

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 04

LE ROLE DU PHARMACIEN DANS L'EDUCATION
THERAPEUTIQUE DU PATIENT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Madiha ALAMI CHENTOUFI

Née le 22 Novembre 1988 à Fès

Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Chimiothérapie orale – Traitement anticancéreux – Education thérapeuti
du patient – Pharmacien.

JURY

Mme. R. SOULAYMANI BENCHEIKH

Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

Mme. B. MEDDAH

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mr. H. ERRIHANI

Professeur d'Oncologie Médicale

Mr. A. LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *

Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique



Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie



Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A Mama Chérie

*A toi maman, celle qui m'a donné la vie,
l'être le plus cher sur terre, saches que, même si je ne te le dis pas
souvent, tu as et tu auras pour toujours une très grande place dans
mon cœur, Sans toi je ne saurais arriver où je suis. Tes prières étaient
pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études.*

*Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi,
tu étais la générosité incarnée, tu as veillé sur moi, tu m'as appris à être
celle que je suis aujourd'hui. Tu étais prête à faire l'impossible pour moi.
Ma Maman, mon amie si chère, tu es une mère unique et exceptionnelle.*

*Merci parce qu'en toutes circonstances tu me témoignes un amour
inconditionnel dont seule une maman est capable.*

Merci d'être la femme que tu es, merci d'être si spéciale.

*Je te dédie le fruit de ton amour, de ta tendresse
et de ta patience même si je sais qu'aucune dédicace
ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance.*

*Puisse le tout puissant te protéger de tout mal, te donner santé,
bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*



A Papa Chéri

*Je n'ai jamais eu l'occasion de te dire à quel point je t'admire,
tu es un papa extraordinaire, personne ne pourra te remplacer,
tu as fait beaucoup de sacrifices pour moi, tu m'as tant donné sans
jamais compter, tu m'as protégé, rassuré, et épaulé, tu m'as toujours
encouragé et tu avais toujours confiance en moi.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.
Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.*

*Je te suis reconnaissante de ce que je suis aujourd'hui,
et je te promets que je serai toujours à la hauteur,
et que tu seras toujours fière de moi.*

*En ce jour si important à mes yeux,
je te dédie ce modeste travail pour te rendre hommage.
Merci pour tout cher papa. Que Dieu tout puissant te procure
une longue vie pleine de bonheur, et te préserve pour nous,
parce qu'on ne vaut rien sans toi.*



A mon cher frère Sidi Mohammed

Pour mon frère, que j'aime du plus profond de mon cœur.

*J'ai la chance d'avoir un frère comme toi, tu es la fierté
de toute la famille, et l'exemple du jeune ambitieux,
qui aime son travail et sa religion. Je veux que tu saches que ton
bonheur me tient à cœur et que je t'aime beaucoup*

*Merci pour les souvenirs du « bon vieux temps »
à garder au fond du cœur, merci pour ton aide et ton soutien.*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent,
et des moments agréables que nous avons passés ensemble, je te dédie ce
travail, et je te souhaite un avenir radieux plein
du bonheur et de réussite.*

Que Dieu te préserve et te garde pour nous.



A ma petite Sœur Lalla Meriem

*Quelle joie d'avoir une sœur comme toi, une sœur
qui m'aime à la folie et m'accepte comme je suis, une sœur
qui me flatte toujours avec ses petites surprises.*

*Merci d'être une sœur si merveilleuse, merci pour les petits plaisirs,
merci pour les cœurs que tu me dessines et les lettres
que tu m'écris à chaque fois que je vienne à la maison,
merci de rendre notre famille encore plus spéciale.*

Pour Toi, ma fleur, qui occupe une place unique dans ma vie.

*Je t'offre aujourd'hui ce modeste travail pour confirmer
toute l'importance que tu as à mes yeux.*

Je t'aime beaucoup ma petite sœur adorée

et je te souhaite un très bel avenir.

Que le bonheur te remplisse le cœur.



A la famille ALAMI CHENTOUFI

Mes très chers grands-parents :

Hajj Abdelkader et Hajja Amina.

Mes chers oncles et mes adorables tantes :

Souad, Khalid, Youssef, Samira, Khadija, Aziz, Salahddine, Amal.

Mes chers cousins et cousines :

*Omar, Loubna, Mehdi, Othmane, Khaoula, Kniza,
Yassir et Mhidou.*

*Ma chère tati Soumia, tati Asmae, tonon Aziz,
tonton Simohammed et Dounia.*

Merci pour les bons et inoubliables moments qu'on a vécu ensemble.

Merci pour tout le soutien et toute l'aide que vous m'avez apportés.

*Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression
de ma profonde reconnaissance pour toute l'attention
dont vous faites preuve à mon égard.*

*Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite santé,
bonheur et longue vie.*



A la famille AQASBI

Ma précieuse Milala

La meilleure Tita du monde : Maria

*Mes très chers oncles Abdelfettah
et Simohammed et ma chère tante Najia*

Mes chers cousins et cousines :

*Driss, Bahia, Lamiae, Bouchra, Saida, Nabil, Aziz,
Kaoutar, Ayoub, Manar, et Adam.*

Tati Hafida, Hanane, Mehdi, Nisrine et Narjiss.

*Je vous remercie pour l'amour et le soutien
que vous me portez depuis mon enfance.*

*Je vous dédie ce travail en reconnaissance pour votre amour et
gentillesse inégale, vous étiez à mes côtés
par vos prières et vos cœurs...*

*Puisse Dieu tout puissant, vous préserve la santé,
et vous donne une longue vie pleine de bonheur*



A ma précieuse Soukaina

*Chère sœur, Je ne trouve pas toujours les mots pour te remercier
de l'amour que tu m'as témoigné au cours des années,
des paroles d'encouragement que tu as su prononcer
et du soutien extraordinaire que tu m'as offert.*

*Tu es un cadeau du ciel, tu es l'exemple de la bonne amie
et la bonne sœur, tu me redonne toujours le sourire,
tu me permets toujours d'avancer, c'est grâce
à tes encouragements que j'ai pu réussir mon internat malgré
toutes les difficultés que j'ai rencontrées.*

*Merci pour les rires et pour les fois
où nous avons partagé nos rêves, où nous avons
pris le temps de vivre tout simplement.*

*Je te promets ma chère Souka que notre amitié durera
pour toute la vie parce que tout simplement
je ne l'imaginerai pas sans toi.*

*Que Dieu tout puissant, réalise tes rêves,
et te donne toute la joie du monde.*



A mon adorable Majda

*Ma chère amie, on a passé un parcours très agréable
et très réussi, j'oublierai jamais cette bonne période de ma vie.*

Tu étais toujours là pour moi, et tu m'as beaucoup aidé.

*J'apprécie beaucoup la bonté de ton cœur, ta tendresse,
ta serviabilité et ta grande générosité.*

*Nous avons formées, Soukaina, toi et moi,
un trio très exceptionnel, notre union a bien fait notre force.
J'espère de tout mon cœur qu'on reste amies pour toute la vie.
Une chose est sur, rien, ni personne ne pourra nous séparer car*

*nous sommes toutes les trois attachées
par notre merveilleuse amitié, Dieu merci.*

*Merci ma chère Majdou de ton amitié sur laquelle
je peux compter et de ton dévouement toujours constant
Aux inoubliables moments de joie, aux épreuves qu'on a su surpasser
ensemble, à tout ce qu'on a partagé, je te dédie cet humble travail,
et je te souhaite beaucoup de bonheur autant dans
ta vie professionnelle que personnelle Inchalah.*



A Zenouba mon trésor

*Je ne peux exprimer à travers ces quelques lignes
tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi,
tu sais très bien que tu as une place particulière dans mon cœur.*

*Tu représente pour moi ma deuxième sœur que mes parents
n'ont pas eue. Nous avons passé de très bons moments et nous gardons
toujours de très beaux souvenirs depuis notre enfance.*

*Tu étais toujours présente aux situations difficiles aussi bien qu'aux
moments de joie. Notre grande amitié ne cessera de grandir.*

*Merci ma très chère cousine pour la joie que tu me procures
et merci infiniment pour ta simple présence dans ma vie.*

*Je te dédie cette thèse à travers laquelle je t'éprouve mon amour
et mon estime, et je te souhaite ma belle une vie pleine de bonheur
et de réussite. Que Dieu te garde et te protège.*



A mes cher(e)s ami(e)s

Youness Mechal,

Hind Ouhadouch, Majda Lhoumadi, Najlae Achach

Maha Hamdani, Meriem Jadiri, Latifa El hattabi, Mohcine El

bousghi, Maha Hafse,

Samia Bachar, Khaoula Remah, Imane Achbar

Souhail Dahraoui, Nabil Alem, Achraf Rachid,

Imane Berbouch, Wafae Enneffah, Adnane El wartiti,

Brahim Mojemmi,

Nawal Merbouh, Mouna Bennani

Fatima zohra et Meriem Ouazzani Chahdi, Zineb Bennis...

Chacun de vous est unique.

Vous avez marqué ma vie, j'ai grandi avec vous,

j'ai changé avec vous, je suis devenue quelqu'un d'autre avec vous.

Le temps sépare les chemins, mais je vous promets de me souvenir de

tout ce qu'on a traversé.

Vous êtes la plus belle histoire jamais racontée.

Je vous dédie ce travail et je souhaite à chacun de vous

une vie pleine de santé, de prospérité, de réussite et de bonheur.





Remerciements



NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE

Madame le Professeur Rachida SOULAYMANI

BENCHEIKH

Professeur de pharmacologie

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant

de présider le jury de cette thèse

Je ne pourrai vous exprimer l'immense respect

et la profonde admiration que je vous dois

Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude

et notre grande estime.



A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Madame le Professeur Bouchra MEDDAH

Professeur de pharmacologie

Je suis très heureuse de l'honneur que vous m'avez fait en témoignant un vif intérêt pour ce travail. Vous m'avez guidé en me conseillant et en consacrant une partie de votre temps précieux, malgré les responsabilités et les charges de vos fonctions.

Durant mon séjour dans votre service, j'ai pu découvrir vos immenses qualités de professeur méthodique, rigoureux et aimant le travail bien fait.

C'est ainsi que je me suis résolue à être à votre école.

Votre sourire, votre sympathie, votre modestie et vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter l'estime et le respect de tous.

Veillez trouver ici, Madame le Professeur, l'assurance de mon admiration et de mon profond respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Hassan ERRIHANI

Professeur d'oncologie médicale

C'est pour moi un immense plaisir et une grande fierté de vous compter parmi les membres du jury. Votre dynamisme et votre grande compétence ont toujours forcé mon admiration.

Je vous remercie de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Je vous en serais toujours reconnaissant.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Monsieur le Professeur Abdelkader LAATIRIS
Professeur de pharmacie galénique

*Nous vous remercions vivement d'avoir accepté sans réserve
de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Votre humanisme, votre spontanéité et votre gentillesse
ne sont un secret pour personne.*

*Veillez accepter, Monsieur, l'expression de ma grande
admiration et mes sincères respects.*



*A tous ceux qui ont participé à l'élaboration
de ce travail en particulier :*

A Dr Zineb Aliat

*Je vous présente mes remerciements pour votre participation à la
réalisation de ce travail.*

Au personnel médical et paramédical de l'INO

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Aux médecins et infirmiers de l'hôpital de jour

Pour votre accueil dans votre service.

*Nous avons beaucoup appris et avons apprécié de travailler
avec chacun d'entre vous.*



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
GENERALITES	3
I. Généralités sur le cancer	4
1. Définition	4
2. Données épidémiologiques	4
a. A l'échelle mondiale	4
b. A l'échelle nationale	5
2. Prise en charge du cancer	8
a. Chirurgie	8
b. Radiothérapie	9
c. Traitements médicamenteux	10
1. Historique	11
2. Classification	12
a. La chimiothérapie conventionnelle orale	12
b. L'hormonothérapie orale	15
c. Les thérapies ciblées orales	19
3. Les avantages de la voie orale en cancérologie	22
a. Facilité d'emploi	22
b. Indications particulières	22
c. Absence de risques infectieux liés à l'administration	23
d. Meilleure stabilité et conservation de longue durée	23
e. Gain économique	23
4. Les inconvénients de la voie orale en cancérologie	24
1. D'un point de vue pharmacologique	24
a. La biodisponibilité de la molécule	24
b. Interactions médicamenteuses	24
c. Interactions aliments-médicaments	26

d. Banalisation du traitement	26
2. Problèmes liés au conditionnement	26
3. Inconvénients liés au patient	27
a. Niveau de compréhension du patient.....	27
b. Contre indications particulières.....	27
c. Observance au traitement.....	27
II. Education thérapeutique du patient	29
1. Définition	29
2. Cadre juridique de l'ETP	29
3. Principes de l'ETP	30
4. Objectifs de l'ETP	32
a. Objectifs pour le patient	32
b. Objectifs pour le soignant	33
c. Objectifs pour la société	33
5. Les acteurs de l'ETP :.....	34
6. Démarche d'ETP :.....	34
a. Première étape : Diagnostic éducatif.....	34
b. Deuxième étape : Définition d'un programme personnalisé d'ETP et d'un contrat....	35
c. Troisième étape : Participation aux séances d'éducation thérapeutique.....	35
d. Quatrième étape : Evaluation individuelle de l'ETP	35
7. Place de l'ETP en cancérologie	37
8. Rôle du pharmacien dans l'ETP	38
a) L'information du patient sur sa pathologie et les traitements qui lui sont proposés :	
39	
b) La promotion du bon usage du médicament	39
c) L'amélioration de l'observance.....	40
d) La conciliation médicamenteuse	41
e) Le soutien et l'accompagnement des patients :.....	41

PATIENTS ET METHODES	42
I.Objectifs de l'étude	43
II. Type d'étude	43
III. Méthodes	43
1. Fiche éducative pour patient	43
2. Fiches de dispensation pour le pharmacien	44
3. Grille d'évaluation	44
4. Déroulement de la séance éducative.....	45
5. Evaluation de la séance éducative	45
IV.Population étudiée.....	46
1. Critères d'inclusion	46
2. Critères de non inclusion	46
VI. Méthodes statistiques	47
RESULTATS	48
I. Description de l'étude	49
II. Caractéristiques sociodémographiques	49
1. Répartition selon l'âge.....	49
2. Répartition selon le sexe	49
3. Répartition selon l'âge et le sexe	50
4. Répartition selon la catégorie médico-sociale	51
5. Répartition selon le niveau d'instruction	52
III. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques	53
1. Répartition selon la localisation du cancer	53
2. Répartition selon la nature du cancer	54
3. Répartition selon la co-morbidité	54
4. Protocoles de chimiothérapie	55
5. Nombre d'unités de prise par jour.....	56
6. Changement de dose de Capécitabine	57

