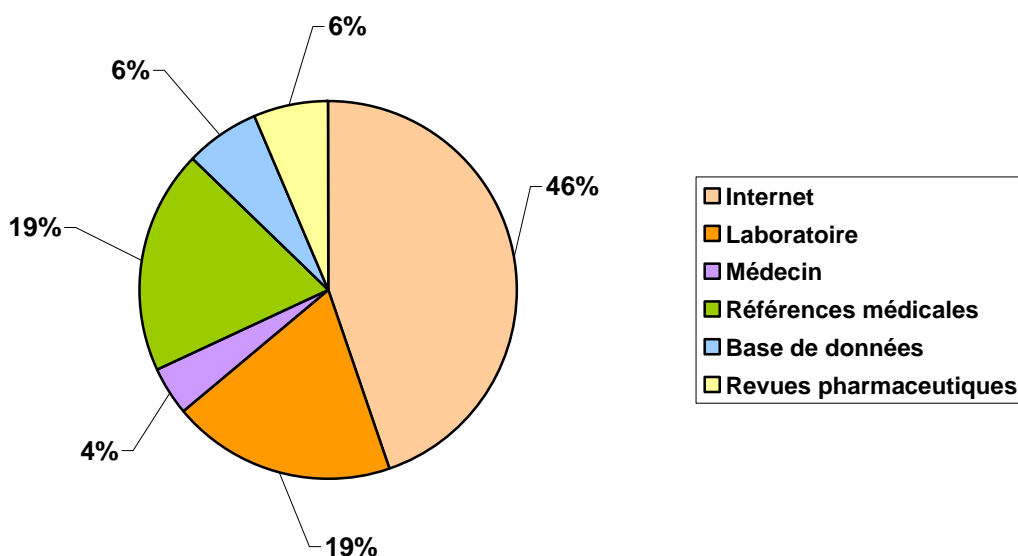
**Figure 12 : Source de formation sur les anticancéreux**

### 3.2.3. Où trouver des informations ?

L'objectif de cette question était d'identifier les sources d'information. Pour répondre, les pharmaciens étaient aidés par quelques propositions : Internet, laboratoires, hôpital, références médicales, etc. Un seul pharmacien n'a pas répondu à la question et un seul également a répondu qu'il ne savait pas où chercher. Les 27 autres identifient clairement leurs sources documentaires.

**Tableau XV : Les différentes méthodes utilisées par les officinaux pour obtenir des informations sur les anticancéreux**

Informations	Internet	Laboratoire	Médecin	Références médicales	Base de données	Revue pharmaceutiques
Réponses	21	9	2	9	3	3
Pourcentage	46%	19%	4%	19%	6%	6%



**Figure 13 : Les différentes méthodes utilisées par les officinaux pour obtenir des informations sur les anticancéreux**

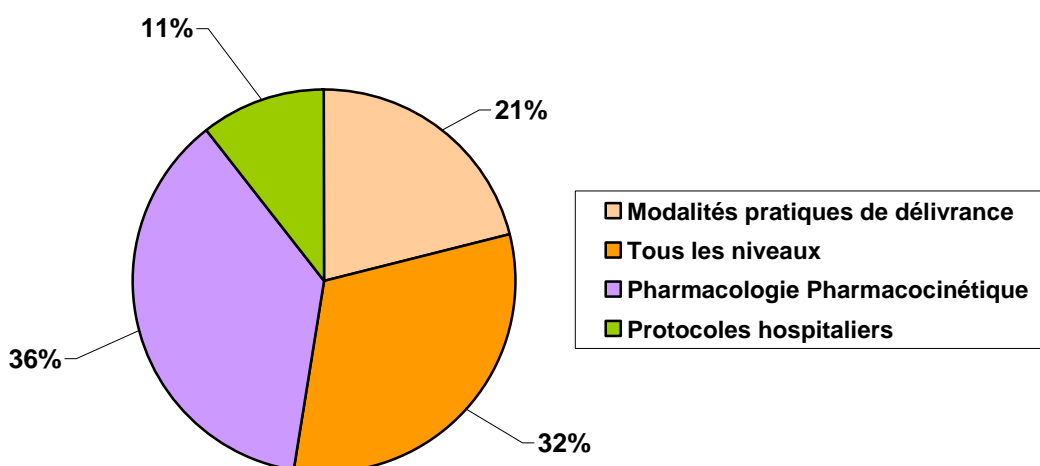
### 3.2.4. Besoins en formation

Cette question avait pour but de cerner les besoins des pharmaciens interrogés et de les sensibiliser aux points critiques. Les différentes rubriques citées à la question 4 de la première partie ont aidé à la réponse. 12 pharmaciens n'ont pas répondu à cette question, dont 3 qui étaient proches de la retraite et qui estimaient ne plus avoir besoin de formation. 17 officinaux ont des besoins de formation dans les domaines suivants :

- modalités pratiques de délivrance au comptoir, conseil aux patients,
- tous les niveaux,
- pharmacologie, pharmacocinétique,
- connaître les protocoles hospitaliers.

**Tableau XVI : Besoins en formation des officinaux sur les anticancéreux par voie orale**

Besoin en formation	Modalités pratiques de délivrance	Tous les niveaux	Pharmacologie Pharmacocinétique	Protocoles hospitaliers
Réponses	4	6	7	2
Pourcentage	21%	32%	36%	11%



**Figure 14 : Besoins en formation des officinaux sur les anticancéreux par voie orale**

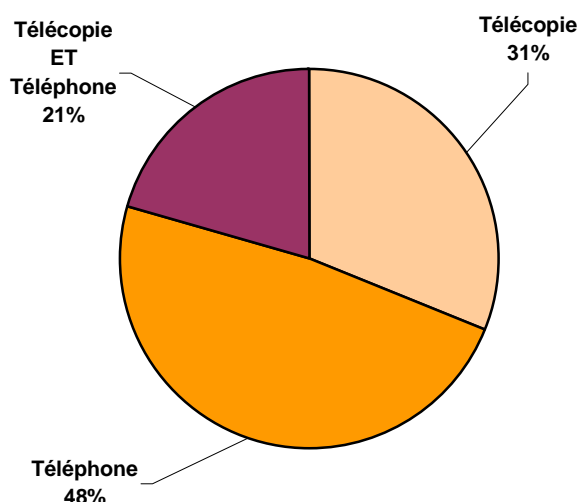
### 3.3. Troisième partie : le circuit du patient

#### 3.3.1. Information des pharmaciens d'officine sur l'arrivée d'un nouveau patient

Nous avons demandé aux officinaux s'ils souhaiteraient être prévenus de l'instauration d'un traitement par chimiothérapie *per os* pour un patient suivi dans leur officine. Nous avons constaté que la totalité des pharmaciens interrogés y sont favorables. Nous leur avons également demandé de préciser par quel moyen ils désiraient être prévenus : téléphone, télécopie ou les deux.

**Tableau XVII : Moyen de communication par lequel les officinaux souhaiteraient être prévenus**

Comment être prévenu	TELECOPIE	TELEPHONE	TELECOPIE et TELEPHONE
Nombre de réponses	9	14	6
Pourcentage	31%	48%	31%



**Figure 15 : Moyen de communication par lequel les officinaux souhaiteraient être prévenus**

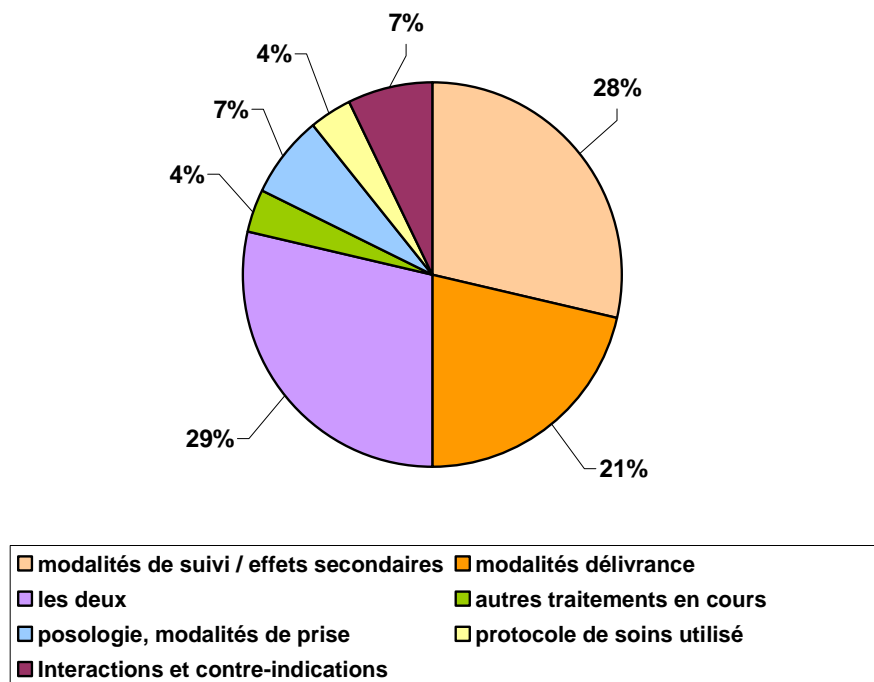
### 3.3.2. Informations sur le traitement

La question 2 de la rubrique relative au circuit du patient portait sur les informations susceptibles d'être transmises par l'hôpital :

- quelles informations,
- de quelle personne viendraient-elles,
- sous quelle forme les recevoir.

L'ensemble des pharmaciens a répondu positivement à cette proposition. Dans le détail, nous retrouvons les réponses suivantes :

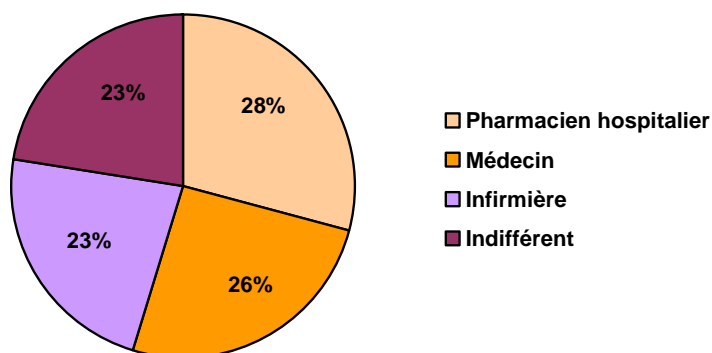
- quel type d'information (figure 16),
- sources de l'information (tableau 18 et figure 17). 2 questionnaires n'ont pas été remplis pour cet item,
- support (tableau 19 et figure 18). 21 des 29 pharmaciens nous ont fourni une réponse.



