

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu publiquement le 12 juillet 2019
Par Mr VANGHELUWE Edouard

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

INTERET ET IMPACT DE LA MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS
PHARMACEUTIQUES DE PRIMO-PRESCRIPTION (CPP)
DE CHIMIOThERAPIE ORALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE
MYELOME MULTIPLE A L'HOPITAL SAINT VINCENT DE PAUL

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon**
Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
UFR de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens Picardie

Assesseeurs : **Madame le Docteur Stéphanie Genay**
Pharmacien, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
UFR de Pharmacie, Université de Lille
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Professeur Jean-Marc Trivier
Pharmacien, Professeur agrégé de Pharmacologie
Faculté de Médecine et Maïeutique, Université Catholique de Lille
GCS GHICL Hôpital Saint Vincent de Paul à Lille

Monsieur le Professeur Laurent Pascal
Hématologue, Chef de service d'Onco-Hématologie
Professeur agrégé en Hématologie Clinique, Université Catholique de Lille
GCS GHICL Hôpital Saint Vincent de Paul à Lille

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 12 juillet 2019
Par Mr VANGHELUWE Edouard**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**INTERET ET IMPACT DE LA MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS
PHARMACEUTIQUES DE PRIMO-PRESCRIPTION (CPP)
DE CHIMIOThERAPIE ORALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE
MYELOME MULTIPLE A L'HOPITAL SAINT VINCENT DE PAUL**

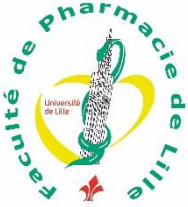
Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon**
Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
UFR de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens Picardie

Assesseurs : **Madame le Docteur Stéphanie Genay**
Pharmacien, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
UFR de Pharmacie, Université de Lille
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Professeur Jean-Marc Trivier
Pharmacien, Professeur agrégé de Pharmacologie
Faculté de Médecine et Maïeutique, Université Catholique de Lille
GCS GHICL Hôpital Saint Vincent de Paul à Lille

Monsieur le Professeur Laurent Pascal
Hématologue, Chef de service d'Onco-Hématologie
Professeur agrégé en Hématologie Clinique, Université Catholique de Lille
GCS GHICL Hôpital Saint Vincent de Paul à Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon,

Merci pour l'honneur que vous me faites de présider cette soutenance et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma haute considération.

A Madame Stéphanie Genay,

Merci pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent Pascal,

Merci pour l'honneur que tu me fais de représenter le corps médical dans ce jury. Je suis admiratif pour tout ce que tu fais pour tes patients mais également pour tes qualités humaines. Pour m'avoir permis de conduire ce travail dans ton service et pour ce que tu m'as transmis sur l'hématologie je t'adresse mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Trivier,

Un grand merci d'avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps consacré pour moi. Merci pour votre soutien du début à la fin. Merci également pour votre sympathie et votre bonne humeur durant mes deux semestres passés à l'Hôpital Saint Vincent de Paul.

A Madame Céline Pingaud,

Un grand merci pour la confiance que vous m'avez accordé en me confiant ce projet qui me tenait tant à cœur. Merci d'avoir su canaliser mon impatience, pas toujours simple à gérer au quotidien. Vous êtes pour moi un modèle de perfectionnisme et d'abnégation.

Aux hématologues de l'Hôpital Saint Vincent de Paul,

Merci au Dr Benjamin Carpentier et au Dr Emmanuelle Bourgeois pour votre accueil au sein du service, votre sympathie et votre disponibilité. Je tiens également à remercier le Professeur Christian Rose, récemment disparu, que j'ai eu la chance de côtoyer.

A Madame Sahara Graf,

Merci pour l'analyse statistique et pour votre disponibilité.

A tous les pharmaciens rencontrés au cours de mon internat,

Merci pour les connaissances et le savoir-faire que vous m'avez transmis ainsi que pour tous les bons moments partagés. A ce titre, je remercie particulièrement Madame Véronique Balenghien pour sa gentillesse et sa bienveillance à mon égard. Merci également à Monsieur Jean Giraud pour les excellents moments passés ensemble, surtout au foot le mardi soir !

A mes co-internes,

Merci pour ces rencontres et ces moments passés ensemble au cours de mon internat.

A mes ami(e)s,

Merci pour votre présence et pour tous les bons moments partagés pendant ces années. En espérant qu'ils soient encore nombreux ! Vous êtes les bienvenus en Normandie !

A mes grands-parents,

Merci de m'avoir toujours encouragé. J'aurai aimé vous avoir à mes côtés pour fêter la fin de mes études. J'espère que vous êtes fiers de moi de là où vous êtes. Je pense fort à vous.

A mes parents,

Un grand merci pour les valeurs que vous m'avez transmises. Merci pour votre soutien perpétuel. Merci d'avoir été là pour moi dans les moments difficiles et pour votre amour. Merci pour tout ce que vous faites pour moi.

A ma belle-famille,

Merci pour votre affection. Je ne pouvais pas espérer mieux comme belle-famille.

A Constance et à Théophile,

Merci Constance pour ta précieuse aide durant mes études de Pharmacie. Je me rappelle quand je venais te voir le soir pour que tu m'expliques certains cours que je ne comprenais pas. Si j'en suis arrivé là, c'est en partie grâce à toi. Merci Théophile, mon lyonnais adoré, pour ta générosité et pour tous les moments passés ensemble. J'espère que tu es prêt à faire des Lyon-Rouen régulièrement. Merci à tous les deux pour ces instants de complicité fraternelle. Que cela dure toujours.

A Camille,

Merci pour ton soutien, ta compréhension et ta patience au quotidien. Tu es pour beaucoup dans ma réussite. Merci de me suivre dans cette nouvelle aventure. Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	12
Liste des figures	13
Liste des tableaux	13
Introduction	15
Partie I : Généralités	16
1. Présentation du myélome multiple	16
1.1. Définition.....	16
1.2. Epidémiologie	16
1.3. Diagnostic clinique.....	17
1.4. Diagnostic biologique.....	18
1.5. Diagnostic différentiel.....	19
1.5.1. Critères CRAB	19
1.5.2. Critères diagnostiques	20
1.6. Stratégie thérapeutique.....	20
2. Les chimiothérapies orales	22
2.1. Définition.....	22
2.2. Les chimiothérapies orales sont en plein essor	22
2.3. Les limites de la voie orale.....	22
2.3.1. Gestion des effets indésirables	22
2.3.2. Observance	23
2.3.3. Adhésion médicamenteuse.....	23
2.3.4. Risque d'interactions médicamenteuses.....	23
2.4. Le cas du myélome multiple.....	23
2.4.1. Lénalidomide (Revlimid®) et pomalidomide (Imnovid®).....	23
2.4.1. Association à la dexaméthasone (Neofordex®)	25
3. Les consultations pharmaceutiques en cancérologie	26
3.1. Définition.....	26
3.2. Organisation	26
3.3. Formation des intervenants pharmaceutiques	27
3.4. Financement.....	27

Partie II : Mise en place et évaluation des CPP à l'Hôpital Saint Vincent de Paul.....29

1.	Contexte	29
1.1.	Améliorer le parcours de soins des patients sous chimiothérapie orale	29
1.2.	Consultations Pharmaceutiques de Primo-prescription (CPP) à l'Hôpital Saint Vincent de Paul	29
2.	Objectifs.....	30
2.1.	Objectif principal	30
2.2.	Objectifs secondaires.....	30
3.	Matériels et méthodes.....	31
3.1.	Type d'étude.....	31
3.2.	Patients inclus dans l'étude.....	32
3.3.	Critères de jugement.....	32
3.3.1.	Critère de jugement principal	32
3.3.2.	Critères de jugement secondaires	34
3.4.	Elaboration des documents.....	36
3.4.1.	Fiche de Consultation Pharmaceutique	36
3.4.2.	Fiches médicaments de bon usage	36
3.4.3.	Calendrier de prise	36
3.5.	Structuration de l'activité.....	37
3.5.1.	Identification et planification des patients.....	37
3.5.2.	Intégration de l'activité dans le parcours de soins du patient	37
3.5.3.	Lieu de la consultation pharmaceutique.....	37
3.6.	Déroulement de la CPP	38
3.6.1.	Préparation de la consultation pharmaceutique	38
3.6.2.	Conciliation des traitements médicamenteux.....	38
3.6.3.	Dossier Pharmaceutique.....	38
3.6.4.	Entretien pharmaceutique.....	39
3.6.5.	Analyse et interventions pharmaceutiques.....	40
3.6.6.	Compte rendu de la CPP	40
3.7.	Analyse statistique.....	41
3.8.	Note réglementaire	41

4.	Résultats.....	42
4.1.	Descriptif de la population de l'étude	42
4.2.	Indicateurs des consultations pharmaceutiques.....	43
4.2.1.	Indicateurs généraux des CP.....	43
4.2.1.	Nombre de consultations pharmaceutiques mensuels	44
4.2.2.	Temps pharmacien dédié à cette activité.....	44
4.3.	Impact des CPP sur l'évolution des connaissances des patients	45
4.3.1.	Score Patient des patients ayant bénéficié d'une CPP	45
4.3.2.	Questionnaire de connaissances	47
4.4.	Impact des CP pour les patients déjà sous traitement.....	50
4.4.1.	Score Patient des patients déjà sous traitement	50
4.4.2.	Comparaison à la CPP	51
4.5.	Satisfaction des patients ayant bénéficié d'une CP	51
4.6.	Interventions pharmaceutiques	53
4.6.1.	Interventions pharmaceutiques réalisées.....	53
4.6.2.	IP concernant la prise de phytothérapie.....	55
4.6.3.	Conseils aux patients.....	55
5.	Discussion	56
5.1.	Biais de l'étude	56
5.2.	Les CPP contribuent à l'amélioration des connaissances des patients sous chimiothérapie orale atteints de myélome multiple.....	57
5.3.	Une activité appréciée des patients	57
5.4.	Des patients âgés et polymédiqués qui ont recours à la phytothérapie	58
5.5.	Des interactions médicamenteuses et quelques IP	59
5.6.	Mais cela nécessite du temps pharmacien.....	59
5.7.	Quelles perspectives ?.....	60
5.7.1.	Pérennisation et déploiement à d'autres types de cancers	60
5.7.2.	Communication avec les pharmacies d'officine.....	60
5.7.3.	Mise en place de consultations pharmaceutiques de suivi	60
	Conclusion.....	61
	Bibliographie	62
	Annexes	66
	Autorisation de soutenance	76

LISTE DES ABREVIATIONS

ACSH	Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
AF3M	Association Française des Malades du Myélome Multiple
AMM	Autorisation de mise sur le marché
β2m	β2 microglobuline
BMO	Bilan médicamenteux optimisé
CIER	Comité Interne d’Ethique de la Recherche du GHICL
CP	Consultation pharmaceutique
CPP	Consultation Pharmaceutique de Primo-prescription
CSH	Cellules souches hématopoïétiques périphériques
CTM	Conciliation des traitements médicamenteux
DGOS	Direction Générale de l’Offre de Soins
DP	Dossier Pharmaceutique
DPI	Dossier Patient Informatisé
DU	Diplôme universitaire
EI	Effets indésirables
EPS	Electrophorèse des protéines sériques
ETP	Education thérapeutique du patient
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital de Jour
HSV	Virus de l’Herpès (<i>Herpes Simplex Virus</i>)
IM	Interactions médicamenteuses
Ig	Immunoglobuline
IP	Interventions pharmaceutiques
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MGUS	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (<i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)
MM	Myélome multiple
MPT	Protocole Melphalan/Prednisone/Thalidomide
MPV	Protocole Melphalan/Prednisone/Velcade®
OMédIT	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l’Innovation Thérapeutique
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO	Société Française de Pharmacie Oncologique
SMM	Myélome multiple indolent (<i>Smoldering Multiple Myeloma</i>)
VCD	Protocole Velcade®/Cyclophosphamide/Dexaméthasone
VRD	Protocole Velcade®/Revlimid®/Dexaméthasone
VTD	Protocole Velcade®/Thalidomide/Dexaméthasone
VZV	<i>Virus Zona-Varicelle</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1. 1ère ligne de traitement d'après les recommandations de l'ESMO (21).....	21
Figure 2. Evolution du nombre de thérapies orales ayant une AMM entre 1995 et 2015 (24).....	22
Figure 3. Organisation de la CP : rôles du médecin et du pharmacien	26
Figure 4. Méthodologie de l'étude.....	31
Figure 5. Questionnaire de satisfaction	34
Figure 6. Evaluation de l'observance (score de Girerd).....	35
Figure 7. Intégration de l'activité dans le parcours de soins du patient	37
Figure 8. Population de l'étude.....	42
Figure 9. Répartition des consultations pharmaceutiques effectuées en fonction du temps	44
Figure 10. Boxplots des Scores Patient « avant/après » la CPP	45
Figure 11. Boxplots des Scores Patient « questionnaire » (bras A versus bras B+C).....	48
Figure 12. Satisfaction des patients ayant bénéficié d'une CP.....	51
Figure 13. Résultats du questionnaire de satisfaction.....	52
Figure 14. Répartition des IP effectuées en fonction du médicament.....	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Examens biologiques à réaliser pour le diagnostic de MM (9,11,18,19).....	18
Tableau II. Bilan immunochimique à réaliser dans le MM (9,11,18,19)	19
Tableau III. Critères CRAB	19
Tableau IV. Critères diagnostiques du myélome multiple, selon le Groupe de Travail International sur le Myélome (IMWG) (20)	20
Tableau V. Les différentes phases de traitement chez le patient éligible à une ACSH	21
Tableau VI. Indications du Revlimid® et de l'Imnovid® dans le MM.....	23
Tableau VII. Modalités de prescription et de délivrance du Revlimid® et de l'Imnovid®	24
Tableau VIII. Posologies et modalités de prise du Revlimid® et de l'Imnovid®	24
Tableau IX. Principales interactions médicamenteuses du Revlimid® et de l'Imnovid®	24
Tableau X. Dexaméthasone (Neofordex®)	25
Tableau XI. Grille d'évaluation et « Score Patient »	33
Tableau XII. Description de la population de l'étude	42
Tableau XIII. Indicateurs généraux des consultations pharmaceutiques.....	43
Tableau XIV. Temps pharmacien dédié aux consultations pharmaceutiques	44
Tableau XV. Score Patient « avant/après » la CPP (bras A)	45
Tableau XVI. Evaluation des acquis des patients « avant/après » la CPP	46
Tableau XVII. Délai entre l'initiation de la chimiothérapie orale et le questionnaire.....	47
Tableau XVIII. Comparaison des Scores Patient « avant / après » avec le Score Patient « questionnaire » (bras A)	47
Tableau XIX. Score Patient « questionnaire » (bras A versus bras B+C).....	48
Tableau XX. Evaluation des acquis des patients au questionnaire de connaissances	49
Tableau XXI. Score Patient « avant/après » la CP (bras B)	50
Tableau XXII. Comparaison des Scores Patient « avant/après » (bras A versus bras B).....	51
Tableau XXIII. Régression linéaire des Scores Patient « avant/après » entre les bras A et B	51
Tableau XXIV. Interventions pharmaceutiques réalisées.....	53
Tableau XXV. Interactions relevées avec la prise de phytothérapie d'après Hédrine® (42).....	55

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Fiche de Consultation Pharmaceutique.....	66
Annexe 2. Fiche médicament lénalidomide (Revlimid®).....	70
Annexe 3. Exemple d'un calendrier de prise : Pomalidomide (Imnovid®) / Dexaméthasone (Neofordex®).....	72
Annexe 4. Trame d'aide à l'entretien de la Consultation Pharmaceutique	73
Annexe 5. Avis du Comité Interne d'Ethique de la Recherche du GHICL (CIER).....	75

INTRODUCTION

Pendant longtemps, les traitements contre le cancer étaient délivrés uniquement par voie intraveineuse, à l'hôpital. Cependant, ces dernières années, le développement des chimiothérapies orales a connu une croissance telle qu'on estime que ces traitements pris par voie orale pourraient représenter 50% des traitements anticancéreux d'ici 2020 (1).

La prise en charge des patients de cancérologie en ambulatoire a ainsi considérablement augmentée et les enjeux que ce progrès engendre concernant l'observance thérapeutique, la gestion des effets indésirables (EI) au domicile du patient et le risque d'interactions médicamenteuses (IM) sont importants. En effet, si la voie orale est logiquement préférée des patients, elle n'est pas sans danger. En cas d'EI, certains patients, non informés, pourraient espacer les prises ou tout simplement arrêter leur traitement. L'observance de ces patients sous chimiothérapie orale conditionne l'efficacité de leur traitement avec une perte de chance potentielle non négligeable.

C'est pourquoi, les directives décrites dans le Plan Cancer 2014-2019 (2) recommandent de « sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales » et d'améliorer l'observance notamment grâce à une meilleure information des patients sur leurs traitements et par la mise en place de nouvelles organisations. En ce sens, la Société Française en Pharmacie Oncologique (SFPO) recommande l'implication du pharmacien dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale.

De plus, d'après l'Ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 (3), les pharmacies à usage intérieur (PUI) ont pour mission « d'entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé [...] ainsi que toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage ».

Le myélome multiple (MM) est une pathologie qui touche plus de 3000 nouveaux patients chaque année et qui bénéficie du développement de nouvelles molécules dont la plupart sont prises par voie orale et dont la durée de traitement est supérieure à 4 ans dans 50 % des cas (4).

La mise en place de Consultations Pharmaceutiques de Primo-prescription (CPP) de chimiothérapie orale chez les patients atteints de myélome multiple à l'Hôpital Saint Vincent de Paul s'inscrit donc parfaitement dans les missions des PUI.

Les objectifs de ce mémoire de thèse sont de décrire la mise en place des CPP de chimiothérapie orale chez les patients atteints de myélome multiple, d'évaluer l'intérêt et l'impact de ces consultations sur l'évolution des connaissances des patients et d'en présenter les résultats sur une période de 8 mois. L'aspect organisationnel et l'élaboration des documents seront abordés ainsi que les points d'améliorations et perspectives futures.

PARTIE I : GENERALITES

1. PRESENTATION DU MYELOME MULTIPLE

1.1. Définition

Le myélome multiple est une hémopathie maligne incurable caractérisée par une prolifération anormale d'un clone de plasmocytes tumoraux au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique (5). Chez le sujet sain, le taux de plasmocytes médullaires est d'environ 2-3% alors qu'il est supérieur à 10% dans le MM, on parle alors de plasmocytose médullaire.

Cette prolifération maligne de plasmocytes dans la moelle osseuse, au détriment des cellules saines, entraîne (6) :

- une surproduction d'immunoglobuline (Ig) monoclonale ou d'un fragment d'Ig monoclonale (chaîne légère libre) qui peut être quantifié dans le sang ou les urines (via la protéinurie de Bence-Jones) ;
- un dysfonctionnement de la moelle osseuse à l'origine d'un affaiblissement de l'hématopoïèse avec la survenue d'anémie et/ou de leucopénie et de thrombopénie responsables de fatigue et d'un risque accru d'infections ;
- une destruction et une invasion de la cavité de la moelle osseuse entraînant des atteintes osseuses à l'origine de douleurs, de fractures, de tassements vertébraux et d'une hypercalcémie ;
- une immunodépression très souvent retrouvée chez les patients : hypogammaglobulinémie par sécrétion importante d'une Ig monoclonale (le plus souvent IgG ou IgA) au détriment des autres classes d'Ig. Les patients sont alors plus sensibles aux infections.

1.2. Epidémiologie

Le MM représente environ 1% de l'ensemble des cancers et 10% des hémopathies malignes ce qui en fait l'hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes (7). D'après les données du réseau Français des Registres de cancers (Francim), environ 3000 nouveaux cas de myélome multiple sont diagnostiqués en France chaque année et cette incidence est vouée à croître dans le futur avec le vieillissement de la population (8).

Le MM touche plus souvent les hommes (54%) que les femmes (46%) (9,10). L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 70 ans et l'incidence augmente rapidement avec l'âge, ce qui en fait une pathologie du sujet âgé. Le MM affecte plus rarement les sujets jeunes : moins de 3% étant diagnostiqués avant 40 ans (11). La médiane de survie varie selon les patients : environ 20% des patients survivent plus de 10 ans (12), d'autres, au contraire, décèdent en quelques mois (13).

Le MM est une pathologie d'origine inconnue. Plusieurs facteurs de risque ont été émis mais restent sans preuve formelle à ce jour. Seule l'exposition à des radiations ionisantes est un facteur de risque clairement identifié. L'exposition professionnelle (agriculture, industrie du textile ou du pétrole) et l'exposition à des produits chimiques (benzène, formaldéhyde ou autre) ont été incriminées sans que l'on puisse en tirer de conclusions définitives (14).