IV. Posologie et Modalités de prise:	58
1. Information sur le traitement par Capécitabine	58
2. Respect de posologie	59
3. Respect de la durée entre les prises	60
4. Prise après repas	61
5. Prise 30 min après repas	62
V. Omission de prise	63
VI. Circonstances de surdosage	64
VII. Règles de manipulation de Capécitabine	65
1. Hygiène des mains	65
2. Mauvaises pratiques:	66
VIII. Gestion des médicaments à domicile	67
1. Conservation de Capécitabine	67
2. Retour des comprimés endommagés ou inutilisés :	68
IX. Education nutritionnelle	69
X. Usage des plantes	70
XI. Les effets indésirables:	71
1. Les EI détectés	71
2. Syndrome main-pied	72
a. Répartition des patients atteints du SMP	72
b. Répartition du SMP selon les grades	73
c. Application de la vaseline ou d'une crème hydratante :	74
d. Protection du soleil :	75
1. Fréquence de la polymédication:	76
2. Nombre de médicaments administrés par voie orale :	77
3. Familles thérapeutiques associées :	78
4. Les interactions médicamenteuses détectées :	78

DISCUSSION	79
1. L'âge et le sexe	80
2. Niveau de compréhension du patient	81
3. Indication de la Capécitabine	81
4. Doses journalières de Capécitabine	82
5. Changement de posologie	83
7. La gestion de décalage ou de rattrapage de prises en cas d'omission	85
8. Règles de manipulation de la Capécitabine:.....	86
9. Gestion des médicaments à domicile	87
10. Education nutritionnelle	88
11. Usage les plantes	89
12. La prise en charge des effets indésirables	91
13. Les médicaments associés au traitement anticancéreux.....	99
Limites	102
Perspectives	104
Conclusion	107
Résumés	
Annexes	
Bibliographie	

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ARN	: Acide Ribonucléique
BCR-ABL	: Breakpoint Cluster Region-Abelson
CCLIN	: Centre de Coordination de La lutte contre les Infections Nosocomiales de l'inter région Paris Nord
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CREX	: Comité de Retour d'Expérience.
DCI	: Dénomination Commune Internationale
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EI	: Effets Indésirables
ETP	: Education Thérapeutique du Patient
5-FU	: 5-Fluorouracile
GLOBOCAN	: Global Cancer Atlas
HAS	: Haute Autorité de Santé
HER	: Human Epidermal Growth Factor
HPST	: Hopital, Patient, Santé et Territoire.
5-HT	: 5-Hydroxytryptamine
INO	: Institut National d'Oncologie
IM	: Interactions Médicamenteuses
IPP	: Inhibiteur de pompe à proton

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

IV : Intraveineuse

LH : Hormone Lutéinisante

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

MDH : Maladie de Hodgkin

m-TOR : Mammalian Target of Rapamycin

NVCI : Nausées et Vomissements Chimio-induits

N/V : Nausées et Vomissements

OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation
Thérapeutique

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PDGFR : Platelet-derived growth factor Receptor

pH : Potentiel Hydorgène

RAMED : Régime d'Assistance Médicale.

RCRC : Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca

RECRAB : Registre des Cancers de Rabat

RH : Récepteurs Hormonaux

SMP : Syndrome Main-pied

UFT : Tégafur-Uracile.

VEGFR : Vascular Endothelium Growth Factor Receptor

VO : Voie Orale.

WINS : Women's Intervention Nutrition Study

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I	Principaux cytotoxiques administrés par voie orale	14
Tableau II	Les traitements hormonaux administrés par voie orale	18
Tableau III	Principales thérapies ciblées orales	21
Tableau IV	Répartition des cas selon la tranche d'âge et le sexe	50
Tableau V	Répartition des patients selon la nature du cancer	54
Tableau VI	Répartition des patients en fonction du protocole de chimiothérapie	55
Tableau VII	Les interactions médicamenteuses lors de l'étude	70
Tableau VIII	Résultat comparatif de l'âge moyen des femmes, des hommes, et l'âge moyen global dans différentes études.	80
Tableau IX	Résultat comparatif de l'âge moyen et du pic de fréquence d'âge dans différentes études	80
Tableau X	Les grades du syndrome main-pied	97

INDEX DES FIGURES

Figure 1	Distribution (%) des principales localisations cancéreuses chez les hommes	6
Figure 2	Distribution (%) des principales localisations cancéreuses chez les femmes	7
Figure 3	Les cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques	13
Figure 4	Action des anti-œstrogènes et des anti-aromatases sur les cellules cancéreuses	16
Figure 5	Mécanisme d'action des ITKs	20
Figure 6	Les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques de certaines thérapies ciblées orales	25
Figure 7	Impact de l'observance sur le traitement	28
Figure 8	Modèle théorique d'un programme d'ETP	31
Figure 9	Principe d'un programme d'ETP selon l'HAS	36
Figure 10	Exemple d'une mise en place d'un atelier d'Education thérapeutique sur la neutropénie fébrile, un des effets indésirables fréquent de la chimiothérapie anticancéreuse	37
Figure 11	Répartition des patients en fonction du sexe	49
Figure 12	Répartition des cas selon la tranche d'âge et le sexe	50
Figure 13	Répartition des patients selon la catégorie médico-sociale	51
Figure 14	Répartition des patients en fonction du niveau d'instruction	52
Figure 15	Répartition des patients en fonction de la localisation du cancer	53
Figure 16	Répartition des patients selon la co-morbidité	54
Figure 17	Répartition du nombre de comprimés administré par jour	56
Figure 18	Répartition des patients selon le changement de dose de Capécitabine	57
Figure 19	Information sur le traitement par Capécitabine à T1 et T2	58
Figure 20	Lavage des mains avant et après chaque utilisation à T1 et T2	65
Figure 21	Respect des patients de doses prescrites de Capécitabine à T1 et T2	52
Figure 22	Respect des patients de la durée entre les prises de Capécitabine à T1 et T2	60
Figure 23	Respect des patients de la prise de Capécitabine après repas à T1 et T2	61
Figure 24	Respect des patients de la durée de 30 minutes après repas à T1 et T2	62
Figure 25	Omission de prise de Capécitabine à T1 et T2	63
Figure 26	Circonstance de surdosage	64
Figure 27	Circonstances d'administration de Capécitabine à T1 et T2	66
Figure 28	Conservation de Capécitabine à T1 et T2	67

Figure 29	Retour des comprimés endommagés ou inutilisés à la pharmacie à T1 et T2	68
Figure 30	Respect des patients d'une alimentation équilibrée à T1 et T2	69
Figure 31	Usage des plantes médicinales à T1 et T2	70
Figure 32	Les effets indésirables détectés au cours de l'étude.	71
Figure 33	Répartition des patients atteints du SMP à T1 et T2	72
Figure 34	Répartition des patients atteints du SMP selon le grade à T1 et T2	73
Figure 35	Application de la vaseline ou d'une crème hydratante à T1 et T2	74
Figure 36	Protection du soleil à T1 et T2	75
Figure 37	Fréquence de la polymédication.	76
Figure 38	Nombre des médicaments administrés par voie orale	77
Figure 39	Les familles thérapeutiques associées au traitement anticancéreux	78



Introduction



Les thérapeutiques orales prennent une place importante dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse, elles représentent actuellement une vingtaine de principes actifs prescrits en ambulatoire. Ce sont des traitements au long cours qui nécessitent une à plusieurs prises médicamenteuses par jour. Cependant, ces traitements se heurtent à des problèmes majeurs pouvant les rendre inefficaces : le problème de l'adhésion des patients aux médicaments, de l'encadrement à domicile, et d'auto-évaluation, ce qui provoque par la suite des toxicités mal maîtrisées, des surdosages, et des sous-évaluations des résultats.

En cancérologie, un des objectifs est d'assurer une utilisation appropriée, sécuritaire et économique des médicaments anticancéreux. Un second objectif est l'information et l'éducation du patient, qui doivent occuper aujourd'hui une place importante dans la prise en charge du patient. Bien que le terme soit largement employé, son concept et ses principes nécessitent d'être précisés et son efficacité rigoureusement évaluée.

L'éducation thérapeutique vise à renforcer l'implication du patient dans la gestion de sa maladie et de ses traitements, à assumer ses responsabilités dans sa propre prise en charge. Elle permettra également d'explorer avec le patient les freins et les motivations à une bonne adhésion au traitement, dans le but de l'aider à maintenir et améliorer sa qualité de vie.

Notre travail vise à contribuer au développement de la participation pharmaceutique aux activités d'information et d'éducation thérapeutique des patients atteints de cancer traités par chimiothérapie anticancéreuse orale au sein de l'Institut National d'Oncologie Rabat.

La première partie aborde des rappels sur les traitements anticancéreux oraux et l'éducation thérapeutique du patient, ses objectifs, sa démarche, et sa place en cancérologie.

La deuxième partie est consacrée à la présentation de notre travail expérimental. En premier lieu, nous avons mené une étude afin de définir le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. Dans un second temps, nous avons élaboré des fiches éducatives pour le patient, ainsi que des fiches de dispensation pour le pharmacien, comme méthodes d'expliquer aux patients le bon usage du traitement anticancéreux oral.



Généralités



I. Généralités sur le cancer :

1. Définition :

Le cancer est une pathologie due à une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et anarchiquement pouvant ainsi former des métastases.

Le cancer est un terme général pour n'importe quelle maladie pour laquelle certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée. Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps et former des métastases [1].

2. Données épidémiologiques :

a. A l'échelle mondiale:

Selon GLOBOCAN 2012 (version de la base de données en ligne du CIRC), on estime à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012, par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions en 2008.

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total), du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total). Les causes les plus fréquentes de décès par cancer étaient les cancers du poumon (1,6 million de décès, 19,4% du total), du foie (0,8 million de décès, 9,1% du total) et de l'estomac (0,7 million de décès, ou 8,8% du total).

Les projections fondées sur les estimations de GLOBOCAN 2012 anticipent une augmentation substantielle de 19,3 millions de nouveaux cas de cancer par an d'ici à 2025 en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale. Plus de la moitié de tous les cancers (56,8%) et des décès par cancer (64,9%) en 2012 ont été enregistrés dans les régions les moins développées du monde et ces proportions augmenteront encore d'ici à 2025.

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements. [2]

b. A l'échelle nationale :

La synthèse des données statistiques liées au cancer au Maroc se base sur les différentes sources de données disponibles, principalement ceux du RECRAB, et du RCRC.

➤ **Registre des cancers du grand Casablanca (RCRC) :**

Durant les années 2005, 2006 et 2007 le RCRC a enregistré 11923 cas de cancers, toutes localisations confondues, dont 5551 cas chez l'homme et 6372 cas chez la femme. Durant les trois années, une légère augmentation est notée concernant aussi bien le nombre de nouveaux cas que les incidences chez les deux sexes. L'incidence standardisée est de 120,7 chez l'homme et 115,9 chez la femme.

Les principales localisations cancéreuses chez l'homme sont les cancers du poumon suivi du cancer de la prostate puis les cancers colorectaux. Chez la femme les cancers gynéco-mammaires représentent à eux seuls plus de la moitié des cancers de la femme (56,3%) [4]

➤ **Registre des cancers de Rabat (RECRAB) :**

Selon le RECRAB 2005, L'incidence globale brute du cancer est plus élevée chez les hommes (125,5/100 000) que chez les femmes (115,9/100 000). L'incidence du cancer augmente régulièrement avec l'âge et cette augmentation est plus marquée chez les hommes après 65 ans.

Le cancer du poumon est le premier cancer chez l'homme (1 cas sur 5). Il est suivi des cancers de la prostate et de la vessie qui représentent ensemble 24,8% des cancers chez l'homme. Par contre chez les femmes, un cancer sur 3 est un cancer du sein et un cancer sur 7 est un cancer du col de l'utérus. Les cancers gynéco-mammaires représentent 55% des cancers de la femme. [3] (figures 1 et 2).

L'incidence du cancer à Rabat est plus élevée que celle retrouvée à Casablanca notamment chez les hommes [4]

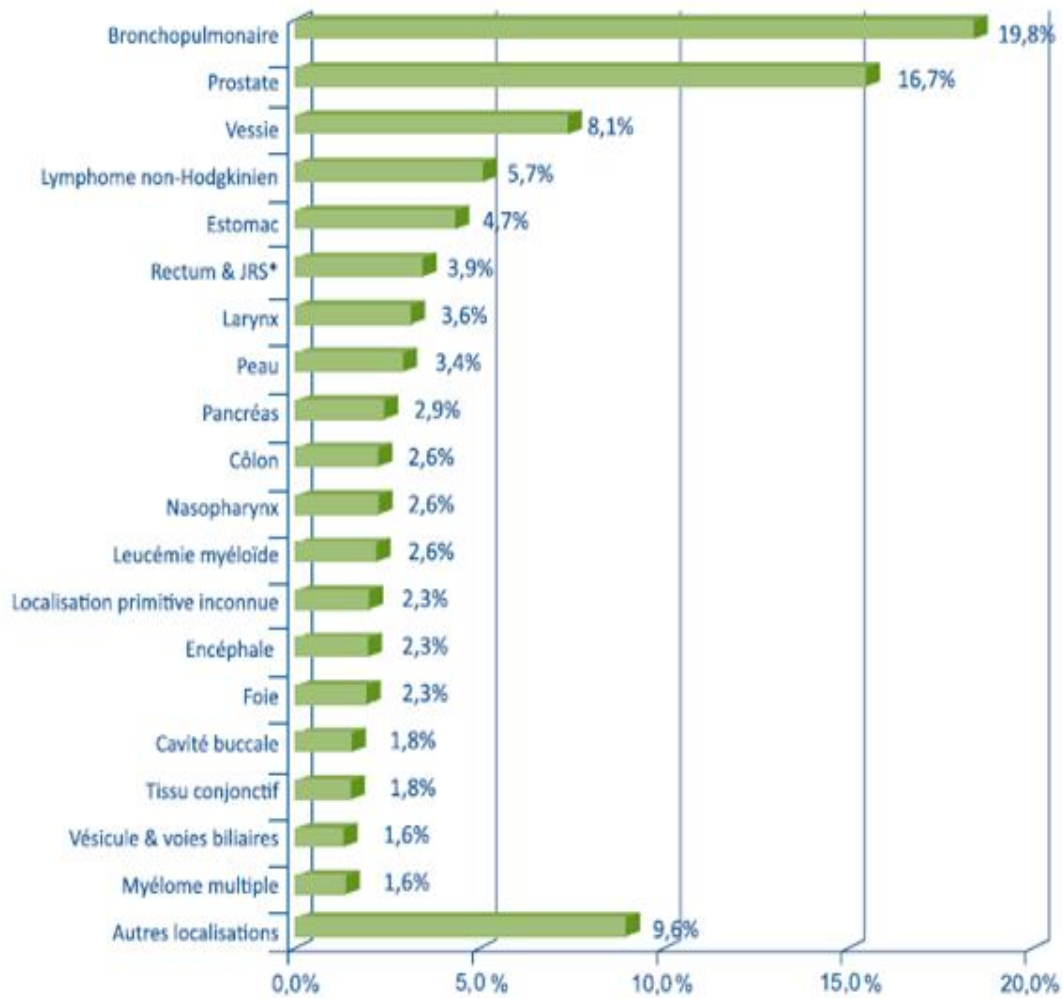


Figure 1 : Distribution (%) des principales localisations cancéreuses chez les hommes (RECRAB, 2005) [3]