**Figure 16** : Informations demandées par les pharmaciens sur le traitement de leur patient

**Tableau XVIII : Interlocuteur souhaité pour transmettre des informations sur le traitement des patients**

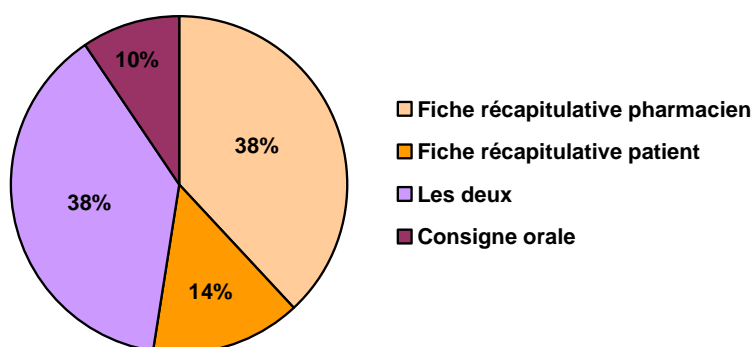
Type de correspondant	Pharmacien hospitalier	Médecin	Infirmière	Indifférent
Nombre de réponses	9	8	7	7
Pourcentage	29%	26%	23%	23%



**Figure 17 : Interlocuteur souhaité pour transmettre des informations sur le traitement des patients**

**Tableau XIX : Les différentes formes pour recevoir des informations sur le traitement des malades**

Forme	Fiche récapitulative pharmacien	Fiche récapitulative patient	Les deux	Consigne orale
Nombre de réponses	8	3	8	2
Pourcentage	31%	12%	31%	8%



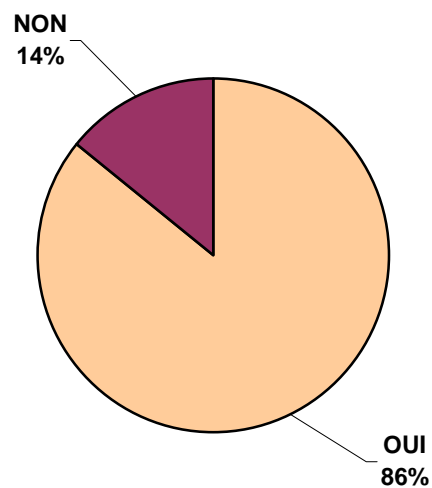
**Figure 18 : Les différentes formes pour recevoir des informations sur le traitement des malades**

### 3.3.3. Correspondant hospitalier

Nous avons demandé aux pharmaciens s'ils ressentent le besoin d'avoir un correspondant hospitalier en cas de besoin. Un questionnaire n'a pas été rempli pour cette question.

**Tableau XX : Pourcentage de pharmaciens souhaitant un correspondant hospitalier**

Correspondant	OUI	NON
Nombre de réponses	24	4
Pourcentage	86%	24%



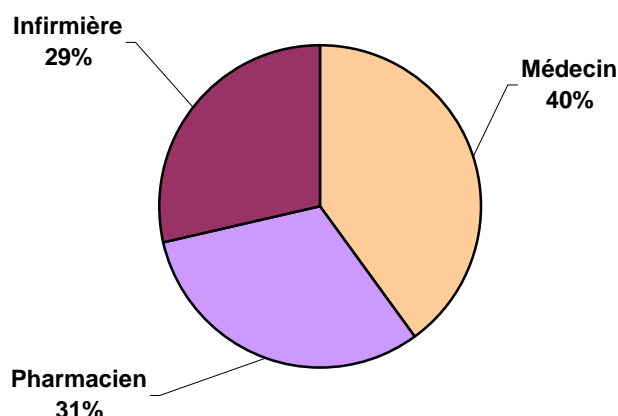
**Figure 19 : Pourcentage de pharmaciens souhaitant un correspondant hospitalier**



Parmi les officinaux souhaitant pouvoir joindre un correspondant hospitalier, nous leur avons demandé de l'identifier :

**Tableau XXI : Correspondant hospitalier à contacter en cas de besoin**

Correspondant souhaité	Médecin	Pharmacien	Infirmière
Nombre de réponses	14	11	10
Pourcentage	40%	31%	29%



**Figure 20 : Correspondant hospitalier à contacter en cas de besoin**

## **4. Discussion**

### **4.1. Première partie : le médicament**

#### **4.1.1. Citer trois anticancéreux *per os* disponibles en ville**

Seuls 45% des pharmaciens ont répondu connaître trois anticancéreux par voie orale disponibles en ville ; la majorité d'entre eux a éprouvé quelques difficultés à les nommer. Les pharmaciens peuvent être classés en deux catégories : ceux qui ont répondu être capables de citer trois molécules et ceux qui ont répondu en être incapables et qui en ont cité un nombre inférieur à trois. Parmi les pharmaciens qui ont répondu être capable de citer trois molécules, 9 ont donné des réponses exactes,

mais parmi eux, 3 ont donné une mauvaise réponse et un a donné deux réponses fausses sur les trois qui lui étaient demandées :

- NOVATREX® a été cité alors qu'il n'a pas d'indications en oncologie.
- NOLVADEX® et TAMOXIFENE® ont été cités par la même personne, alors que l'un est le générique de l'autre.
- GRANOCYTE® n'est pas un anticancéreux mais un facteur de croissance hématopoïétique administré pour traiter la neutropénie, traitement adjuvant d'une chimiothérapie. Fréquemment, cette classe a été assimilée aux anticancéreux. La personne qui a cité le GRANOCYTE® a rempli le questionnaire en notre absence.
- CLASTOBAN® n'a pas d'indication en oncologie ; c'est un traitement adjuvant.

Parmi ceux qui ont répondu être incapables de fournir trois réponses, certains en ont cité une seule, d'autres deux et d'autre aucune. 3 réponses fausses ont également été données : NOVATREX®, LYTOS® (clastoban) et FLUOROURACILE® qui ne s'administre que par voie IV.

Les cytotoxiques administrables par voie orale, ainsi que les thérapeutiques ciblées récemment sortis de la réserve hospitalière sont encore très peu connus de la profession libérale. Cette question a permis de constater que la majorité des antinéoplasiques cités sont des cytostatiques utilisés dans le cadre de l'hormonothérapie, qui est répandue depuis de nombreuses années en ville. On s'aperçoit également qu'un nombre non négligeable de pharmaciens d'officine considère les facteurs de croissance hématopoïétiques comme des anticancéreux alors que le passage en ville de cette classe date de 2006.

#### 4.1.2. Les cinq spécialités étudiées

##### Question 2 : « *Connaissez-vous ces molécules ?* »

Il faut préciser que, bien que cette question ait pu influencer la réponse à la question 1, les pharmaciens qui connaissaient les molécules proposées ne les ont pas citées spontanément à la question précédente.

En moyenne, les pharmaciens d'officine connaissent deux des cinq spécialités étudiées, les plus nommées étant GLIVEC® et XELODA® qui se trouvent être les premières de cette étude à être sorties de la réserve hospitalière. Mais étrangement, TARCEVA®, molécule la plus prescrite sur l'hôpital Maillot reste la moins citée. Nous pouvons nous étonner que ce ne soient pas les trois spécialités prescrites régulièrement à Maillot qui soient les plus connues des pharmaciens exerçant autour de l'hôpital. Il est également intéressant de signaler que les quatre pharmaciens qui ne connaissaient pas les molécules ainsi que leurs caractéristiques sont des titulaires proches de la retraite.

Question 3 : « *Avez-vous, dans votre clientèle, des patients sous ces anticancéreux par voie orale ?* »

64% des pharmaciens d'officine interrogés comptent parmi leur clientèle des patients sous anticancéreux par voie orale. Parmi les pharmaciens qui connaissent au moins une des cinq molécules proposées, 29% en ont entendu parler mais n'en ont jamais délivré. Au contraire, un seul des quatre pharmaciens qui ne connaissait pas les molécules avait dans sa clientèle un patient sous l'un de ces anticancéreux. Il s'en est aperçu en interrogeant son système informatique.

Question 4 : « *Connaissez-vous leurs différentes caractéristiques ?* »

Seulement 48% des pharmaciens d'officine peuvent définir précisément la classe thérapeutique des anticancéreux qu'ils connaissent. D'une manière générale, ils savent que ce sont des antinéoplasiques mais ne peuvent pas les classer.

76% connaissent leurs indications et 84% leurs modalités de délivrance. De nombreux pharmaciens ont précisé qu'ils vont régulièrement vérifier sur le site Meddispar ces informations.

60% des officinaux affirment connaître la posologie de ces anticancéreux mais ils soulignent qu'ils vont systématiquement vérifier dans le dictionnaire VIDAL la dose administrée ainsi que le schéma d'administration. 52% connaissent le mode d'utilisation et de conservation.

Nous constatons que les pharmaciens d'officines connaissent très mal les trois dernières caractéristiques : seulement 48% connaissent les principaux effets indésirables des traitements qu'ils délivrent, 40% connaissent les interactions médicamenteuses ou alimentaires et uniquement 36% d'entre eux connaissent les contre-indications. Dans ce contexte, il semble donc difficile d'assurer un conseil adapté tant sur le suivi des effets secondaires que sur les éventuelles interactions médicamenteuses.

#### 4.1.3. Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des cancers (7, 54)

Face aux tendances majeures de l'évolution des cancers en France et à la « socialisation » des relations avec le malade, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans la prise en charge des cancers. En effet, il est présent à tous les stades de la maladie : en pré-hospitalisation pour assurer la continuité d'éventuels autres traitements, en intercure de chimiothérapie ou de radiothérapie, pendant les fenêtres thérapeutiques, lors d'un relais *per os*, etc. Ce rôle est renforcé par la sortie de médicaments anticancéreux de la réserve hospitalière.