1.3. Diagnostic clinique

❖ Symptômes révélateurs

On estime qu'un tiers des patients n'ont aucune symptomatologie clinique au moment du diagnostic, la maladie étant découverte de manière fortuite, au décours d'un examen de routine, souvent lors de la détection d'un pic monoclonal sur une électrophorèse des protéines sériques (15). Les signes cliniques du MM sont très variés, l'altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) étant l'un des premiers signes.

❖ Atteinte osseuse

Environ 70% des patients présentent des douleurs ou des lésions osseuses au moment du diagnostic (16) qui intéressent particulièrement le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Ces douleurs sont souvent persistantes, d'aggravation progressive, et non calmées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II, ou III. Les lésions osseuses apparaissent sous forme de géodes (lacunes claires à la radiographie) dites « à l'emporte-pièce » typiquement retrouvé dans le MM (17).

L'atteinte osseuse peut également se manifester par des fractures spontanées (ou provoquées par des efforts minimes), en particulier vertébrales ou au niveau des côtes (11). Elle peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, liées à des foyers secondaires de la maladie ; l'IRM en urgence est alors nécessaire pour confirmer le diagnostic (10,18).

❖ Infections

Les infections sont la première cause de décès chez les patients atteints de MM. L'infection est présente au diagnostic chez environ 10% des patients. Toute fièvre témoigne a priori d'un état infectieux dont la prise en charge est urgente.

Le risque infectieux est majoré par la chimiothérapie, surtout lorsqu'elle est neutropénisante. On estime que près de la moitié des patients présentent une infection durant les deux premiers mois. C'est pourquoi la prophylaxie des infections est devenue systématique (principalement contre HSV et VZV) et la vaccination fortement recommandée (antipneumococcique et anti-*Haemophilus*) (10,18,19).

❖ Événements thromboemboliques

Le risque thromboembolique est élevé dans le MM et multifactoriel : l'âge élevé des patients, la présence d'une immunoglobuline prothrombotique ainsi que la mobilité réduite des patients suite aux complications osseuses et neurologiques. La cause majeure étant l'utilisation de chimiothérapies telles que la dexaméthasone et les immunomodulateurs comme le lénalidomide ou le pomalidomide. Cela nécessite la prescription d'aspirine (Kardegic®), d'héparine de bas poids moléculaire ou d'anticoagulants oraux directs, en prévention (10,18).

❖ Syndrome d'insuffisance médullaire

Chez deux tiers des patients, un syndrome anémique est retrouvé se traduisant par de la fatigue, une pâleur de la peau, un essoufflement et une sensation de faiblesse générale. Les causes en sont multiples mais s'expliquent principalement par une diminution de l'érythropoïèse liée à l'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse (19).

❖ Atteinte rénale

L'insuffisance rénale est une complication fréquente du MM. Le mécanisme physiopathologique qui en est à l'origine est multifactoriel mais est essentiellement dû à l'élimination des chaînes légères libres d'immunoglobulines dans les urines que l'on qualifie de protéinurie de Bence-Jones. La principale cause d'insuffisance rénale est la tubulopathie à cylindres myélomateux qui représente 63 à 87% des atteintes rénales (10,18).

❖ Hypercalcémie

L'hypercalcémie est principalement due à l'hyperostéoclastose induite par les cellules myélomateuses et est présente au diagnostic dans 20% des cas (18). Elle se traduit cliniquement par une déshydratation liée au syndrome polyuropolydypsique qui peut conduire, *in fine*, à une insuffisance rénale. L'hypercalcémie se manifeste également par des signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales), des signes neurologiques (confusion, troubles du comportement, somnolence voire coma) et des signes cardiovasculaires (trouble du rythme de type fibrillation ventriculaire) (19).

1.4. Diagnostic biologique

Outre les éléments de diagnostic clinique, un certain nombre d'examens complémentaires sont à réaliser pour permettre le diagnostic de MM (Tableau I).

Tableau I. Examens biologiques à réaliser pour le diagnostic de MM (9,11,18,19)

Myélogramme	<ul style="list-style-type: none">• Indispensable pour confirmer le diagnostic de MM ;• Réalisé à partir d'une ponction de moelle osseuse au niveau du sternum ou de la crête iliaque ;• $\geq 10\%$ de plasmocytes +/- dysmorphiques ;• permet l'analyse cytogénétique des plasmocytes tumoraux → facteur pronostique ;• en cas d'échec : biopsie ostéomédullaire.
Hémogramme	<ul style="list-style-type: none">• Souvent de faible apport diagnostic ;• Anémie normocytaire, normochrome, arégénérative ;• Présence sur le frottis d'hématies agglutinées « en rouleaux » ;• Plus rarement : leuconéutropénie et thrombopénie +/- plasmocytose sanguine (marqueur d'agressivité du MM).
Urée, créatinine	<ul style="list-style-type: none">• Traduit l'altération de la fonction rénale ;• Insuffisance rénale présente au diagnostic dans 20% des cas.
Calcémie	<ul style="list-style-type: none">• Témoin de la dégradation osseuse (lié à l'ostéolyse) ;• Hypercalcémie $> 110\text{mg/L}$ ($2,75\text{mmol/L}$) dans 30% des cas.
Protides totaux	<ul style="list-style-type: none">• $> 80\text{g/L}$ sauf si myélome avec une protéinurie de Bence-Jones.
$\beta 2$ microglobuline ($\beta 2\text{m}$)	<ul style="list-style-type: none">• Présente à la surface des plasmocytes tumoraux du MM ;• Reflète la masse tumorale : si $>3\text{ mg/L}$ = forte masse tumorale.

Ces différents examens sont à compléter par un bilan immunochimique (Tableau II).

Tableau II. Bilan immunochimique à réaliser dans le MM (9,11,18,19)

Protéines sériques	Electrophorèse des protéines sériques (EPS)	<ul style="list-style-type: none"> • Indispensable au diagnostic de MM ; • Recherche d'un pic étroit correspondant à l'Ig monoclonale qui est identifiée dans 85 % des cas ; • De siège variable: le plus souvent en γ, fréquemment en β ; • Dans de rares cas : aucun pic n'est détecté à l'EPS (par exemple en cas de myélome à chaînes légères).
	Immunofixation	<ul style="list-style-type: none"> • Confirme le caractère monoclonal (un seul type d'Ig est sécrété par les plasmocytes tumoraux) ; • Définit quelle est l'Ig monoclonale mise en cause, réalisée en déterminant le typage de : <ul style="list-style-type: none"> - sa chaîne lourde (γ, α, δ ou ϵ) ; - et de sa chaîne légère. • Le plus souvent : IgG (55% des cas) ou IgA (25% des cas).
Protéines urinaires	Electrophorèse	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'une protéinurie dite de Bence-Jones ; • Examen peu sensible : l'absence de pic ne doit pas conclure à l'absence de sécrétion.
	Immunofixation	<ul style="list-style-type: none"> • Permet de typer les chaînes légères retrouvées dans les urines du patient ; les chaînes lourdes n'étant pas retrouvées du fait de leur poids moléculaire.

1.5. Diagnostic différentiel

1.5.1. Critères CRAB

Les critères CRAB (pour *Calcemia*, *Renal disease*, *Anemia*, *Bone lesions*) sont indépendants de la symptomatologie clinique et permettent de définir les atteintes organiques dues à la maladie (Tableau III).

Tableau III. Critères CRAB

C	Elévation de la calcémie : > 2,75 mmol/L (> 110mg/L) ou plus de 0,25 mmol/L (10mg/L) au-dessus de la limite supérieure normale.
R	Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine sérique > 177 μ mol/L (> 20mg/L).
A	Anémie : hémoglobine < 10 g/dL ou plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure normale.
B	Lésions osseuses : présence d'au moins une lésion ostéolytique à la radiographie du squelette, au scanner corps entier à faible dose ou au TEP-scan.

1.5.2. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques du MM du Groupe de Travail International sur le Myélome (IMWG) ont été mis à jour en 2014 (Tableau IV) (20). L'excès de plasmocytes tumoraux par envahissement médullaire différencie le MM de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (< 10% de plasmocytes médullaires par définition). Les critères diagnostiques permettent également de distinguer le MM actif (biologiquement actif) du myélome multiple indolent ou « Smoldering Multiple Myeloma » (SMM). Cette distinction est très importante car seul le MM actif nécessite un traitement immédiat (10).

Tableau IV. Critères diagnostiques du myélome multiple, selon le Groupe de Travail International sur le Myélome (IMWG) (20)

	Définition
MGUS	<ul style="list-style-type: none">• Ig monoclonale sérique (de type IgM ou de type non-IgM) < 30g/L ;• Plasmocytose médullaire < 10% ;• Absence de critères CRAB ou d'amyloïdose.
MM indolent	<p><u>Présence de ces 2 critères :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ig monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30g/L ou protéinurie des chaînes légères ≥ 500 mg/24h et/ou plasmocytose médullaire entre 10 et 60 % ;• Absence de critères CRAB ou d'amyloïdose.
MM actif	<ul style="list-style-type: none">• Plasmocytose médullaire ≥ 10 % ou preuve biopsique de plasmocytome osseux ou extraosseux ;• Présence d'au moins un des critères CRAB ou de biomarqueurs de malignité :<ul style="list-style-type: none">- plasmocytose médullaire ≥ 60% ;- ou ratio des chaînes légères libres sériques ≥ 100 ;- ou plus d'une lésion focale d'au moins 5mm à l'IRM.

1.6. Stratégie thérapeutique

L'indication au traitement s'adresse aux patients atteints d'un MM actif, c'est-à-dire à la fois les patients symptomatiques (qui présentent au moins un des critères CRAB) mais également les patients asymptomatiques à haut risque.

Il n'est pas justifié de traiter les patients asymptomatiques en raison à la fois du risque de toxicité et du risque de sélection d'un clone agressif. Les recommandations pour les patients atteints de MGUS et de SMM sont un suivi et une surveillance clinique à long terme.

En 1^{ère} ligne de traitement, l'éligibilité ou non à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) détermine la stratégie thérapeutique à adopter d'après les recommandations de l'Association Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) (Figure 1).

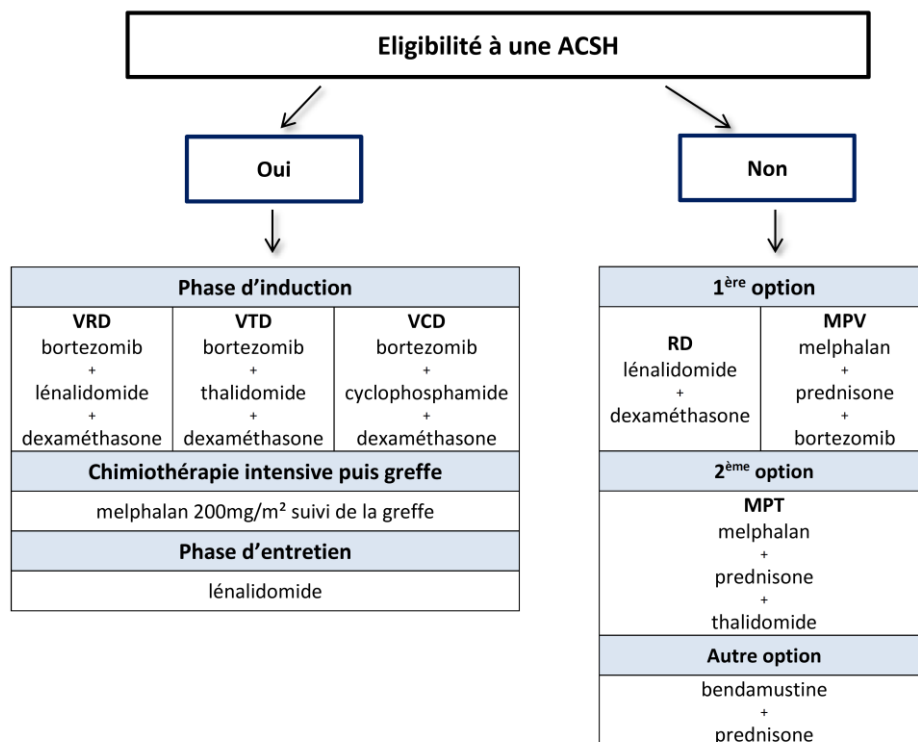


Figure 1. 1^{ère} ligne de traitement d'après les recommandations de l'ESMO (21)

Les différentes phases de traitement chez le patient éligible à une ACSH sont détaillées ci-dessous :

Tableau V. Les différentes phases de traitement chez le patient éligible à une ACSH

Phase d'induction	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Objectifs</u> : - réduire la masse plasmocytaire ; - préparer le patient à l'intensification thérapeutique ; - permettre la collecte des greffons de CSH périphériques . • Nombre de cures limité (généralement 4 cures) → éviter d'entraîner une toxicité supplémentaire pouvant compromettre la réalisation de l'autogreffe.
Phase de recueil de CSH	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil de CSH réalisé après la 3^{ème} cure de chimiothérapie d'induction par cyclophosphamide (Endoxan[®]) à haute dose (le plus souvent) dit de mobilisation ou par plérixafort (Mozobil[®]) .
ACSH	<ul style="list-style-type: none"> • Avant l'autogreffe : phase de conditionnement par melphalan à haute dose (200mg/m²) ; • Après l'autogreffe : phase de consolidation (par 2 cycles de VRD le plus souvent) → améliorer la profondeur de la réponse obtenue.
Phase d'entretien	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Objectifs</u> : - prolonger la durée de la réponse obtenue ; - prolonger la survie sans progression et la survie globale ; - tout en maintenant une bonne qualité de vie. • Durée phase d'entretien : limitée à 2 ans ou prolongée jusqu'à progression. • Essai CALGB-100104 → mise en évidence d'un bénéfice de survie sans progression avec un bénéfice significatif en survie globale (22).

En cas de rechute, de nombreuses autres lignes de traitement existent et sont actuellement en pleine évolution. Elles ne seront pas détaillées ici.

2. LES CHIMIOETHERAPIES ORALES

2.1. Définition

La chimiothérapie orale doit être regardée en terme générique : traitements médicamenteux anticancéreux oraux de type thérapies ciblées ou de type chimiothérapie conventionnelle (23). Les chimiothérapies conventionnelles sont des traitements médicamenteux ayant pour but la destruction des cellules cancéreuses par des mécanismes non spécifiques. Tandis que les thérapies ciblées sont des traitements dirigés contre des cibles moléculaires bien définis, qui détruisent les cellules cancéreuses par des mécanismes spécifiques.

2.2. Les chimiothérapies orales sont en plein essor

Le nombre de patients sous chimiothérapies orales a augmenté de façon considérable ces dernières années (24). L'utilisation de la voie orale pour l'administration des chimiothérapies constitue une avancée importante en cancérologie (Figure 2) : elle pourrait représenter 50% des traitements anticancéreux d'ici 2020 (1).

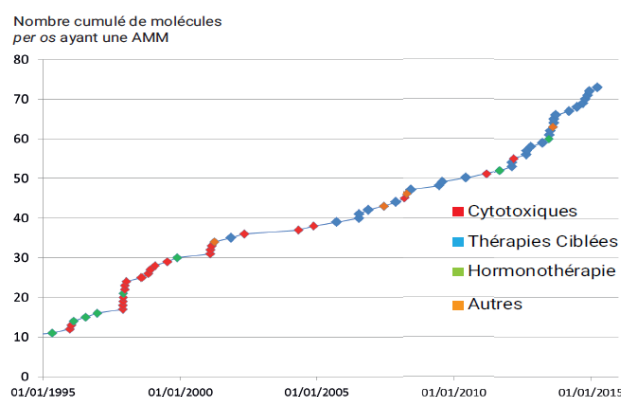


Figure 2. Evolution du nombre de thérapies orales ayant une AMM entre 1995 et 2015 (24)

2.3. Les limites de la voie orale

Les chimiothérapies orales représentent un confort pour les patients et ont logiquement leur préférence. Cependant, elles sont souvent considérées à tort comme moins toxiques que les chimiothérapies intraveineuses (2).

2.3.1. Gestion des effets indésirables

Les chimiothérapies orales sont à l'origine d'effets indésirables que les patients doivent apprendre à gérer au domicile afin d'éviter qu'ils ne conduisent à l'interruption du traitement. En 2014, une enquête menée chez des patients atteints de myélome multiple a montré que 76% d'entre eux ont été confrontés à des effets indésirables particulièrement gênants dans leur vie quotidienne. Cette enquête a également révélée que 25% d'entre eux n'ont pas reçu d'information sur les éventuels effets indésirables des anticancéreux à l'instauration du traitement (25).

2.3.2. Observance

La banalisation du traitement du fait de sa forme galénique, la mauvaise compréhension des modalités de prises et la gestion des effets indésirables parfois difficile par le patient font que le risque de non observance est bien présent (26). Cela peut amener à un arrêt prématuré du traitement ou au contraire, par des prises supplémentaires, intentionnelles ou non, entraîner une augmentation de la toxicité attendue (27). Une étude rétrospective réalisée entre 2009 et 2012 sur 336 patients a montré que 33% des patients traités par lénalidomide n'étaient pas observants (28).

2.3.3. Adhésion médicamenteuse

On pourrait croire que les patients atteints de cancer sont davantage adhérents aux traitements par rapport aux autres patients. Pourtant, une étude observant l'adhérence aux traitements chez des patients atteints ou non de cancer a montré que ce n'était pas le cas (29). Une autre enquête a montré que l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de myélome multiple était évaluée à 70 % par les soignants (4).

2.3.4. Risque d'interactions médicamenteuses

Les patients atteints d'un cancer sont pour la plupart des patients polymédiqués, ce qui en fait un facteur de risque d'interactions médicamenteuses (IM). Le risque d'IM existe à la fois avec le traitement habituel du patient (30), mais aussi avec les médicaments délivrés sans ordonnance ou avec les plantes prises en automédication (31).

A cela s'ajoute une métabolisation souvent complexe des anticancéreux pris par voie orale. En effet, la métabolisation hépatique par les cytochromes P450 peut favoriser les IM : soit en limitant l'effet thérapeutique de l'anticancéreux, soit en augmentant ses toxicités ou en perturbant l'action d'autres médicaments (32).

2.4. Le cas du myélome multiple

2.4.1. Lénalidomide (Revlimid®) et pomalidomide (Imnovid®)

Le Revlimid® et l'Imnovid® sont des dérivés de la thalidomide appartenant à la classe des immunomodulateurs. Ils possèdent des propriétés anti-myéломateuses : anti-angiogénique, anti-inflammatoire et anti-proliférative. Leurs indications dans le MM (Tableau VI), leurs modalités de prescription et de délivrance (Tableau VII), leurs posologies et modalités de prise (Tableau VIII), leurs IM (Tableau IX) et leurs EI sont détaillés ci-dessous.

Tableau VI. Indications du Revlimid® et de l'Imnovid® dans le MM

Revlimid®	<ul style="list-style-type: none">- en monothérapie d'entretien chez les patients adultes non préalablement traités et ayant reçu une autogreffe de cellules souches ;- en association avec la dexaméthasone ou avec le melphalan et la prednisone chez les patients adultes non préalablement traités et non éligibles à une greffe ;- en association avec la dexaméthasone chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.
Imnovid®	<ul style="list-style-type: none">- en association avec la dexaméthasone, chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Tableau VII. Modalités de prescription et de délivrance du Revlimid® et de l'Imnovid®

Prescription	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en cancérologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Délivrance	Uniquement en rétrocession hospitalière .
Surveillance particulière	Signature d'un accord de soin : information donnée au patient sur les effets indésirables, risques et contraintes spécifiques provoqués par ces médicaments. Cet accord doit être conservé dans un carnet par le malade qui doit être présenté pour toute dispensation.
	Femmes en âge de procréer : la délivrance du traitement doit avoir lieu dans les 7 jours suivant la prescription et après un test de grossesse négatif sous contrôle médical et datant de 72h maximum avant la prescription.

Tableau VIII. Posologies et modalités de prise du Revlimid® et de l'Imnovid®


Schéma de prescription	J1 à J21, pause de 7 jours puis reprise à J2 
Posologies	Revlimid® : 2,5 à 25 mg en une seule prise par jour, pendant 21 jours suivi d'une pause de 7 jours (cycle de 28 jours).
	Imnovid® : 1 à 4 mg en une seule prise par jour, pendant 21 jours suivi d'une pause de 7 jours (cycle de 28 jours).
	Ces posologies peuvent être adaptées en fonction du profil et de la tolérance du patient.
Moment de prise	Prise le soir recommandée car risque de somnolence.
En cas d'oubli de prise	Revlimid® : prendre la gélule si retard < 12h. Si ce délai est dépassé, attendre la prise suivante.
	Imnovid® : ne pas prendre la gélule oubliée, attendre la prise suivante.
En cas de vomissements	Ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.
Précautions	Avaler les gélules entières (sans les ouvrir, mâcher ni écraser). Il est recommandé ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier.