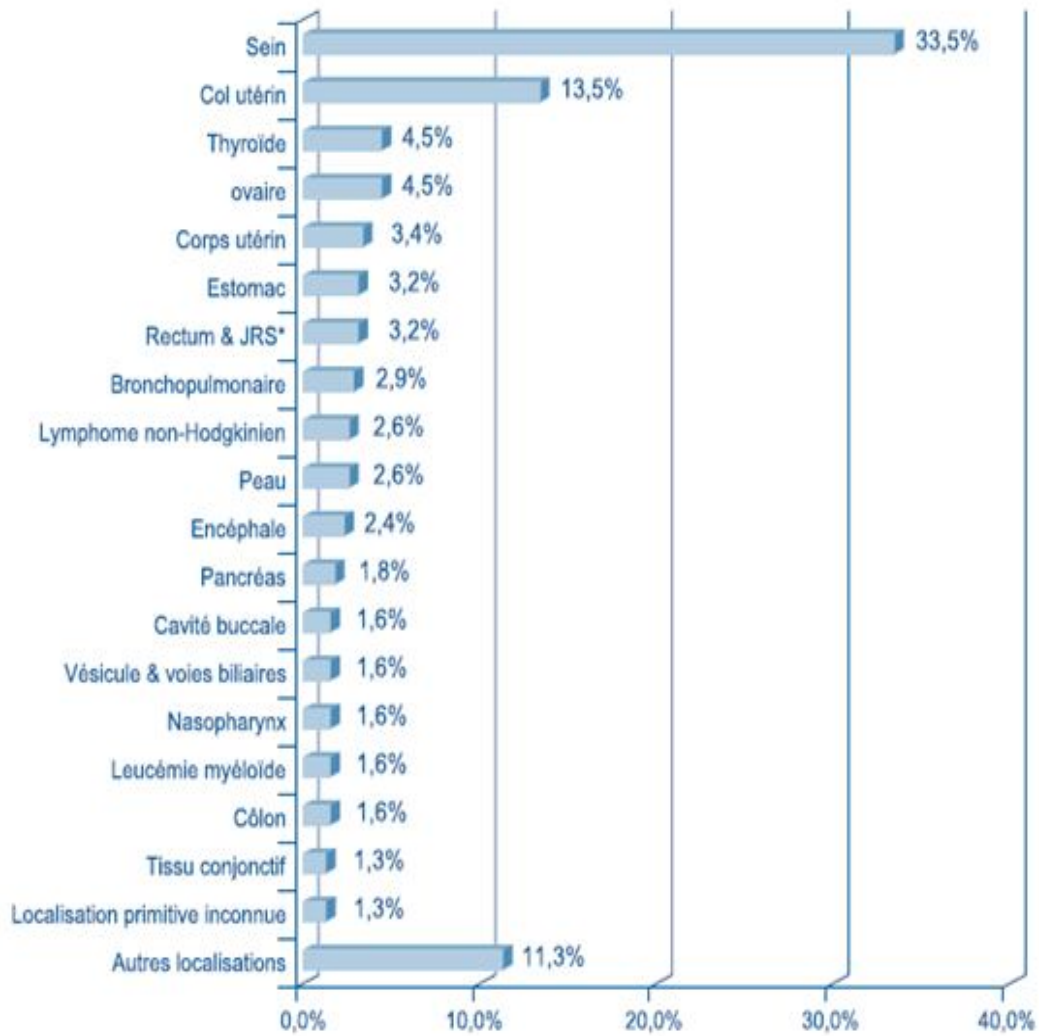


Figure 2 : Distribution (%) des principales localisations cancéreuses chez les femmes (RECRAB, 2005) [3]

2. Prise en charge du cancer :

Le traitement du cancer fait appel à différents types de traitements locaux ou systémiques qui peuvent être associés de façon concomitante ou séquentielle.

Deux grands types de traitements peuvent être utilisés :

- Les traitements locaux (chirurgie et radiothérapie) qui visent à éradiquer la tumeur primitive, étape indispensable à la guérison d'un cancer.
- Les traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie) qui visent à réduire la tumeur primitive, mais aussi les sites métastatiques à distance.

a. Chirurgie :

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la majorité des cas de cancer. C'est souvent la première étape du traitement et fréquemment son principal traitement. Elle impose souvent d'enlever non seulement la tumeur ou l'organe atteint, mais aussi une marge de tissus sains autour de la tumeur et les ganglions voisins. Cette exérèse large, destinée à ne laisser localement aucune cellule cancéreuse, est la condition essentielle de la guérison. [5]

La chirurgie des cancers comporte, outre son implication éventuelle dans le diagnostic et la stadification, de multiples volets :

- **Chirurgie d'exérèse à visée curative**: basée sur l'exérèse large de la tumeur primitive avec une marge de tissu sain périphérique dont l'ampleur varie selon l'organe considéré, la variété histologique et le stade tumoral.
- **Chirurgie de réduction tumorale** : s'adresse principalement aux tumeurs solides chimio-sensibles avancées, et a pour objectif principal de réduire au maximum le volume tumoral, rendant ainsi mieux accessible au traitement adjuvant le résidu tumoral laissé en place.
- **Chirurgie des métastases** : Elle est en principe réservée aux métastases uniques ou peu nombreuses situées anatomiquement au niveau d'un seul organe (foie, poumon) et apparaissant en dehors de toute évolution locorégionale.
- **Chirurgie réparatrice et reconstructrice** : Elle a pour objectif de rétablir la fonction d'un organe ou d'une fonction physiologique, de rétablir l'aspect physique (reconstruction mammaire ...), ou d'atténuer les effets secondaires d'autres traitements (après une radiothérapie par exemple).

- **Chirurgie palliative** : elle a pour but de préserver une fonction vitale qui est affectée par le cancer, de soulager des douleurs (notamment osseuses), ou de prolonger la vie et maintenir un confort de vie satisfaisant pour le patient. Les gestes chirurgicaux doivent être les moins agressifs et les moins invalidants possibles. [6, 7]

b. Radiothérapie :

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations ionisantes qui agissent sur les cellules cancéreuses par action directe ou indirecte, tout en épargnant les tissus sains périphériques. Elle est utilisée à visée curative ou palliative, et elle peut être utilisée seule ou en complément de la chirurgie ou d'une chimiothérapie.

Le choix d'une technique particulière dépend de la profondeur de la lésion à irradier. Dans la majorité des cas, des photons sont utilisés. Pour les tumeurs superficielles, il est recommandé d'utiliser les électrons.

Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de la tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade. Ainsi, la dose totale ne suffit pas pour définir un traitement par irradiation, mais il faut également prendre en compte la dose par fraction, le nombre total de fractions, et le nombre de fractions par jour ou par semaine. [8].

La radiothérapie peut être administrée de diverses manières :

- **Par voie externe** : Des faisceaux de rayons émis par un accélérateur de particules sont dirigés sur la tumeur. Après repérage précis de la tumeur grâce à l'imagerie, une étude dosimétrique, par ordinateur, des volumes irradiés et des doses à distribuer permet de délivrer une dose élevée au niveau de la tumeur, tout en ménageant au maximum les tissus sains voisins.
- **Par voie interne** : Des aiguilles, des billes ou des fils radioactifs sont placés au contact ou dans le tissu tumoral, ce qui permet de délivrer une dose de rayons très bien limitée à la tumeur, en respectant les tissus sains environnants. Une dosimétrie informatisée permet de vérifier la qualité de la répartition des doses et de calculer le temps d'implantation. [5,8].

c. Traitements médicamenteux :

Les traitements médicamenteux agissent de différentes façons dans le but de détruire les cellules cancéreuses, de les empêcher de se propager ou de ralentir leur croissance. Un traitement médicamenteux peut être à visée curative ou palliative, en fonction du type de cancer et du stade de la maladie. Ce facteur est également décisif pour le choix de la thérapie. [9]

La classification de ces anticancéreux est basée sur la structure des molécules et sur leur mode d'action. On distingue quatre catégories:

- **Les cytotoxiques** : ils provoquent des altérations métaboliques ou morphologiques de la cellule, conduisant ainsi à sa mort, les traitements sont séquentiels ou de courte durée, on parle de la chimiothérapie conventionnelle.
- **Les cytostatiques** : ou les thérapeutiques ciblées, ce sont des agents destinés à traiter spécifiquement une anomalie moléculaire rencontrée dans certains types de tumeurs. Les traitements par les cytostatiques sont continus et de longue durée. [10]
- **L'hormonothérapie** : Certains types de tumeurs voient leur croissance facilitée par l'action d'hormones, en particulier d'œstrogènes et d'androgènes, qui agissent comme des facteurs de croissance ou qui interfèrent avec d'autres facteurs dans la prolifération tumorale. Ce type de tumeurs hormono-dépendants peut donc être traité par des dérivés hormonaux ou des agents antihormonaux. [10]
- **L'immunothérapie** : elle a pour but de moduler l'activité du système immunitaire permettant l'organisme de se défendre, en utilisant certains éléments du système immunitaire comme l'interféron et l'interleukine-2. [10,11, 12]

Dans le cadre de cette thèse nous allons développer plus particulièrement les médicaments anticancéreux administrés par voie orale, regroupant la chimiothérapie conventionnelle, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

II. Les anticancéreux administrés par voie orale :

Le cancer devenant progressivement une pathologie chronique, et les progrès pharmacologiques et galéniques, ont favorisé le développement des traitements anticancéreux par voie orale. Il s'agit soit des formes orales qui ont été mises au point à partir de la voie parentérale, soit des molécules directement conçues pour être prises par voie orale. Les formes galéniques orales permettent d'élargir l'éventail des choix thérapeutiques.

1. Historique :

La chimiothérapie anticancéreuse est apparue dans les années 1940 avec la moutarde azotée qui a donné des réponses objectives chez les malades atteints de MDH ou syndrome myéloprolifératif. De nombreuses molécules ont dès lors été mises sur le marché, la plupart par voie IV. La VO a d'abord concerné les alkylants (Cyclophosphamide 1960, Procarbazine 1965), puis les antimétabolites (Méthotrexate 1963). [14]

L'hormonothérapie orale est apparue dans les années 1970 (découverte des RH), avec le Tamoxifène qui a révolutionné le traitement hormonal du cancer du sein, et l'Acétate de Megestrol, puis les inhibiteurs de l'aromatase de la troisième génération sont utilisés depuis les années 1990. [14, 15]

Ensuite, les chercheurs ont commencé à travailler et à développer des médicaments qui ciblent les anomalies génétiques: la thérapie ciblée. La première molécule orale à avoir été utilisée est l'Imatinib en 2000, c'est un inhibiteur de tyrosines kinases, qui a permis une grande avancée dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). L'Imatinib est le premier représentant d'un groupe important de nouveaux médicaments basés sur une profonde compréhension de la biologie moléculaire du cancer.

A l'heure actuelle, environ 5% de l'ensemble des médicaments de chimiothérapie se prennent par VO. Il s'agit soit des formes orales qui ont été mises au point à partir de la forme IV (Capécitabine, Navelbine, UFT...), soit pour les plus récentes, des médicaments qui ont été directement conçus pour être pris par VO (Erlotinib, Sunitib..). Ainsi 20 à 25 % des médicaments de chimiothérapie en cours d'évaluation au cours d'essais thérapeutiques se présentent sous une forme orale. Autrement dit, la chimiothérapie orale est appelée à devenir de plus en plus fréquente. [10,11, 13, 15]

2. Classification :

a. La chimiothérapie conventionnelle orale :

Ce sont des substances chimiques, toxiques qui visent à éliminer les cellules cancéreuses, soit en les détruisant par action sur le noyau cellulaire, ou en les empêchant de se multiplier. [11]

Les cytotoxiques oraux agissent de la même façon que les cytotoxiques administrés par voie IV. Ils attaquent essentiellement les acides nucléiques (ADN, ARN) et les protéines des cellules tumorales. Ils sont classés selon leurs cibles d'action et/ou leurs natures chimiques.

On cite :

- **Les agents alkylants** : ce sont des molécules très réactives, électrophiles, qui forment des liaisons covalentes irréversibles avec l'ADN de la cellule cancéreuse. On cite comme exemple des alkylants administrés par VO le Cyclophosphamide (dérivé de moutarde de l'azote), la Carmustine (nitroso-urée), et la Procarbazine (triazène).
- **Les agents intercalants** : ce sont des molécules planes capables de s'intercaler entre deux paires de bases de deux brins complémentaires d'ADN, et inhiber par conséquent la réplication et la transcription de ce dernier. On cite l'Idarubicine (famille des anthracyclines)
- **Les antimétabolites** : Ils agissent en inhibant la synthèse des acides nucléiques : il s'agit d'inhibition compétitive des réactions enzymatiques, de leur métabolisme intermédiaire ou utilisant des analogues inactifs des substrats de ces réactions. Les principaux antimétabolites oraux sont : le Méthotrexate (antifolique), le 5 FU (antiprimidique), et 6-Mercaptopurine (antipurique).
- **Inhibiteurs des topoisomérases I et II**: Ces composés entraînent la stabilisation des complexes clivables ADN-topo isomérase et provoquent ainsi des coupures de l'ADN. Les Cassures perturbent les phénomènes de réplication au niveau des fourches de réplication qui sont à l'origine de la mort cellulaire. On cite l'Etoposide et le Topotecan comme inhibiteurs de topoisomérase oraux.