Le pharmacien d'officine est un acteur essentiel du Plan Cancer qui place le patient au centre de la réflexion et de l'organisation des soins. Il a pour premier rôle le contrôle et l'analyse de l'ordonnance d'anticancéreux présentée par le patient. Comme nous l'avons vu précédemment, il se doit de vérifier l'authenticité de l'ordonnance, d'identifier le prescripteur, le patient, et de contrôler la spécialité prescrite (modalités de délivrance, posologie, schéma d'administration, adaptation posologique, etc.).

Les pharmaciens d'officine sont en première ligne en ce qui concerne le suivi et la surveillance des patients sous anticancéreux sortis de la réserve hospitalière ; ils ont ainsi pris le relais des hospitaliers. Maillage géographique, proximité, disponibilité, connaissance du patient et formation pluridisciplinaire sont les points forts des officinaux. Leur rôle est d'accompagner au mieux les malades dans le suivi et la surveillance de la chimiothérapie orale, encore mal connue des patients, et dont l'efficacité n'est pas dénuée d'effets indésirables. En effet, le pharmacien doit connaître et apprendre à gérer ces effets, ceci afin d'éviter l'inobservance, voire l'arrêt du traitement. Le pharmacien est amené à rencontrer le patient plus fréquemment que le médecin oncologue, ceci car le malade passe régulièrement à la pharmacie en dehors de son traitement anticancéreux. L'officinal est donc un interlocuteur privilégié du malade qu'il doit questionner, à ces occasions, sur la tolérance et l'efficacité de son traitement. Il a également un rôle renforcé en matière de pharmacovigilance, étant en première ligne pour repérer les nouveaux effets indésirables inconnus ou pour identifier une fréquence anormale d'effets connus.

Le pharmacien se doit également d'informer le patient et son entourage, tant sur les aspects thérapeutiques que sur les aspects administratifs. Le malade, à l'hôpital, a été informé sur sa pathologie, sa prise en charge et son traitement. Mais il est essentiel que le pharmacien les reformule pour une meilleure assimilation. Lors de sa première prescription, le patient est angoissé, voire paniqué par sa maladie et par son traitement. Il n'intègre pas facilement toutes les informations qui lui ont été fournies par l'équipe hospitalière. Lors de sa venue à l'officine, le pharmacien doit être capable de lui redonner toutes ces informations. Pour cela, il doit être correctement formé, et informé, et la relation entre la ville et l'hôpital doit être facilitée.

L'accompagnement social des patients fait partie du quotidien du pharmacien. Apporter un soutien relationnel et psychologique au patient et à son entourage est aussi un de ses atouts ; l'officine est ainsi un lieu d'écoute privilégié. Compte tenu de la charge émotionnelle liée à la maladie cancéreuse, l'écoute et le réconfort, voire un soutien psychologique, sont primordiaux. Une bonne relation de confiance avec son pharmacien est importante pour le patient cancéreux. Pour acquérir et garder ce lien avec le malade, le professionnel de santé doit se donner les moyens d'être compétent, donc de se former.

Enfin, les pharmaciens d'officine se situent à l'interface entre le médecin oncologue et le patient. En effet, la plupart des pharmacies disposent d'un système informatique leur permettant de gérer sur plusieurs années des dossiers patients comportant leurs données individuelles (âge, sexe, etc.) et l'historique des prescriptions dispensées. De plus, le pharmacien, étant en prise directe avec son patient, est à même de recueillir certaines données peu ou pas disponibles par ailleurs : observance, effets indésirables dégradant la qualité de vie, etc. A côté de sa pratique quotidienne, le pharmacien peut aussi intervenir en intégrant des réseaux. Cela lui permet d'accéder à l'information et de mieux participer au suivi thérapeutique du patient cancéreux. L'implication accrue dans les réseaux de soins et l'amélioration des liens ville/hôpital doivent renforcer les relations entre les professionnels hospitaliers et les professionnels libéraux, afin d'améliorer la prise en charge globale des patients.

## **4.2. Deuxième partie : la formation et l'information**

### **4.2.1. Le niveau de formation des pharmaciens d'officine sur les anticancéreux disponibles en ville**

62% des pharmaciens d'officine, c'est-à-dire plus de la moitié, estiment avoir un niveau de formation faible sur les anticancéreux. Bien que la sortie de la réserve hospitalière ait débuté il y a maintenant quatre ans, aucun pharmacien ne juge ses connaissances et compétences en oncologie suffisantes et efficaces. 38% affirment avoir des bases moyennes, voire très moyennes, qui auraient besoin d'être remises à niveau.

La majorité des officinaux a acquis des connaissances sur les anticancéreux par l'intermédiaire de brochures fournies par les laboratoires lors de la sortie ou de la commercialisation en ville d'un nouveau produit. Mais certains soulignent le fait que ces supports d'informations ne sont pas fournis à titre systématique. Toutefois la seule information transmise par les laboratoires ne peut être considérée comme une formation à proprement parlée : le pharmacien n'est informé que des caractéristiques des molécules ; il ne bénéficie pas d'une approche globale de la maladie et de sa prise en charge. Un pharmacien a proposé comme alternative une formation par des visiteurs médicaux afin d'expliquer les traitements.

29% des officinaux ont acquis des connaissances durant leur cursus universitaire ou leur cinquième année hospitalo-universitaire lorsqu'ils l'ont suivie dans un service d'oncologie ; ces informations restent tout de même insuffisantes et ne sont pas nécessairement adaptées à la pratique officinale. Plusieurs pharmaciens notent également que les formations proposées, notamment le diplôme universitaire d'oncologie proposé par la faculté de pharmacie de Nancy, ne sont pas adaptées à l'exercice officinal. Il faudrait, selon eux, des formations courtes et ciblées sur le comptoir.

Les revues pharmaceutiques participent également à la formation continue des pharmaciens : 16% d'entre eux mentionnent un abonnement à une revue professionnelle. Nous pouvons citer comme autres sources de formation Internet, les organismes de formation privés et les informations reçues des patients eux-mêmes, cité dans 4% des cas.

Enfin, on constate que, bien que la formation pharmaceutique continue (FPC) soit devenue une obligation réglementaire, seulement 16% des officinaux y ont eu recours concernant l'oncologie. Certains trouvent que les formations qu'ils suivent sont obsolètes au bout de peu de temps (les protocoles sont modifiés fréquemment, les posologies, etc.).

Dans la pratique, les pharmaciens constatent et avouent que, bien souvent, ils attendent les ordonnances pour se former et réagir. Les molécules anticancéreuses ne sont délivrées qu'occasionnellement dans les officines ; bien qu'ayant suivi des formations, les pharmaciens ressentent le besoin de s'informer à chaque délivrance sur les modalités de prise, les interactions, etc. En effet, ils avouent oublier rapidement ce qu'ils ont appris, ceci car les délivrances sont trop peu fréquentes.

#### 4.2.2. Comment le pharmacien trouve-t-il des informations sur les anticancéreux ?

La majorité des pharmaciens (46%) utilise Internet comme source d'informations sur les anticancéreux. Les sites consultés sont les sites Meddispar, Vidal pro, Thériaque et les fiches de l'AFSSAPS. 6% des pharmaciens utilisent les bases de données de leur système informatique (Pharmathèque Alliance, Data

Semp, Pharmabase, etc.). Certaines bases sont actualisées régulièrement, d'autres insuffisamment souvent pour rester pertinentes.

19% des professionnels utilisent les références médicales (Vidal) et 6% les revues pharmaceutiques (classer du Moniteur : « Médicaments à délivrance particulière »). Cependant, ces références bibliographiques s'avèrent rapidement obsolètes lors de la délivrance, ce qui oblige le pharmacien à recourir à d'autres moyens plus actualisés (Internet, etc.). De plus, les officinaux remarquent que les informations contenues dans ces références, notamment la posologie et le schéma d'administration, sont parfois en contradiction avec celles figurant sur la prescription, ce qui les oblige à prendre contact avec les prescripteurs pour obtenir des précisions.

19% des pharmaciens ont recours aux laboratoires qu'ils disent appeler volontiers pour obtenir des informations ou des brochures sur un produit. Lorsqu'un patient se présente à l'officine avec une prescription d'anticancéreux, le pharmacien ne lui délivre pas immédiatement : il doit commander le produit auprès de son grossiste-répartiteur car, étant donné le coût important de ces produits, il ne les détient jamais en stock. Cet intervalle de temps lui permet de se renseigner sur la délivrance, en appelant le laboratoire qui va lui transmettre les informations nécessaires ou lui faire parvenir des brochures explicatives, ou en consultant toute autre référence.

2 pharmaciens ont cité comme méthode d'information le médecin, dont un parce que son fils est oncologue (il l'appelle lorsqu'il a une question). Cette méthode n'est peut-être pas la plus adaptée : le pharmacien est supposé être compétent aux yeux du médecin prescripteur !

Les méthodes utilisées par les pharmaciens d'officine pour s'informer doivent être fiables, notamment en ce qui concerne les outils Internet. Ils doivent consulter des sites agréés tels que Vidal pro, Meddispar, Thériaque ou bien le site de l'AFSSAPS. S'ils en ont l'accès, ils peuvent aussi consulter les sites des laboratoires pharmaceutiques ou le site ONCOLOR.



#### 4.2.3. Besoins en formation des pharmaciens d'officine sur les anticancéreux

32% des pharmaciens désireraient bénéficier d'une formation adaptée à toutes les attentes : résumé succinct des caractéristiques du produit, modalités pratiques de délivrance, modalités de suivi, informations sur les protocoles mis en place, différents aspects de la maladie, etc. Leurs bases en oncologie sont estimées beaucoup trop faibles, voire inexistantes. 36% souhaiteraient axer cette formation sur la pharmacologie et la pharmacocinétique (biodisponibilité, interactions alimentaires et médicamenteuses, etc.) et 21% aimeraient que les formations organisées soient axées sur le côté pratique de l'officine (conditions de conservation, suivi des effets secondaires, conseils aux patients, etc.). Quelques officinaux voudraient avoir des informations plus précises sur les protocoles utilisés.