Tableau IX. Principales interactions médicamenteuses du Revlimid® et de l'Imnovid®

Revlimid®	<ul style="list-style-type: none"> - statines (effets additifs : risque de rhabdomyolyse). - contraceptifs oraux oestroprogestatifs (majoration risque thromboembolique). - surveillance des dosages de digoxine et AVK. - extrait de feuille d'olivier en gélule (peut majorer l'immunodépression).
Imnovid®	- inhibiteurs puissants du CYP1A2 (ciprofloxacine, enoxacine et fluvoxamine).

❖ Effets indésirables

Les principaux EI du lénalidomide (Revlimid[®]) et pomalidomide (Imnovid[®]) sont :

- hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie) ;
- neurologiques (sommolence, crampes, troubles de la fonction érectile, paresthésies) ;
- infectieux (infections notamment respiratoires) ;
- cardiovasculaires (thrombose veineuse, embolie pulmonaire) ;
- cutanés (éruption, rash, urticaire, eczéma) ;
- gastro-intestinaux (diarrhée, constipation) ;
- généraux (fatigue, œdèmes périphériques) ;

2.4.1. Association à la dexaméthasone (Neofordex[®])

Dans la majorité des cas, le Revlimid[®] et l'Imnovid[®] sont associés à la dexaméthasone à forte dose par voie orale (Tableau X).

Tableau X. Dexaméthasone (Neofordex[®])

Indication	Indiquée chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique.
Schéma de prescription	J1, J4, J8, J11 ou J1, J8, J15, J22 selon un cycle de 21 ou 28 jours.
Posologie	Habituellement 40mg en une seule prise par jour. Chez les patients âgés et/ou fragiles, la posologie peut être réduite à 20 mg voire à 10mg de dexaméthasone.
Moment de prise	Prise le matin, au cours d'un repas.
Précautions	Les demi-comprimés qui n'ont pas immédiatement été pris doivent être ramenés à la pharmacie qui se chargera de les éliminer : problèmes de stabilité → perte d'efficacité du traitement.
Principaux EI	Possibilité de faciès rouge le lendemain de la prise, modification de l'appétit, prise de poids possible. Augmentation possible de la glycémie → patient diabétique : rappeler au patient l'auto-surveillance de la glycémie, les règles hygiéno-diététiques.
Interactions médicamenteuses	Inducteur puissant du CYP 3A4 et du CYP 2C9. La dexaméthasone est métabolisée par le CYP 3A4 : interactions avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP 3A4 : - <u>inhibiteurs</u> : inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, antifongiques azolés, macrolides... - <u>inducteurs</u> : millepertuis, anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital...), certains anti-infectieux (rifampicine...) Eviter la prise de pamplemousse (jus et pulpe). Absence d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec le lénalidomide, le pomalidomide, le bortézomib, la vincristine ou la doxorubicine

3. LES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES EN CANCEROLOGIE

3.1. Définition

Pour accompagner l'essor des chimiothérapies orales tout en garantissant l'efficacité et la sécurité de ces traitements, il est indispensable de mettre en place de nouvelles organisations, mais également de prendre le temps d'informer et d'impliquer le patient dans la bonne conduite du traitement (2).

D'après les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), la Consultation Pharmaceutique (CP) en cancérologie a pour objectifs :

- « d'évaluer les connaissances du patient et/ou l'aidant (modalités de prise, effets indésirables) et son adhésion à sa prise en charge ;
- de s'assurer que les modalités de prise ont été bien comprises ;
- de donner au patient les moyens d'identifier, prévenir et limiter les effets indésirables et de connaître la conduite à tenir en cas d'EI grave ;
- de réaliser une analyse pharmaceutique du traitement médicamenteux (intégrant médicaments, phytothérapie, médecines alternatives et complémentaires) ;
- de participer à l'évaluation et à l'amélioration de l'observance globale » (33).

3.2. Organisation

Afin de pouvoir initier et mettre en place cette activité, le médecin et les pharmaciens doivent travailler en collaboration afin que la consultation pharmaceutique soit complémentaire à la consultation médicale (Figure 3).

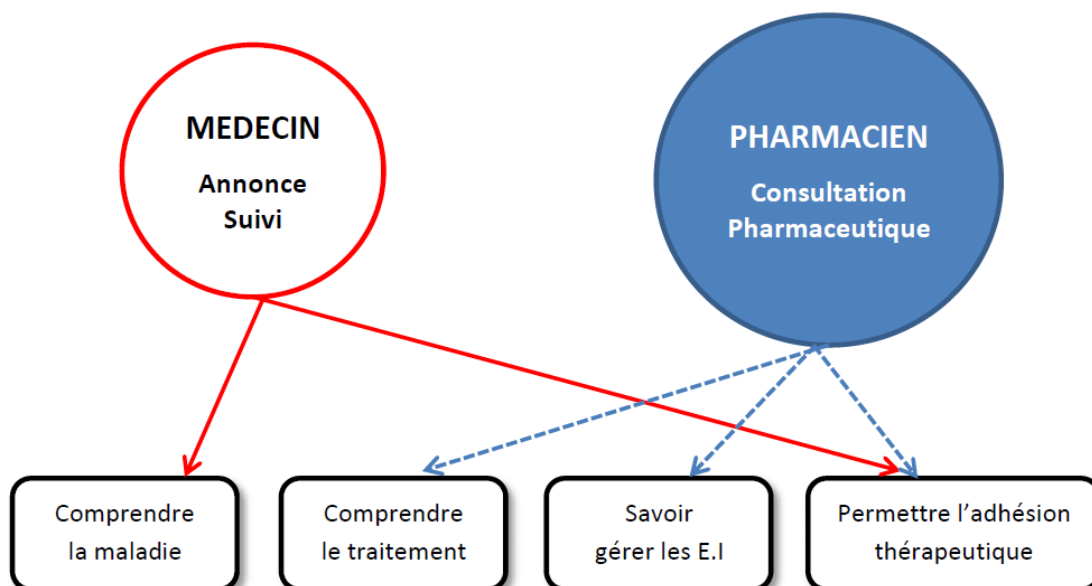


Figure 3. Organisation de la CP : rôles du médecin et du pharmacien

3.3. Formation des intervenants pharmaceutiques

La SFPO recommande également que les pharmaciens réalisant des consultations pharmaceutiques aient « suivi une formation adaptée à la conduite d'entretien et aient des connaissances approfondies en cancérologie. La compétence en cancérologie s'entend comme issue des acquis de l'expérience et/ou la réalisation de formations spécifiques telles que les Diplômes Universitaires (DU) de Pharmacie Clinique Oncologique » (33).

Au sein de la PUI, les pharmaciens participants à l'activité ont un DU de Pharmacie Clinique Oncologique ou ont participé à un programme de formation à l'éducation thérapeutique (formation de 40h ETP).

Me concernant, j'ai un DU de Pharmacie Clinique Oncologique et je suis également membre de la Commission Junior de la SFPO. A ce titre, j'ai eu la chance de bénéficier d'une formation de plusieurs jours intitulée « patients sous anticancéreux oraux, consultations pharmaceutiques et éducation thérapeutique » au Centre Paul Strauss à Strasbourg, en décembre 2017.

3.4. Financement

Afin de soutenir les établissements de santé, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a créé en 2016 une mission d'intérêt général (MIG) « primo-prescription en chimiothérapie orale ». Cette MIG a « vocation à financer les surcoûts associés aux consultations de primo-prescription de chimiothérapie orale, afin d'accompagner leur développement » (34).

Initialement, un montant théorique de 93€ était versé pour chaque CPP permettant de couvrir les coûts supportés par les établissements afin d'assurer une prise en charge pluridisciplinaire tripartite (médecin, pharmacien, infirmière). Afin de valider ce montant, la DGOS a lancé l'enquête FLASH (du 19 au 31 septembre 2016). Suite à cette enquête, en plus de l'analyse du FICHSUP 2016, il a été constaté que la durée de la CPP était en moyenne inférieure à 60 min et même inférieure à 30 min pour un tiers des CPP (35). De plus, la prise en charge tripartite n'était que très rarement respectée. Plutôt que de maintenir le montant à 93€ en exigeant des établissements de santé la mise en place de CPP de façon tripartite et d'une durée minimum de 60 min, la DGOS a préféré diminuer le montant de la CPP à 45€ (36). Malheureusement, ce faible montant n'encourage pas les établissements qui avaient investi dans la mise en place de CPP tripartites à maintenir cette activité et décourage les autres établissements à la mettre en place.

L'instruction frontière de 2017 (37) laissait penser qu'il serait possible d'intégrer les CPP dans le cadre d'un HDJ mais il s'agissait finalement d'une mauvaise interprétation. De ce fait, les établissements de santé qui avaient profité initialement de cette confusion se verront désormais retoquer par l'Assurance Maladie.

Pour résumer, actuellement, une fois la déclaration saisie dans le FICHSUP (23), un financement de 45€ est possible en année N+1 pour chaque CPP de l'année N.

Comme écrit précédemment, le manque de moyens humains et financiers est le frein principal au déploiement des CPP de chimiothérapie orale tripartite. Cependant, les choses pourraient évoluer très prochainement avec la mise en place d'expérimentations organisationnelles innovantes du système de santé prévues à l'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS). Cet article prévoit, entre autres, la possibilité d'expérimenter pour cinq ans de nouveaux modes d'organisation des soins « concourant à l'amélioration de la prise en charge et du parcours des patients, de l'efficacité du système de santé et de l'accès aux soins » (38). Cependant, seuls les établissements de santé porteurs de projet ayant soumis un cahier des charges du projet pourront bénéficier d'un financement.

PARTIE II : MISE EN PLACE ET EVALUATION DES CPP **A L'HOPITAL SAINT VINCENT DE PAUL**

1. CONTEXTE

1.1. Améliorer le parcours de soins des patients sous chimiothérapie orale

L'un des axes du Plan Cancer 2014-2019 insiste sur l'importance de la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale. Les actions 3.1 à 3.4 visent à « sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales » notamment par le « développement de programmes d'éducation thérapeutique des patients (axés sur l'information, l'observance, la gestion des effets indésirables) associant les équipes hospitalières et les professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmier) » (2).

Cependant, la mise en œuvre d'un programme d'ETP répond à certaines contraintes : la nécessité d'avoir une autorisation par l'Agence Régionale de Santé (ARS), la mobilisation de professionnels de santé ayant suivi une formation minimale de 40 heures et l'investissement financier non négligeable à la conception et à la mise en œuvre de ce programme (39). Ainsi, la mise en place de consultations pharmaceutiques peut constituer une alternative intéressante par sa plus grande facilité de mise en œuvre.

1.2. Consultations Pharmaceutiques de Primo-prescription (CPP) à l'Hôpital Saint Vincent de Paul

L'Hôpital Saint Vincent de Paul est un des 3 établissements sanitaires du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille. Il dispose de 444 lits dont 407 lits de MCO, 22 lits de SSR et 15 lits de PSY.

La mise en place de CPP pour les patients sous chimiothérapie orale avait été évoquée en février 2018, suite à la sollicitation des hématologues de l'hôpital.

Dans un premier temps, il a été décidé de cibler les patients atteints de myélome multiple du fait de la file active importante de patients rencontrée au sein de l'hôpital et du profil des patients. En effet, ces patients présentent de nombreux facteurs de risque de mauvaise adhésion médicamenteuse : âge de plus de 60 ans, polymédication liée à la présence d'autres pathologies chroniques, prescriptions associées destinées à pallier les complications de la maladie (soins de support) et schémas d'administration séquentiels. De plus, en 2013, l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) a réalisé une enquête sur 601 malades du myélome qui a fait état de la demande croissante d'informations et d'accompagnement de la part des patients (40).

Tous ces éléments montrent la complexité de la prise en charge de ces patients et expliquent pourquoi il a été décidé de mettre en place des CPP chez les patients atteints de myélome multiple traités par chimiothérapie orale.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact des Consultations Pharmaceutiques de Primo-prescription (CPP) de chimiothérapie orale sur l'évolution des connaissances des patients atteints de myélome multiple.

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- de comparer les connaissances des patients ayant bénéficié d'une CPP par rapport à ceux n'en ayant pas bénéficié ;
- d'évaluer l'impact des consultations pharmaceutiques sur l'évolution des connaissances des patients déjà sous traitement ;
- d'évaluer la satisfaction et l'intérêt des entretiens réalisés auprès des patients ;
- d'évaluer la clarté et l'intérêt des documents remis au patient ;
- de mettre en évidence l'impact du pharmacien clinicien sur la valeur ajoutée à la prise en charge de ces patients par le suivi des interventions pharmaceutiques ;
- d'estimer le temps pharmacien dédié à cette activité ;
- d'évaluer la polymédication des patients ;
- d'évaluer l'observance thérapeutique des patients ;
- d'évaluer la prise de phytothérapie des patients.

3. MATERIELS ET METHODES

3.1. Type d'étude

Les patients atteints de MM sous chimiothérapie orale ont été répartis en 3 bras :

- Un **bras A** : constitué de patients ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique de primo-prescription (cycle 1) ;
- Un **bras B** : constitué de patients, déjà sous traitement, ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique (> cycle 1) ;
- Un **bras C** : constitué de patients, déjà sous traitement, n'ayant pas souhaité bénéficier d'une consultation pharmaceutique.

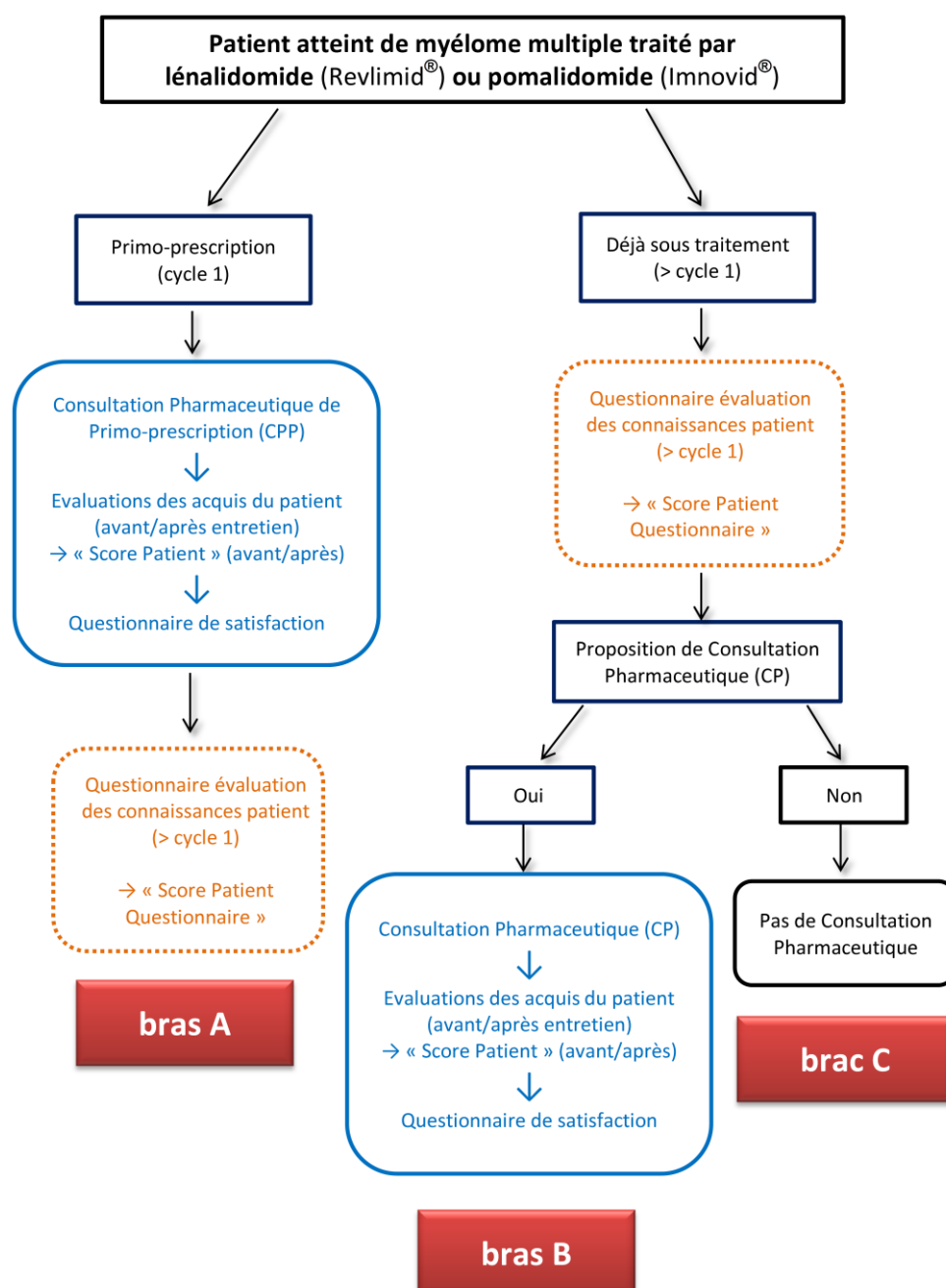


Figure 4. Méthodologie de l'étude

3.2. Patients inclus dans l'étude

Ont été inclus sur une période de 8 mois :

- tout patient atteint de myélome multiple chez qui un traitement par lénalidomide (Revlimid[®]) ou pomalidomide (Imnovid[®]) a été instauré (cycle 1) ;
- tout patient atteint de myélome multiple déjà sous traitement par lénalidomide (Revlimid[®]) ou pomalidomide (Imnovid[®]) (> cycle 1).

3.3. Critères de jugement

3.3.1. Critère de jugement principal

➤ *Evaluer l'impact des CPP sur l'évolution des connaissances des patients atteints de myélome multiple*

Le critère de jugement principal est la différence des connaissances du patient sur sa chimiothérapie orale (acquis du patient après l'entretien *versus* acquis du patient avant l'entretien) = bras A.

Afin d'évaluer les connaissances du patient « avant » et « après » la consultation pharmaceutique, une grille d'évaluation à 10 items a été élaborée. Ces items correspondent aux notions qui ont été jugées importantes à acquérir par le patient. Ils reprennent notamment : le lieu de dispensation de la chimiothérapie orale, la perception du patient vis-à-vis de la voie orale, la maîtrise des modalités de prise, la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissements, la connaissance des effets indésirables et des signes d'alerte nécessitant de contacter le médecin, les interactions avec certains médicaments et/ou plantes, les médicaments autorisés à prendre en automédication et enfin l'aliment/boisson à éviter.

A chaque item, le pharmacien coche la case « acquis » ou « non acquis » ce qui lui permet d'établir un Score Patient « avant » et « après » sur 14 points (Tableau XI). Dans le cas où le patient n'aurait pas de prescription de dexaméthasone, les 2 items concernant le « moment de prise » (1 pt) et la prise « pendant les repas » (1 pt) ne peuvent être évalués. Le Score Patient étant donc sur 12 points, il a été recalculé sur 14 afin d'être interprétable. Un score ≥ 11 « après » la consultation pharmaceutique est synonyme d'une bonne connaissance du patient sur son traitement. A l'inverse, en cas de Score Patient < 10, le patient était d'emblée revu en entretien lors de sa prochaine venue en rétrocession.

Afin d'éviter un biais dans l'évaluation des connaissances du patient par le pharmacien et afin d'évaluer ce qui a été retenu par le patient au cours du temps, une évaluation des connaissances a été réalisée à l'aide d'un questionnaire d'évaluation papier remis au patient lors de sa venue en rétrocession (> cycle 1). Il a été remis à la fois aux patients ayant bénéficié d'une CPP (bras A) ainsi qu'à ceux n'en ayant pas bénéficié, c'est-à-dire les patients déjà sous traitement (bras B et C). Ce questionnaire reprend l'ensemble des items évalués au cours de la consultation pharmaceutique et permet d'établir un Score Patient « questionnaire » sur 14 points. A chaque question, il leur était possible de cocher les cases « je ne sais pas » ou « je ne comprends pas la question » le cas échéant. Pour les patients déjà sous traitement, le questionnaire se terminait en leur proposant de refaire le point sur leur traitement avec un pharmacien. En cas de réponse positive de leur part, une consultation pharmaceutique était alors réalisée.

En résumé :

- **Score Patient « avant »** : correspond à l'évaluation des acquis du patient « après » la consultation médicale avec l'hématologue et « avant » la consultation pharmaceutique.
→ Evaluation par le pharmacien.
- **Score Patient « après »** : correspond à l'évaluation des acquis du patient « après » l'entretien avec le pharmacien, à la fin de la consultation pharmaceutique.
→ Evaluation par le pharmacien.
- **Score Patient « questionnaire »** : correspond à l'évaluation des connaissances :
 - des patients ayant bénéficié d'une CPP = bras A.
 - des patients, déjà sous traitement, n'ayant pas pu bénéficier d'une CPP = bras B et C.
 → Evaluation par un questionnaire papier lors de la venue du patient en rétrocession.