- **Inhibiteur de la polymérisation tubulaire** : Ces molécules font partie des poisons fusoriaux, ils inhibent la polymérisation de la tubuline et bloquent ainsi la division mitotique. Une seule molécule est disponible par voie orale : la Vinorelbine. [19, 6,20]. (Tableau I, figure3)

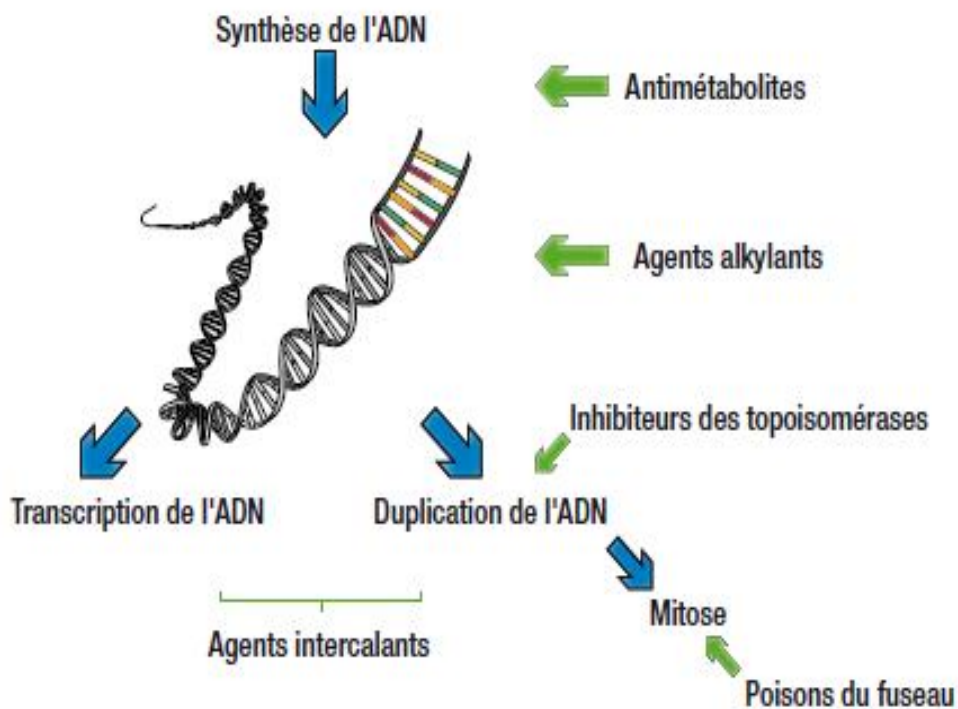


Figure 3 : Les cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques [20]

Le tableau ci-dessous présente les principaux cytotoxiques administrés par voie orale ainsi que leurs dosages et leurs formes galéniques :

Rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient

Classe thérapeutique	Médicament	Forme galénique	Dosage	Présentation	AMM Maroc
Antimétabolites	Méthotrexate	Comprimé	2.5 mg	Tube de 20	Non
	Capécitabine	Comprimé pelliculé, non sécable	500mg	Boite de 120	Oui
		Comprimé pelliculé, non sécable	150mg	Boite de 60	Oui
	Fludarabine	Comprimé pelliculé non sécable	10 mg	Flacon de 15	Oui
		Comprimé pelliculé non sécable	10 mg	Flacon de 20	Oui
	Tégafur-Uracile	Gélule	100mg de Tégafur 224 mg d'Uracil	Boite de 21, 28, 35, et 42	Oui
6-Mercaptopurine	Comprimé sécable	50 mg	Boite de 25	Oui	
Antitopoisomérase	Topotécan	Gélule	0.25 mg	Boite de 10	Non
		Gélule	1 mg	Boite de 10	
	Etoposide	Capsule	25 mg	Boite de 40	Non
		Capsule	50 mg	Boite de 4	Oui
		Capsule	50 mg	Boite de 10	Oui
Inhibiteur de ribonucleotide réductase	hydroxyurée	Gélule	500 mg	Boite de 20	Oui
Agent alkylants	Melphalan	Comprimé pelliculé, non sécable	2mg	Boite de 50	Oui
	Chlorambucil	Gélule	2 mg	Boite de 30	Non
	Cyclophosphamide	Comprimé enrobé	50 mg	Boite de 50	Oui
	Busulfan	Comprimé pelliculé	2 mg	Flacon de 25	Non
	Altrétamine	Gélule	100mg	Boite de 25	Non
	Procarbazine	Gélule	50 mg	Flacon de 50	Non
	Témozolomide	Gélule	5 mg	Flacon de 5	Oui
		Gélule	20 mg	Flacon de 5	Oui
		Gélule	100 mg	Flacon de 5	Oui
		Gélule	250 mg	Flacon de 5	Oui
	Mercaptopurine	Comprimé sécable	50 mg	Boite de 25	Oui
	Lomustine	Gélule	40 mg	Boite de 5	Non
Estramustine	Gélule	140 mg	Boite de 100	Oui	
Agents intercalants	Idarubicine	Gélule	5 mg	Boite unitaire	Non
		Gélule	10 mg	Boite unitaire	Non
		Gélule	25 mg	Boite unitaire	Non
Poisons fusoriaux	Vinorelbine	Capsule molle	20 mg	Boite unitaire	Oui
		Capsule molle	30 mg	Boite unitaire	Oui

Tableau I : Principaux cytotoxiques administrés par voie orale [21, 22, 23]

b. L'hormonothérapie orale:

L'hormonothérapie concerne les tumeurs dont les cellules possèdent en surface les récepteurs à une hormone donnée, donc elle sera envisagée de principe dans tous les cas où l'hormono-dépendance paraît probable (essentiellement cancers du sein et de prostate). Elle agit en bloquant la production des hormones, ou en bloquant la fixation sur les récepteurs. [24, 25]

L'hormonothérapie anticancéreuse orale est classée de la façon suivante :

b.1. Les progestatifs de synthèse :

Les progestatifs de synthèse ont un mécanisme d'action mal connu, ils entrent en compétition avec les hormones naturelles au niveau des récepteurs des androgènes et de progestérone et/ou ils ont un effet rétroactif de freination sur les gonadostimulines hypophysaires. Ils sont efficaces et peu toxiques, même à forte dose. Les plus actifs sont les dérivés de la 17-Hydroxy-progestérone (hydroxyprogestérone), et l'Acétate de Mégestrol.

Dans le cas du cancer du sein métastatique, ce sont les traitements de seconde ou de troisième intention permettant 20 à 30% de rémission. [26, 27]

b.2. Les œstrogènes de synthèse :

Les œstrogènes de synthèse bloquent la sécrétion hypophysaire de LH et donc la synthèse de la testostérone par les cellules de Leydig du testicule. Ils ont également une action antiproliférative directe périphérique au niveau des cellules cancéreuses. Il s'agit du Diéthylstilbestrol, indiqué dans le cancer de prostate. [28, 29]

b.3. Les anti- œstrogènes :

Ce sont des composés bloquant l'action cellulaire des œstrogènes en se fixant à la place de l'œstradiol sur les récepteurs œstrogéniques des cellules tumorales.

Ils agissent par compétition de fixation sur les récepteurs œstrogéniques au niveau de tous les tissus cibles. Le Tamoxifène, molécule non stéroïdienne est actuellement l'anti-œstrogène de choix, il est très largement utilisé, qu'il soit prescrit en adjuvant du traitement locorégional des formes sans métastases ou pour les formes récidivantes ou métastasées. (Figure 4) [18, 30, 31, 32]

b.5. Les antiaromatases :

L'aromatase est un complexe enzyme cytochrome P450-dépendant qui intervient dans la dernière étape de la synthèse des œstrogènes.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés chez la femme ménopausée, le rôle des antiaromatases est donc plus important dans le cancer du sein.

Deux types d'inhibiteurs de l'aromatase sont actuellement disponibles :

- Les inhibiteurs stéroïdiens de type I : ils se lient sur le site de l'enzyme qui transforme les androgènes en œstrogène, de façon irréversible (inhibiteurs suicides) parmi ces inhibiteurs on cite : l'Exémestane.
- Les inhibiteurs non stéroïdiens de type II : ils agissent sur la réductase du cytochrome P450, qui constitue le coenzyme du complexe enzymatique ayant l'activité aromatase, de façon réversible et temporaire. On cite : le Letrozole, et l'Anastrozole. [18, 31, 32, 28]. (Figure 4)

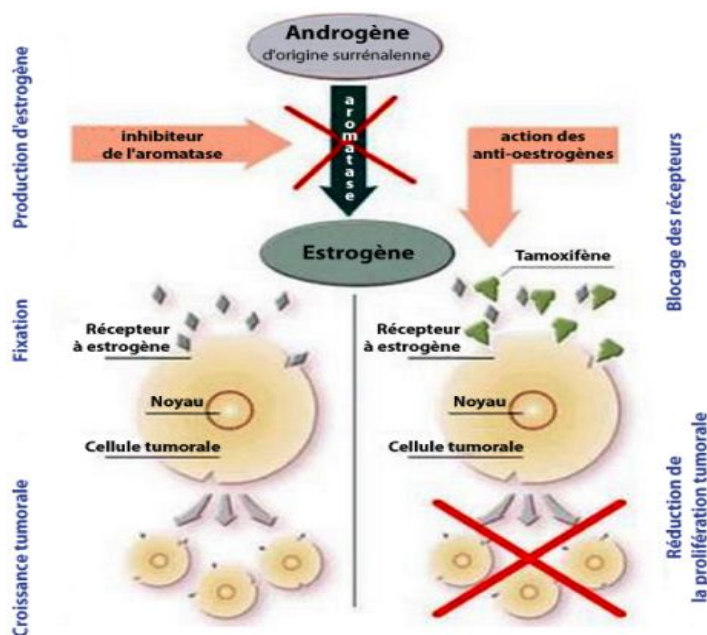


Figure 4 : Action des anti-œstrogènes et des anti-aromatases sur les cellules cancéreuses [33]

b.4. Les anti-androgènes :

Les anti-androgènes bloquent la capacité du corps à utiliser les androgènes. Ils inhibent compétitivement la liaison de testostérone ou de ses précurseurs d'origine testiculaire et surrénalienne, avec leurs récepteurs spécifiques au niveau des organes cibles en particulier la prostate. [6, 31, 29]. Il existe deux types d'anti-androgènes :

- Les anti-androgènes stéroïdiens : ils ont un double niveau d'action, action centrale hypothalamo-hypophysaire, et périphérique sur les récepteurs androgéniques. Il s'agit de l'Acétate de Cyprotérone et l'acétate d'Abiratérone. [34, 29, 6]
- Les anti-androgènes non stéroïdiens : sont des anti-androgènes purs, sans action centrale hypothalamo-hypophysaire. Ces produits empêchent le métabolite de la testostérone : Dihydrotestostérone, de pénétrer dans le noyau des cellules prostatiques. On cite, Nilutamide, Flutamide et Bicalutamide, et l'Enzatumide (anti-androgène de dernière génération) [6, 29, 29, 34]

Le tableau suivant présente les traitements hormonaux administrés par voie orale ainsi que leurs dosages et leurs formes galéniques :

Classe thérapeutique	Medicament	Forme galénique	Dosage	Présentation	AMM Maroc
Oestrogène de synthèse	Diéthylstilbestrol	Comprimé	1 mg	Boite de 26	Non
Antioestrogène	Tamoxifène	Comprimé	20 mg	Boite de 30	Oui
	Torémifène	Comprimé	60mg	Boite de 30	Non
Antiaromatase	Anastrozole	Comprimé	1 mg	Boite de 30	Oui
	Letrozole	Comprimé	2.5 mg	Boite de 30	Oui
	Exemestane	Comprimé	25 mg	Boite de 30	Oui
Antiandrogène	Cyprotérone	Comprimé	50 mg	Boite de 20	Oui
		comprimé	100 mg	Boite de 60	Non
	Acétate d'abiratérone	Comprimé	250 mg	Flacon de 120	Non
	Flutamide	Comprimé	250 mg	Boite de 30	Oui
	Bicalutamide	Comprimé	50 mg	Boite de 30	Oui
	Nilutamide	Comprimé	50 mg	Boite de 30	Oui
		Comprimé	150 mg	Boite de 30	Oui
Enzalutamide	Capsule molle	40 mg	Flacon de 120	Non	
Progestatif de synthèse	Medroxyprogestérogène	Comprimé	500 mg	Boite de 30	Oui
	Megestrol	Comprimé	160 mg	Boite de 30 ou 60	Non

Tableau II : Les traitements hormonaux administrés par voie orale [22, 23]

c. Les thérapies ciblées orales:

Les thérapies ciblées sont des médicaments dirigés spécifiquement contre des cibles moléculaires : récepteurs, gènes, ou protéines, impliqués dans les voies de signalisation intracellulaire et jouant un rôle dans la transformation des cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes. Ces médicaments interviennent à un moment précis dans la transduction des signaux [35, 36, 37].

Les thérapies ciblées peuvent avoir pour cible des récepteurs membranaires ou une cible intracellulaire. Les inhibiteurs de récepteurs membranaires peuvent être séparés en deux familles selon leurs sites d'action. Ils peuvent être soit :

- Des anticorps monoclonaux, qui s'administrent par voie IV et agissent sur les ligands de récepteurs membranaires ou sur la portion extracellulaire de ces récepteurs.
- Des inhibiteurs de tyrosine kinase, qui sont des petites molécules d'administration orale qui agissent sur la portion intracellulaire des récepteurs en bloquant la phosphorylation de la tyrosine et donc la transduction du signal nécessaire à la prolifération cellulaire. [38, 39, 40]

Les ITKs peuvent être classés selon leurs modes d'action ; il existe différentes familles à savoir :

- **Les antiangiogéniques** : Les récepteurs VEGFR possèdent une activité TK au niveau de la partie intracellulaire, les molécules inhibitrices des TK des VEGFR empêchent donc la prolifération tumorale. Parmi ces inhibiteurs de kinase anti VEGFR, citons l'exemple de Sunitinib, ou encore le Sorafénib.
- **Les inhibiteurs de HER** : ils agissent en bloquant ces récepteurs, qui contrôlent différentes voies de signalisation intracellulaire, et comprennent les différents inhibiteurs de HER1, ou EGFR, notamment le l'Erlotinib, le Lapatinib et le Géfitinib.
- **Les inhibiteurs de KIT** (récepteur membranaire) : principalement représentés par l'Imatinib.
- les **inhibiteurs de mTOR** : ils agissent sur la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. L'évérolimus, et le Temozolomide sont les deux principales molécules inhibitrices de mTOR. [39, 40, 41, 42] (figure 5)