L'organisation de la formation pharmaceutique pose quelques problèmes fréquemment soulevés par les professionnels. Les horaires des stages organisés sont jugés inadaptés : quand ils se déroulent en soirée, après une journée passée à l'officine, de nombreux pharmaciens ne sont plus réceptifs et ont du mal à enregistrer les informations. Un pharmacien souligne que ce phénomène est d'autant plus vrai que les officinaux sont « âgés » ; les jeunes titulaires ou assistants ont plus de facilités et de motivation pour s'y rendre. De plus, les pharmaciens font remarquer fréquemment que les formations proposées par les laboratoires ou autres organismes sont trop éloignées de leur lieu d'exercice.

Ces deux freins à la formation sont accentués pour les pharmaciens titulaires exerçant en milieu rural, cas des pharmaciens interrogés dans notre travail, qui rencontrent des difficultés à trouver des assistants ou des remplaçants qui leur permettraient de se libérer pour assister à des formations.

Cette enquête montre également que parmi les 29 pharmaciens interrogés, 12 ne se soucient pas de leur niveau de formation : 3 parce qu'ils sont proches de la retraite, 2 parce qu'ils jugent leur niveau moyen mais satisfaisant quand même ; ceci est dû au fait qu'ils ont suivi une formation récente. Les 7 autres, qui représentent tout de même 24% des pharmaciens interrogés, donnent l'impression d'être indifférents à ce manque de formation.

Il existe un grand manque de formation des pharmaciens d'officine en ce qui concerne les anticancéreux par voie orale qui sortent régulièrement de la réserve hospitalière. Les besoins des pharmaciens d'officine en formation initiale et continue sont importants en raison de la complexité de la pathologie cancéreuse et de ses multiples enjeux, des évolutions constantes (innovations, référentiels de bon usage, continuité ville-hôpital, etc.), d'une prise en charge multidisciplinaire et des implications sur les autres domaines thérapeutiques, douleurs et soins palliatifs.

Pour participer à une meilleure maîtrise des traitements de plus en plus sophistiqués, le pharmacien doit se former sur le plan scientifique. Il a besoin d'apprendre la maladie et ses traitements. Les autorités ont mis entre les mains de personnes insuffisamment compétentes (équipe officinale, patient, entourage familial) des produits qui demandent beaucoup de connaissances, de suivi, de rigueur. Il aurait fallu les former et les informer mieux avant de les commercialiser en ville. On constate au travers de cette enquête que la sortie de la réserve hospitalière a été mise en place rapidement et qu'elle n'a pas été accompagnée d'une formation appropriée pour les pharmaciens d'officine.

#### 4.2.4. La formation pharmaceutique continue

##### 4.2.4.1. Un droit, un devoir, une obligation

La FPC a pour ambition principale l'entretien et le perfectionnement des connaissances du pharmacien. C'est un droit affirmé par le Code du Travail et un devoir, au titre du Code de Déontologie, d'actualiser les acquis. Depuis quelques années, elle est devenue une obligation pour tout pharmacien dans l'exercice de son art en vue de l'amélioration du service médical rendu. L'évolution des pratiques professionnelles est constante dans de nombreux domaines, notamment avec l'arrivée des thérapeutiques innovantes sortant de la réserve hospitalière. Cela nécessite donc de la part du pharmacien d'officine et de son équipe l'acquisition permanente de compétences adaptées à ces enjeux de santé.

La loi du 04/03/2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (55) et celle du 09/08/2004 relative à la politique de santé publique (6) ont permis de fixer les objectifs et les moyens de cette politique, et ceci pour tous les acteurs et professionnels de santé. Le décret d'application de ces textes est paru deux ans plus tard, le 03/06/2006 (56). Ce décret prévoit d'organiser les structures responsables de la FPC avec en particulier la mise en place d'un conseil national de la FPC ainsi que des conseils régionaux et interrégionaux. Ces différentes structures devraient avoir pour mission de fixer les orientations de la FPC, d'agréeer les organismes de formation, de valider le respect de l'obligation de formation continue en délivrant au pharmacien une attestation tous les cinq ans, et, en cas de non-respect de cette obligation, de formuler des observations et des recommandations à l'Ordre des Pharmaciens. Un suivi de chaque pharmacien devrait donc être mis en place. A l'heure actuelle, le ministère n'a toujours pas écrit l'arrêté installant le Conseil national de la FPC.

Les différentes formations proposées et agréées sont prises en charge, partiellement ou en totalité, par le fonds interprofessionnel de formation des professionnels libéraux (FIF-PL) en ce qui concerne les titulaires, et par l'organisme paritaire collecteur agréé de l'ensemble des professions libérales (OPCA-PL) pour les salariés. En effet, chaque année, le titulaire verse une cotisation pour chacun de ses employés, au titre de la formation continue.

#### 4.2.4.2. Recensement des formations proposées en Lorraine

Nous avons essayé de répertorier de manière exhaustive les diverses formations proposées aux pharmaciens d'officine de la région Lorraine sur les anticancéreux *per os* disponibles en ville.

#### Diplôme universitaire (DU) ONCOLOGIE :

Il est proposé depuis quatre ans par la Faculté de Pharmacie de Nancy, en collaboration avec le réseau ONCOLOR, et se déroule sous forme de trois sessions annuelles d'une semaine. Il s'adresse à la fois aux pharmaciens hospitaliers, officinaux, industriels, internes en pharmacie et étudiants de 6<sup>ème</sup> année ayant validé

leur année universitaire. Les professionnels qui souhaitent s'y inscrire doivent donc pouvoir se libérer totalement durant ces périodes.

### Enseignement post-universitaire (EPU) PHARMA NANCY :

L'Association de FPC de la région Lorraine organise avec la faculté de Pharmacie de Nancy un enseignement post universitaire continu à l'intention des pharmaciens diplômés, et tout particulièrement les pharmaciens d'officine, titulaires ou assistants. Les formations sont proposées par Biologie Perspective (pour les biologistes et le personnel des laboratoires d'analyses biologiques médicales), l'APHAL (association des pharmaciens hospitaliers d'Alsace et de Lorraine) qui s'adresse aux pharmaciens hospitaliers, l'UTIP (union technique intersyndicale pharmaceutique) Formation Pharmaceutique Continue et par les Tables Rondes de l'Internat qui forment les officinaux. Les programmes de ces formations sont actualisés en septembre, janvier et avril de chaque année.

#### - UTIP Formation Pharmaceutique Continue :

C'est une association loi 1901 créée en 1952. Elle a pour objectifs d'apporter aux pharmaciens d'officine la formation nécessaire pour une dispensation de qualité, d'anticiper les mutations de leur métier, d'aider le pharmacien à remplir son obligation de formation continue et de faire progresser l'exercice officinal. Elle propose quatre types de formations : en soirée, en journée, par Internet ou sous forme de Form'UTIP (ce dernier type est réalisé par une société dont le but est commercial, à distinguer de l'activité non lucrative de l'association) ; ces deux derniers ne proposent pas de formation en oncologie pour le moment.

Plusieurs fois par an, tous les pharmaciens d'un département sont invités, à l'initiative de l'équipe UTIP locale et en partenariat avec un laboratoire pharmaceutique, à assister à une conférence dont les thèmes sont d'actualité. En Meurthe-et-Moselle, le responsable est Mme GUIRLINGER avec laquelle nous avons pris contact par téléphone. Ces soirées se déroulent, dans 95% des cas, à la Faculté de Pharmacie de Nancy. Mme GUIRLINGER nous a confirmé que depuis la sortie de la réserve hospitalière des anticancéreux, aucune soirée n'a été organisée sur ce thème.

Les formations en journée se déroulent en comité réduit de vingt pharmaciens environ, sur une durée de un ou deux jours. La diffusion des programmes trimestriels est assurée par les répartiteurs pharmaceutiques. Ces stages sont payants mais pris en charge par le FIF-PL et l'OPCA-PL et devraient être validants vis-à-vis de l'obligation de formation continue. En Lorraine, le responsable de ces journées est M. COLLIN. Après l'avoir contacté par téléphone durant l'été 2007, il nous a affirmé que depuis 2004, aucune formation sur les anticancéreux par voie orale sortis de la réserve hospitalière n'a eu lieu dans la région ; ce sont uniquement des stages sur la sortie de la réserve hospitalière hors anticancéreux qui ont été organisés. Par contre, il a confirmé que démarrera à l'automne 2007 sur Nancy le stage intitulé « *Médicaments de prescription restreinte sortis de la RH en oncologie : leur dispensation et la prise en charge des patients cancéreux en officine de ville* ». Au début de l'année 2008, on constate qu'il ne s'est toujours pas déroulé.

- Les Tables Rondes de l'Internat :

Les internes ou assistants en pharmacie hospitalière de la Faculté de Nancy proposent aux officinaux des formations qui se déroulent en soirée, sur la sortie de la réserve hospitalière ou sur les actualités thérapeutiques. Ces séances d'1h30 environ ont lieu sur Nancy, Bar-le-Duc, Epinal ou Metz. Elles sont gratuites et financées par le syndicat des pharmaciens. La diffusion des programmes se fait via le site Internet de la Faculté de Pharmacie de Nancy. Actuellement, aucune formation sur la thématique de notre travail n'a été proposée. Toutefois, le responsable des Tables Rondes de l'Internat, M. GIESENFELD s'est avéré intéressé par le sujet lorsque nous l'avons contacté et souhaite proposer prochainement une réunion sur le sujet.

LES GROSSISTES REPARTITEURS :

Les trois principaux grossistes répartiteurs pharmaceutiques de la région Lorraine sont la CERP, l'OCP et ALLIANCE HEALTHCARE. Nous les avons contacté successivement afin de savoir s'ils proposaient des formations aux officinaux sur les anticancéreux par voie orale disponibles en ville.

La CERP que nous avons appelé en juin 2007 ne propose pas de formations sur le thème de la sortie de la réserve hospitalière. Les sujets présentés sont plus vastes, plus généraux (diabète, cosmétologie, prise en charge de la personne âgée, etc.). Aucune formation à ce propos n'était prévue d'ici la fin de l'année 2007.

ALLIANCE HEALTHCARE a réalisé des formations sur la sortie de la réserve hospitalière mais a refusé de nous communiquer le programme détaillé par téléphone ; ils n'ont pas, non plus, donné suite à notre courrier demandant des informations complémentaires.