Tableau XI. Grille d'évaluation et « Score Patient »

Items	Réponses		AVANT		APRES	
			Acquis		Acquis	
			oui	non	oui	non
Quel est le nom du médicament que vous a prescrit le médecin ?	Lénalidomide/pomalidomide et/ou dexaméthasone	1 pt				
Savez-vous où aller récupérer votre traitement ? (hôpital ? ville ?)	Rétrocession/hôpital	1 pt				
Selon vous, la voie orale est : -moins -aussi -plus	importante/efficace que la voie inj?	1 pt				
Comment faut-il prendre votre traitement ? A quel moment ? (matin, midi, soir ? pendant ou en dehors des repas ?)	Lénalidomide/pomalidomide le soir	1 pt				
	Dexaméthasone le matin	1 pt				
	Dexaméthasone pdt les repas	1 pt				
Connaissez-vous la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ? en cas de vomissements ?	Lénalidomide : si < 12h prendre gélule oubliée si > 12h ne pas prendre la gélule oubliée	1 pt				
	Pomalidomide : ne pas prendre la gélule oubliée					
	En cas de vomissements : ne pas reprendre la gélule	1 pt				
Connaissez-vous les effets indésirables du traitement ? Pouvez-vous me les expliquer ? Savez-vous comment les prévenir ?	Infections, saignements, éruptions cutanées, fatigue, crampes, troubles digestifs	1 pt				
Connaissez-vous les signes d'alerte qui nécessitent d'appeler le médecin ?	Risque infectieux Risque hémorragique Risque thrombotique	1 pt				
Pensez-vous que votre traitement peut interagir avec certains médicaments et/ou plantes/tisanes ?	Interaction possible avec certains médicaments	1 pt				
	Interaction possible avec certaines plantes/tisanes	1 pt				
En cas de douleurs/maux de tête, pouvez-vous prendre par vous-même du paracétamol ? de l'ibuprofène ?	Paracétamol uniquement	1 pt				
Votre traitement peut interagir avec un aliment/boisson. Savez-vous lequel ?	Jus de pamplemousse	1 pt				
TOTAL Score Patient /14						

3.3.2. Critères de jugement secondaires

- **Comparer les connaissances des patients ayant bénéficié d'une CPP (bras A) par rapport à ceux n'en ayant pas bénéficié (bras B et C)**

Par différence des connaissances du patient, sur sa chimiothérapie orale, évaluées à l'aide du questionnaire d'évaluation papier remis au patient lors de sa venue en rétrocession = Score Patient « questionnaire » bras A *versus* Score Patient « questionnaire » bras B et C.

- **Evaluer l'impact des consultations pharmaceutiques sur l'évolution des connaissances des patients déjà sous traitement**

Par différence d'évolution des connaissances du patient sur sa chimiothérapie orale (acquis du patient après l'entretien *versus* acquis du patient avant l'entretien) = bras A *versus* bras B.

- **Satisfaction et intérêt des entretiens réalisés auprès des patients**
- **Evaluer la clarté et l'intérêt des documents remis au patient**

Un questionnaire papier, anonyme et facultatif (Figure 5) était remis au patient à la fin de l'entretien. Afin de ne pas exercer une pression inconsciente sur le patient, il était invité à le remplir et à le laisser au niveau du bureau d'accueil de l'HDJ ou ultérieurement en venant chercher son traitement en rétrocession. L'évaluation s'est faite selon l'échelle de Likert en 5 points.

Questionnaire de Satisfaction – Entretien pharmaceutique

- 1) L'entretien avec le pharmacien m'a permis de mieux comprendre mon traitement et ses modalités de prise (moment de prise, conduite à tenir en cas d'oubli...) ?

Tout à fait d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt d'accord <input type="checkbox"/>	Ni d'accord, ni pas d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt pas d'accord <input type="checkbox"/>	Pas du tout d'accord <input type="checkbox"/>
--	---	--	---	--

- 2) L'entretien avec le pharmacien m'a permis de mieux connaître les effets indésirables de mon traitement et de savoir comment les gérer en cas de survenue (conseils de prévention, signes d'alerte...) ?

Tout à fait d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt d'accord <input type="checkbox"/>	Ni d'accord, ni pas d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt pas d'accord <input type="checkbox"/>	Pas du tout d'accord <input type="checkbox"/>
--	---	--	---	--

- 3) La fiche médicament qui m'a été remise est complémentaire de l'entretien avec le pharmacien et me permettra de me rappeler certaines informations que j'aurai oubliées sans cette fiche.

Tout à fait d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt d'accord <input type="checkbox"/>	Ni d'accord, ni pas d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt pas d'accord <input type="checkbox"/>	Pas du tout d'accord <input type="checkbox"/>
--	---	--	---	--

- 4) Le calendrier de prise qui m'a été remis est clair, compréhensible et me sera utile pour la bonne prise de mon traitement ?

Tout à fait d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt d'accord <input type="checkbox"/>	Ni d'accord, ni pas d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt pas d'accord <input type="checkbox"/>	Pas du tout d'accord <input type="checkbox"/>
--	---	--	---	--

- 5) En conclusion, quel votre ressenti suite à cet entretien avec le pharmacien ?

Très satisfait <input type="checkbox"/>	Plutôt satisfait <input type="checkbox"/>	Ni satisfait, ni insatisfait <input type="checkbox"/>	Plutôt pas satisfait <input type="checkbox"/>	Pas du tout satisfait <input type="checkbox"/>
--	--	--	--	---

Figure 5. Questionnaire de satisfaction

➤ **Suivi des interventions pharmaceutiques (IP)**

Les interventions pharmaceutiques réalisées lors des consultations pharmaceutiques ont été cotées selon l'outil Act-IP® (41) développé par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Elles ont été classées en deux catégories : celles concernant les médicaments et celles concernant la prise de phytothérapie.

➤ **Estimation du temps pharmacien dédié à cette activité**

Le temps passé pour les différentes étapes de l'activité a été mesuré : la préparation de la consultation pharmaceutique, l'entretien pharmaceutique en lui-même, ainsi que le temps pharmacien hebdomadaire passé en RCP d'hématologie.

➤ **Polymédication**

Le nombre de médicaments pris par le patient au domicile a été relevé lors des consultations pharmaceutiques afin d'évaluer la polymédication du patient. Ce nombre ne prend pas en compte la chimiothérapie orale nouvellement instaurée ni la prise de phytothérapie éventuelle.

➤ **Observance thérapeutique**

L'observance du patient, avant l'initiation de la chimiothérapie orale, été évaluée selon le score de Girerd. Ce score comporte 6 questions auxquelles le patient doit répondre par « oui » ou par « non » (Figure 6).

Observance thérapeutique (score de Girerd)		
	OUI	NON
-Ce matin avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Pensez vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bonne

Minime

Mauvaise

Profil d'observance :
Si aucun OUI : Bonne observance
Si 1 ou 2 OUI : Minime problème d'observance
Si 3 OUI ou plus : Mauvaise observance

Figure 6. Evaluation de l'observance (score de Girerd)

➤ **Phytothérapie**

La prise de phytothérapie (compléments alimentaires, tisanes...) a été recensée et analysée à l'aide de la base Hédrine®, accessible via Thériaque® (42).

3.4. Elaboration des documents

3.4.1. Fiche de Consultation Pharmaceutique

Un document permettant de recueillir les données obtenues lors de la CPP a été réalisé et se divise en 2 parties (Annexe 1).

La 1^{ère} partie correspond à la conciliation des traitements médicamenteux (CTM).

Cette partie a été élaborée à partir du document utilisé dans l'établissement pour la conciliation médicamenteuse et recense :

- le nom du patient et sa date de naissance ;
- le nom de la chimiothérapie orale et sa date d'initiation ;
- la date de la RCP ;
- les coordonnées de la pharmacie de ville habituelle du patient ;
- les antécédents médicaux du patient ;
- l'historique de la prise en charge de son cancer ;
- les allergies éventuelles du patient ;
- la prise éventuelle de traitements en automédication/phytothérapie par le patient ;
- les difficultés éventuelles rencontrées par le patient (troubles de la déglutition, autre...) ;
- l'évaluation de l'observance selon le score de Girerd ;
- le bilan médicamenteux optimisé (BMO) avec les sources utilisées pour sa réalisation.

La 2^{ème} partie correspond au compte rendu pharmaceutique et recense :

- l'évaluation des acquis par le patient (avant et après l'entretien) via le Score Patient ;
- les documents remis au patient ;
- les interventions pharmaceutiques (IP).

3.4.2. Fiches médicaments de bon usage

Des fiches de bon usage relatives aux chimiothérapies orales utilisées dans le myélome multiple ont été réalisées : lénalidomide (Revlimid[®]) (Annexe 2) et pomalidomide (Imnovid[®]). Ces fiches ont été élaborées à partir du résumé des caractéristiques du produit, des fiches ONCOLIEN[®] de la SFPO et des fiches réalisées par l'Observatoire dédié au cancer de Bretagne, hébergées sur le site de l'OMÉDIT Bretagne.

Ces fiches regroupent les informations principales concernant la thérapeutique : modalités de prescription et de délivrance, modalités de conservation, posologie et modalités d'administration, interactions médicamenteuses, informations concernant la grossesse et l'allaitement, effets indésirables, mesures de prévention, conduite à tenir le cas échéant et conseils de bon usage. La fiche médicament est remise au patient à la fin de l'entretien pharmaceutique, ce qui lui permet de disposer d'un support écrit d'information auquel il pourra se reporter par la suite.

3.4.3. Calendrier de prise

Du fait des schémas d'administration séquentiels des traitements et du profil des patients (âgés et polymédiqués), la réalisation d'un calendrier de prise était proposé au patient, à la fin de l'entretien, afin de favoriser l'observance thérapeutique (Annexe 3). Ce calendrier est bimensuel et permet d'indiquer les jours de prise du pomalidomide (Imnovid[®]) ou du lénalidomide (Revlimid[®]) et de dexaméthasone (Neofordex[®]).

3.5. Structuration de l'activité

3.5.1. Identification et planification des patients

L'interne en pharmacie ou le pharmacien participe à la RCP d'hématologie qui a lieu le lundi après-midi. La RCP rassemble plusieurs professionnels de santé spécialisés qui échangent et discutent ensemble de la prise en charge thérapeutique du patient (hématologue, radiothérapeute, radiologue, biologiste, psychologue, pharmacien). C'est le moment idéal pour permettre l'identification des patients instaurés sous chimiothérapie orale et la planification de la CPP.

3.5.2. Intégration de l'activité dans le parcours de soins du patient

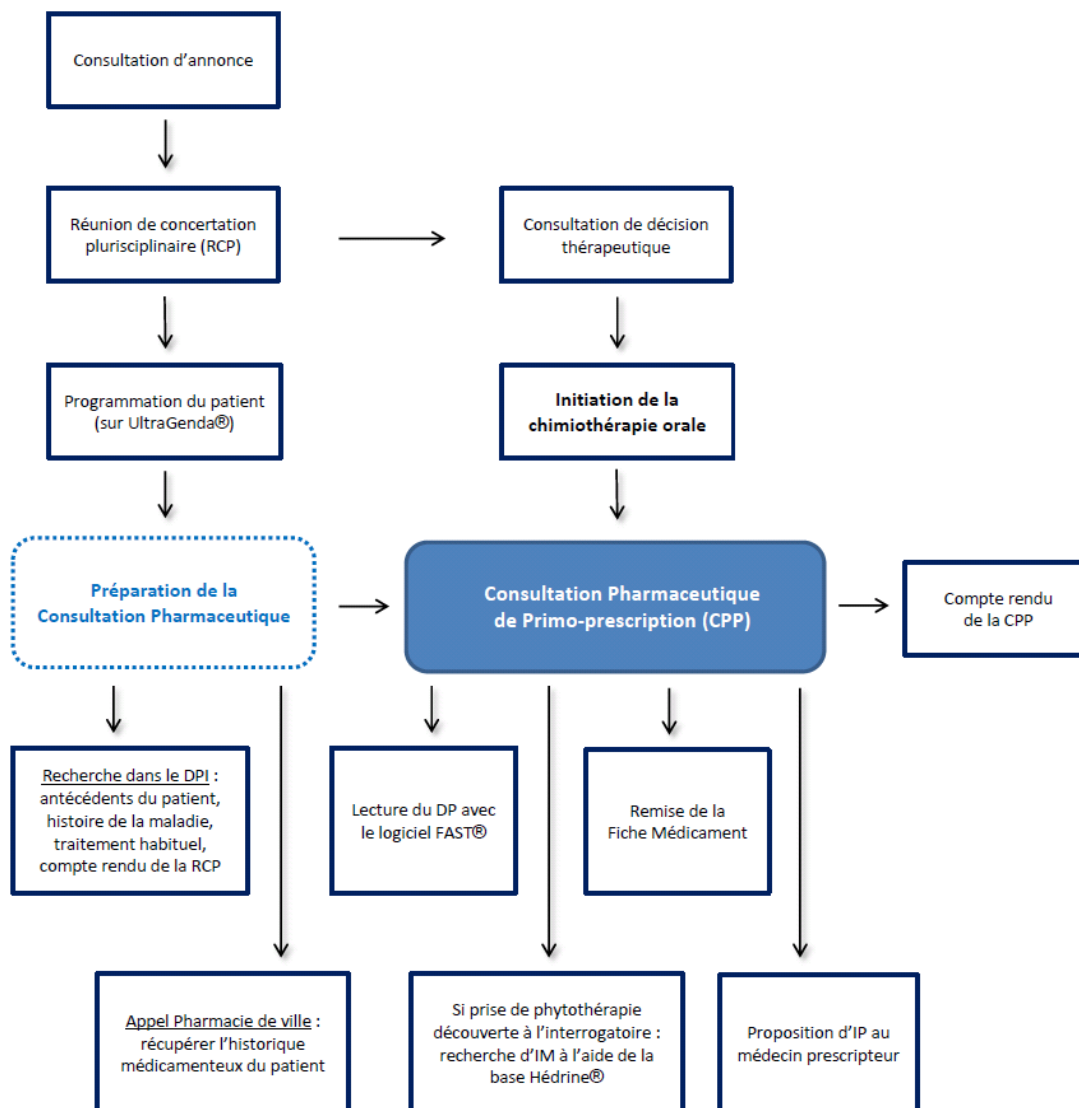


Figure 7. Intégration de l'activité dans le parcours de soins du patient

3.5.3. Lieu de la consultation pharmaceutique

Il n'y a pas de lieu spécifique dédié aux consultations pharmaceutiques :

- service d'HDJ : bureau de consultation mise à disposition du pharmacien ;
- service d'onco-hématologie : le patient est vu dans sa chambre en cas d'hospitalisation ;
- à la pharmacie, en rétrocession.

3.6. Déroulement de la CPP

3.6.1. Préparation de la consultation pharmaceutique

La préparation de la consultation pharmaceutique consiste à récupérer dans le Dossier Patient Informatisé (DPI) les informations qui seront utiles pour l'entretien : les antécédents du patient, l'histoire de la maladie, le traitement habituel du patient ainsi que le compte rendu de la RCP mentionnant la chimiothérapie orale qui sera initiée.

En parallèle, la pharmacie de ville habituelle du patient est contactée afin de récupérer l'historique médicamenteux du patient (ordonnances des 3 derniers mois). Cela permet également de questionner le pharmacien d'officine sur d'éventuelles dispensations de médicaments sans ordonnance ainsi que sur la prise de phytothérapie. Les informations obtenues seront confrontées à la lecture du dossier pharmaceutique (DP), à l'aide du logiciel FAST[®], au moment de la consultation pharmaceutique.

3.6.2. Conciliation des traitements médicamenteux

La Haute Autorité de Santé (HAS) définit la conciliation des traitements médicamenteux (CTM) comme étant « un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri-professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts » (43).

La CTM consiste à réaliser le bilan médicamenteux optimisé (BMO) correspondant à la liste exhaustive des traitements pris par le patient au domicile, incluant les traitements pris en automédication telles que la phytothérapie.

Au moins trois sources d'informations doivent être utilisées parmi les suivantes :

- le patient et/ou son entourage ;
- la pharmacie de ville habituelle du patient ;
- lecture du DP à l'aide du logiciel FAST[®] ;
- le DPI (compte rendu des consultations antérieures et ordonnances de sortie) ;
- les prescriptions médicamenteuses apportées par le patient.

Le croisement des données obtenues permet d'établir le BMO qui sera retranscrit dans le compte rendu de la CPP.

3.6.3. Dossier Pharmaceutique

Le DP recense tous les médicaments délivrés au patient au cours des quatre derniers mois. Initialement déployé dans les pharmacies de ville, il est désormais accessible aux pharmaciens exerçant dans une PUI (44). Cette fonctionnalité permet de faciliter la conciliation des traitements médicamenteux en consultant l'historique médicamenteux du patient et favorise le lien ville-hôpital par alimentation du DP du patient.

La PUI de l'Hôpital Saint Vincent de Paul est dotée depuis juin 2018 d'un lecteur bifente permettant d'introduire la carte de professionnel de santé du pharmacien et la carte Vitale du patient. Après avoir demandé au préalable l'accord du patient, le pharmacien a donc la possibilité de consulter le DP du patient, dans le cadre de l'activité de conciliation des traitements médicamenteux, et de l'alimenter lors de sa venue en rétrocession.

Lors des consultations pharmaceutiques de primo-prescription, le DP des patients était systématiquement consulté et alimenté par la chimiothérapie orale nouvellement prescrite. Si le DP n'était pas ouvert, le pharmacien remettait au patient une brochure d'informations conçue par l'Ordre National des Pharmaciens et lui proposait de l'ouvrir.

3.6.4. Entretien pharmaceutique

Le but de l'entretien pharmaceutique est d'accompagner le patient dans la compréhension de sa chimiothérapie orale, nouvellement instauré, afin qu'il adhère au mieux à cette dernière. Une trame d'aide à l'entretien a été rédigée (Annexe 4) permettant à tout pharmacien d'effectuer la CPP. Cette procédure a été réalisée en suivant les recommandations de la SFPO sur le déroulement d'une consultation pharmaceutique d'initiation (45).

Après s'être présenté, l'interne en pharmacie (ou le pharmacien) explique au patient en quoi consiste l'entretien et obtient son consentement par oral.

Lors de la 1^{ère} partie de l'entretien, le pharmacien recueille certaines informations sur le patient (allergies, coordonnées de la pharmacie de ville) et établit avec lui la liste exhaustive des traitements pris au domicile. C'est l'occasion de le questionner sur la prise éventuelle de traitement en automédication et sur la prise ou non de phytothérapie. Le pharmacien évalue alors l'observance ainsi que l'autonomie du patient vis-à-vis de ses traitements en réalisant le score de Girerd (Figure 6, page 35). Une évaluation initiale des acquis du patient sur son traitement nouvellement instauré est ensuite réalisée.

La 2^{ème} partie de l'entretien est consacrée au traitement anticancéreux oral initié. Le pharmacien informe le patient sur le lieu de dispensation de la chimiothérapie orale et sur les modalités de prise. Il lui expose l'importance d'une bonne adhésion au traitement et du risque de perte de chance en cas d'oubli de prise et la conduite à tenir, le cas échéant, ainsi qu'en cas de vomissements. Il lui explique également les principaux effets indésirables et les moyens de les prévenir ou de les atténuer. Il lui rappelle les signes d'alerte nécessitant de contacter le médecin et le sensibilise au risque d'interactions susceptibles de se produire avec certains médicaments et/ou plantes. Le pharmacien lui précise enfin les médicaments autorisés à prendre en automédication et l'aliment/boisson à éviter.

A la fin de l'entretien, le pharmacien s'assure de la bonne compréhension des informations transmises au patient et effectue une nouvelle évaluation des connaissances afin de voir quelles sont les notions acquises par le patient et celles à revoir. Il répond à ses questions éventuelles en lui apportant des solutions afin que l'adhérence au traitement soit optimale. Le pharmacien remet ensuite au patient la fiche médicament ce qui lui permet de disposer d'un support écrit d'information auquel il pourra se reporter par la suite. Il lui propose également la réalisation d'un calendrier de prise. Pour finir, un questionnaire de satisfaction, anonyme, sous format papier, est remis au patient.

3.6.5. Analyse et interventions pharmaceutiques

Suite à l'entretien avec le patient et après réalisation de la conciliation des traitements médicamenteux, le pharmacien effectue une analyse des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques potentielles entre les médicaments et plantes pris par le patient.

De nombreux outils sont à disposition du pharmacien :

- le résumé des caractéristiques du produit du médicament disponible sur les bases de données Thériaque[®] et Vidal[®] ;
- les fiches ONCOLIEN[®] de la SFPO et les fiches réalisées par l'Observatoire dédié au cancer de Bretagne, hébergées sur le site de l'OMÉDIT Bretagne ;
- le site DDI-Predictor[®] qui permet de prédire quantitativement l'impact des IM par induction ou inhibition enzymatique sur l'exposition des médicaments substrats des différents isoformes de cytochromes P450 (46) ;
- la base Hédrine[®] qui permet d'évaluer l'impact des plantes sur les médicaments, disponible sur le site Thériaque[®] depuis 2018 (42) ;
- la base « About Herbs, Botanicals & Other Products » sur le site du Memorial Sloan Kettering Cancer Center qui fournit de nombreuses informations sur les compléments alimentaires principalement à base de plantes.