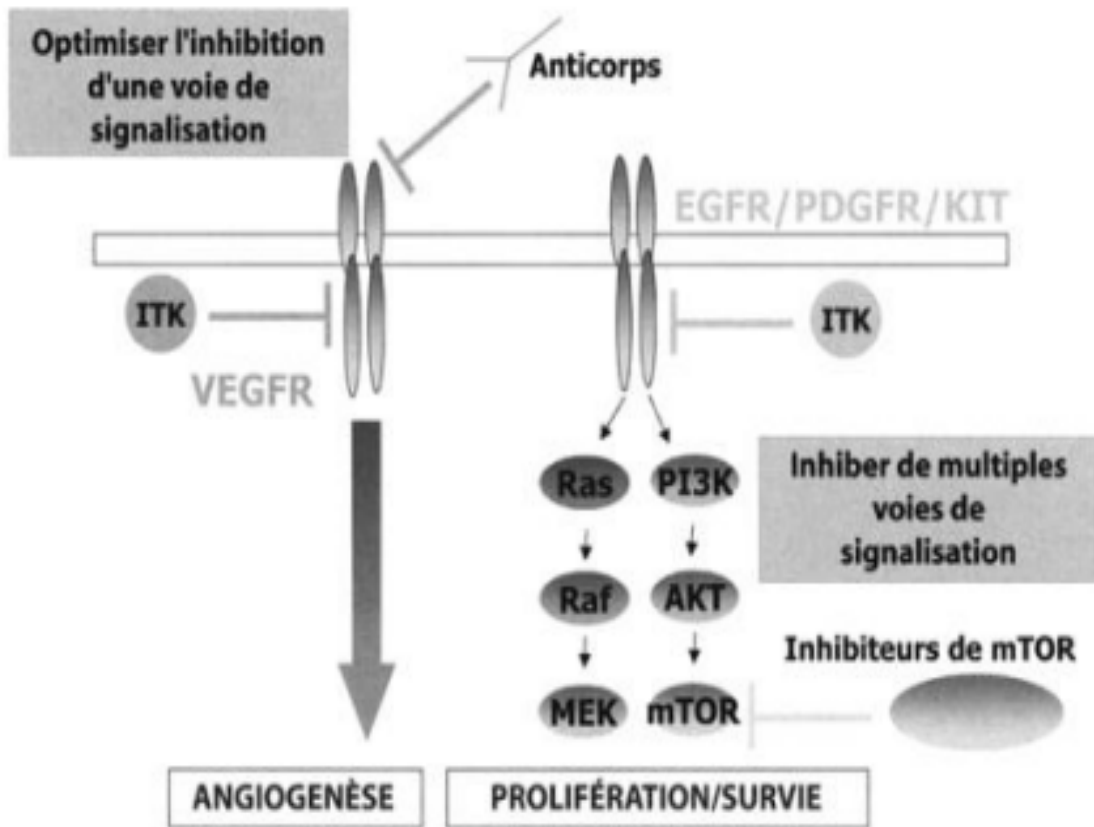


Figure 5 : mécanisme d'action des ITKs [121]

Le tableau ci-dessous définit les principales thérapies ciblées orales :

Medicament	Cible thérapeutique	Forme galénique	Dosage	Présentation	AMM Maroc
Imatinib	c-KIT BCR-ABL PDGFR	Gélule	100mg	Boite de 120	Oui
		Gélule	400 mg	Boite de 30	Non
		Comprimé pelliculé	100 mg	Boite de 60	Oui
Nilotinib	BCR-ABL	Gélule	200mg	Boite de 28	Non
		Gélule	200 mg	Boite de 112	Non
		Gélule	150 mg	Boite de 28	Non
		Gélule	150 mg	Boite de 112	Non
Dasatinib	BCR-ABL	Comprimé pelliculé	140 mg	Boite de 30	Non
		Comprimé pelliculé	100 mg	Boite de 30	Non
		Comprimé pelliculé	50 mg	Boite de 30	Non
		Comprimé pelliculé	20 mg	Boite de 30	Non
		Comprimé pelliculé	70 mg	Boite de 60	Non
Gefinitib	EGFR	Comprimé pelliculé	250 mg	Boite de 30	Non
Erlotinib	EGFR	Comprimé pelliculé	150, 100 et 25 mg	Boite de 30	Non
Lapatinib	EGFR HER2	Comprimé pelliculé	250 mg	Boite de 70	Oui
		Comprimé pelliculé	250 mg	Boite de 84	Non
		Comprimé pelliculé	250 mg	Boite 140	Non
Sunitinib	VEGFR c-KIT PDGFR	Gélule de microgranules	50 mg	Boite de 30	Oui
		Gélule de microgranules	25 mg	Boite de 30	Oui
		Gélule de microgranules	12.5 mg	Boite de 30	Oui
Sorafenib	VEGFR PDGFR	Comprimé pelliculé	200 mg	Boite de 60	Oui
Everolimus	mTOR	Comprimé	10mg	Boite 30	Non
		Comprimé	5 mg	Boite de 30	Non
		Comprimé dispersé	0.1 mg	Boite de 60	Non
		Comprimé dispersé	0.25 mg	Boite de 60	Non
		Comprimé	0.5 mg	Boite de 60	Non
		Comprimé	0.25 mg	Boite de 60	Non
Pazopanib	VEGFR c-KIT PDGFR	Comprimé pelliculé	200 mg	Boite de 30	Non
		Comprimé pelliculé	400 mg	Boite de 30	Non
		Comprimé pelliculé	400 mg	Boite de 60	Non

Tableau III : principales thérapies ciblées orales [22, 23, 39, 41]

3. Les avantages de la voie orale en cancérologie :

a. Facilité d'emploi :

L'essor des traitements par voie orale ces dernières années concorde avec les préférences des patients.

Une étude canadienne a révélé qu'à efficacité égale, les patients atteints de cancer à un stade avancé préfèrent généralement les traitements oraux aux traitements parentéraux. La VO remporte **89%** des suffrages à condition qu'il n'y ait pas de perte de chance. L'âge, le sexe, l'expérience d'une chimiothérapie antérieure, le type de tumeur ne semblent pas influencer ces résultats. En revanche, l'efficacité du traitement prime sur tout le reste, en effet, les patients n'acceptent pas des taux (70%) ou des durées de réponse (74%) inférieurs à ceux envisageables par voie IV. [43]

Cette préférence forte pour la VO s'explique par une amélioration significative de la qualité de vie : la prise du traitement à domicile libère le patient des contraintes liées aux nombreuses hospitalisations, aux injections, et réduit le stress et l'angoisse inhérents à la maladie. [43, 44]

b. Indications particulières :

Actuellement, en situation palliative, la Capécitabine et l'UFT peuvent être proposées en monothérapie, en première ligne, à des malades pour lesquels il n'existe pas d'espoir de traitement chirurgical et/ou refusant un traitement par voie veineuse. Ces molécules pourraient aussi être utilisées chez les sujets âgés ou en mauvais état général, en procédant à des adaptations de posologie compte tenu des toxicités rapportées. Elles ont également une place potentielle en traitement d'entretien après une chimiothérapie par association dans une stratégie de traitement alterné, ou en dernière ligne de traitement, en cas d'échappement thérapeutique, pour réaliser l'équivalent d'un 5-FU en perfusion continue. [46]

De même, certains cancers, comme le cancer du rein où seule la VO est disponible pour certaines molécules (Sunitinib, Sorafenib et Evérolimus). [17]

c. Absence de risques infectieux liés à l'administration:

La VO évite le risque infectieux lié aux piqûres, à la pose d'une chambre implantable ou d'un cathéter comme c'est généralement le cas pour les traitements classiques.

La voie IV peut être à l'origine d'infections locales ou systémiques, potentiellement sévères. Une analyse a été réalisée par le CCLIN Paris Nord à partir des données d'une enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales réalisée en France en 2001 dans les établissements de santé a montré que la prévalence des infections liées aux cathéters était de 0,67 % chez les patients porteurs de cathéters veineux périphériques et 2,18 % pour les patients porteurs de cathéters centraux. [47]

d. Meilleure stabilité et conservation de longue durée :

A l'état de spécialité pharmaceutique non transformée (comprimés, gélules...), il suffit de respecter les conditions de conservation et la qualité sera maintenue jusqu'à la limite de péremption prévue par le laboratoire pharmaceutique commercialisant la spécialité. Par contre, à l'état de préparation pour usage immédiat, comme la chimiothérapie diluée dans une poche pour perfusion, le problème devient différent. En effet, les interactions d'un principe actif anticancéreux avec le matériau de conditionnement d'une poche, les composants de la solution pour perfusion, voire le matériel d'administration sont nombreuses. Ce qui rend la préparation stable juste pour quelques heures voire quelques jours.

e. Gain économique :

Sur le plan économique, un traitement oral apparaît dans un premier temps plus élevé que le traitement équivalent par voie IV, mais un bénéfice se dégage au final du fait d'une réduction des séjours à l'hôpital, des coûts d'administration, et des déplacements. De plus les équipes hospitalières bénéficient d'un gain de temps et de moyens humains.

Ceci a été montré dans des études qui comparent les coûts de la Capécitabine administrée par VO à ceux de l'association 5-FU/Acide folinique administrée par IV. Ces études ont montré que l'utilisation de la Capécitabine permet d'obtenir une diminution des dépenses de santé, grâce à une diminution des coûts d'hospitalisation et une baisse de la consommation en médicaments coûteux utilisés pour traiter les effets secondaires des chimiothérapies parentérales. [46, 48, 49,50]

4. Les inconvénients de la voie orale en cancérologie :

1. D'un point de vue pharmacologique :

a. La biodisponibilité de la molécule :

La chimiothérapie orale se différencie de la chimiothérapie par voie IV par la notion de la biodisponibilité. En effet, la forme IV offre une biodisponibilité de 100%, alors que pour la VO, la quantité de produit retrouvée dans le sang sera toujours moindre.

Il est important de préciser qu'une mauvaise biodisponibilité n'est pas un obstacle à l'efficacité d'un traitement ; le problème vient du fait que les molécules ayant une faible biodisponibilité sont celles qui connaissent une variabilité interindividuelle la plus forte. En effet, la quantité de médicament qui passe dans la circulation générale n'est pas constante d'une personne à l'autre et elle peut également varier chez une même personne d'un jour à l'autre.

On comprend alors aisément que plus la biodisponibilité est faible, plus ses variations auront d'effet sur la cinétique du médicament. Ceci nécessite donc une attention particulière lors de la prescription d'agents anticancéreux ayant une faible biodisponibilité, d'autant plus que ces produits possèdent souvent une marge thérapeutique étroite. Une variabilité importante entre les patients entraîne, chez certains malades, une prédisposition à une toxicité causée par un surdosage, ou, au contraire, un manque d'efficacité dû à un sous-dosage. [44, 47, 51].

b. Interactions médicamenteuses :

Les molécules anticancéreuses présentent de nombreuses IM. Le patient atteint de cancer est souvent polymédiqué et les différents professionnels de santé ne connaissent pas toujours l'ensemble de son traitement médicamenteux.

Un travail sur le nombre et la nature des IM rapporte près de 726 IM: 186 ont été identifiées à partir du dictionnaire Vidal, 356 à partir d'articles scientifiques et 184 à partir des autres sources bibliographiques [49]. Ce travail met en évidence que les chimiothérapies anticancéreuses orales peuvent interagir avec de très nombreux autres médicaments. Trois substances actives administrables par VO (Erlotinib, Cyclophosphamide, Imatinib) se retrouvent parmi les dix médicaments anticancéreux présentent le plus IM.

Une probabilité élevée d'IM chez les personnes traitées par chimiothérapie anticancéreuse et par d'autres thérapeutiques comme les médicaments destinés à traiter les comorbidités et ceux pour la prévention et la prise en charge des EI éventuels [52].

De plus, ce risque d'interactions est d'autant plus important avec les ITKs qui sont actuellement tous métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450 (Figure 6) [53, 54, 55]. A titre d'exemple, une étude a rapporté le cas d'un patient traité par Voriconazole (inhibiteur puissant du CYP_{3A4}) et Imatinib à 600mg/j (métabolisé par ce même cytochrome). Après 3 mois de traitement concomitant, les concentrations plasmatiques en Imatinib ont été doublées. La survenue d'une éruption cutanée sévère a imposé la suppression du traitement par Imatinib durant 3 semaines. [56]

Autre exemple, l'introduction de l'Erlotinib chez un patient traité par Phénytoïne a provoqué une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique. Cette dernière a été multipliée par 4 au bout de deux semaines de traitement concomitant. [57]

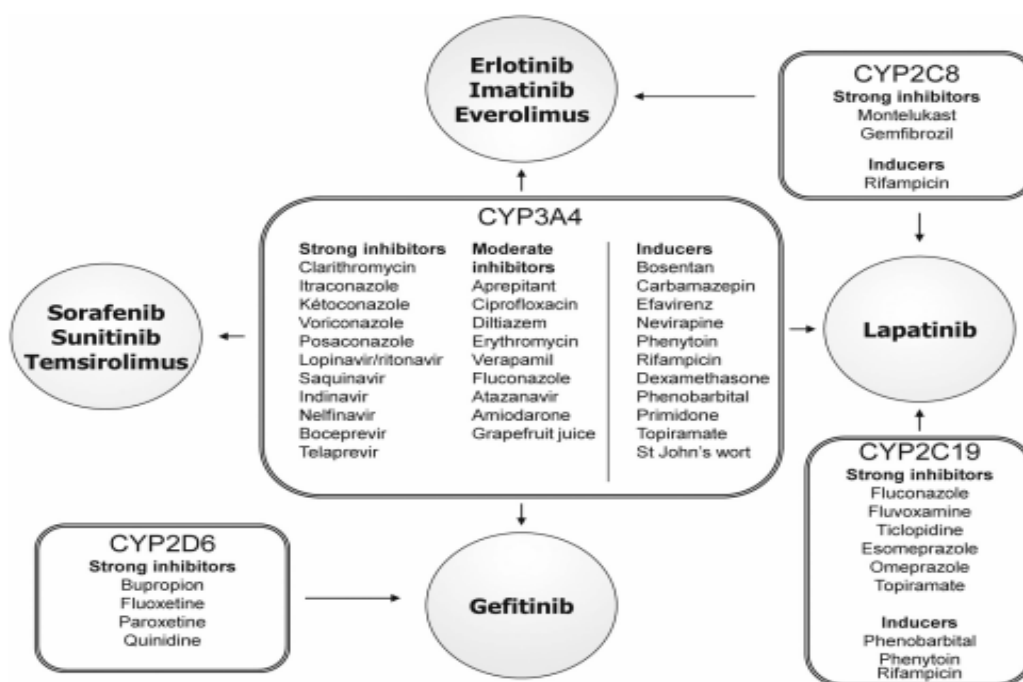


Figure 6 : Les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques de certaines thérapies ciblées orales [55]

c. Interactions aliments-médicaments :

La nature de l'alimentation, le délai entre les repas et la prise médicamenteuse peuvent interférer avec l'absorption du médicament aboutissant à des moments privilégiés de prise médicamenteuse [58, 59]. A titre d'exemple, la prise concomitante d'un repas riche en graisse diminue l'absorption du Sorafénib de 30% par rapport à une prise à jeun [60]. A l'inverse, le repas semble augmenter l'exposition systématique de l'Erlotinib. [61]

Concernant la nature de l'aliment, le millepertuis par exemple, interagit avec l'Imatinib en diminuant de 30 à 40% les concentrations plasmatiques de ce dernier [51]. Egalement, le jus de pamplemousse peut interférer avec les substances actives anticancéreuses métabolisées par le CYP3A4 comme l'Etoposide pour lequel une étude a montré une diminution de 26% de sa biodisponibilité après administration orale [63]

d. Banalisation du traitement :

Dans l'esprit du grand public, un traitement donné par VO pourrait signifier qu'il est moins toxique qu'un homologue administré par voie injectable [72]. Ceci peut avoir pour conséquence une banalisation du traitement et une mauvaise surveillance des effets thérapeutiques et toxiques. Les chimiothérapies orales sont aussi toxiques que les chimiothérapies administrées par voie IV et les EI connus sont fréquents et variés. [73]

2. Problèmes liés au conditionnement :

Le conditionnement des anticancéreux oraux ne correspond pas toujours aux plans de prise, ce qui peut entraîner des confusions chez le patient. Prenons l'exemple du Sunitinib qui doit être pris pendant 28 jours consécutifs suivis d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma thérapeutique 4/2) [64,65]. Or, il était conditionné en boîte de 30 gélules alors qu'il devait être pris pendant 28 jours. Chez les patients qui ne sont pas attentifs, cela peut prêter à confusion et amener les patients à prendre leur traitement durant 30 jours. Ce problème est maintenant résolu, le conditionnement passant à 28 gélules [65]. Mais pour d'autres traitements anticancéreux, ce problème persiste (cas de la Capécitabine par exemple).