L'OCP a mis au point une formation, en 2006, sur la sortie de la réserve hospitalière qui aborde les antinéoplasiques *per os* disponibles en ville. Ce stage d'une journée est sous l'égide du Professeur J. BUXEREAU de l'Université de Limoges. En général, ce sont des pharmaciens ou des enseignants de la faculté qui animent la formation. Les expériences avec les médecins formateurs ont montré qu'elles n'étaient pas très adaptées à l'exercice officinal. L'OCP diffuse les courriers du programme de formation avec les commandes pharmaceutiques, ou par le biais de leurs agents commerciaux. Ces stages se déroulent dans des salles de conférences sur Metz et Nancy principalement. Ils sont payants mais pris en charge par le FIF-PL et l'OPCA-PL.

#### LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES :

Ils n'organisent pas de soirées thématiques sur leur seule initiative mais y participent lorsqu'ils y sont conviés comme partenaires lors de soirées telles que celles proposées par l'UTIP.

### **4.3. Troisième partie : le circuit du patient**

#### **4.3.1. Information des pharmaciens d'officine sur l'arrivée d'un nouveau patient**

Toutes les pharmacies interrogées souhaiteraient être prévenues par l'hôpital de l'arrivée dans leur officine d'un patient sous anticancéreux par voie orale. Cela leur permettrait une meilleure préparation de la dispensation d'un médicament peu fréquent. Le professionnel de santé peut ainsi anticiper les conseils au patient.

48% des pharmaciens préfèrent être prévenus par téléphone, ce qui leur permet, le cas échéant, de demander des informations complémentaires à leur interlocuteur. 31% préfèrent être informés par télécopie ; ils ont ainsi une trace écrite de la prescription en vue d'une commande anticipée du médicament. Enfin, 21% des officinaux, après avoir reçu l'appel téléphonique, demandent une confirmation par télécopie, afin d'en faire une analyse réglementaire.

Tous les pharmaciens interrogés aimeraient recevoir des informations sur le traitement de leur patient. 28% voudraient connaître les modalités de suivi et les principaux effets indésirables détectables à l'officine, 21% voudraient connaître les modalités de délivrance, et 29% aimeraient connaître à la fois les modalités de suivi et de délivrance. Certains citent plus précisément la posologie, les modalités de prise, ainsi que les contre-indications et interactions. Enfin, quelques officinaux souhaiteraient recevoir des informations sur les autres traitements en cours ou bien sur le protocole choisi par le médecin oncologue.

8 pharmaciens ont affirmé qu'ils aimeraient recevoir des informations sur le traitement de leur patient, mais ils n'ont pas précisé sous quelle forme. Parmi les réponses, 38% des pharmaciens souhaiteraient recevoir une fiche récapitulative à leur intention, 14% préféreraient une fiche à remettre au malade, 38% voudraient les deux. Enfin, 10% des pharmaciens trouvent qu'une information orale leur suffirait. Plusieurs pharmaciens, lorsqu'ils ont répondu au questionnaire ont précisé que « *le patient sait déjà tout en sortant de l'hôpital, cela ne sert à rien de lui donner une fiche récapitulative* ». Hors dans la littérature, il est bien démontré maintenant que les patients souffrant de cancer sont demandeurs d'informations et que celles-ci doivent être données à plusieurs niveaux en les reformulant.

#### 4.3.2. Disposer d'un correspondant hospitalier

28% des pharmaciens d'officine souhaiteraient recevoir des informations sur le traitement de leurs patients par l'intermédiaire d'un pharmacien hospitalier compétent dans le domaine des anticancéreux, 26% par le médecin oncologue, 23% par une infirmière du service. 23% également n'ont pas de préférences, seul le niveau de compétence leur importe.

86% des pharmaciens interrogés jugent nécessaire d'avoir un correspondant hospitalier joignable en cas de problème : 40% citent le médecin prescripteur en première intention, le pharmacien hospitalier dans 31% des cas, et enfin une infirmière du service pour 29% d'entre eux.

L'atout du pharmacien hospitalier est qu'il connaît bien mieux le médicament anticancéreux que le pharmacien d'officine. Cependant, il ne connaît pas le patient dans sa globalité, contrairement au médecin oncologue, et peut-être à l'infirmière.

Le médecin prescripteur dispose de l'ensemble des informations concernant son patient. Cependant, il n'est que rarement disponible, contrairement à l'infirmière ou au pharmacien. Certains officinaux estiment la relation entre médecin, notamment hospitalier, et pharmacien d'officine plutôt difficile. « *Les médecins nous prennent de haut quand on les appelle* » affirment certains professionnels. De plus, ils sont difficilement joignables.

L'infirmière semble être la personne la plus disponible en cas de problème ; mais ce n'est pas la plus compétente en matière de médicament.

Le correspondant hospitalier, en cas de problème concernant la posologie ou le schéma d'administration, ne peut pas être le pharmacien, ou même l'infirmière : l'officinal a besoin de contacter le médecin prescripteur dans ce cas. Pour certains types de problèmes, lui seul peut les résoudre. Par contre, à titre informatif, le pharmacien d'officine peut se rapprocher de son homologue hospitalier ; de même l'infirmière est habilitée à donner certains types de renseignements.



Pour résumer, le pharmacien d'officine souhaite avoir un correspondant hospitalier à joindre en cas de problème, ou pour obtenir des informations sur un traitement. Cet interlocuteur doit à la fois être compétent dans le domaine du médicament et de la prise en charge de la pathologie cancéreuse, disponible rapidement et ne doit pas être réfractaire au pharmacien. Il paraît donc difficile de trouver un correspondant hospitalier unique qui saura répondre à tous les types de problèmes rencontrés par les pharmaciens d'officine.

## **5. Mise en place de la sortie de la réserve hospitalière à l'hôpital Maillot**

Les objectifs de cette enquête étaient de dresser un aperçu sur le niveau de connaissances des pharmaciens d'officine dans le domaine des anticancéreux par voie orale et leurs besoins en formation. Le faible panel des pharmaciens interrogés doit nous inciter à une certaine prudence sur l'expression des résultats mais peut servir d'indicateur pour mener des actions à l'attention des pharmaciens officinaux.

Dans ce travail, il apparaît que les pharmaciens d'officine n'ont qu'une connaissance superficielle de cette classe thérapeutique. Eux-mêmes jugent leur niveau de formation faible, voire très faible. En ce qui concerne le traitement du cancer, notamment par voie orale, leurs connaissances ne sont pas à jour. Il est regrettable de constater que la sortie de la réserve hospitalière de ces traitements ne s'est pas accompagnée de campagnes d'informations auprès des officinaux. De plus, des liens officine-hôpital restent à tisser. Dans ce contexte, la pharmacie de l'hôpital de Briey réfléchit à la mise à disposition d'informations à destination des malades suivis en ville mais également des pharmacies d'officine du secteur.

Le centre hospitalier Maillot est un hôpital local assurant une offre de soins générale. Il s'agit d'un hôpital attaché à son entité « d'hôpital de proximité » où médecins et soignants s'appliquent à offrir une prise en charge personnalisée aux patients. Dans cet esprit de service de proximité, certains patients désireux de comprendre la préparation de leur traitement injectable ont pu visiter l'unité de reconstitution des cytotoxiques.

Un service d'hospitalisation de jour a ouvert ses portes en septembre 2007 afin d'accueillir en ambulatoire les patients traités pour leur cancer. L'équipe soignante est constituée d'infirmières issues de différents services assurant anciennement les chimiothérapies et du service de rhumatologie. Toutes ont été formées à la prise en charge des différentes pathologies traitées dans ce nouveau service. Dans le cadre de la restructuration de la prise en charge du cancer dans cet hôpital, les professionnels de santé ont cherché à optimiser cette prise en charge avec notamment une réflexion sur les chimiothérapies *per os* dispensées en officine.

En ce qui concerne les chimiothérapies *per os*, les infirmières ne sont amenées à rencontrer les patients en bénéficiant que lors d'une visite de bilan nécessitant une hospitalisation de jour. Le pharmacien responsable de l'unité de reconstitution des cytotoxiques avec le cadre de santé du service ont donné une information à l'équipe soignante sur quelques conseils afin de répondre aux questions les plus courantes.

Initialement, une consultation pharmaceutique avait été envisagée. Un pharmacien ou un étudiant en pharmacie en cinquième année hospitalo-universitaire devait se rendre au sein du service, y rencontrer le patient afin de donner des conseils appropriés pour suivre correctement son traitement et lui remettre une fiche conseil. Cette solution n'a pas été retenue, faute de personnel nécessaire. De même, la diffusion de fiches récapitulatives émises par l'hôpital et transmises au patient via le pharmacien d'officine semblait difficile à mettre en œuvre.

Des fiches conseil ont été élaborées par le service de la pharmacie, en collaboration avec les médecins prescripteurs et ont été validées par les différents praticiens chefs de service concernés. Ces fiches sont remises par l'oncologue au malade lors de la première prescription d'antinéoplasique. Elles récapitulent les points importants qu'il convient de ne pas négliger lors de la prise du médicament. Elles ont été établies pour les trois spécialités régulièrement prescrites à l'hôpital Maillot : NAVELBINE® (annexe 8), TARCEVA® (annexe 9) et XELODA® (annexe 10). Ces fiches sont disponibles sur le site Intranet de l'hôpital. Lors de la consultation, le médecin a la possibilité de l'éditer sur son poste de travail et de la remettre à son patient.

Les effets indésirables des traitements instaurés doivent être prévenus, détectés et traités. Le patient est amené à consulter régulièrement son oncologue. Au cours de la consultation, le praticien doit s'assurer que certains effets secondaires ne sont pas apparus. TARCEVA® et XELODA® sont deux spécialités anticancéreuses connues pour leurs effets secondaires cutanés fréquents (syndrome main-pied, sécheresse et érythème de la peau, etc.). Pour ces deux spécialités, le personnel du service (infirmière ou médecin) a la possibilité de demander à la pharmacie un kit d'hydratation en remplissant un formulaire nominatif qui est, lui aussi, disponible et éditable sur le site Intranet de l'hôpital (annexe 11). Voici un exemplaire de ce kit :



Pour le moment, ce kit est fourni gracieusement par le laboratoire commercialisant ces deux spécialités. Depuis septembre 2007, douze kits ont ainsi été remis aux patients, accompagnés d'une fiche conseil spécifique rédigée par la pharmacie.