En cas d'interaction nécessitant une modification de prescription ou un suivi particulier, le pharmacien contacte l'hématologue et s'entretient avec lui pour lui faire part de ses propositions pharmaceutiques.

3.6.6. Compte rendu de la CPP

Après analyse des interactions, le pharmacien rédige le compte rendu de la CPP sur la fiche de Consultation Pharmaceutique du patient (Annexe 1). Il établit le Score Patient suite à l'évaluation des acquis du patient (avant et après l'entretien) permettant de mettre en évidence les items et notions à revoir. Il indique également les interventions pharmaceutiques réalisées et les modifications de traitement apportées.

3.7. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par la cellule biostatistique de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL à l'aide du logiciel R (version 3.4.2).

Une analyse descriptive des données a été réalisée : les moyennes, écart-types et médianes ont été calculés pour les données quantitatives ; les effectifs et fréquences ont été calculés pour les variables qualitatives. Les intervalles de confiance ont été calculés par bootstrap (méthode du percentile) pour les données quantitatives et par la méthode de Wilson pour les variables qualitatives.

Afin d'évaluer l'impact des CPP sur l'évolution des connaissances des patients atteints de myélome multiple (objectif principal), des tests des rangs signés de Wilcoxon ont été effectués en raison du caractère répété des variables (Score Patient « avant » / « après ») et de l'absence de normalité.

Pour comparer les connaissances des patients ayant bénéficié d'une CPP par rapport aux patients n'en ayant pas bénéficié (premier objectif secondaire), une analyse bivariée (test de Mann-Whitney-Wilcoxon) a été réalisé. Il s'agit d'un test non-paramétrique qui permet de comparer deux variables continues indépendantes.

Afin d'évaluer l'impact des consultations pharmaceutiques sur l'évolution des connaissances des patients déjà sous traitement (second objectif secondaire), une régression linéaire a été effectuée entre les bras A et B. Les hypothèses d'hétéroscédasticité et normalité des résidus ont été vérifiées graphiquement à l'aide de tests.

Pour le reste des objectifs secondaires, c'est l'analyse descriptive décrite ci-dessus qui a été utilisée.

3.8. Note réglementaire

Thèse soumise au Comité Interne d'Ethique de la Recherche du GHICL (CIER) ayant rendu un avis favorable (Annexe 5).

Cette recherche n'implique pas la personne humaine selon l'article L.1121-1 du code de la santé publique dans la mesure où elle a pour objet d'étudier la compréhension par le patient du traitement qui lui a été prescrit et n'a donc pas pour objet de développer les connaissances biologiques ou médicales.

Ce travail de thèse n'a donc requis ni l'avis d'un CPP (Comité de Protection des Patients), ni l'avis de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé).

Les données recueillies ont fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) dans le registre DPO sous le numéro REG-133.

4. RESULTATS

4.1. Descriptif de la population de l'étude

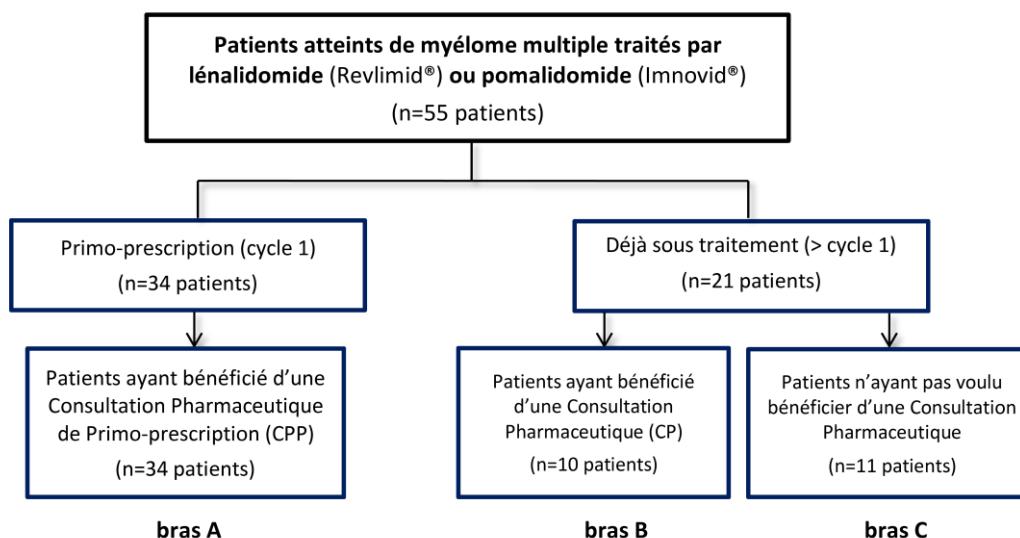


Figure 8. Population de l'étude

Deux patients inclus ont bénéficié à la fois d'une CPP pour le Revlimid® puis pour l'Imnovid®. Afin de ne pas engendrer de biais dans l'analyse des résultats, seule la 1^{ère} CPP a été conservée pour chacun des deux patients, c'est-à-dire celle pour le Revlimid®.

Tableau XII. Description de la population de l'étude

	Population totale	bras A	bras B	bras C
Effectif (n)	55 (100%)	34 (61,8%)	10 (18,2%)	11 (20%)
Age (années) <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	69,3 ± 11,5 69 [36 – 87]	68,6 ± 10 69 [44 – 85]	64,4 ± 14,3 65,5 [36 – 87]	75,8 ± 11,3 78 [49 – 87]
Sexe féminin	54,5% (30/55)	52,9% (18/34)	60% (6/10)	54,5% (6/11)
Patient ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique	80% (44/55)	77,3% (34/55)	22,7% (10/55)	/
Chimiothérapie orale : Revlimid® Imnovid®	90,9% (50/55) 9,1% (5/55)	85,3% (29/34) 14,7% (5/34)	100% (10/10) 0% (0/10)	100% (11/11) 0% (0/11)
Association à la dexaméthasone	74,5% (41/55)	85,3% (29/34)	90% (9/10)	27,3% (3/11)

55 patients ont été inclus : 54,5% de femmes et 45,5% d'hommes. L'âge des patients inclus est compris entre 36 et 87 ans avec une moyenne de 69,3 ans. 44 patients (80%) ont bénéficié d'une consultation pharmaceutique dont 34 (77,3%) de primo-prescription. Lors de la mise en place de cette activité, de nombreux patients étaient déjà sous traitement. Afin de ne pas les léser, il leur a été proposé une CP, qu'à peu près la moitié d'entre eux ont accepté (47,6%). Ainsi, environ un quart des patients ayant bénéficié d'une CP étaient déjà sous traitement (22,7%). La majorité des patients étaient sous Revlimid®; l'Imnovid® étant indiqué dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire. Enfin, la dexaméthasone était associée à la chimiothérapie orale pour 41 des patients inclus (74,5%).

4.2. Indicateurs des consultations pharmaceutiques

4.2.1. Indicateurs généraux des CP

Le délai entre l'initiation de la chimiothérapie orale et la CPP était de 0,7 jour en moyenne. La CPP a lieu idéalement le jour même, au plus proche de l'initiation, le délai maximum entre les deux étant de 4 jours. Pour les patients déjà sous traitement, le délai moyen entre l'initiation et la CP était d'environ un an (334,7 jours) (Tableau XIII).

Tableau XIII. Indicateurs généraux des consultations pharmaceutiques

	Population totale	bras A	bras B
Délai entre l'initiation de la chimiothérapie orale et la CP (jours) <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	76,6 ± 185,6 0 [0 – 770]	0,7 ± 1,9 0 [0 – 4]	334,7 ± 262,3 294,5 [45 – 770]
Lieu de la CP <i>Service d'HDJ</i> <i>Service d'onco-hématologie ou SSR</i> <i>Pharmacie</i>	54,5% (24/44) 18,2% (8/44) 27,3% (12/44)	58,8% (20/34) 23,5% (8/34) 17,6% (6/34)	40% (4/10) 0% (0/10) 60% (6/10)
Calendrier de prise remis au patient	84,1% (37/44)	94,1% (32/34)	50% (5/10)
Nombre de médicaments pris par le patient à domicile <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	5,1 ± 3,2 5 [0 – 13]	4,8 ± 2,8 5 [0 – 10]	6,1 ± 4,1 5 [0 – 13]
Observance thérapeutique <i>Bonne</i> <i>Minime</i>	66,7% (26/39) 33,3% (13/39)	63,3% (19/30) 36,7% (11/30)	77,8% (7/9) 22,2% (2/9)
Prise de phytothérapie	22,7% (10/44)	26,5% (9/44)	10% (1/10)

Pour la majorité des patients (54,5%), la consultation pharmaceutique a eu lieu dans le service d'HDJ, durant le temps d'attente du patient juste avant qu'il reçoive son injection sous-cutanée de bortezomib. Il s'agit du moment idéal pour s'entretenir le patient, sans prolonger sa présence à l'hôpital. Certaines consultations (18,2%) ont eu lieu dans le service d'onco-hématologie ou de SSR, pour les patients hospitalisés. Elle pouvait également avoir lieu en rétrocession (27,3%), à la PUI, lors de la 1^{ère} dispensation du traitement. La CPP avait majoritairement lieu dans le service d'HDJ (58,8%) tandis qu'elle avait plutôt lieu à la pharmacie (60%) pour les patients déjà sous traitement (bras B).

En plus de la fiche « médicament » remise systématiquement au patient, le pharmacien proposait la réalisation d'un calendrier de prise qui a été remis pour la quasi-totalité des patients ayant bénéficié d'une CPP (94,1%). Parmi les patients déjà sous traitement, la moitié d'entre eux (50%) ont souhaité la réalisation d'un calendrier de prise.

En moyenne, cinq médicaments sont pris quotidiennement par les patients au domicile sans prendre en compte la prise de phytothérapie ni la chimiothérapie orale instaurée. Parmi les patients inclus, l'un d'entre eux en prenait jusqu'à treize par jour. Cinq patients n'avaient aucun traitement à part la chimiothérapie orale. Pour ces patients, l'évaluation de l'observance n'a donc pas pu être effectuée. Sur les 39 patients évalués, la majorité (66,7%) avaient une bonne observance. L'observance a été jugée comme minime pour un tiers d'entre eux (33,3%). Il est à noter qu'aucun patient n'avait une mauvaise observance.

Sur les 44 patients vus en consultation, 10 (22,7%) ont recours à la phytothérapie sous forme de compléments alimentaires à base de plantes ou de tisanes. Parmi les plantes consommées par les patients pouvant inhiber le CYP 3A4 ou potentialiser la survenue d'effets indésirables, on peut citer le curcuma, l'harpagophytum, le gingembre et la passiflore (retrouvée dans la spécialité Mela-sommeil®).

4.2.1. Nombre de consultations pharmaceutiques mensuels

L'activité de consultations pharmaceutiques ciblant les patients atteints de myélome multiple a démarrée en juin 2018. Au cours de cette période, 44 consultations ont été effectuées : 34 patients ont bénéficié d'une CPP et 10 patients, déjà sous traitement, ont bénéficié d'une CP. Cela représente une moyenne mensuelle de 5 à 6 consultations pharmaceutiques environ. La répartition dans le temps est très hétérogène avec un creux rencontré durant la période estivale. A partir du mois de septembre, seule des CPP ont été réalisées, les patients sous traitement ayant tous été sollicité auparavant (Figure 9).

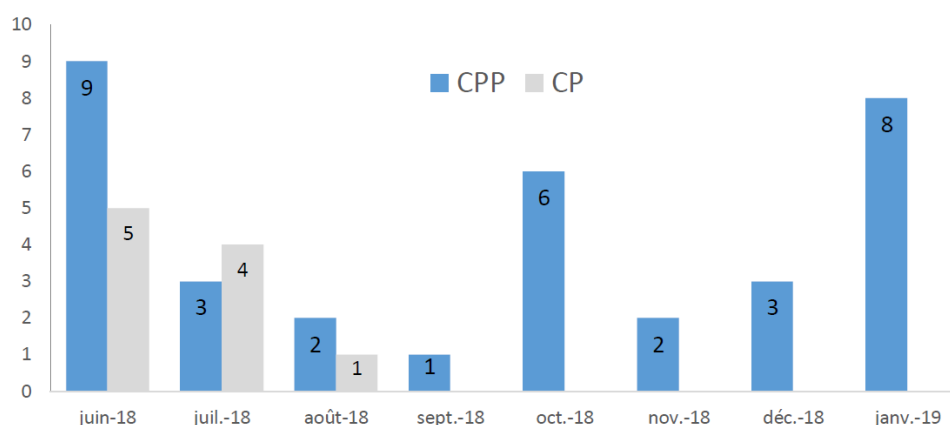


Figure 9. Répartition des consultations pharmaceutiques effectuées en fonction du temps

4.2.2. Temps pharmacien dédié à cette activité

Tableau XIV. Temps pharmacien dédié aux consultations pharmaceutiques

	Population totale	bras A	bras B
Durée de préparation d'une consultation (minutes) <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	20,6 ± 5,3 20 [10 – 30]	22.2 ± 3.9 20 [15 – 30]	15 ± 5.8 12.5 [10 – 25]
Durée de l'entretien avec le patient (minutes) <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	28,9 ± 6,8 25 [20 – 45]	29.3 ± 7.2 27.5 [20 – 45]	27.5 ± 5.4 25 [20 – 40]
Temps total pharmacien pour une consultation (minutes) <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	49,4 ± 8,9 50 [30 – 70]	51.5 ± 8.4 50 [35 – 70]	42.5 ± 7.2 42.5 [30 – 55]
Temps pharmacien hebdomadaire en RCP d'hématologie (minutes) <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	72,8 ± 18,5 67,5 [45 – 110]		

Les temps moyens « pharmacien » consacrés aux différentes étapes pour la réalisation d'une consultation pharmaceutique sont les suivants (Tableau XIV) :

- la durée de préparation de la consultation est de 20,6 minutes (IC95% = [19,0 ; 22,1]) ;
- la durée d'entretien avec le patient est de 28,9 minutes (IC95% = [26,9 ; 30,9]) ;
- soit un temps moyen total pour une consultation de 49,4 minutes (IC95% = [46,9 ; 52,2]).

Pour une Consultation Pharmaceutique de Primo-prescription, ce temps est de 51,5 minutes.

Le temps pharmacien hebdomadaire en RCP d'hématologie, permettant d'identifier les patients et de planifier la consultation pharmaceutique, est quant à lui de 72,8 minutes en moyenne. Ce temps passé en RCP a été mesuré uniquement de juin à octobre et est donc estimée à la baisse du fait de la période estivale. En ne prenant pas en compte les RCP réalisées en juillet et août, le temps moyen passé en RCP est alors de 87,5 minutes, soit environ 1h30, ce qui est plus proche de la réalité.

4.3. Impact des CPP sur l'évolution des connaissances des patients

4.3.1. Score Patient des patients ayant bénéficié d'une CPP

Le Score Patient moyen des 34 patients « avant la CPP » est de 4,5/14 contre 12,8/14 « après la CPP ». Le Score Patient « après la CPP » est significativement plus élevé qu'avant (p-value < 0,0001). On remarque que 31 patients (91,2%) ont un score ≥ 11 « après la CPP » synonyme d'une bonne connaissance sur son traitement contre un seul (2,9%) « avant la CPP » (Tableau XV).

Tableau XV. Score Patient « avant/après » la CPP (bras A)

	Avant la CPP	Après la CPP	p-value
Score Patient /14 <i>moyenne \pm écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	4,5 \pm 2,5 3,8 [1,0 – 11,0]	12,8 \pm 1,4 13,0 [9,0 – 14,0]	< 0,0001
Score patient ≥ 11	2,9% (1/34)	91,2% (31/34)	/

La distribution des Scores Patient « avant/après » la CPP est représentée sur les deux boxplots ci-dessous (Figure 10).

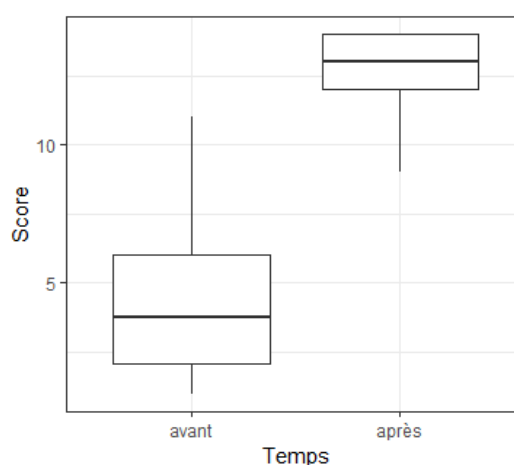


Figure 10. Boxplots des Scores Patient « avant/après » la CPP

L'évaluation des acquis des patients « avant/après » la CPP est détaillée ci-dessous (Tableau XVI).

Tableau XVI. Evaluation des acquis des patients « avant/après » la CPP

Connaissances acquises des patients	Avant la CPP	Après la CPP
Nom de la chimiothérapie orale initiée	23,5% (8/34)	91,2% (31/34)
Lieu de dispensation de la chimiothérapie orale	64,7% (22/34)	100% (34/34)
Perception positive du patient vis-à-vis de la voie orale	88,2% (30/34)	97,1% (33/34)
Modalités de prise	29,4% (10/34)	97,1% (33/34)
Moment de prise de la chimiothérapie orale	41,2% (14/34)	97,1% (33/34)
Moment de prise de la dexaméthasone	48,3% (14/29)	96,6% (28/29)
Prise de la dexaméthasone au cours des repas	44,8% (13/29)	100% (29/29)
Conduite à tenir en cas d'oubli	2,9% (1/34)	88,2% (30/34)
Conduite à tenir en cas de vomissements	8,8% (3/34)	94,1% (32/34)
Principaux effets indésirables	0% (0/34)	50% (17/34)
Signes d'alerte nécessitant appel au médecin	2,9% (1/34)	88,2% (30/34)
Possibilité d'interactions (médicaments + plantes)	11,8% (4/34)	82,4% (28/34)
Possibilité d'interactions avec certains médicaments	26,5% (9/34)	97,1% (33/34)
Possibilité d'interactions avec certaines plantes/tisanes	11,8% (4/34)	82,4% (28/34)
Médicaments autorisés à prendre en automédication	70,6% (24/34)	100% (34/34)
Jus de pamplemousse à éviter	17,6% (6/34)	100% (34/34)

Avant la CPP, on s'aperçoit que trois quarts des patients (76,5%) ne connaissent pas le nom de leur chimiothérapie orale initiée. Néanmoins, ils ont une perception positive vis-à-vis de la voie orale : 88,2% estiment que la voie orale est tout aussi efficace que la voie injectable. Par contre, à peine un tiers d'entre eux (29,4%) en connaissent les modalités de prise : la prise de Revlimid®/Imnovid® est conseillée le soir car ces médicaments entraînent de la somnolence ; la prise de dexaméthasone est, quant à elle, recommandée le matin (risque d'insomnie si prise le soir) et au cours des repas pour éviter les douleurs d'estomac.

La conduite à tenir en cas d'oubli de prise, qui consiste à prendre la gélule oubliée si le retard constaté est de moins de 12h par rapport à la prise habituelle ou de sauter la prise si ce délai de 12h est dépassé, est peu connue des patients (2,9%). De même pour la conduite à tenir en cas de vomissements (8,8%) : le lénalidomide étant rapidement absorbé après administration orale (concentrations plasmatiques maximales atteintes entre 0,5 et 2 heures après la prise), la gélule de Revlimid® ne doit pas être reprise en cas de vomissements.

On remarque également qu'aucun patient ne connaît les principaux effets indésirables potentiels du traitement initié (infections, saignements, éruptions cutanées, fatigue, crampes, troubles digestifs). Cet item était jugé comme acquis si plusieurs effets indésirables étaient connus par le patient. De même, les signes d'alerte comme les signes infectieux, les signes hémorragiques, l'apparition d'un essoufflement anormal ou d'une douleur intense dans le mollet (phlébite) nécessitant un appel au médecin sont trop peu connus (2,9%).

Seulement 11,8% d'entre eux sont sensibilisés au risque d'interaction susceptible de se produire avec certains médicaments, plantes et/ou tisanes, à l'origine d'effets indésirables, d'un surdosage ou d'un sous-dosage.

Les médicaments que le patient est autorisé à prendre en automédication sont, quant à eux, connus (70,6%). Cet item était jugé comme acquis si le patient mentionnait le paracétamol comme antalgique autorisé et un anti-inflammatoire comme l'ibuprofène à éviter (en raison de l'addition du risque hémorragique). Par contre, 82,4% des patients ne savent pas que le pamplemousse est susceptible de majorer les effets indésirables et doit donc être évité au cours du traitement.