3. Inconvénients liés au patient :

a. Niveau de compréhension du patient :

Dans le cadre d'un traitement ambulatoire oral, la responsabilité des patients et/ou de leur entourage est engagée, à la fois dans la prise du traitement et dans la gestion des EI. C'est pourquoi la prescription et la dispensation des anticancéreux oraux ne doivent pas s'adresser à tous les patients. Elles doivent viser en particulier les patients étant en mesure de se prendre en charge, informés, et bénéficiant d'un entourage familial adapté.

b. Contre indications particulières :

La forme orale n'est pas toujours pratique, surtout que les gélules ou les comprimés sont souvent de grande taille et sont donc difficiles à avaler entières chez certains patients : personnes âgées, enfants, patients atteints d'un cancer d'œsophage, patients souffrant des mucites buccales...

c. Observance au traitement :

En cas d'une chimiothérapie par voie IV, le traitement est administré au patient à l'hôpital par un professionnel de santé, qui connaît exactement la dose administrée et le moment d'administration du médicament. Ce niveau de contrôle n'est pas possible avec la chimiothérapie orale, le patient par conséquent devient responsable de son traitement; il doit prendre un traitement sur de longues périodes, en gérant les EI, les IM et les schémas de prise parfois complexes. D'où le problème de l'observance. (Figure 7)

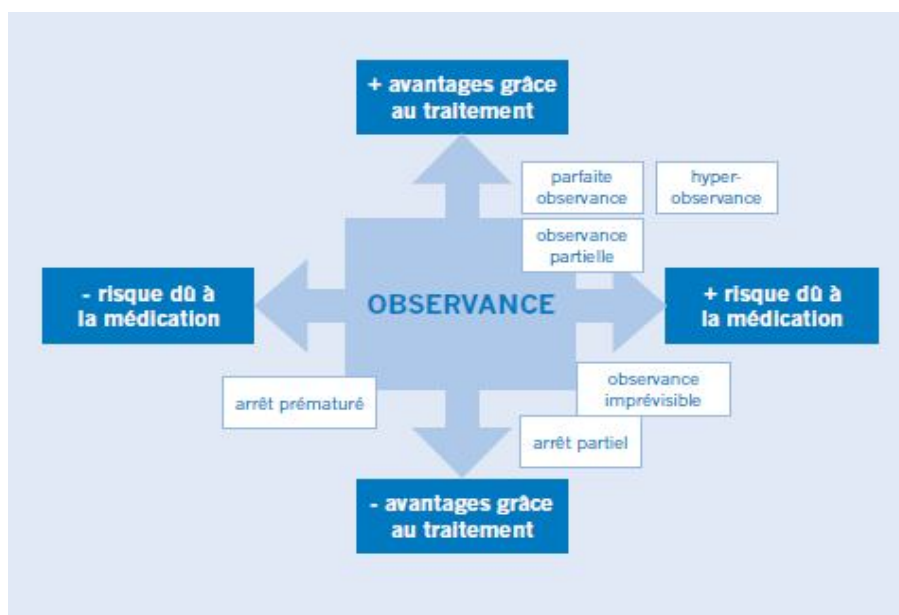


Figure 7 : Impact de l'observance sur le traitement [71]

L'observance d'un traitement n'est pas toujours parfaite, en particulier lorsqu'il s'agit d'un traitement prolongé par VO. D'après un rapport de l'OMS, une moyenne de 50 % seulement des patients atteints d'une maladie chronique et suivant un traitement au long cours se comportent de façon adhérente.[66] On a cru longtemps que l'observance des patients atteints de cancer au traitement était supérieure à celle d'autres groupes de patients malades chroniques, parce qu'on supposait que des patients confrontés au diagnostic d'un cancer respecteraient fondamentalement leur traitement par crainte d'EI, de récidives ou de décès. Toutefois, de nombreuses études ont réfuté la théorie d'une observance à 100 % chez ce groupe de patients. [67, 68, 69, 70]

La non-observance au traitement peut entraîner des effets néfastes pour le patient : diminution de l'efficacité du traitement, apparition de risques de complications ainsi que des rechutes plus graves et parfois plus difficiles à traiter.[44] Elle peut aussi avoir d'autres conséquences telles que des tests diagnostiques inutiles, des hospitalisations, des changements de posologies ou des schémas thérapeutiques, et peut également entraîner une rupture de communication entre patient et soignant. [71]

II. Education thérapeutique du patient :

Parmi les interventions qui permettent le bon usage du médicament, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) tient une place privilégiée. Son objectif est de rendre le patient partenaire des soignants en lui donnant une certaine autonomie et des habilités pour dépister ses propres besoins.

1. Définition :

Selon l'OMS: « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin, pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, des comportements liés à la santé et à la maladie, et de l'organisation et des procédures hospitalières.

Ceci a pour but de les aider et leurs familles à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ». [74]

Il faut savoir que l'ETP est différente de l'information. En effet, à elle seule, l'information, déjà donnée au cours de la prise en charge habituelle, ne suffit pas à modifier les comportements. L'éducation thérapeutique s'en distingue par une démarche structurée, organisée et planifiée en quatre étapes [75]

2. Cadre juridique de l'ETP :

En France, après le plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, lancé fin 2007 et dont l'éducation thérapeutique est un élément essentiel, la loi HPST du 21 juillet 2009 affirme la reconnaissance de l'éducation thérapeutique comme faisant partie intégrante de la prise en charge du patient. Elle a offert un cadre à l'ETP. L'article 84 de cette loi inscrit l'éducation thérapeutique dans le code de Santé Publique. [77, 78]

Au Maroc, dans le plan d'action 2008-2012 du Ministère de la Santé, le programme national de lutte contre le diabète est basé sur la prévention avec la perspective d'élaborer un programme d'éducation des patients diabétiques, mais en absence de programme national d'éducation thérapeutique, les soignants se trouvent confrontés à pratiquer une éducation thérapeutique non structurée, et parfois non-conforme aux critères de qualité reconnus à l'échelle mondiale. [78]

3. Principes de l'ETP :

- L'éducation thérapeutique est une pratique de santé moderne, centrée sur le patient et non sur la maladie. Elle nécessite une adaptation à la personne, à ses croyances, à ses représentations, car elles peuvent être un frein à sa volonté de se prendre en charge, de se soigner et remettre en question son appropriation de la maladie.
- Elle s'adresse au patient mais concerne aussi les proches dès lors qu'ils se sentent impliqués dans la gestion de la maladie et que le patient a donné son accord.
- C'est une relation d'égal à égal dans laquelle patient et soignant sont partenaires et apprennent l'un de l'autre.
- Elle doit aboutir à l'acquisition d'un « savoir » théorique et pratique, d'un « savoir faire » (décider et réagir), et d'un « savoir être » nécessaire à l'acceptation de la maladie, ainsi qu'à sa gestion au quotidien. [79](Figure 8)
- -Elle nécessite une collaboration et une concertation entre les membres d'une même équipe. Chaque élément de cette équipe apporte l'expertise acquise dans son domaine et enrichit la prise en charge du patient par son ressenti et son analyse de la situation.
- L'ETP est planifiée comme un processus continu lié aux besoins du patient et à sa compréhension. Elle peut être proposée à n'importe quel moment dans le parcours du patient. Un programme structuré d'ETP doit être inclus dans le parcours de soin du patient. [80, 81, 82]



Figure 8 : Modèle théorique d'un programme d'ETP

4. Objectifs de l'ETP :

Les objectifs de l'ETP concernent à la fois le patient, le soignant et la société.

a. Objectifs pour le patient :

L'éducation thérapeutique du patient a un double objectif. Elle permet au patient d'acquérir et de maintenir des compétences d'autosoins, ainsi que d'acquérir ou de mobiliser des compétences d'adaptation.

Selon l'OMS, les compétences d'autosoins sont « des décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé » [83].

Les compétences d'autosoins sont par exemple [84]:

- Savoir soulager les symptômes
- Savoir prendre en compte les résultats d'une autosurveillance ou d'une auto-mesure (ex : Mesure tensionnelle)
- Savoir adapter des doses de médicaments (ex : Insuline)
- Savoir réaliser des gestes techniques et des soins (ex : Applicateur transmuqueux de Fentanyl)
- Savoir mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (ex : Diététique, exercice physique).
- Prévenir des complications évitables.

De même, l'OMS définit les compétences d'adaptation par « des compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent aux personnes de maîtriser et de diriger leurs existences et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci. Elles font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales » [85].

Les compétences d'adaptation sont par exemple:[84]

- Se connaître soi-même, avoir confiance en soi
- Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress
- Prendre des décisions et résoudre un problème
- Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.

b. Objectifs pour le soignant :

L'objectif pour le soignant est l'acquisition d'un nouveau champ de compétences. En effet, pour dispenser l'éducation, il est nécessaire d'acquérir des compétences de soins, des compétences relationnelles et de communication, des compétences pédagogiques et méthodologiques, des compétences d'organisation et de coordination, des compétences d'évaluation et d'auto-évaluation. C'est pourquoi, l'éducation ne se fait pas sans une formation préalable.

c. Objectifs pour la société :

L'ETP permet de faire face à l'augmentation du nombre de personnes atteintes de maladies chroniques. En améliorant l'observance et la gestion de sa maladie par le patient, elle favorise une réduction des risques d'aggravation et de complications, et donc des coûts de santé directs et indirects.

Au titre des coûts de santé directs, on peut citer la baisse de consommation de soins en termes de coûts médicaux (hospitalisations en urgence, consultations non programmées, visites de médecins et soins à domicile, consommation médicamenteuse, examens, etc.) et non médicaux (en particulier sous la forme de transports en ambulance).

Au titre des coûts de santé indirects, l'ETP permet de réduire l'impact de la maladie au travail et donc la perte de productivité, elle retardera la survenue de l'incapacité, du handicap (absentéisme, arrêts de travail). [75]

5. Les acteurs de l'ETP :

Tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge d'un patient ayant une maladie chronique peut mettre en place des séances d'ETP. La mise en place de ces séances doit être pluriprofessionnelle. Toute action réalisée par un seul corps de métier (médecin, pharmacien, infirmier) serait peu efficace voire contre-productive.

L'éducation thérapeutique est un travail d'équipe, multidisciplinaire où d'autres personnels médicaux et paramédicaux peuvent s'ajouter pour compléter l'accompagnement du patient :

- Médecins généralistes ou spécialistes pour amener le patient à comprendre sa maladie et son traitement,
- Pharmaciens pour informer le patient sur les modalités d'administration des médicaments et la prise en charge des EI, ainsi que pour évaluer son adhésion au traitement.
- Membres de l'équipe soignante, en particulier les infirmiers et les kinésithérapeutes pour conduire le patient à développer des compétences liés aux soins, former ou renforcer l'apprentissage des familles aux soins ou à l'administration des médicaments.
- Psychologue pour apporter au patient un soutien motivationnel dans le parcours.
- Nutritionnistes pour évaluer l'état nutritionnel du patient et formuler des recommandations relatives aux besoins alimentaires.
- Assistants sociaux pour faciliter la réinsertion... [80, 86]

6. Démarche d'ETP :

La démarche d'ETP comporte 4 étapes essentielles :

a. Première étape : Diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif est le point de départ de la démarche éducative, il permet de recueillir des informations précises en appréhendant les différentes dimensions de la vie du patient : dimensions biomédicales, socioprofessionnelles, cognitives, psychoaffectives. Il tient compte des projets et des demandes du patient. Le professionnel de santé connaît mieux le patient, ses ressources personnelles et sociales, ses réactions face à la maladie, sa motivation et les freins à la démarche éducative.

Pour le patient, le diagnostic éducatif initie le processus d'éducation, il l'amène à réfléchir sur ses actes et sa perception de la situation, en l'aidant à prendre conscience de ce qu'il sait et ce qu'il ne sait pas. Le diagnostic peut à tout moment être réévalué et actualisé, en particulier lors de la survenue de nouveaux éléments.

b. Deuxième étape : Définition d'un programme personnalisé d'ETP et d'un contrat.

Le professionnel de santé définit avec le patient les objectifs concernant les compétences à acquérir ou à mobiliser en tenant compte des priorités du patient en matière de besoins fondamentaux et en matière de santé. Puis il détermine la stratégie de mise en œuvre de la démarche d'éducation en planifiant un programme individuel avec des priorités d'apprentissage.

c. Troisième étape : Participation aux séances d'éducation thérapeutique.

Le professionnel de santé doit sélectionner les contenus à proposer lors des séances et les méthodes d'apprentissage selon les besoins des patients.

Le parcours du patient peut comporter soit des séances individuelles, soit des séances collectives, soit une alternance des deux selon les besoins éducatifs et les modalités du programme. Au cours des séances, les techniques pédagogiques et les techniques de communication sont choisies pour être en adéquation avec les objectifs, le type d'apprentissage et les spécificités de la maladie.

Divers outils sont utilisés pour faciliter l'apprentissage : affiches, classeur-imagier, vidéo, cédéroms, témoignages, études de cas, brochures, simulations de gestes et de techniques.

d. Quatrième étape : Evaluation individuelle de l'ETP

L'évaluation du patient fournit des informations qui contribuent à sa prise en charge. Elle vérifie l'impact de l'éducation sur le patient : atteinte des objectifs éducatifs, acquisition de compétences, maîtrise des compétences de sécurité, changement des comportements (observance, comportements à risque. . .). Elle peut inclure l'évaluation de la satisfaction du patient à sa prise en charge éducative.