## **CONCLUSION**

Le cancer est une pathologie très complexe dont la prise en charge nécessite une équipe multidisciplinaire regroupant des praticiens hospitaliers, des médecins généralistes, des pharmaciens d'officine, des infirmières, ... sans oublier le patient lui-même. En 2003, le Plan Cancer a fait de cette pathologie une priorité de santé publique pour la France. Depuis quelques années, grâce à la sortie de la réserve hospitalière, les anticancéreux administrables par voie orale, ainsi que certains par voie IV, sont désormais disponibles en ville. Le patient peut ainsi se soigner dans un environnement plus familial : son domicile.

Nous avons cherché à savoir, via un questionnaire distribué à 38 pharmaciens lorrains exerçant sur le bassin hospitalier de Briey, quelles étaient leurs connaissances sur les anticancéreux par voie orale. Nous avons également essayé de faire le point sur leurs besoins en formation et information sur ces traitements. Malgré un taux de réponse très satisfaisant de 76%, l'échantillon reste modeste, nous incitant à une certaine prudence quant à nos conclusions. L'analyse du questionnaire a mis en évidence un manque majeur en formation et information des pharmaciens d'officine sur la pathologie cancéreuse, et notamment dans un domaine qui est le « leur » : le médicament. Il semble qu'il faille réfléchir à apporter aux officinaux une formation adaptée en tenant compte de leurs contraintes clairement identifiées (temps nécessaire, formations adaptées). Une prise en charge efficiente à l'officine ne sera possible que si les pharmaciens se forment sur la pathologie et sur sa prise en charge au comptoir.

Il a été également demandé aux pharmaciens d'officine quelles étaient leurs attentes en terme de communication entre la ville et l'hôpital. Différentes propositions ont été soumises aux officinaux à travers le questionnaire qui leur a été remis. Il apparaît que les échanges entre l'hôpital et l'officine sont encore ressentis comme difficiles. A l'échelon local, l'hôpital essaie de concourir à une meilleure prise en charge des patients traités par chimiothérapie *per os* avec la remise de fiches conseil et de kits d'hydratation aux malades.

Un travail de rapprochement entre hospitaliers et officinaux doit être entrepris, peut-être par le biais notamment des réseaux (ONCOLOR). Depuis quelques temps, la profession parle d'instaurer des consultations pharmaceutiques (rémunérées ou

non) qui permettraient notamment de valoriser le rôle du pharmacien d'officine et d'assurer une meilleure prise en charge des patients à l'officine. Il serait intéressant, si ce projet voit le jour, de mettre en place des consultations au cours desquelles l'officinal expliquerait à son patient les diverses modalités de son traitement.

# **ANNEXES**

ANNEXE 1 : Protocole GEMZAR®

<b>SERVICE : PNEUMOLOGIE A</b> <b>PRESCRIPTEUR :</b> <b>SIGNATURE :</b>	<b>Etiquette malade</b> <b>POIDS :</b> <b>TAILLE :</b> <b>SURFACE CORP. :</b>	<b>Signature des personnes ayant réalisé la préparation :</b>	<b>PROTOCOLE :</b> gemzar seul 1250 mg/m <sup>2</sup> mis à j. le 17/05/2002										
<b>Numéro de la cure :</b>	<b>Date de J0 :</b>	<b>Date prochaine cure :</b>	<b>Tit: cures prévues :</b>										
<b>MEDICAMENTS CYTOSTATIQUES</b>	<b>Voie d'adm. :</b>	<b>posologie mg/m<sup>2</sup>/jour :</b>	<b>Dose totale pour 24 H :</b>	<b>Solvant :</b>	<b>Volume solvant :</b>	<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J4</b>	<b>J5</b>	<b>Heure de pose</b>	<b>Durée inject.</b>
DATES GEMZAR (gemcitabine)	PERF	1250	8 mg	NaCl 0,9	100 ml	#####	X						30 min
<b>MEDICAMENTS ADJUVANTS</b>													
ZOPHREN ( ondansétron )	PERF			G 5	50 ml		X						



ANNEXE 2 : Protocole CARBOPLATINE®-GEMZAR®

SERVICE : PHARMACOLOGIE - A PRESCRIPTEUR : SIGNATURE :	Etiquette (contenir)	POIDS TITRE SURFACE CORP.	Signature des personnels ayant réalisé la préparation :	PRO TOUCHE : carboplatine - gemzar 1200 mg/m <sup>2</sup> paragon2.s.b. 02/11/2003			
Numéro de la carte :	Date de J1 :	Date prescription :	Date prescription :	(R) autres problèmes			
MEDICAMENTS CRISTALLINS GEMZAR (gemtazabine) CARBOPLATINE (carboplatine)	Voie d'adm.	Posologie mg/m <sup>2</sup> /jour	Dose totale pour 24 H	Solvant	Volume à injecter	J5 J6 J7 J8 J9 J10 J11 J12 J13 J14 J15 J16 J17 J18 J19 J20 J21 J22 J23 J24 J25 J26 J27 J28 J29 J30	Heures de pose Durée inject.
MEDICAMENTS ADJUVANTS ZOPHREN (ondansétron)	Voie d'adm.	Posologie mg/m <sup>2</sup> /jour	Dose totale pour 24 H	Solvant	Volume à injecter	J5 J6 J7 J8 J9 J10 J11 J12 J13 J14 J15 J16 J17 J18 J19 J20 J21 J22 J23 J24 J25 J26 J27 J28 J29 J30	Heures de pose Durée inject.

ANNEXE 3 : Protocole ALIMTA®

<b>PNEUMOLOGIE A</b> PRESCRIPTEUR :  SIGNATURE :	Etiquette malade  POIDS : TAILLE : SURFACE CORP. :	Signature des personnes ayant réalisé la préparation :  PROTOCOLE : ALIMTA Seul Cancer Poumon NPC Alimta3.xls 10/10/2005	Date production (JJ-YY) :										
Numéro de la cure :		Indication :											
#PRE #Dose		#J1 #J2 #J3 #J4 #J5 #J6 #J7 #J8 #J9 #J10											
MEDICAMENTS CYTOSTATIQUES	Voie d'adm.	posologie mg/m <sup>2</sup> /jour	Dose totale pour 24 H	Solvant	Volume solvant	J0	J1	J2	J3	J4	J5	Heure de pose	Durée inject.
ALIMTA (pemetrexed)	PERC	500		NaCl 0,9	100ml	20	30	31	1	2	3	(2)H	10 mn
MEDICAMENTS ADJUVANTS													
ZOPHREN (ondansetron)	perf		8 mg	G5	50 ml		X					(1)H:30 mn	5 mn
SOLUMEDROL	IV forte		120mg				X						
SOLUPRED 40 mg	per os						XX	XX	XX				

Supplémentation en vitamines associée à l'administration d'ALIMTA :  
 Acide folique 0,4mg - 1 cpq - début : une semaine avant 1ère dose ALIMTA - fin : 3 semaines après dernière dose d'ALIMTA.  
 Vitamine B12 : 1mg IM - une semaine avant première dose puis tous les trois cycles

ANNEXE 4 : Protocole FOLFIRI

<b>SERVICE :</b>	<b>POIDS :</b>	<b>Signature des personnes</b> ayant réalisé la préparation :		<b>PROTOCOLE :</b> FOLFIRI							
<b>PRESCRIPTEUR :</b>	<b>TAILLE :</b>										
<b>SIGNATURE :</b>	<b>SURFACE CORP. :</b>	<b>Date de J1 :</b>		<b>1111 1111 1111 1111</b>							
<b>N° de la cure :</b>	<b>Indication :</b>										
		<b>J0</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J4</b>	<b>J5</b>	<b>J6</b>	<b>J7</b>	<b>J8</b>	<b>J9</b>
<b>MEDICAMENTS CYTOSTATIQUES</b>	<b>Vois d'adm.</b>	<b>Dose totale mg/ml/jour</b>	<b>Dose totale pour 24 H</b>	<b>Solvant</b>	<b>Volumé solvant</b>	<b>Heure de pose</b>	<b>Durée inject.</b>				
<b>DATES</b>											
CASPETO (irinotecan)	perf	180		NaCl0,9%	250 ml	(3) H	2 h				
5 FLUORO-URACILE	IVD	400		NaCl0,9%	qsp 40 ml	(3)H+2 heures	2 min				
5 FLUORO-URACILE	infuseur	1200		NaCl0,9%	Qsp 240 ml	(4)H+2h+2 ml	44 h				
<b>MEDICAMENTS ADJUVANTS</b>			0								
<b>POLYMER DE CALCIUM</b>	perf	400		NaCl0,9%	250 ml	(2) H	2 h				
ONDANSÉTRON (zophen)	perf		8 mg	GS%	50 ml	(1) H+5 mn	5 min				
ATROPINE	S OUI		0,25 mg								
Bain de Bouche (Selon formule préparatoire : Fungisols / Nicotrit / Bicarbonate de Na 1,4%)											

Revoir dose de 5 FLUOROURACILE à partir de C3 (3 g/48h ? / bolus ?)