Après la CPP, à la fin de l'entretien pharmaceutique, la quasi-totalité des items sont acquis par les patients. La connaissance des effets indésirables et des différents moyens de les prévenir ou de les atténuer restent, malgré tout, à approfondir pour la moitié d'entre eux.

4.3.2. Questionnaire de connaissances

Afin d'éviter un biais dans l'évaluation des connaissances du patient par le pharmacien et afin d'évaluer ce qui a été retenu par le patient au cours du temps, une évaluation des connaissances a été réalisée à l'aide d'un questionnaire d'évaluation papier remis au patient lors de sa venue en rétrocession. Ce questionnaire reprend l'ensemble des items évalués au cours de la CPP et permet d'établir un Score Patient « questionnaire » sur 14 points. Aucun patient n'a coché la case « je ne comprends pas la question ».

Le délai moyen entre l'initiation de la chimiothérapie orale et la réponse du patient au questionnaire de connaissances est de 78,5 jours soit environ 2 mois et demi (Tableau XVII).

Tableau XVII. Délai entre l'initiation de la chimiothérapie orale et le questionnaire

	bras A
Délai <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	78,5 ± 43,7 72 [21 – 147]

Le cycle de prescription étant généralement de 21 jours de traitement avec une pause de 7 jours, le patient pouvait revenir au plus tôt 3 semaines après l'initiation. D'un point de vue pratique, le questionnaire de connaissances a souvent été oublié d'être remis au patient. Le délai maximal était de 147 jours, soit environ 5 mois après l'initiation. Pour ce patient en question, la raison était qu'il allait en rétrocession dans une PUI plus proche de chez lui, il était donc très peu présent sur site, ce qui a compliqué la remise du questionnaire.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une CPP (bras A), 26 (76,5%) ont répondu au questionnaire de connaissances. Le Score Patient « questionnaire » moyen est de 12,2/14 contre 12,8/14 « après la CPP » (Tableau XVIII). Cela prouve que les informations transmises au cours de l'entretien pharmaceutique ont été retenues par les patients. De même, cela reflète une évaluation du pharmacien « après la CPP » proche de la réalité.

Tableau XVIII. Comparaison des Scores Patient « avant / après » avec le Score Patient « questionnaire » (bras A)

	Avant la CPP	Après la CPP	Questionnaire
Score Patient /14 <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	4,5 ± 2,5 3,8 [1,0 – 11,0]	12,8 ± 1,4 13,0 [9,0 – 14,0]	12,2 ± 1,8 12,9 [7,0 – 14,0]
Score patient ≥ 11	2,9% (1/34)	91,2% (31/34)	76,9% (20/26)

Afin de démontrer si la CPP a un impact ou non sur l'évolution des connaissances des patients, les patients déjà sous traitement (bras B et C), qui n'ont donc pas pu bénéficier de la CPP, ont également été invité à répondre à ce questionnaire. Il est à préciser, pour les patients du bras B, que le questionnaire de connaissances a été rempli avant la consultation pharmaceutique. C'est à la fin de celui-ci qu'il leur été proposé un entretien pharmaceutique.

Le Score Patient « questionnaire » moyen est de 12,2/14 dans le bras A contre 7,1 dans les bras B+C (Tableau XIX). 20 patients (76,9%) dans le bras A *versus* 2 patients (9,5%) dans les bras B+C ont un score ≥ 11 au questionnaire de connaissances. De plus, aucun patient des bras B+C n'a eu un score de 14/14, le score maximal étant de 11,7/14. Concernant les scores les plus faibles, il était de 7/14 chez les patients ayant bénéficié de la CPP. Il s'agissait d'une patiente âgée ayant des difficultés de compréhension. Suite au questionnaire, elle a été revue en entretien pour réaborder avec elle les notions non acquises. Pour ceux déjà sous traitement, le score le plus faible était de 2,3/14 ce qui représente un niveau de connaissances très faible du patient sur son traitement.

Tableau XIX. Score Patient « questionnaire » (bras A versus bras B+C)

	bras A	bras B+C	p-value
Score Patient /14 <i>moyenne \pm écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	12,2 \pm 1,8 12,9 [7,0 – 14,0]	7,1 \pm 2,3 7 [2,3 – 11,7]	< 0,0001
Score patient ≥ 11	76,9% (20/26)	9,5% (2/21)	/

Le Score Patient « questionnaire » est significativement plus élevé dans le bras A (p-value < 0,0001). La CPP permet donc d'augmenter le niveau de connaissances des patients sur leur chimiothérapie orale.

La distribution des Scores Patient « questionnaire » est représentée ci-dessous (Figure 11). Le point situé au niveau du bras A, qui correspond à un score de 7/14, est qualifié d' « outlier » (valeur aberrante) car il s'agit d'une observation éloignée des autres (beaucoup plus petite dans le cas présent).

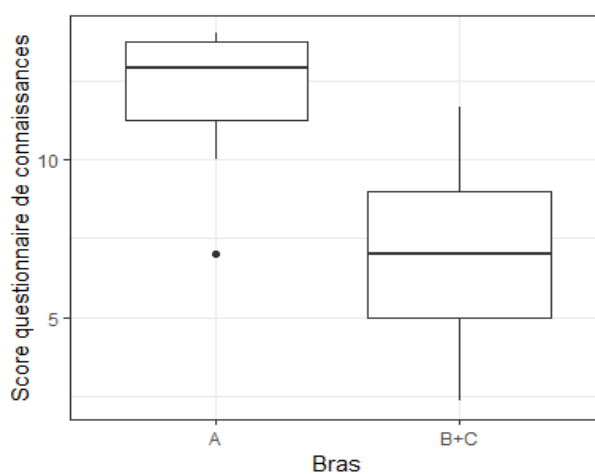


Figure 11. Boxplots des Scores Patient « questionnaire » (bras A versus bras B+C)

Parmi les patients du bras A, 96,2% jugent que la voie orale est tout aussi efficace que la voie injectable contre 76,2% dans les bras B+C (Tableau XX). Les patients ayant bénéficié d'une CPP ont donc une meilleure perception de la voie orale que les autres patients. Concernant la maîtrise des modalités de prise, elle est également meilleure chez les patients du bras A (88,5%) par rapport aux patients des bras B+C (71,4%).

Tableau XX. *Evaluation des acquis des patients au questionnaire de connaissances*

Connaissances acquises des patients	bras A	bras B+C
Nom de la chimiothérapie orale initiée	92,3% (24/26)	81% (17/21)
Lieu de dispensation de la chimiothérapie orale	100% (26/26)	100% (21/21)
Perception positive du patient vis-à-vis de la voie orale	96,2% (25/26)	76,2% (16/21)
Modalités de prise	88,5% (23/26)	71,4% (15/21)
Moment de prise de la chimiothérapie orale	100% (26/26)	85,7% (18/21)
Moment de prise de la dexaméthasone	91,7% (22/24)	100% (12/12)
Prise de la dexaméthasone au cours des repas	91,7% (22/24)	75% (9/12)
Conduite à tenir en cas d'oubli	61,5% (16/26)	19% (4/21)
Conduite à tenir en cas de vomissements	92,3% (24/26)	33,3% (7/21)
Principaux effets indésirables ≥ 3/6	73,1% (19/26)	4,8% (1/21)
Infections	53,8% (14/26)	9,5% (2/21)
Saignements	46,2% (12/26)	0% (0/21)
Troubles cutanés	46,2% (12/26)	19% (4/21)
Fatigue	100% (26/26)	61,9% (13/21)
Crampes	69,2% (18/26)	38,1% (8/21)
Troubles digestifs	65,4% (17/26)	52,4% (11/21)
Signes d'alerte nécessitant appel au médecin	84,6% (22/26)	57,1% (12/21)
Possibilité d'interactions (médicaments + plantes)	50% (13/26)	0% (0/21)
Possibilité d'interactions avec certains médicaments	88,5% (23/26)	47,6% (10/21)
Possibilité d'interactions avec certaines plantes/tisanes	53,8% (14/26)	4,8% (1/21)
Médicaments autorisés à prendre en automédication	100% (26/26)	90,5% (19/21)
Aliments/boissons	88,5% (23/26)	9,5% (2/21)
Jus de pamplemousse à éviter	88,5% (23/26)	9,5% (2/21)
Eau gazeuse autorisée	100% (26/26)	85,7% (18/21)

De même, les conduites à tenir en cas d'oubli de prise ou en cas de vomissements sont mieux connues chez les patients du bras A (respectivement 61,5% et 92,3%) que chez les patients des bras B+C (respectivement 19% et 33,3%).

Afin d'évaluer les connaissances du patient sur les effets indésirables potentiels, les six principaux EI de leur traitement étaient proposés au patient dans le questionnaire : un seul patient (4,8%) des bras B+C en a coché au moins trois. Cela traduit une méconnaissance des patients sur les effets indésirables et sur leur prévention. En comparaison, presque trois quarts (73,1%) des patients du bras A en ont coché au moins 3. En moyenne, les patients du bras A connaissent 4,7 effets indésirables contre 2,2 pour les patients des bras B+C. Même si cette différence est moins marquée, elle est également présente concernant les signes d'alerte nécessitant un appel au médecin : 84,6% des patients du bras A les connaissent contre 57,1% des patients des bras B+C.

Concernant les interactions, il leur était demandé si leur traitement (comprenant la chimiothérapie orale ainsi que la dexaméthasone éventuellement associée) était susceptible d'entraîner des interactions avec « certains médicaments » ou avec « certaines plantes ou tisanes ». Parmi les patients du bras A, la moitié ont coché les deux propositions à juste titre, ce qui n'est pas le cas des patients des bras B+C (0%). A propos de la phytothérapie, 95,2% des patients des bras B+C ne savent pas que leur traitement peut interagir avec certaines plantes ou tisanes. De même, presque la moitié (46,2%) des patients du bras A n'ont pas cette notion-là.

Enfin, 90,5% des patients des bras B+C ne savent pas que le pamplemousse est susceptible de majorer les effets indésirables et doit donc être évité au cours du traitement. Parmi ces patients, trois d'entre eux pensent même que l'eau gazeuse doit être évitée.

Juste après la CPP, nous avons remarqué que la connaissance des effets indésirables et des différents moyens de les prévenir n'était pas acquise pour la moitié des patients (Tableau XVI page 46). Suite au questionnaire de connaissances, nous remarquons désormais que l'impact éventuel de la phytothérapie sur le traitement des patients (diminution de l'efficacité de la chimiothérapie orale et/ou potentialisation des effets indésirables) est également à approfondir au cours de l'entretien patient-pharmacien.

4.4. Impact des CP pour les patients déjà sous traitement

Nous venons de montrer que les CPP ont un impact sur l'évolution des connaissances des patients atteints de myélome multiple, mais qu'en est-il de l'impact des consultations pharmaceutique pour les patients déjà sous traitement ?

4.4.1. Score Patient des patients déjà sous traitement

Le Score Patient moyen des 10 patients « avant la CP » est de 8,0/14 contre 13,3/14 « après la CP ». Le Score Patient « après la CP » est significativement plus élevé qu'avant (p -value < 0,005). On remarque que l'ensemble des patients ont un score ≥ 11 « après la CP » contre un seul (10%) « avant la CP » (Tableau XXI). Les CP ont donc également un impact sur l'évolution des connaissances des patients déjà sous traitement.

Tableau XXI. Score Patient « avant/après » la CP (bras B)

	Avant la CP	Après la CP	p-value
Score Patient /14 <i>moyenne \pm écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	8,0 \pm 1,7 8,0 [5,0 – 11,0]	13,3 \pm 1,0 14,0 [11,7 – 14,0]	< 0,005
Score patient ≥ 11	10% (1/10)	100% (10/10)	/

4.4.2. Comparaison à la CPP

Le Tableau XXII reprend l'ensemble des Scores Patient « avant/après » la consultation pharmaceutique (bras A versus bras B).

Tableau XXII. Comparaison des Scores Patient « avant/après » (bras A versus bras B)

	bras A		bras B	
	Avant la CPP	Après la CPP	Avant la CP	Après la CP
Score Patient /14 <i>moyenne ± écart-type</i> <i>médiane [min – max]</i>	4,5 ± 2,5 3,8 [1,0 – 11,0]	12,8 ± 1,4 13,0 [9,0 – 14,0]	8,0 ± 1,7 8,0 [5,0 – 11,0]	13,3 ± 1,0 14,0 [11,7 – 14,0]
Score patient ≥ 11	2,9% (1/34)	91,2% (31/34)	10% (1/10)	100% (10/10)

Afin de voir s'il existe une différence significative entre l'évolution des connaissances des patients ayant bénéficié d'une CPP (bras A) par rapport aux patients déjà sous traitement ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique (bras B), une régression linéaire expliquant la différence du Score Patient avant/après a été effectuée intégrant en variable explicative le bras (A ou B) (Tableau XXIII).

Tableau XXIII. Régression linéaire des Scores Patient « avant/après » entre les bras A et B

Variable	Coefficient	IC95%	p-value
constante	8,3	[7,6 ; 9,1]	< 0,0001
bras B	-3,1	[-4,6 ; -1,6]	0,0002

Dans le bras A, la différence moyenne entre les Scores Patient « avant/après » est de 8,3 points (valeur de la constante). Dans le bras B, cette différence moyenne est de 8,3-3,1=5,2 points. La constante ainsi que le bras du patient sont statistiquement significatifs (p-value < 0,0001 pour la constante et p-value = 0,0002 pour le bras B). On peut donc affirmer que la différence moyenne des Scores Patient « avant/après » varie significativement entre les deux bras. La CPP entraîne donc une amélioration des connaissances supérieure à celle de la CP.

4.5. Satisfaction des patients ayant bénéficié d'une CP

Un questionnaire de satisfaction (cf. Figure 5 page 34) a été remis au patient à la fin de chaque consultation pharmaceutique. 26 patients du bras A y ont répondu (76,5%) ainsi que 6 patients du bras B (60%) soit un total de 32 réponses sur 44 questionnaires distribués (taux de réponse de 72,7%). Les résultats de ce questionnaire sont représentés ci-dessous :

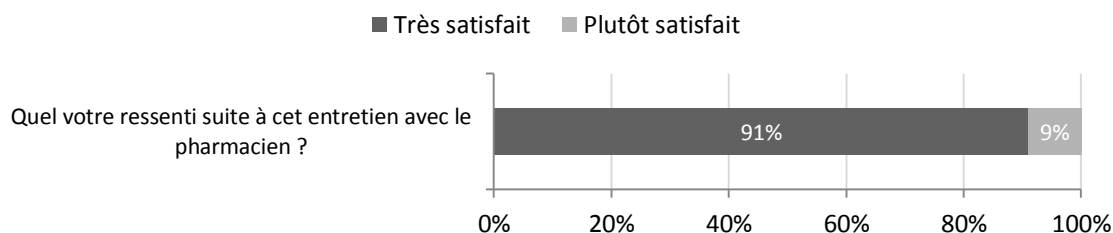


Figure 12. Satisfaction des patients ayant bénéficié d'une CP

29 patients (90,6% ; IC95% = [75,8 ; 96,8]) sont « Très satisfaits » de l'entretien avec le pharmacien et 9% sont « Plutôt satisfaits ». Aucun patient n'a coché les cases « Ni satisfait, ni insatisfait » ; « Plutôt pas satisfait » ; « Pas du tout satisfait » (Figure 12).

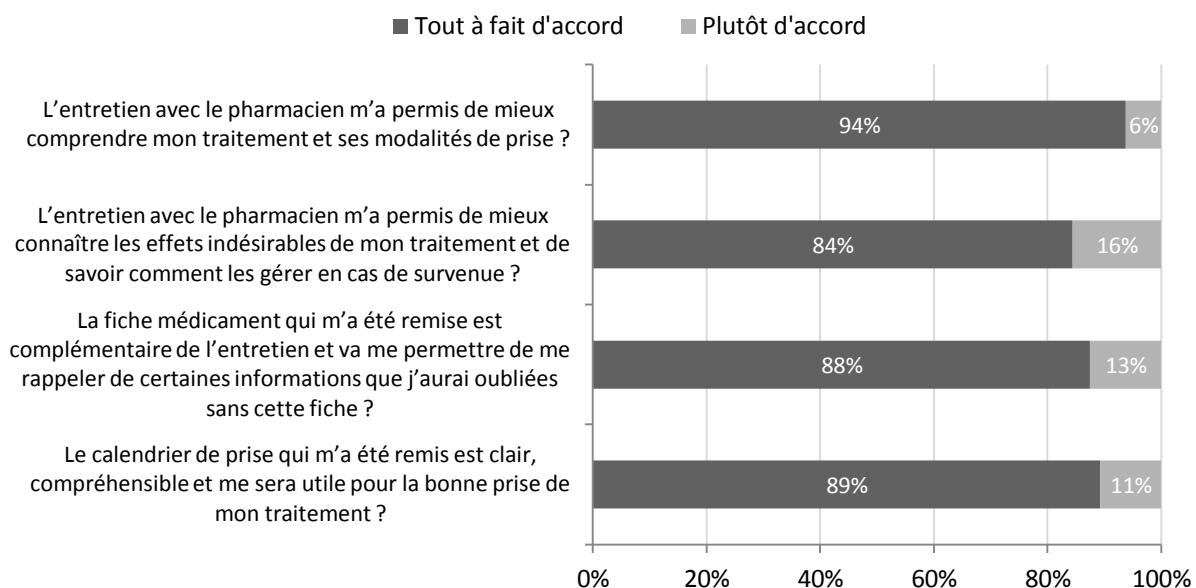


Figure 13. Résultats du questionnaire de satisfaction

30 patients (93,8% ; IC95% = [79,9 ; 98,3]) sont « Tout à fait d'accord » pour dire que l'entretien avec le pharmacien leur a permis de mieux comprendre leur traitement et ses modalités de prises. 27 patients (84,4% ; IC95% = [68,2 ; 93,1]) sont « Tout à fait d'accord » pour dire que l'entretien leur a permis de mieux connaître les effets indésirables. Concernant l'utilité et la clarté des documents remis au patient, 28 patients (87,5% ; IC95% = [71,9 ; 95,0]) sont « Tout à fait d'accord » pour dire que la fiche médicament est utile et complémentaire à l'entretien (88%). Parmi les 28 patients qui ont répondu à la fois au questionnaire et à qui un calendrier de prise leur a été remis, 25 (89,3% ; IC95% = [72,8 ; 96,3]) sont « Tout à fait d'accord » pour dire que le plan de prise est clair, compréhensible et utile. Aucun patient n'a coché les cases « Ni d'accord, ni pas d'accord » ; « Plutôt pas d'accord » ; « Pas du tout d'accord » (Figure 13).

Bien que ce ne fût pas prévu, certains patients ayant bénéficié d'une CPP ont laissé un commentaire écrit à la fin du questionnaire de satisfaction :

- « Cela m'a beaucoup éclairci les choses » ;
- « Un grand merci, je me sens plus à l'aise » ;
- « Merci d'avoir pris le temps de faire un calendrier pour mon traitement ».

Un patient déjà sous traitement a, quant à lui, écrit : « J'aurai aimé avoir cet entretien dès le début de mon traitement en avril 2018 ».

4.6. Interventions pharmaceutiques

Les IP réalisées lors des consultations pharmaceutiques ont été cotées selon l'outil Act-IP® développé par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).

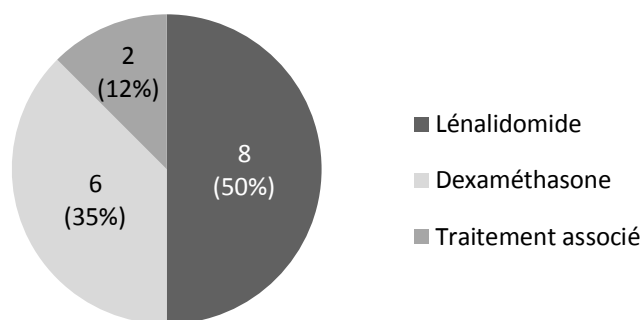


Figure 14. Répartition des IP effectuées en fonction du médicament

Au total, 16 IP ont été comptabilisées dont 6 concernant la prise de phytothérapie. Les IP sont réparties de la façon suivante : 8 IP (50%) pour le lénalidomide, 6 IP (37,5%) pour la dexaméthasone et 2 IP (12,5%) pour des traitements associés (Figure 14).

4.6.1. Interventions pharmaceutiques réalisées

Les 16 IP réalisées sont détaillées dans le tableau ci-dessous (Tableau XXIV).

Tableau XXIV. Interventions pharmaceutiques réalisées

Interventions pharmaceutiques selon l'outil Act-IP®	n	%
Problème lié à		
Contre-indication	1	6,2%
Indication non traitée	1	6,2%
Surdosage	2	12,5%
Interaction	7	43,8%
Effet indésirable	4	25%
Voie et/ou administration inappropriée	1	6,2%
Intervention		
Ajout	1	6,2%
Arrêt	7	43,8%
Suivi thérapeutique	4	25%
Optimisation des modalités d'administration	1	6,2%
Adaptation posologique	3	18,8%

Pour la contre-indication, il s'agissait d'un patient présentant un zona ophtalmique contre-indiquant la prise de dexaméthasone. L'information a été retrouvée dans le DPI, dans un des courriers médicaux, lors de la préparation de la CPP. Après l'avoir contacté, l'interne d'hématologie a suspendu le traitement par dexaméthasone le temps du zona ophtalmique.