Elle a lieu au cours du programme et permet de redéfinir si besoin les objectifs pédagogiques, mais aussi à la fin du programme, sous la forme d'une évaluation formative des compétences acquises et du niveau d'autonomie de la personne. Elle se clôture par la négociation avec le patient d'un contrat de sortie du programme et la définition d'objectifs individuels à poursuivre à domicile.

Une acquisition incomplète des compétences peut amener les professionnels de santé à proposer ultérieurement une nouvelle offre d'ETP au patient. [80, 82, 75, 87] (Figure 9)

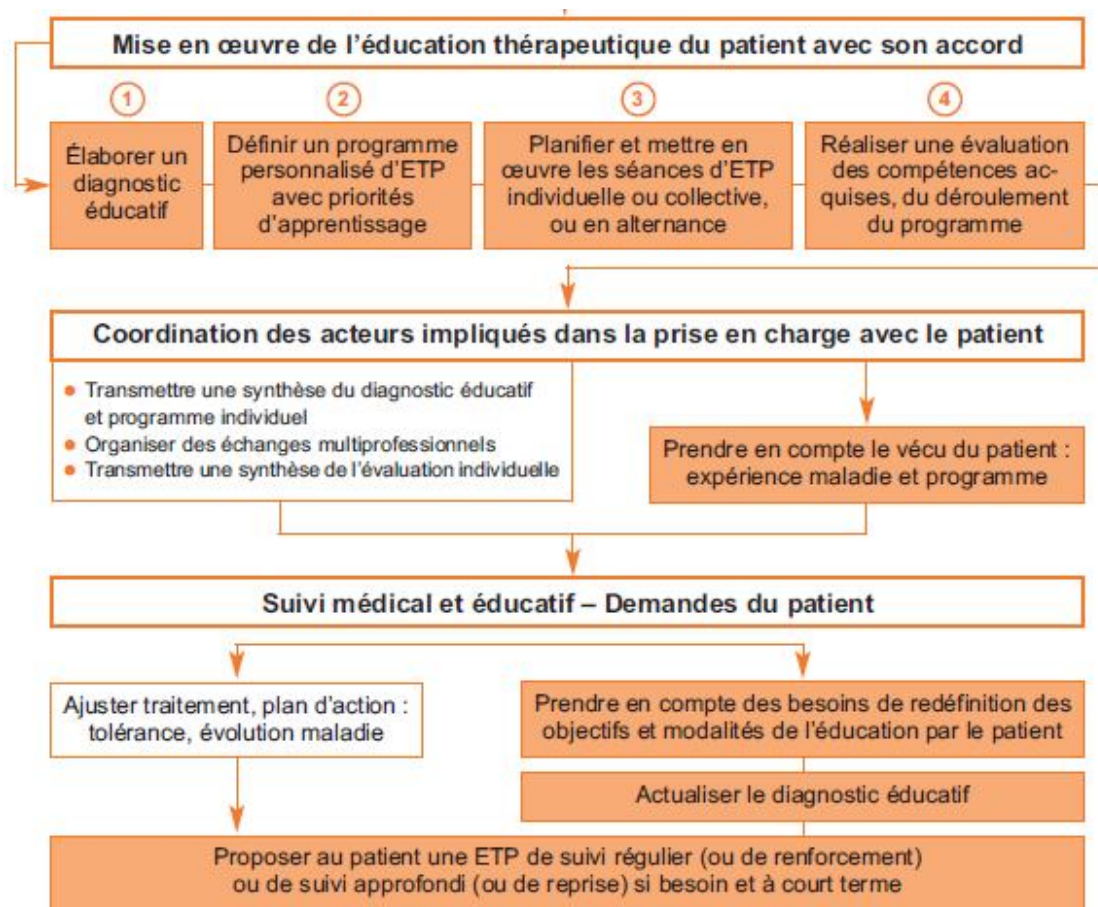


Figure 9: Principe d'un programme d'ETP selon l'HAS [80]

7. Place de l'ETP en oncologie :

La cancérologie connaît actuellement des changements majeurs : L'augmentation de la durée de vie des patients observée ces dernières années pour des localisations fréquentes, telles que le cancer du sein ou les cancers digestifs, est en partie liée à des thérapeutiques plus complexes et diversifiées; elle confère progressivement aux cancers certaines caractéristiques d'une maladie chronique. Dans ce contexte, le changement des modalités de traitement, et en particulier le recours croissant aux traitements ambulatoires et aux traitements oraux, fait que le patient a besoin d'acquérir des compétences de surveillance de sa maladie, afin de garantir un niveau maximal de sécurité et de limiter son angoisse. En conséquence, un accompagnement sur le long terme doit être proposé aux patients pour lesquels le cancer peut être assimilé à une maladie chronique, sous réserve qu'ils souhaitent s'impliquer activement et précocement dans la prise en charge de leur maladie. [88, 89, 90]

Des expériences pilotes ont déjà montré la capacité de programmes d'éducation en cancérologie à réduire les effets secondaires des traitements et à améliorer la qualité de vie des patients [88] ou plus simplement, à délivrer une information adaptée aux spécificités de chacun [92]. C'est dans le domaine de la prise en charge de la douleur, des EI des chimiothérapies et des comportements nutritionnels que les actions éducatives ont été les plus nombreuses et les plus exemplaires. (Figure 10)



Figure 10 : Exemple d'une mise en place d'un atelier d'Education thérapeutique sur la neutropénie fébrile, un des effets indésirables fréquent de la chimiothérapie anticancéreuse. [93]

8. Rôle du pharmacien dans l'ETP :

Le code du médicament et de la pharmacie porté par le dahir n 1-06-151, du 30 Chaoual 1427, définit la dispensation dans l'article 29 de la section III du chapitre II comme étant « l'acte pharmaceutique qui consiste en :

- La délivrance d'un médicament ou d'un produit pharmaceutique non médicamenteux associé à l'analyse de l'ordonnance ou de la commande les concernant,
- La mise à disposition du public des informations nécessaires au bon usage des médicaments et des produits pharmaceutiques ainsi que les actes liés aux conseils préventifs et à l'éducation pour la santé,
- Le conseil lié à l'utilisation d'un médicament ont la dispensation n'est pas légalement soumise à la nécessité de fournir une ordonnance médicale » [94]

Le pharmacien doit donc assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance : l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale (vérifier la validité de l'ordonnance, reconnaître les symptômes ou la pathologie concernée par médication indiquée, contrôler le dosage de la forme galénique choisie aussi que les posologies les contre indications absolues et les IM), la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. La participation du pharmacien à l'ETP semble donc évidente.

En 1997, l'OMS a présenté le rôle d'éducateur comme l'une des sept responsabilités clés des pharmaciens [95]. Les rôles du pharmacien dans l'ETP sont multiples à savoir :

a) L'information du patient sur sa pathologie et les traitements qui lui sont proposés :

Pour adhérer à la proposition de traitement, on part du principe que le patient doit comprendre a minima ce qui lui arrive, quels sont les médicaments qu'on lui propose, comment ils fonctionnent, quels en sont les bénéfices et les risques. Cette action du pharmacien doit être renforçante des messages déjà prodigués au patient. L'utilisation de différents outils et documents est intéressante pour objectiver le dialogue (brochures d'informations...) [96, 99, 100]

b) La promotion du bon usage du médicament :

• **En termes d'organisation pratique** pour la prise effective des médicaments dans les circonstances habituelles quotidiennes, périodiques ou exceptionnelles, le pharmacien doit discuter et établir un plan thérapeutique extrêmement clair et détaillé. [96, 100]

• **En termes d'aide à la performance et à l'autonomie dans la manipulation** des formes et dispositifs médicamenteux (patchs, stylos, injecteurs, sprays) ou des outils de surveillance (tensiomètres, glucomètres), le pharmacien doit prévoir un temps essentiel pour un apprentissage et une familiarisation ; la découverte par le patient lui-même de ce nouvel objet est fondamentale. Bien qu'il soit plus rapide et facile de démontrer un geste, une technique, il est plus efficace de rechercher une réelle intégration de la compétence, donc de laisser le patient découvrir tranquillement le dispositif et le laisser agir, dans un premier temps, spontanément. Cette notion de découverte est trop souvent absente de la logique d'éducation des soignants.

De plus, il est rare mais néanmoins indispensable que les soignants réévaluent la manipulation des techniques alors que le patient gère son traitement depuis des années. [96]

• **En termes d'aide à l'adaptation, à la maîtrise des prises des médicaments quelles que soient les circonstances**, il s'agit pour le patient d'acquérir des capacités à réagir de manière adéquate à des situations particulières, par une prise de décisions. Le pharmacien pourra proposer des scénarios plausibles (« il ne reste plus d'insuline... », « vous avez oublié

vosre bronchodilatateur... », « vous avez pris 2 comprimés au lieu d'un seul... », « vous désirez arrêter le médicament... », etc.) et laisser le patient élaborer et formuler ses réactions en toute sécurité. Cette approche s'inscrit dans le cadre de l'enseignement par anticipation (simulation, analyse, raisonnement, préparation). [96]

• **En termes de gestion des EI** : la sécurisation du bon usage des traitements demande aussi que le pharmacien communique sur les EI, de manière adaptée, hiérarchisée, rigoureuse, en mettant en place avec le patient des moyens de reconnaissance des signes et des conduites à tenir pragmatiques.[99]

c) L'amélioration de l'observance:

L'OMS a défini l'observance comme étant la concordance entre le comportement d'un patient et l'avis médical ou la recommandation de santé qui lui a été prescrite (prise de médicament, suivi d'un régime et/ou modification du comportement) [66].

Le pharmacien contribue grandement à la qualité de l'observance. Il doit donc prodiguer les conseils nécessaires pour éviter l'inobservance qui, habituellement se traduit par :

- Une sous-observance : diminution des doses, prise irrégulière, suppression de certaines administrations voire abandon momentané ou complet du traitement.
- Une sur-observance : augmentation des doses, augmentation de la fréquence des administrations, diminution des intervalles d'administration, cumul de doses.

Le pharmacien peut détecter certains signes (à l'interrogatoire) permettant de douter de l'observance du malade à son traitement : l'apparition des EI se traduira en pratique par une demande spontanée d'un médicament par le patient qui veut se débarrasser d'un symptôme d'apparition récente (constipation, nausées, éruption cutanée...) lequel est peut être d'origine iatrogène, dans ce cas, devant l'intensité du symptôme , il pourra soupçonner une anomalie au niveau de l'intervalle des prises ou au niveau de la posologie du ou des médicaments connus pour engendrer ce type d'effet latéral. Il faut toujours chercher à savoir si l'apparition d'un symptôme (ou d'un syndrome) est rattachée à la maladie ou au médicament. [97, 98]

d) La conciliation médicamenteuse :

La conciliation médicamenteuse est un processus de recueil d'informations médicamenteuses dynamiques et continu de l'entrée du malade à l'hôpital jusqu'à sa sortie. Ce processus a pour but de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse en favorisant la transmission d'information entre les équipes soignantes, et en limitant les erreurs médicamenteuses aux points de transmission (admission à l'hôpital, transfert et sortie), sources de pertes d'informations (ajouts, omissions, changements de posologie non intentionnels).

Une des missions du pharmacien est de participer activement à la conciliation en cherchant l'information médicamenteuse à partir des ordonnances des médecins traitants, du dossier patient, du dossier d'hospitalisation, ou par le biais d'un entretien direct avec le patient. Et par la suite il essaie de corriger les divergences non intentionnelles qui sont les sources potentielles d'événements indésirables. [101]

e) Le soutien et l'accompagnement des patients :

Le pharmacien, sous couvert des habiletés de communication nécessaires, doit être un des éléments de soutien social du patient, lors de situations de perte d'efficacité des thérapeutiques, de rechutes, de chute de motivation ou de confiance en soi et/ou envers les propositions de soins envisagées. [102]

Il doit être disponible, avoir un devoir de réserve pour rassurer le malade et est tenu au secret professionnel. Son accessibilité et sa disponibilité immédiate lui confère une position privilégiée pour l'accueil, l'écoute et l'information du patient. Il est important de privilégier l'écoute du patient en posant des questions ouvertes car la parole permet d'évacuer l'angoisse. [100]

Accompagner le patient, c'est aussi savoir lui proposer des solutions adaptées à ses problèmes comme lui conseiller du matériel, ou de lui apporter des conseils diététiques, esthétiques, d'orthopédie, de phytothérapie ou d'homéopathie.[103, 104]



Patients et méthodes



I. Objectifs de l'étude :

Notre travail vise à définir le rôle du pharmacien dans les activités d'information et d'éducation thérapeutique des patients atteints de cancer, et traités par chimiothérapie anticancéreuse orale.

II. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective portant sur 50 patients, menée à l'hôpital de jour de l'Institut Nationale d'Oncologie Rabat, entre Décembre 2013 et Mars 2014.

III. Méthodes :

Nous avons élaboré 3 types de fiches :

- Une fiche éducative de Capécitabine pour le patient rédigée en français et en arabe (Annexe 1 et 2)
- Une fiche de dispensation de Capécitabine pour le pharmacien (Annexe 3)
- Une grille d'évaluation des connaissances et des compétences du patient (Annexe 4).

Ces fiches reprennent sous une forme condensée les informations sur la Capécitabine nécessaires et disponibles dans le RCP, dans le Dictionnaire Vidal, et dans le Thésaurus des IM.

1. Fiche éducative pour patient :

La fiche éducative est destinée au patient, elle a pour but de l'aider à acquérir des connaissances sur son traitement anticancéreux oral.

La fiche éducative récapitule des informations spécifiques sur la Capécitabine, utiles pour le patient :

- La présentation du médicament, nom de la spécialité et DCI
- Les principales précautions à prendre lors de la manipulation de Capécitabine
- Le cycle de traitement, avec la durée, les jours sans traitement. Le moment de la prise.
- La gestion des emballages ou des comprimés non utilisés.
- La conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise, ou en cas de vomissements tardifs ou précoces.

- Les principaux effets secondaires: présentés sous forme d'un tableau, et reprennent uniquement les principaux effets secondaires pouvant survenir, leur prévention et la conduite à tenir en cas d'apparition.
- Les modalités de conservation

Ce support d'information est conçu comme un complément de l'information donnée lors de dispensation du médicament, qui permet au patient d'acquérir, de façon ludique, les connaissances essentielles et de garder l'exemplaire pour lui.

2. Fiches de dispensation pour le pharmacien :

La fiche de dispensation du médicament est destinée au pharmacien qui est amené à suivre les patients traités avec la Capécitabine. Elle permet une mise à jour des connaissances du pharmacien et lui apporte une aide concrète à la dispensation et au suivi du traitement anticancéreux oral.

La fiche de dispensation récapitule les informations spécifiques sur la Capécitabine utiles pour le pharmacien :

- Conditions de délivrance, de renouvellement.
- Présentation, dosage et classe thérapeutique
- Indications AMM
- Posologies recommandées.
- Mode d'administration
- Interactions médicamenteuses et nutritionnelles.
- Principaux effets indésirables.
- Modalités de conservation.