ANNEXE 5 : Protocole FOLFOX 4

SERVICE :		Etiquette malade		POIDS :		Signature des personnes		PROTOCOLE :																					
PRESCRIPTEUR :		TAILLE		TAILLE		ayant réalisé la préparation :		FOLFOX 4																					
SIGNATURE :		SURFACE CORP.		SURFACE CORP.				folfox4.xls Maj:11/01/07																					
Numéro de la cure :		Date de J1 :		Date prochaine cure :		Nb cures prévues :																							
MEDICAMENTS CYTOSTATIQUES		Voie d'adm.		posologie mg/m <sup>2</sup> /jour		Dose totale pour 24 H		Solvant		Volume solvant		J0		J1		J2		J3		J4		J5		Heure de pose		Durée inject.			
DATES																													
ELOXATINE (Oxaliplatine)		PERF		85		0		G5		250 ml		X												H (3)		2 heures			
FLUOROURACILE		IVD		400		0		NaCl 0,9 vol idem FU				X		X										(J1) H+2 h20 min (5)/J2 (7)		bolus			
FLUOROURACILE		serinf		600		0		NaCl 0,9 OSP 110 ml				X		X										(J1) H+2 h25min (5)/ (J2) (8)		20 heures			
attention ! pas de NaCl avec Oxaliplatine : précipitation						0																							
MEDICAMENTS ADJUVANTS						0																							
ZOPHREN (ondansétron)		PERF				8 mg		G5		50 ml		X												H- 30min (1)		5 min			
G5%+ 1g gluconate de calcium +1g Sulfate de magnésium		PERF						G5		250 ml		X												H- 20 min (2)		20 minutes			
FOLINATE DE CALCIUM		PERF		200		0		G5		250 ml		X		X										H (3)		2 heures			
G5%+ 1g gluconate de calcium +1g Sulfate de magnésium		PERF				0		G5		250 ml		X		X										H + 2h (4)		20 minutes			
Bain de Bouche (Selon formule préparatoire : Fungizone / Alodont / Bicarbonate de Na 1.4%)						0						X		X															

## ANNEXE 6 : Protocoles par voie orale

### Protocole NAVELBINE® per os :

- NAVELBINE® capsule : 60mg/m<sup>2</sup>/j à J1, J7 et J15
- ZOPHREN® comprimé : 8mg/j à J1, J7 et J15

### Protocole TARCEVA® per os :

- TARCEVA® comprimés : 150 mg/j de J1 à J30

### Protocole UFT® per os :

- UFT® gélule : 300mg/kg/j tégafur / 672mg/kg/j uracile de J1 à J28

### Protocole XELODA® per os :

- XELODA® comprimé : 1250mg/m<sup>2</sup>/prise, deux fois par jour de J1 à J14  
reprise à J21

## ANNEXE 7 : Questionnaire

### I. LE MECICAMENT

1. Etes-vous capable de citer 3 médicaments anticancéreux per os disponibles en officine ?                    OUI                    NON

Si oui, lesquels ?.....

2. Connaissez-vous ces molécules ?

GLIVEC®	OUI	NON
NAVELBINE®	OUI	NON
TARCEVA®	OUI	NON
UFT®	OUI	NON
XELODA®	OUI	NON

3. Avez-vous, dans votre clientèle, des patients sous ces anticancéreux par voie orale ?

OUI                    NON

4. Connaissez-vous :

leur classe thérapeutique ?	OUI	NON
leurs indications ?	OUI	NON
leurs modalités de délivrance ?	OUI	NON
leur posologie ?	OUI	NON
leur mode d'utilisation (manipulation, conservation, etc.)?	OUI	NON
leurs effets secondaires ?	OUI	NON
leurs interactions (médicamenteuses, alimentaires, etc.)?	OUI	NON
leurs contre-indications ?	OUI	NON

### I. LA FORMATION

1. Quel est votre niveau de formation sur les anticancéreux ?

FAIBLE                    MOYEN                    BON

2. Où a-t-il été acquis ? (cursus universitaire, formation continue ou par organismes privés, brochures des laboratoires, hôpital, patient lui-même, etc.)

.....

3. Savez-vous où trouver des informations à leur sujet ? OUI NON

Si oui, comment ? (Internet, laboratoires, hôpital, références médicales, etc.)

.....

4. Si vous estimez avoir besoin de formation, à quel niveau se situe-t-il ?

.....

### **III. LE CIRCUIT DU PATIENT**

1. Souhaiteriez-vous être informé par l'hôpital de la venue d'un patient sous anticancéreux par voie orale.

OUI

NON

Si oui, comment ? FAX TELEPHONE AUTRE .....

2. Souhaiteriez-vous recevoir des informations sur son traitement ?

OUI

NON

Si oui, lesquelles ? (modalités de délivrance, de suivi, etc.) .....

Par qui ? (pharmacien, médecin, infirmière) .....

Sous quelle forme ? (fiche récapitulative pour vous, fiche-conseil pour le patient, etc.)

.....

3. Souhaiteriez-vous avoir un correspondant hospitalier en cas de besoin ?

OUI

NON

Si oui, quelle personne ?.....

Commentaires personnels :

ANNEXE 8 : Fiche conseil NAVELBINE®



NAVELBINE®

**Présentation:** - capsules molles à 20mg, 30mg, boîte de 1 capsule  
- **conservation entre +2°C et +8°C**, à température ambiante, les gélules peuvent être conservées 3 jours, toutefois dès constatation replacer les capsules au réfrigérateur

**Modalités d'administration:** - une prise unique  
- une fois par semaine  
- avec un verre d'eau  
- prise en fin de repas  
- **ne pas mâcher, ni sucer la capsule,**  
- **ne pas prendre une capsule endommagée**  
- **en cas de vomissements après une prise, ne pas répéter la prise**

**Effets indésirables:** - nausées, vomissements  
- diarrhées, constipation  
- ulcérations buccales  
- fatigue  
- perte de cheveux  
- troubles respiratoires

**Prise en charge des effets indésirables:**  
- nausées, vomissements: antiémétique  
- diarrhées: antidiarrhéique (lopéramide)  
- ulcérations buccales: hygiène buccale

**Conseils pratiques:** - conserver les capsules au réfrigérateur  
- ne pas sucer, mâcher ou croquer les capsules  
- si vomissements, ne pas prendre une nouvelle dose  
- respecter les modalités d'ouverture du blister  
- ne pas avaler une capsule endommagée  
- en cas d'oubli de dose:  
- ne jamais doubler la dose pour compenser  
- en cas de contact cutanéomuqueux:  
- lavage à l'eau ou au sérum physiologique

Centre Hospitalier François Maillot  
Service Hospitalisation de jour  
poste 2270 (du lundi au vendredi de 8h00 à 18h00)  
Service pharmacie, poste 4041 (du lundi au vendredi de 8h00 à 17h00 et samedi de 8h00 à 12h00)

Service de pneumologie  
poste 3170 (24H/24H)

Pharmacie 11/2007



ANNEXE 9 : Fiche conseil TARCEVA®



**TARCEVA®**

**Présentation:** - comprimés à 150mg, 100mg et 25mg  
- boîtes de 30 comprimés  
- conservation à une température ne dépassant pas 25°C

**Modalités d'administration:** - 1 prise par jour  
- avec un grand verre d'eau  
- à jeun : au moins une heure avant ou deux heures après un repas  
- toujours au même moment de la journée

**Effets indésirables:** - éruptions cutanées  
- nausées, vomissements, diarrhée  
- perte d'appétit  
- fatigue  
- difficultés respiratoires  
- irritations de la bouche, des yeux  
- sécheresse cutanée, démangeaisons

**Prise en charge des effets indésirables:**  
- nausées, vomissements: antiémétique  
- diarrhées: antidiarrhéique (lopéramide)  
- éruption cutanée : recommander d'utiliser un pain surgras et une crème hydratante

**Conseils pratiques:** - prise des comprimés avec un grand verre d'eau à distance des repas  
- ne pas couper, ne pas écraser, ne pas mâcher les comprimés  
- lavage soigneux des mains après manipulation des comprimés  
- en cas d'oubli de dose:  
- ne jamais doubler la dose suivante pour compenser  
- si difficultés à avaler: possibilité de dissoudre le comprimé dans 50ml d'eau  
- éviter tout contact avec la peau et les yeux, éviter l'inhalation  
- dissoudre dans 50 ml d'eau  
- boire immédiatement la suspension après dissolution  
- rinçage soigneux de la bouche après la prise

Centre Hospitalier François Maillot  
Service Hospitalisation de jour  
poste 2270 (du lundi au vendredi de 8h00 à 18h00)  
Service pharmacie, poste 4041 (du lundi au vendredi de 8h00 à 17h00 et samedi de 8h00 à 12h00)  
Service de pneumologie  
poste 3170 (24H/24H)

Pharmacie 11/2007



## XELODA®

**Présentation:** - comprimés à 500mg et 150mg  
- boîtes de respectivement 120 et 60 comprimés  
- conservation entre +15°C et +30°C

**Modalités d'administration:** - 2 prises par jour  
- avec un verre d'eau  
- dans les 30 minutes après le repas (la prise avec un aliment diminue l'absorption)  
- cure de 14 jours puis arrêt de 7 jours

**Effets indésirables:** - nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales  
- ulcérations buccales  
- sécheresse cutanée, perte de cheveux  
- syndrome main-pied (picotements, engourdissement, gonflements, rougeur)

**Prise en charge des effets indésirables:**  
- nausées, vomissements: antiémétique  
- diarrhées: antidiarrhéique (loperamide)  
- syndrome main-pied:  
- se laver les mains avec un pain dermatologique  
- crème hydratante  
- éviter les sources de chaleur  
- tremper les pieds et mains dans de l'eau froide 3 à 4 fois/jour  
- éviter les frottements et pression sur la peau (vêtements amples, pas de pansements)  
- éviter tout exercice physique violent

**Conseils pratiques:** - prise des comprimés avec un verre d'eau 30 minutes après le petit déjeuner et le dîner  
- ne pas couper, ne pas écraser, ne pas mâcher les comprimés  
- en cas d'oubli de dose:  
- ne jamais doubler la dose suivante pour compenser  
- en cas d'exposition solaire, utiliser une crème solaire "écran total"

Centre Hospitalier François Maillot  
Service Hospitalisation de jour  
poste 2270 (du lundi au vendredi de 8h00 à 18h00)  
Service pharmacie, poste 4041 (du lundi au vendredi de 8h00 à 17h00 et samedi de 8h00 à 12h00)

Service de médecine C  
poste 3470 (24H/24H)

## ANNEXE 11 : Demande de kit d'hydratation



### DEMANDE DE KIT D'HYDRATATION

Nom du patient:

Prénom:

Traitement:

Xeloda®

Tarceva®

1 kit contient : - un pain dermatologique  
- une crème hydratante

Votre médecin vient de vous prescrire un traitement susceptible d'entraîner une sécheresse des mains voir des pieds pouvant être douloureuse.

Afin d'éviter ce désagrément, il vous est recommandé d'utiliser le pain dermatologique fourni plutôt que du savon, de vous hydrater les mains avec la crème aussi souvent que nécessaire.

- D'autre part éviter les sources de chaleur, les exercices violents.

## **BIBLIOGRAPHIE**

(1) Anonyme.

Surveillance épidémiologique des causes de décès en France, [en ligne].

Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 18/09/2007, numéro thématique 35-36.

Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr> (consulté le 04/07/07)

(2) FLOREMONT M.

Economie Lorraine, 12/2007, 109 : 1-4.

Disponible sur : <http://www.insee.fr> (consulté le 04/07/07)

(3) LOCHER F.

Dispensation hospitalière aux malades non hospitalisés (rétrocession) : une nouvelle donne tant pour l'hôpital que pour l'officine.

Bulletin de l'Ordre des pharmaciens, 2004, 385 : 459-463.

(4) BOOTHROYD L., LEHOUX P.

La chimiothérapie basée au domicile : les enjeux pour les patients, les soignants et le réseau de santé, [en ligne].

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, 2004.

Disponible sur : [http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/fr\\_publications\\_2004.phtml](http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/fr_publications_2004.phtml) (consulté le 06/07/07)

(5) Cancer : le plan de mobilisation nationale, [en ligne].

Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/index2.htm> (consulté le 23/07/07)

(6) Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal officiel, n°185 du 11/08/2004.

(7) MARANINCHI D.

Pharmaciens et Institut National du Cancer : partenaires pour la mise en œuvre du plan cancer, [en ligne].

Disponible sur :

[http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/pharmaciens\\_inca\\_9nov06\\_131106.pdf](http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/pharmaciens_inca_9nov06_131106.pdf)

(consulté le 25/07/07)

(8) MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE.

Circulaire DGS/DH n° 99-343 du 15 juin 1999 relative à la possibilité pour les pharmacies à usage intérieur de vendre au public des médicaments non disponibles en ville. Texte non paru au Journal officiel.

(9) Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. Journal officiel, n°288 du 11/12/1992.

(10) PEIGNE J.

La rétrocession des médicaments devant la Cour de Cassation.

Bulletin de l'Ordre des pharmaciens, 2002, 377 : 469-475.

(11) MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DE LA VILLE.

Décret n° 94-1030 du 2 décembre 1994 relatif aux conditions de prescription et de délivrance des médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). Journal officiel, n°280 du 03/12/1994.

(12) MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE.

Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale. Journal officiel, n°138 du 16/06/2004.

(13) Anonyme.

Médicaments : prescription restreinte et rétrocession au public par certains établissements de santé, [en ligne].

Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr> (consulté le 20/07/07)

(14) MINISTERE DES SOLIDARITES, DE LA SANTE ET DE LA FAMILLE.

Arrêté du 17 décembre 2004 fixant la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique. Journal officiel, n°300 du 26/12/2004.

(15) MINISTERE DES SOLIDARITES, DE LA SANTE ET DE LA FAMILLE.

Arrêté du 21 décembre 2004 relatif aux conditions de prise en charge des spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM inscrites sur la liste de rétrocession. Journal officiel, n°299 du 24/12/2004.

(16) MINISTERE DES SOLIDARITE, DE LA SANTE ET DE LA FAMILLE.

Circulaire DHOS/E2 n° 2004-630 du 27 décembre 2004 relative à la vente de médicaments au public par les pharmacies à usage intérieur de certains établissements de santé. Texte non paru au Journal officiel.

(17) Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la Sécurité sociale pour 2004. Journal officiel, n°293 du 19/12/2003.

(18) MINISTERE DES SOLIDARITES, DE LA SANTE ET DE LA FAMILLE.

Arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique. Journal officiel, n°298 du 23/12/2004.

(19) ANAES.

Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile, [en ligne].

Paris, septembre 2003.

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr> (consulté le 30/07/07)

(20) Haute autorité de santé.

Analyse comparée de la chimiothérapie anticancéreuse administrée à l'hôpital ou prise en charge à domicile : aspects économiques et organisationnels, [en ligne].

Paris, juin 2005.

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr> (consulté le 30/07/07)

- (21) MALLITI M., MADELAINE I., FAURE P.  
Passage en ville des anticancéreux par voie orale : particularités et cas pratiques.  
Bulletin de l'Ordre des pharmaciens, 2004, 383 : 257-263.
- (22) LIU G., FRANSSSEN E., FITCH I. et al.  
Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy  
Journal of Clinical Oncology, 1997, 15, 1 : 110-115.
- (23) JENSEN L., OSTERLIND K., RYTTER C.  
Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine  
in combination with carboplatine in the treatment of advanced NSCLC.  
Lung cancer, 2008.
- (24) TWELVES C., GOLLINS S., GRIEVE R. et al.  
A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and  
5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer.  
Annals of Oncology, 2006, 17, 2 : 239-245.
- (25) PFEIFFER P., MORTENSEN J.P., BJERREGAARD B. et al.  
Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomized cross-over  
trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with  
colorectal cancer.  
European Journal of Cancer, 2006, 42, 16 : 2738-2743.
- (26) KOPEC J.A., YOTHERS G., GANZ P.A. et al.  
Quality of life in operable colon cancer patients receiving oral compared with  
intravenous chemotherapy : results from national surgical adjuvant breast and bowel  
project trial C-06.  
Journal of Clinical Oncology, 2007, 25, 4 : 424-430.
- (27) Anonyme.  
Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus  
administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis group in cancer.  
Journal of Clinical Oncology, 1998, 16, 1 : 301-308.
- (28) JASSEM J., RAMLAU R., KARNICKA-MLODKOWSKA H. et al.  
A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in  
advanced non-small-cell lung cancer patients.  
Annals of Oncology, 2001, 12, 10 : 1375-1381.
- (29) LEMBERSKY B., WIEAND H., PETRELLI N. et al.  
Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and  
leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon : results from national surgical  
adjuvant breast and bowel project protocol C-06.  
Journal of Clinical Oncology, 2006, 24, 13 : 2059-2064.
- (30) SAIF M.W.  
Capecitabine versus continuous-infusion 5-fluorouracil for colorectal cancer : a  
retrospective efficacy and safety comparison.  
Clinical Colorectal Cancer, 2005, 5, 2 : 89-100.

- (31) LE LAY K., RIOU-FRANCA L., LAUNOIS R.  
Analyse coût-efficacité des chimiothérapies par voie orale en médecine de ville : le cas de la vinorelbine.  
Journal d'Economie Médicale, 2002, 20, 7-8 : 379-400.
- (32) OMNES L-F., WORONOFF-LEMSI M-C., FOUTEL V.  
Chimiothérapie orale dans le cancer colorectal métastatique.  
Journal d'Economie Médicale, 2003, 21, 6 : 353-365.
- (33) JANSMAN F., POSTMA M., HARTSKAMP D. et al.  
Cost-benefit analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin in the treatment of colorectal cancer in the Netherlands.  
Clinical Therapeutics, 2004, 26, 4 : 579-589.
- (34) CASSIDY J., DOUILLARD J-Y., TWELVES C. et al.  
Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine versus intravenous 5-FU/LV in Dukes'C colon cancer : the X-ACT trial.  
British Journal of Cancer, 2006, 94, 8 : 1122-1129.
- (35) ZHOU XJ., ZHOU PAN XR., FAVRE R et al.  
Relative bioavailability of 2 formulations of navelbine in cancer patients.  
Biopharmaceutics and Drug Disposition, 1994, 15, 7 : 577-586.
- (36) CLEMENT JERDI M., DESMEULES J., DAYER P.  
La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger, [en ligne].  
Revue Médicale Suisse, 2004, 2476.  
Disponible sur : <http://revue.medhyg.ch> (consulté le 07/11/07)
- (37) Monographie TARCEVA®.
- (38) Monographie GLIVEC®.
- (39) MARTY M., FUMOLEAU P., ADENIS A., et al.  
Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors.  
Annals of Oncology, 2001, 12, 11 : 1643-1649.
- (40) CARMICHAEL J., POPIELA T., RADSTONE D. et al.  
Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer.  
Journal of Clinical Oncology, 2002, 20, 17 : 3617-3627.
- (41) HOFF P., ANSARI R., BATIST G. et al.  
Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer : results of a randomized phase III study.  
Journal of Clinical Oncology, 2001, 19, 8 : 2282-2292.



- (42) PARTRIDGE A., AVORN J., WANG P. et al.  
Adherence to therapy with oral antineoplastic agents.  
Journal of the National Cancer Institute, 2002, 94, 9 : 652-661.
- (43) MERIC J-B., ZELEK L., KHAYAT D.  
Guide pratique de cancérologie. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 2004, 309 p. (collection Médi-guides)
- (44) Dictionnaire VIDAL 2007.
- (45) MALCK K., DESRAYAUD N.  
Actualités sur les innovations thérapeutiques en cancérologie, [en ligne].  
Association nationale des assistants et anciens assistants en pharmacie hospitalière, 2005, 18.  
Disponible sur : <http://www.adiph.org/assiphar/> (consulté le 26/12/2007)
- (46) Banque de données sur le médicament Thériaque, [en ligne].  
Disponible sur : <http://www.theriaque.org> (consulté le 31/12/2007)
- (47) Anonyme.  
Contexte réglementaire : autorisation de mise sur le marché, [en ligne].  
Les entreprises du médicament, 2006.  
Disponible sur : <http://www.leem.org> (consulté le 26/12/2007)
- (48) MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DE LA VILLE.  
Décret n°94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (2<sup>e</sup> partie : Décrets en Conseil d'Etat). Journal officiel, n°159 du 10/07/1994.
- (49) ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS.  
Médicaments à dispensation particulière, [en ligne].  
Disponible sur : <http://www.meddispar.fr> (consulté le 27/12/2007)
- (50) Monographie du XELODA®.
- (51) Monographie de l'UFT®.
- (52) Monographie de la NAVELBINE®.
- (53) Site Oncolor, réseau de santé en cancérologie de la Région Lorraine, [en ligne].  
Disponible sur : <http://www.oncolor.org> (consulté le 06/01/2008)
- (54) FALLET C., MYON E.  
Le pharmacien dans la prise en charge des cancers.  
Impact Pharmacien, 2007, 183 : 44-49.
- (55) Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Journal officiel, n°54 du 05/03/2002.

(56) MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES

Décret n°2006-651 du 2 juin 2006 relatif à la formation pharmaceutique continue et modifiant la quatrième partie du code de la santé publique (partie réglementaire).  
Journal officiel, n°128 du 03/06/2006.