Pour l'IP concernant l'indication non traitée, il s'agissait d'une prescription de lénalidomide sans prescription d'antithrombotique associé. Après échange avec l'hématologue, il s'agissait d'un oubli qui a ainsi pu être corrigé par l'ajout de Kardegic®.

Pour les 2 IP lié à un surdosage, l'une concernait un surdosage en vildagliptine (Galvus[®]) chez un patient avec une clairance à la créatinine inférieure à 60 mL/min (risque d'accumulation du médicament). Une proposition de diminution de posologie a donc été effectuée et acceptée.

L'autre IP de surdosage concernait une erreur d'équivalence d'inhibiteur de l'enzyme de conversion pour un patient hospitalisé sous Cibadrex[®] 10/12,5 au domicile, soit une association fixe de 10mg de bénazépril avec 12,5mg d'hydrochlorothiazide. Le bénazépril n'étant pas référencé dans l'établissement, il a été substitué par du ramipril 10mg. Or, le bénazépril 10mg équivaut à du ramipril 2,5mg (équivalence validée par le COMEDIMS du GCS GHICL en décembre 2014), soit 4 fois moins que prescrit initialement. L'interne a été prévenu et a modifié sa prescription.

Une interaction a été relevée pour un patient sous phénytoïne (Di-hydan[®]) chez qui un traitement par lénalidomide associé à la dexaméthasone 20mg avait été initié. La phénytoïne étant un inducteur enzymatique du CYP 3A4 et la dexaméthasone un substrat du CYP 3A4, le risque est d'avoir une sensible diminution de la concentration en dexaméthasone. Il a donc été proposé au prescripteur une augmentation de la posologie à 40mg qui a été acceptée. Les 6 autres interactions étaient liées à la prise de phytothérapie et seront détaillées par la suite (cf. Tableau XXV page 55).

4 IP ont été réalisées concernant un effet indésirable fréquemment retrouvé sous statine et sous lénalidomide : la survenue de crampes. En effet, il existe un risque accru de rhabdomyolyse lorsque les statines sont administrées avec le lénalidomide. Une surveillance clinique et biologique renforcée est nécessaire, en particulier pendant les premières semaines de traitement. De plus, l'un des patients était également sous Levothyrox[®]. Or, l'hypothyroïdie majore le risque de toxicité musculaire et de rhabdomyolyse des statines (47).

Enfin, la dernière IP concernait un patient sous dialyse. D'après le site GPR (48), même s'il semblerait que la dexaméthasone ne soit pas significativement dialysable du fait de sa faible hydrosolubilité, ses métabolites hydroxylés pourraient être significativement éliminés par l'épuration extra-rénale. Ainsi, l'administration doit être réalisée, par précaution, après la séance de dialyse.

4.6.2. IP concernant la prise de phytothérapie

Parmi les 10 patients (22,7%) (cf. Tableau XIII page 43) ayant recours à la phytothérapie sous forme de compléments alimentaires à base de plantes ou de tisanes, 6 IP (60%) ont été réalisées. Les interactions potentielles sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Tableau XXV. Interactions relevées avec la prise de phytothérapie d'après Hédrine® (42)

Plante	Action recherchée	Effet de la plante	Conduite à tenir
Curcuma	Action anti-oxydante	Antiagrégant plaquettaire pouvant favoriser une hémorragie.	Préférer l'arrêt durant le traitement par lénalidomide.
Gingembre	Limite les vomissements chimio-induits	Inhibiteur puissant du CYP 3A4.	A arrêter en cas de traitement par dexaméthasone.
Harpagophytum	Action anti-inflammatoire	Antiagrégant plaquettaire pouvant favoriser une hémorragie.	Préférer l'arrêt durant le traitement par lénalidomide.
Passiflore	Favorise le sommeil Diminue le stress	Inhibiteur du CYP 3A4 in vitro.	Par prudence à éviter en cas de traitement par dexaméthasone.

Trois patients nous ont indiqué prendre de l'harpagophytum pour ses propriétés anti-inflammatoires. Cependant, la racine d'harpagophytum présente une action antiagrégant qui nécessite une surveillance rigoureuse des signes d'hémorragie. Les patients sous lénalidomide étant déjà sous anticoagulant pour prévenir le risque de thrombose, sa consommation est à éviter au cours du traitement. Il en est de même pour le curcuma. Concernant le gingembre et la passiflore (retrouvée dans la spécialité Mela-sommeil®), ils sont inhibiteurs du CYP 3A4 et sont donc à éviter en cas de traitement par dexaméthasone.

4.6.3. Conseils aux patients

Les divers conseils délivrés aux patients lors de l'entretien n'ont pas été comptabilisés dans les IP. Concernant les modalités de conservation, de nombreux patients déjà sous traitement ne savaient pas qu'il ne fallait pas déconditionner les gélules de Revlimid® dans leur pilulier. Pour l'un des patients, c'était un infirmier libéral qui lui préparer son pilulier et après l'avoir contacté il s'avérer que lui-même ne le savait pas. Il est important d'informer le patient qu'il est possible d'utiliser un pilulier mais qu'il faut dans ce cas découper le blister. Un patient s'était également trompé dans le J1 de son nouveau cycle avec un décalage d'une semaine (oubli de faire la pause de 7 jours).

5. DISCUSSION

5.1. Biais de l'étude

Concernant l'évaluation des acquis du patient « après » la consultation médicale avec l'hématologue et « avant » la consultation pharmaceutique correspondant au Score Patient « avant », un biais a pu être présent. En effet, avant que l'étude se mette en place, l'hématologue avait pour habitude de donner les informations de bon usage sur la chimiothérapie orale instaurée. Au fur et à mesure de l'étude, les hématologues n'insistaient plus autant sur ce versant sachant que le patient s'entreprendrait ensuite avec un pharmacien (ou l'interne en pharmacie). Le Score Patient « avant » a donc été sous-estimé plus l'étude avançait. Un Score Patient très faible, proche de zéro, ne signifie pas que l'hématologue n'a pas transmis les informations au patient. Il savait tout simplement que le patient serait vu ensuite par le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) et ne souhaitait donc pas faire doublon avec la consultation pharmaceutique.

Le second biais possible concerne l'évaluation des connaissances du patient par le pharmacien. Même si les résultats ont montré que le Score Patient « questionnaire » est sensiblement proche du Score Patient « après » (cf. Tableau XVIII page 47), il n'est pas négligeable que l'évaluation (« avant » ou « après ») ait pu être biaisée. Afin d'éviter ce biais, il avait été question au départ de remettre au patient un questionnaire d'évaluation papier, identique, « avant » et « après » l'entretien puis lors de sa venue en rétrocession. Cependant, après avoir testé ce fonctionnement sur 4 patients avant le démarrage de l'étude, il en a été décidé autrement. En effet, le patient avait l'impression de subir un interrogatoire et d'être jugé avec un sentiment de culpabilité en cas de mauvaise réponse, ce qui était à l'opposé de l'objectif recherché. Il est important que le patient se sente en confiance afin qu'il puisse s'exprimer librement, ce qui n'était pas le cas. C'est pourquoi il a été décidé d'évaluer les connaissances du patient à l'oral. Les questions étaient posées ouvertement, au décours de l'entretien, sans s'y tenir à la lettre. Cela rendait l'entretien plus interactif et moins contraignant pour le patient. Chaque item était ainsi évalué comme « acquis » ou « non acquis » selon les réponses données par le patient, faisant néanmoins intervenir une part de subjectivité contrairement au questionnaire papier.

Le troisième biais possible concerne le Score Patient « questionnaire » qui a pu être surestimé du fait de son format. En effet, pour chaque question, plusieurs propositions de réponses à cocher étaient présentes. Il était donc possible pour le patient d'avoir de bonnes réponses dues au hasard, contrairement à l'évaluation orale.

5.2. Les CPP contribuent à l'amélioration des connaissances des patients sous chimiothérapie orale atteints de myélome multiple

Avant la CPP, à peine un tiers des patients connaissaient parfaitement les modalités de prise. Les conduites à tenir en cas d'oubli de prise ou en cas de vomissements n'étaient quasiment pas connues, et les principaux effets indésirables pas du tout connus. Ils étaient également trop peu sensibilisés aux signes d'alerte nécessitant un appel au médecin. Très peu d'entre eux savaient que leur traitement pouvait interagir avec certains médicaments, plantes et/ou tisanes. Enfin, la grande majorité des patients ne savaient pas que le pamplemousse était à éviter au cours du traitement (cf. Tableau XVI, page 46).

Le but de la mise en place des consultations pharmaceutiques est d'apporter les informations de bon usage indispensables à la bonne conduite et à l'efficacité de leur chimiothérapie orale. Comme on l'a vu précédemment, le Score Patient moyen « avant la CPP » était de 4,5/14 contre 12,8/14 « après la CPP ». De plus, le nombre de patients avec un score ≥ 11 est passé de 2,9% « avant » à 91,2% « après ». (cf. Tableau XVIII, page 47).

Environ un mois après la CPP, le Score Patient « questionnaire » moyen était de 12,2/14 ce qui prouve que les informations transmises au cours de l'entretien pharmaceutique ont été retenues. De même, les trois quarts des patients avaient un score ≥ 11 . En comparaison, le Score Patient « questionnaire » moyen était de 7,1/14 pour les patients n'ayant pas bénéficié de la CPP et seulement 2 patients avaient un score ≥ 11 (cf. Tableau XIX, page 48). On peut donc affirmer que les CPP ont permis d'augmenter significativement le niveau de connaissances des patients atteints de myélome multiple sur leur chimiothérapie orale nouvellement instaurée.

On pouvait se demander si les consultations pharmaceutiques avaient également un impact sur les patients déjà sous traitement depuis plus d'1 an pour certains. Comme on pouvait s'y attendre, le Score Patient « après la CP » est significativement plus élevé qu'avant passant de 8,0/14 « avant » contre 13,3/14 « après ». De plus, l'ensemble des patients ont un score ≥ 11 « après la CP » (cf. Tableau XXI, page 50). On peut donc dire que les consultations pharmaceutiques ont également un impact sur l'évolution des connaissances des patients déjà sous traitement.

5.3. Une activité appréciée des patients

Un des objectifs de cette étude était d'évaluer la satisfaction des patients vis-à-vis de la mise en place des consultations pharmaceutiques afin d'en améliorer le contenu si l'entretien réalisé ne répondait pas aux attentes des patients. 90,6% des patients répondus au questionnaire ont été très satisfaits (cf. Figure 12 page 51). L'entretien avec le pharmacien leur a permis de mieux comprendre les modalités de prises de leur nouveau traitement et de mieux connaître les effets indésirables. Ils estiment également que les documents qui leur ont remis sont clairs et utiles : la fiche médicament et le calendrier de prise ont ainsi été appréciés des patients.

Une étude réalisée au CHRU de Caen (49) concernant des patients atteints de myélome multiple bénéficiant de consultations pharmaceutiques a montré des résultats similaires : plus de 90% des patients étaient satisfaits à la fois de la consultation, de l'apport de connaissances, des documents remis et de sa complémentarité avec la consultation médicale.

Les patients préférant une transmission d'information à la fois écrite et orale (50), notre choix a été de combiner ces deux modes de communication en transmettant une fiche médicament et un calendrier de prise au patient, au terme de l'entretien.

Il n'était pas simple pour le pharmacien de gagner la confiance du patient au premier abord. Certains patients se montraient méfiants voire septiques. Il est normal, pour eux, de se demander quel est l'intérêt d'un entretien avec un pharmacien ? Que va-t-il lui apprendre de plus que le médecin ? De même, les patients se sentaient parfois perdus voire totalement dépassés vis-à-vis de la maladie ou devant la complexité du traitement instauré. Certains patients interrompaient le pharmacien au moment de la présentation des effets indésirables, préférant ne pas les entendre afin de ne pas s'inquiéter. L'un des rôles du pharmacien était justement de rassurer le patient pour qu'il adhère au mieux au traitement malgré la possibilité de survenue de certains effets indésirables.

5.4. Des patients âgés et polymédiqués qui ont recours à la phytothérapie

Les patients inclus dans notre étude sont des patients plutôt âgés, la moyenne d'âge étant de 69,3 ans (cf. Tableau XII page 42), ce qui correspond à l'âge médian au diagnostic d'environ 70 ans. Ce sont également des patients polymédiqués avec en moyenne cinq médicaments pris quotidiennement, sans prendre en compte la chimiothérapie orale ni la prise de phytothérapie (cf. Tableau XIII page 43).

La phytothérapie correspond à l'utilisation de plantes dites médicinales. Parmi les patients de notre étude ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique, environ 1 patient sur 5 indique en consommer, le plus souvent pour prévenir les effets indésirables de leur traitement. On estime qu'entre 19 à 40 % des patients atteints de cancer y ont recours (51). Bien qu'étant une thérapeutique « naturelle », certaines plantes médicinales peuvent interagir avec certains médicaments ou s'avérer toxiques. Le pharmacien a donc un rôle important à jouer pour en évaluer le rapport bénéfice/risque : le message à transmettre étant de ne pas prendre de phytothérapie ou de compléments alimentaires sans demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien. Dans plus de la moitié des cas, après interrogation de la base Hédrine[®] accessible via Thériaque[®], nous avons recommandé l'arrêt de la prise de certaines plantes : curcuma, gingembre, harpagophytum ou encore passiflore.

Concernant l'observance thérapeutique, la majorité des patients inclus ont une bonne observance. L'observance a été jugée comme minimale pour seulement un tiers d'entre eux. Aucun patient n'avait une mauvaise observance. Cependant, l'évaluation de l'observance par le score de Girerd peut entraîner un biais car il se base uniquement sur les déclarations du patient et ne prend pas en compte la prise réelle des médicaments.

5.5. Des interactions médicamenteuses et quelques IP

La polymédication des patients atteints de myélome multiple augmente la probabilité d'interactions médicamenteuses. A cela s'ajoute la phytothérapie qui peut également avoir une action sur le CYP 3A4. Cependant, il est parfois difficile d'estimer l'impact clinique pour le patient, le (ou les) médicament(s) étant souvent métabolisés par plusieurs cytochromes. Certains outils ont été développés comme DDI-Predictor[®], disponible en ligne, qui permet de prédire quantitativement l'impact des IM par induction ou inhibition enzymatique. S'il est recommandé d'appliquer le principe de précaution pour les plantes en recommandant au patient d'arrêter d'en consommer, cela est bien plus compliqué pour les médicaments (32).

Au total, 16 IP ont été comptabilisées dont 6 IP liées à la prise de phytothérapie. 43,8% des IP concernant des interactions (cf. Tableau XXIV page 53). Le pharmacien a donc un rôle capital à jouer dans la prise en charge médicamenteuse du patient.

Il est à signaler que le nombre d'interactions médicamenteuses potentielles avec le lénalidomide ou le pomalidomide reste faible comparativement aux autres thérapies orales existantes dans d'autres cancers.

5.6. Mais cela nécessite du temps pharmacien

Comme décrit précédemment dans les résultats, cette activité est chronophage ; le temps « pharmacien » moyen total pour une consultation pharmaceutique de primo-prescription est de 51,5 minutes (Tableau XIV, page 44). A cela s'ajoute le temps de présence « pharmacien » hebdomadaire en RCP d'hématologie, permettant d'identifier les patients et de planifier la consultation pharmaceutique, qui est estimé à 1h15 environ.

Le temps « pharmacien » estimé est non exhaustif et sous-évalué. En effet, il ne prend pas en compte le temps passé par le pharmacien entre la pharmacie et le service d'hématologie, ni le temps d'échange entre l'hématologue et le pharmacien en cas d'IP, ni le temps passé pour l'élaboration des documents comme refaire un nouveau calendrier de prise tous les 2 mois etc...

Actuellement, cette activité représente environ 5 à 6 consultations pharmaceutiques mensuelles qu'il est possible d'assurer à effectifs constants (cf. Figure 9 page 44). Cette activité est cependant limitée, pour l'instant, aux patients atteints de myélome multiple, au vu des moyens actuels en ressources humaines.

5.7. Quelles perspectives ?

5.7.1. Pérennisation et déploiement à d'autres types de cancers

Comme expliqué précédemment, le temps pharmacien actuel est insuffisant pour déployer les consultations pharmaceutiques à l'ensemble des patients de l'établissement sous chimiothérapie orale. En cas de financement et de temps pharmacien supplémentaire, l'objectif serait de déployer et de systématiser, dans un premier temps, la CPP aux patients d'hématologie pour des prises en charge autres que le myélome multiple puis aux patients d'oncologie dans un second temps.

5.7.2. Communication avec les pharmacies d'officine

Lors des CPP, le pharmacien d'officine était contacté uniquement dans le cadre de la conciliation des traitements médicamenteux, par un appel téléphonique. Suite à la consultation pharmaceutique, aucun document ne lui était transmis. Il serait judicieux de développer un lien ville-hôpital permettant l'échange d'informations sur le patient et, dans notre cas, la transmission du compte rendu de la CPP. Cette communication avec les officinaux serait d'autant plus importante à mettre en place pour les thérapeutiques délivrées en pharmacie d'officine. Des solutions existent comme la mise en place de messageries sécurisées mais elles sont malheureusement trop peu ouvertes par les pharmacies d'officine. Ce point fait, d'ores et déjà, partie des items du CAQES 2019-2021 : « L'établissement de santé fournit les conseils adaptés de bon usage des produits de santé (y compris surveillance et suivi) aux patients et professionnels de ville » (critère C1233). A l'avenir, des plateformes comme Hospiville[®], créée par MaPUI LABS[®] en 2018, devraient voir le jour. Le but étant améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients entre la ville et l'hôpital.

5.7.3. Mise en place de consultations pharmaceutiques de suivi

Après la CPP, la quasi-totalité des items jugées indispensables à connaître sont acquis par les patients. Seuls la connaissance des effets indésirables et des différents moyens de les prévenir (ou de les atténuer) restent à approfondir pour la moitié d'entre eux. La mise en place de consultations pharmaceutiques de suivi pourrait être une solution permettant d'explorer la survenue d'effets indésirables et d'en rappeler les conduites à tenir.

CONCLUSION

La chimiothérapie à domicile est devenue une réalité pour de nombreux patients, notamment pour ceux atteints de myélome multiple.

La mise en place de Consultations Pharmaceutiques de Primo-prescription de chimiothérapie orale à l'Hôpital Saint Vincent de Paul a permis d'en sécuriser leur utilisation et d'accompagner ces patients souvent âgés et polymédiqués.

Les CPP ont un impact positif sur l'évolution des connaissances du patient sur son traitement. Elles permettent une meilleure prise en charge médicamenteuse du patient en l'informant sur les modalités de prise, les principaux effets indésirables et l'importance d'une bonne observance. Les CPP sont l'occasion de sensibiliser le patient aux médecines alternatives qui peuvent être source d'interactions et qui doivent être prises en compte lors de l'initiation d'une chimiothérapie orale. Ainsi, les CPP permettent de limiter les interactions médicamenteuses souvent à l'origine d'une diminution d'efficacité des traitements.

Certains points restent malgré tout à améliorer comme la mise en place d'un suivi du patient et d'un échange avec les pharmacies d'officine via une messagerie sécurisée.

La satisfaction des patients liée à la mise en place de cette nouvelle activité est grande et encourage à sa pérennisation et à son déploiement dans d'autres types de cancers. Cependant, le manque de financements constitue un véritable frein et nécessite de trouver des solutions afin de permettre de dégager du temps pharmacien malheureusement, souvent, trop limité.

BIBLIOGRAPHIE

1. UNICANCER. Dossier de presse – quelle prise en charge des cancers en 2020 ? [cité 10 août 2018]; Disponible sur : http://www.unicancer.fr/sites/default/files/DP_UNICANCER_6_tendances_prise_en_charge_cancers_2020.pdf
2. Institut National du Cancer. Plan cancer 2014–2019.
3. Ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur.
4. Myeloma Euronet International survey. Myeloma treatment compliance. 2009 [cité 10 août 2018]; Disponible sur : http://myeloma-euronet.lhrm.de/_dl/survey/Treatment-Compliance-Survey-Results.pdf
5. Kyle RA. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2004;14.
6. Durie B. Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques. International Myeloma Foundation; 2016.
7. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. oct 2005;80(10):1371-82.
8. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
9. Charlot-Lambrecht I, Salmon J-H, Gagneux-Lemoussu L, Brochot P, Eschard J-P. Myélome multiple. *EMC - Appar Locomoteur*. janv 2011;6(4):1-12.
10. Manier S, Leleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-Anal Biol Spéc*. juin 2011;26(3):125-36.
11. Institut National du Cancer HAS. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Myélome Multiple. 2010;
12. Engelhardt M, Udi J, Kleber M, Spencer A, Rocci A, Knop S, et al. European Myeloma Network: the 3rd Trialist Forum Consensus Statement from the European experts meeting on multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. nov 2010;51(11):2006-11.
13. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, Bladé J, Miguel JS, Kyle RA, et al. Survival and Years of Life Lost in Different Age Cohorts of Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 20 mars 2010;28(9):1599-605.
14. Riedel DA, Pottern LM. The Epidemiology of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. avr 1992;6(2):225-47.
15. Arnulf B. Myélome multiple des os. *Rev Prat*;63:101-8.
16. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. janv 2003;78(1):21-33.

17. Xiao R, Miller JA, Margetis K, Lubelski D, Lieberman IH, Benzel EC, et al. Radiographic progression of vertebral fractures in patients with multiple myeloma. *Spine J.* juill 2016;16(7):822-32.
18. Fouquet G, Guidez S, Richez V, Systchenko T, Gruchet C, Moya N, et al. Myélome multiple. *EMC - Hématologie* 2017;12(4):1-26 [Article 13-014-E-10].
19. Armoiry X, Aulagner G. Chapitre 27 - Myélome multiple. In: *Pharmacie clinique pratique en oncologie.* 2016.
20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):e538-48.
21. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 juill 2017;28(suppl_4):iv52-61.
22. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 10 mai 2012;366(19):1770-81.
23. Guide de recueil FICH SUP – Consultation de Primo-prescriptions d'un traitement du cancer par voie de chimiothérapie orale – Avril 2016.
24. Institut National du Cancer. La chimiothérapie orale du cancer en 2014.
25. Institut National du Cancer. Hématologie : Effets indésirables des anticancéreux par voie orale - Septembre 2014.
26. Barthélémy P, Asmane-De la Porte I, Meyer N, Duclos B, Serra S, Dourthe L-M, et al. Adherence and Patients' Attitudes to Oral Anticancer Drugs: A Prospective Series of 201 Patients Focusing on Targeted Therapies. *Oncology.* 2015;88(1):1-8.
27. Chevrier R, Praagh IV, Chollet P, Laurent A, Gaume N, Thivat E. Évaluation de l'observance des thérapeutiques orales en oncologie : résultats d'une étude pilote. 2011;30:11.
28. Palmaro A, Despas F, Protin C, Hebraud B, Montastruc JL, Laurent G, et al. Determinants of non-adherence with lenalidomide and thalidomide in multiple myeloma: a cohort study in outpatient settings: PM1-111. *Fundam Clin Pharmacol* 2014;28:54.
29. Nilsson JLG, Andersson K, Bergkvist A, Bjorkman I, Brismar A, Moen J. Refill adherence to repeat prescriptions of cancer drugs to ambulatory patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* juill 2006;15(3):235-7.
30. van Leeuwen RWF, Jansman FGA, van den Bemt PMLA, de Man F, Piran F, Vincenten I, et al. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol.* 1 mai 2015;26(5):992-7.
31. Petitet F. Interactions pharmacocinétiques entre préparation à base de plantes et médicament : une revue de l'importance clinique. *Phytothérapie.* juin 2012;10(3):170-82.

32. Renard C. Mise en place et évaluation de consultations pharmaceutiques pour les patients sous thérapie orale anticancéreuse au CHRU de Brest [Mémoire de DES]. Université de Rennes 1; 2018.
33. SFPO. Recommandations SFPO sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie. Octobre 2017.
34. Circulaire no DGOS/R1/2016-407 du 23 décembre 2016 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2016 des établissements de santé - MIG Primo-prescription de chimiothérapie orale. Disponible sur : solidarites-sante.gouv.fr
35. MIG Consultations de primo-prescription de chimiothérapie orale. Réunion de présentation du 24 mars 2017.
36. Circulaire no DGOS/R1/2017/164 du 9 mai 2017 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2017 des établissements de santé - MIG Consultations de primo-prescription de chimiothérapie orale. Disponible sur : solidarites-sante.gouv.fr
37. Instruction frontière – Réunion de concertation du 5 avril 2017. Disponible sur : solidarites-sante.gouv.fr
38. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 - Article 51. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr>
39. Rey J-B. Observance du traitement cible oral. 2013 [cité 10 août 2018]; Disponible sur: <https://www.tao-meeting.com/assets/files/revue-tao/observance-du-traitement-cible-oral.pdf>
40. Association Française des Malades du Myélome Multiple. Enquête nationale de l'AF3M : les patients face au myélome : vécu, parcours de soin, qualité de vie et relation. 2013 [cité 10 août 2018]; Disponible sur : http://www.af3m.org/uploads/PDF/Actualites/enquete_af3m-patients-2013.pdf
41. Allenet B, Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci. 31 oct 2006;28(4):181-8.
42. Hédrine : Herb Drug Interaction Database.
Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php
43. HAS. Initiative des HIGH 5s. Medication Reconciliation : Rapport d'expérimentation sur la mise en oeuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. Septembre 2015.
44. Article L1111-23 du Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
45. SFPO. Recommandations SFPO sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie : Annexe 1. Octobre 2017.
46. DDI-Predictor : quantitative prediction of drug drug interactions.
Disponible sur : <https://www.ddi-predictor.org/>
47. ANSM. Mise au point sur les risques musculaires des statines. Juin 2002.

48. GPR : Le bon usage clinique du médicament. Disponible sur : <http://sitegpr.com/fr/>
49. Martin A, Macro M, Ollivier C. Mise en place d'une consultation pharmaceutique pour les patients traités pour myélome multiple. Communication affichée. Hopipharm 2016.
50. Johnson A, Sandford J. Written and verbal information versus verbal information only for patients being discharged from acute hospital settings to home: systematic review. *Health Educ Res.* 1 août 2005;20(4):423-9.
51. Clairet A-L, Boiteux-Jurain M, Curtit E, Jeannin M, Gérard B, Nerich V, et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. *Med Oncol* [Internet]. mai 2019 [cité 8 mai 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-019-1267-z>

Compte rendu Pharmaceutique

Evaluation des acquis du patient :

Items	Réponses		AVANT		APRES	
			Acquis		Acquis	
			oui	non	oui	non
Quel est le nom du médicament que vous a prescrit le médecin ?	Lénalidomide/pomalidomide et/ou dexaméthasone	1 pt				
Savez-vous où aller récupérer votre traitement ? (hôpital ? ville ?)	Rétrocession/hôpital	1 pt				
Selon vous, la voie orale est : -moins -aussi importante/efficace que la voie inj? -plus	Aussi importante/efficace	1 pt				
Comment faut-il prendre votre traitement ? A quel moment ? (matin, midi, soir ? pendant ou en dehors des repas ?)	Lénalidomide/pomalidomide le soir	1 pt				
	Dexaméthasone le matin	1 pt				
	Dexaméthasone pdt les repas	1 pt				
Connaissez-vous la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ? en cas de vomissements ?	Lénalidomide : si < 12h prendre gélule oubliée si > 12h ne pas prendre la gélule oubliée	1 pt				
	Pomalidomide : ne pas prendre la gélule oubliée En cas de vomissements : ne pas reprendre la gélule	1 pt				
Connaissez-vous les effets indésirables du traitement ? Pouvez-vous me les expliquer ? Savez-vous comment les prévenir ?	Infections, saignements, éruptions cutanés, fatigue, crampes, troubles digestifs	1 pt				
Connaissez-vous les signes d'alerte qui nécessitent d'appeler le médecin ?	Risque infectieux Risque hémorragique Risque thrombotique	1 pt				
Pensez-vous que votre traitement peut interagir avec certains médicaments et/ou plantes/tisanes ?	Interaction possible avec certains médicaments	1 pt				
	Interaction possible avec certaines plantes/tisanes	1 pt				
En cas de douleurs/maux de tête, pouvez-vous prendre par vous-même du paracétamol ? de l'ibuprofène ?	Paracétamol uniquement	1 pt				
Votre traitement peut interagir avec un aliment/boisson. Savez-vous lequel ?	Jus de pamplemousse	1 pt				
TOTAL Score Patient /14						

Documents remis au patient :

- Fiche médicament Calendrier de prise

Lien Ville-Hôpital

- Médicament disponible en ville Médicament rétrocédable
- Contact avec l'officine : Oui Non

Propositions pharmaceutiques :

Annexe 2. Fiche médicament lénalidomide (Revlimid®)

	FICHE PATIENT Lénalidomide REVLIMID®	Service Pharmacie Version V1 01/06/2018
---	---	--

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie, en hématologie, en oncologie médicale** ou aux **médecins compétents en maladie du sang**.

Un **formulaire d'accord de soin** doit être signé avant toute prescription, après information sur les risques pendant la grossesse, l'allaitement et sur les précautions requises.

La dispensation pharmaceutique se fait sur présentation du **carnet et de l'accord de soin signé**.

Il est disponible uniquement **dans les pharmacies hospitalières**.

Merci de vous présenter à la pharmacie avec votre carnet de suivi spécifique à ce médicament.

CONSERVATION

A température ambiante, à l'abri de l'humidité, dans son emballage d'origine.

Ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier.

Gardez votre boîte de médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin.

La posologie habituelle est de **5 à 25mg en une seule prise par jour, durant 14 ou 21 jours** (en fonction de l'indication).

Les gélules de REVLIMID® sont à **avalier avec un grand verre d'eau**, au cours ou en dehors des repas, **à la même heure si possible**. Il est conseillé de le prendre **le soir** car **risque de somnolence**.

Les gélules doivent être avalées entières, sans être ouvertes, mâchées, écrasées ou dissoutes.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?



- Si retard depuis **moins de 12h** => **prenez la gélule oubliée**
- Si retard depuis **plus de 12h** => **ne prenez pas la gélule oubliée**

La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.

Signalez à votre médecin et à votre pharmacien tous les médicaments, plantes ou tisanes que vous prenez (même ceux pris sans ordonnance) et ne prenez pas de nouveaux médicaments sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

GROSSESSE / ALLAITEMENT

Chez les femmes en âge de procréer : **contraception obligatoire** au minimum 4 semaines avant le début du traitement et jusqu'à 4 semaines après.

Chez l'homme : **usage systématique du préservatif** pendant la durée du traitement et jusqu'à 7 jours après l'arrêt du traitement.

**Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.
Les connaître et les signaler permet de les anticiper ou de les traiter de façon mieux adaptée.**

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Modification du bilan sanguin	Un bilan sanguin doit être effectué régulièrement et les résultats communiqués à votre médecin	Pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.
Infections notamment respiratoires	Contact avec des personnes malades à éviter. Lavage régulier des mains. Désinfecter soigneusement toute plaie éventuelle. Surveillance des signes d'alertes : fièvre, frissons, toux, maux de gorge.	Prévenir votre médecin en cas de fièvre supérieure à 38,5°C.
Saignements inhabituels	Certains médicaments sont déconseillés. Surveillance des signes d'hémorragies. Utilisation d'une brosse à dents souple pour éviter les saignements buccaux.	Prévenir votre médecin. En cas de saignements de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
Eruptions cutanées	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition prolongée au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.	Informez votre médecin, des traitements médicaux peuvent vous soulager.
Constipation	Boire régulièrement. Exercice physique régulier. Alimentation adaptée riche en fibres : légumes verts, fruits, fruits secs.	En cas de constipation prolongée par rapport à vos habitudes, en informer votre médecin (prescription possible de traitements laxatifs)
Diarrhée	Boire régulièrement. Alimentation pauvre en fibre : privilégier les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites, les bananes. Eviter les fruits et les légumes crus, les laitages, le café, le pain complet, les céréales et l'alcool.	En cas de diarrhée prolongée, en informer votre médecin (prescription possible de traitements anti-diarrhéiques).
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Respecter des temps de repos dans la journée mais essayer de conserver une activité même modérée.	Prudence en cas de conduites de véhicules. Informez votre médecin en cas de fatigue persistante inhabituelle.
Essoufflement, douleur thoracique, gonflement des bras ou des jambes	Un traitement préventif pourra être choisi par votre médecin.	Prévenir votre médecin en cas de survenue de ces symptômes.
Crampes musculaires	Boire régulièrement.	En discuter avec votre médecin si fréquent.

QUELQUES CONSEILS





Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux (fièvre, toux, frissons)
- signes hémorragiques (saignements de nez, crachats comportant du sang ou selles noires)
- essoufflement anormal, douleur thoracique, gonflement, rougeurs ou douleurs au niveau des bras ou des jambes

N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

Annexe 4. Trame d'aide à l'entretien de la Consultation Pharmaceutique

	Nom et Prénom du patient + DDN	CONSULTATION PHARMACEUTIQUE PRIMO-PRESCRIPTION		Date :	
				Pharmacien :	Durée :
Points abordés	Mémo	Objectifs	Réponses		Commentaires
			oui	non	
Prise de contact		Se présenter au patient.			
Présentation de la consultation pharmaceutique	Nous allons prendre environ 30 min pour discuter ensemble de votre traitement. Le but de cet entretien est de recenser l'ensemble de vos médicaments et d'anticiper les difficultés que vous pourriez rencontrer avec votre nouveau traitement.	Obtenir le consentement du patient.			
	Cet entretien est réalisé en parallèle de votre consultation avec le médecin.				
Données patient	Quel est le nom de votre pharmacie de ville ?	Recueillir les informations relatives au patient			
	Avez-vous des allergies particulières ?				
Histoire pharmaco-thérapeutique	Faire la liste exhaustive des médicaments pris par le patient au domicile...				
	Rencontrez-vous des difficultés avec ces traitements ?	-Etablir le BMO. -Evaluer les connaissances du patient sur ses traitements.			
	Avez-vous d'autres médicaments que vous prenez occasionnellement, en automédication ? Par exemple en cas de douleur ou de fièvre ?	-Interroger le patient sur la prise d'automédication. -Anticiper les problèmes liés à la thérapeutique.			
	Vous arrive-t-il de prendre par vous-même des traitements par des plantes ? des tisanes ? Si oui, lesquelles ?				
Observance et gestion des traitements	Réaliser le score de Girerd.				
	Comment préparez-vous la prise des médicaments à domicile ? Avez-vous un pilulier ? Avez-vous des difficultés pour avaler des comprimés ou des gélules ?	Evaluer l'observance du patient et son autonomie vis-à-vis de son traitement.			

	Nom et Prénom du patient + DDN		CONSULTATION PHARMACEUTIQUE PRIMO-PRESCRIPTION			Date :	
	Mémoriser					Acquis	
	Points abordés	Mémo	Objectifs	oui	non	Commentaires	Durée :
Connaissance du traitement anticancéreux oral	Quel est le nom du médicament que vous a prescrit le médecin ? Savez-vous où aller récupérer votre traitement ? (rétrocession ? ville ?) Pensez-vous que la voie orale est tout aussi importante/efficace que la voie injectable ? Comment faut-il prendre votre traitement ? A quel moment ? (matin, midi, soir ? pendant ou en dehors des repas ?) Connaissez-vous la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ? en cas de vomissements ? Connaissez-vous les effets indésirables du traitement ? Pouvez-vous me les expliquer ? Savez-vous comment les prévenir ? Connaissez-vous les signes d'alerte qui nécessitent d'appeler le médecin ? Pensez-vous que votre traitement peut interagir avec d'autres médicaments et/ou plantes ? En cas de douleurs/maux de tête, pouvez-vous prendre du paracétamol ? de l'ibuprofène ? Votre traitement peut interagir avec un aliment/boisson. Savez-vous lequel ?	Evaluer les connaissances du patient sur la chimiothérapie orale initiée.					
	Intervention du pharmacien et clôture de l'entretien	Nous arrivons au terme de notre entretien, reprenons ensemble les informations importantes. Avez-vous des questions ? Remise de la fiche médicament. Proposer la réalisation d'un calendrier de prise.	Evaluer les connaissances du patient suite à l'entretien.				



**Avis du comité interne d'éthique de la recherche médicale (CIER) du
GHICL**

Numéro d'ordre de l'avis : 2018-09-18-F
Intitulé de la recherche : Mise en place de consultations pharmaceutiques chez les patients atteints de myélome multiple traités par anticancéreux oral
Investigateur ou responsable du projet : Pr Trivier / Mr Vangheluwe (Interne pharmacie)
Promoteur : GHICL
Lieu où se déroule la recherche : GHICL

Documents sur lesquels le comité (protocole, document d'information et/ou de consentement remis aux sujets participants...): protocole du projet, fiches patients, questionnaire, CV et calendrier de prise de rendez-vous

Date de réunion du comité d'éthique : 18/09/2018

Personnes ayant délibéré :

- ✓ Un expert médical qualifié : Dr Baumelou
- ✓ Le responsable adjointe de la DRCI: Mme Demilly
- ✓ Un biostatisticien : Dr Develter
- ✓ Un membre du CRD2M : Mme Levecq
- ✓ Un membre de la CME : Mr Bartaire
- ✓ Un représentant CEM : Mr Loute
- ✓ Un représentant des sages-femmes ICL : Mr Demailly
- ✓ Un représentant des usagers : Mr Petoux
- ✓ Un représentant psychologue : Mr Routier

Avis du comité d'éthique du GHICL

Avis favorable sans restriction

Avis favorable avec demande de modifications (avis temporaire)

Avis défavorable

- motivations :
- recommandations :

Avis en attente de précisions de l'investigateur (: voir fin de ce document)

Le responsable adjoint de la DRCI-GHICL

Nom : Mme Demilly Magali

Date : 18/09/2018

Signature :

Page 1 sur 2

l'Expert médical du GHICL

Nom : Dr Baumelou

Date : 20.9.18

Signature :

AUTORISATION DE SOUTENANCE



Faculté de Pharmacie de Lille

REÇU le 17 MAI 2019

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40

<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : VANGHELUWE Edouard INE : 0901038822Z

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12 / 07 / 2019 à 15 h Amphithéâtre ou salle : CURIE

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : TRIVIER

Prénom : Jean-Marc

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : GCS - GHICL
HOPITAL SAINT VINCENT DE PAUL
J.M. TRIVIER

Date : 14/05/2019

Signature:

99199.H
Pharmacien
Professeur Ag. de Pharmacologie
Boulevard de Bellort - BP 387 - 59020 LILLE Cedex

Avis du président du jury

Nom : CHILLON

Prénom : Jean-Marc

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 08/06/2019

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : VANGHELLUWE

Prénom : Edouard

Titre du mémoire / thèse : Intérêt et impact de la mise en place de Consultations Pharmaceutiques de Primo-prescription (CPP) de chimiothérapie orale chez les patients atteints de myélome multiple à l'Hôpital Saint Vincent de Paul.

Mots-clés : Pharmacie Clinique Oncologique, Consultation Pharmaceutique, Myélome multiple, Chimiothérapie orale, Entretien pharmaceutique.

Résumé :

La prise en charge du cancer à domicile est devenue une réalité pour de nombreux patients, notamment ceux atteints de myélome multiple. Si la voie orale est logiquement préférée des patients, elle ne reste pas sans danger. Ce virage ambulatoire nécessite donc la mise en place de nouvelles organisations afin de favoriser l'observance du patient tout en limitant le risque d'interactions médicamenteuses.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact des CPP sur l'évolution des connaissances des patients atteints de myélome multiple. Pour cela, une grille d'évaluation a été élaborée permettant d'établir un Score Patient « avant » et « après » la consultation pharmaceutique, sur 14 points. Afin d'évaluer ce qui a été retenu par le patient, une évaluation des connaissances a été réalisée à l'aide d'un questionnaire d'évaluation papier remis au patient lors de sa venue en rétrocession.

Ont été inclus, sur une période de 8 mois, tout patient atteint de myélome multiple chez qui un traitement par lénalidomide (Revlimid®) ou pomalidomide (Imnovid®) a été instauré ainsi que ceux déjà sous traitement. Au total, 55 patients ont été inclus : 44 patients ont bénéficié d'une consultation pharmaceutique dont 34 de primo-prescription. Le Score Patient moyen des 34 patients « avant la CPP » était de 4,5/14 contre 12,8/14 « après la CPP ». Le Score Patient « questionnaire » moyen étant quant à lui de 12,2/14 pour les patients ayant bénéficié d'une CPP contre 7,1 pour ceux n'en ayant pas bénéficié. 16 IP ont également été réalisées. Cette activité est malgré tout chronophage : le temps « pharmacien » moyen total pour une CPP étant de 51,5 minutes, auquel s'ajoute le temps passé en RCP d'hématologie.

Les CPP ont permis d'augmenter significativement le niveau de connaissances des patients. La satisfaction des patients liée à cette nouvelle activité est grande et encourage à son déploiement dans d'autres types de cancers. Cependant, cela nécessite de dégager du temps pharmacien malheureusement, souvent, trop limité.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon

Assesseur(s) : Madame Stéphanie Genay
Monsieur le Professeur Jean-Marc Trivier
Monsieur le Professeur Laurent Pascal