3. Grille d'évaluation :

La grille d'évaluation permet d'évaluer les acquis des patients après les séances éducatives.

4. Déroulement de la séance éducative :

La séance éducative intitulée « **Ma chimiothérapie quotidienne orale** » est individuelle, elle se déroule au moment de la dispensation de la Capécitabine, pour une durée de 15 à 30 minutes selon les besoins du patient. Chaque patient a bénéficié de 3 séances d'éducation thérapeutique individuelles.

Les informations scientifiques à transmettre au patient ont été reformulées, simplifiées, avec une présentation construite et organisée.

Au cours de la première séance éducative, on explique au patient comment utiliser le médicament anticancéreux, la posologie, le schéma de prise, ce qu'il doit faire en cas d'un oubli, d'un surdosage, ou d'un vomissement, les effets indésirables fréquents, comment les gérer ou les éviter. On lui explique également les modalités de prise des autres médicaments associés à la Capécitabine.

La séance se clôture par un jeu de « simulation » où il est demandé au patient d'expliquer ce qu'il a compris et ce qu'il a retenu. Cette mise en pratique nous permet d'évaluer immédiatement si le patient a bien assimilé les informations dispensées.

On termine l'entretien en demandant au patient s'il souhaiterait que nous lui remettions une fiche récapitulative (fiche éducative), et on fixe un prochain rendez-vous pour l'évaluation de la séance éducative.

5. Evaluation de la séance éducative :

L'évaluation se fait après la première séance éducative, dans le but de vérifier dans quelle mesure le patient a atteint les objectifs d'apprentissage prévus et acquis, et les compétences requises. L'évaluation se fait à l'aide de la grille qui sera remplie au cours de l'interrogatoire avec le patient.

A la suite d'un incident, d'un changement de traitement, de l'apparition de complication ou d'un événement de vie nécessitant une adaptation des compétences d'observance, une reprise éducative est proposée. Chaque évaluation est le point de départ d'une nouvelle séance éducative.

Les 3 paramètres principaux que nous avons évalués sont :

- Les modalités de prise de Capécitabine.
- Les effets indésirables.
- Les médicaments associés et les interactions médicamenteuses.

D'autres paramètres secondaires sont évalués à savoir :

- Utilisation des plantes médicinales.
- Conservation du médicament
- Respect des règles hygiéno-diététiques...

IV. Population étudiée:

1. Critères d'inclusion :

- Tout patient présentant un cancer local ou métastatique.
- Suivi régulièrement à l'hôpital de jour de l'Institut National d'Oncologie.
- Mis sous traitement anticancéreux oral « Capécitabine »
- À tout moment de leur parcours de soins.
- Sans limitation d'âge.

Deux types de patients sont inclus dans ce groupe : les patients recevant leur première cure et n'ayant jamais eu de chimiothérapie anticancéreuse orale auparavant et les patients ayant déjà reçu des cures de la Capécitabine.

2. Critères de non inclusion :

- Les patients traités par une radio-chimiothérapie concomitante.
- Les patients traités par une chimiothérapie anticancéreuse orale autre que la Capécitabine.
- Les patients ne souhaitant pas de participer à l'étude.

V. Exploitation des données :

La grille d'évaluation est remplie à deux reprises : après la première (T₁), et la troisième séance éducative (T₂), soit une durée de 2 à 3mois.

Les informations extraites comprenaient les éléments suivants:

- Les caractéristiques sociodémographiques du patient,
- Les caractéristiques cliniques et thérapeutiques
- Le respect des modalités d'administration de la Capécitabine
- Les effets indésirables
- Les médicaments associés au traitement anticancéreux.

Le patient devait préciser s'il a respecté le rythme et les instructions de prise de Capécitabine, il devait indiquer le nombre réel de prises de Capécitabine au cours du dernier cycle. Il devait également citer les différents médicaments pris ainsi que les EI qu'il a présentés depuis l'initiation du traitement anticancéreux oral.

VI. Méthodes statistiques :

Les données ont été enregistrées sur une base de données Excel et analysées avec le logiciel de statistiques SPSS version 13.0, et le logiciel GradPad Prism 6 Demo.

L'analyse a comporté une analyse descriptive avec calcul des fréquences, et des moyennes.

Les résultats ont été exprimés en pourcentage (effectif). Ils sont rapportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes, et de secteurs.



Résultats



I. Description de l'étude :

Dans notre étude observationnelle prospective, nous avons rapporté 50 patients atteints de cancer localement avancé ou métastatique, ayant bénéficié d'un traitement anticancéreux oral par la Capécitabine et répondant aux critères d'éligibilité, durant la période d'inclusion entre Décembre 2013 et Mars 2014.

Pour l'ensemble des patients recrutés nous avons pu décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques ainsi que les modalités d'administration, les EI et les IM.

II. Caractéristiques sociodémographiques :

1. Répartition selon l'âge :

Les patients à l'admission avaient un âge moyen de 53 ans [minimum = 26 ans, maximum = 81 ans], La moyenne d'âge chez les femmes a été de 52,8 ans alors que chez les hommes cette moyenne a été de 55,26 ans.

2. Répartition selon le sexe :

Sur les 50 patients interrogés, le sexe ratio était de 0.43 (3 hommes/ 7 femmes). Une prédominance féminine a été constatée avec un pourcentage de 70% (Figure 11).

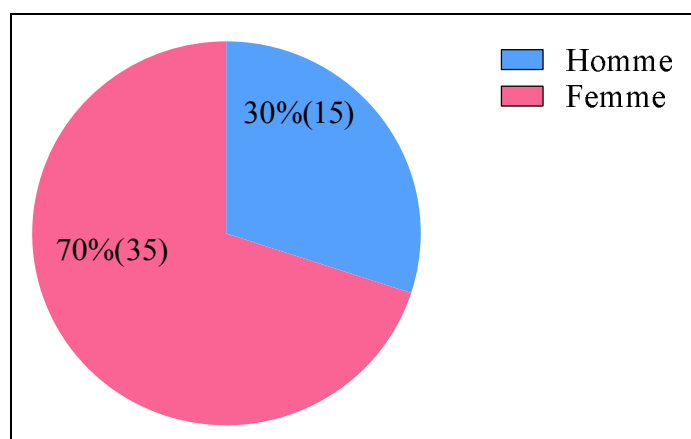


Figure 11 : Répartition des patients en fonction du sexe

3. Répartition selon l'âge et le sexe :

Le cancer semblait fréquent chez les femmes âgées de 51-60ans (37% de la population féminine), et chez les hommes âgés de 41 à 50ans (27% de la population masculine), et de 61 à 80ans (27%). Par contre il semblait rare chez les 2 sexes âgés de 21 à 30ans et de 71 à 80ans. (Tableau IV, Figure 12)

	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	80
Homme(%)	6	6	27	27	20	6	6
Femme (%)	3	11	23	37	23	3	0

Tableau IV : Répartition des cas selon la tranche d'âge et le sexe

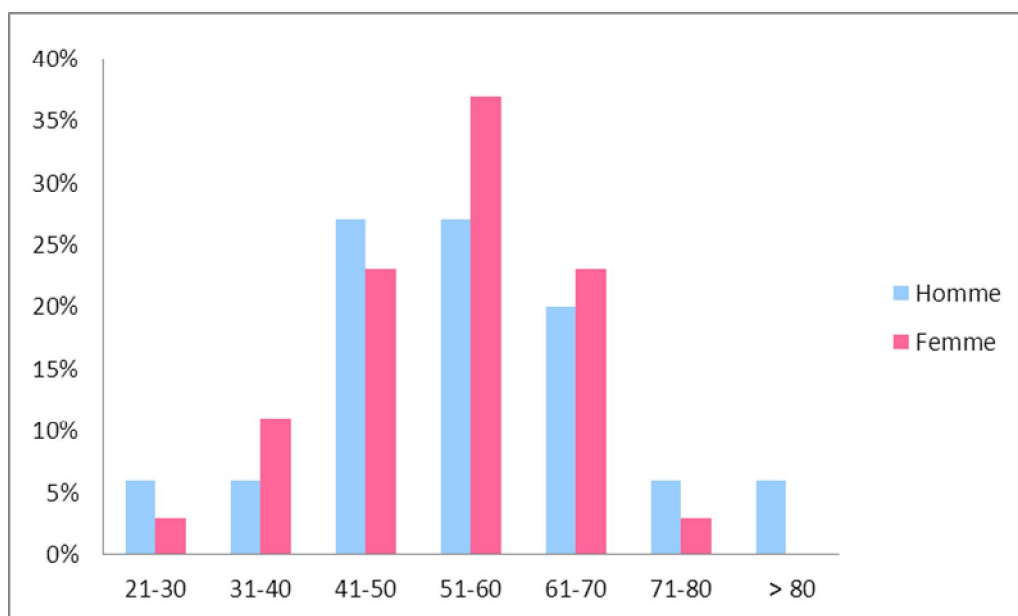


Figure 12 : Répartition des cas selon la tranche d'âge et le sexe

4. Répartition selon la catégorie médico-sociale :

Parmi les 50 patients recrutés dans notre étude, 39 patients (78%) étaient des indigents, ayant bénéficié du traitement anticancéreux grâce au RAMED. Le reste des patients (22%) étaient mutualistes. (Figure 13)

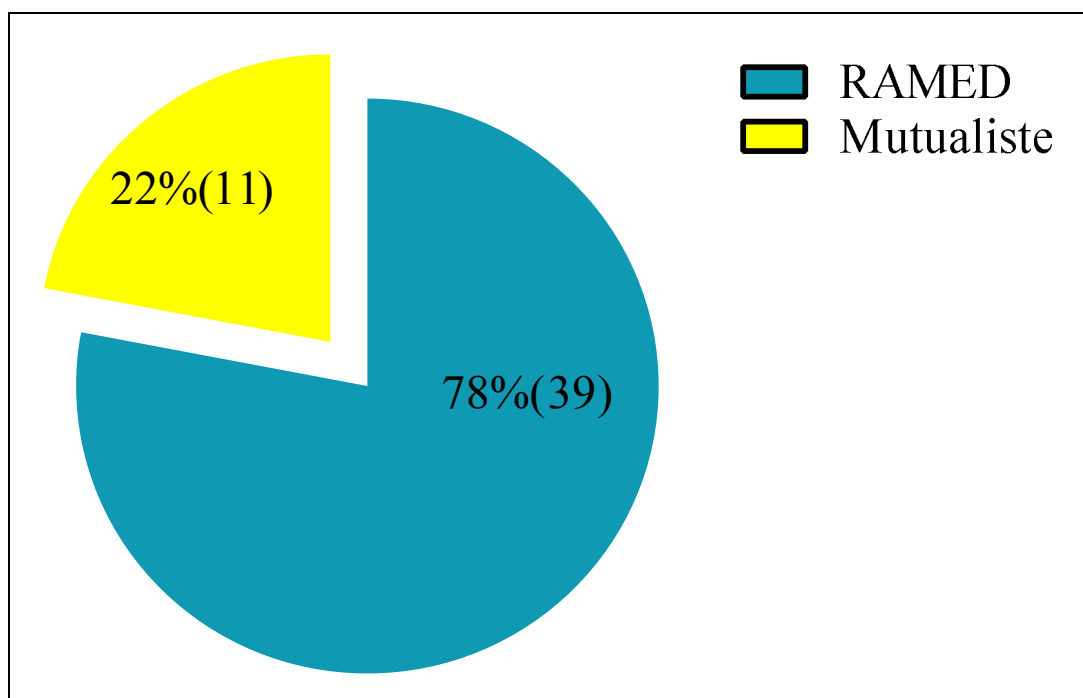


Figure 13: Répartition des patients selon la catégorie médico-sociale

5. Répartition selon le niveau d'instruction :

Pour la présente étude, 19 patients étaient analphabètes (38%). 12 ont eu accès à l'enseignement primaire, 7 à l'enseignement secondaire et 12 à l'enseignement universitaire, ce qui correspond respectivement à 24%, 14% et 24% du total des patients (Figure14).

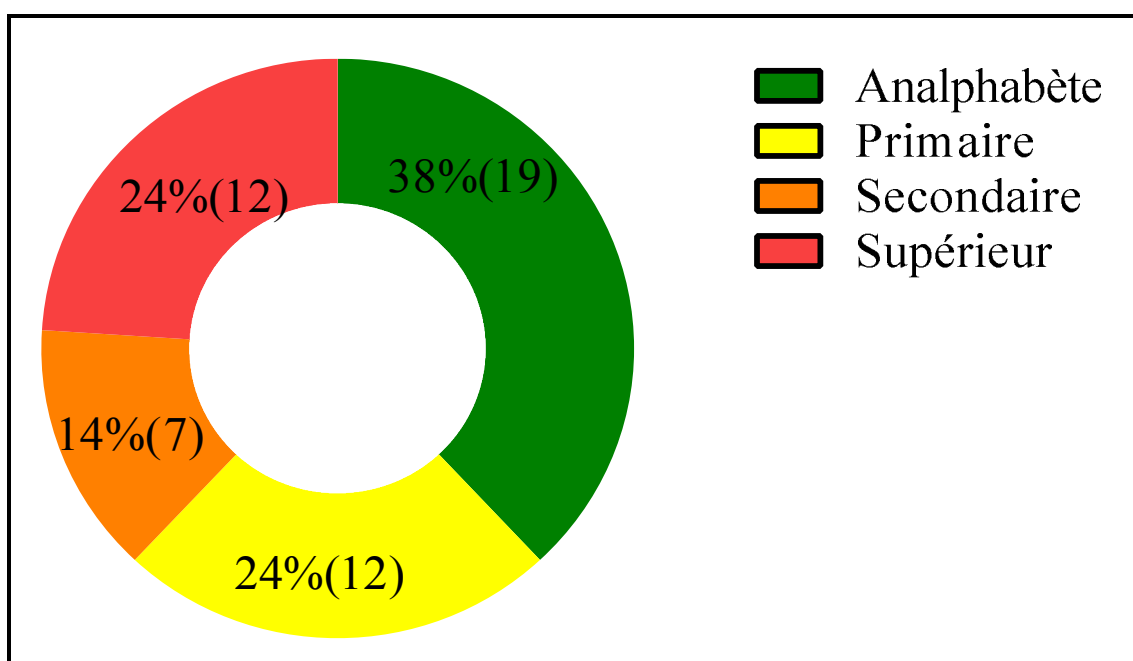


Figure 14: Répartition des patients en fonction du niveau d'instruction

III. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques :

1. Répartition selon la localisation du cancer :

Parmi les 50 patients, 38 (76%) étaient atteints d'un cancer colorectal, suivi du cancer du sein dans 22% (11) et du cancer d'estomac dans 2% (1). (Figure 15)

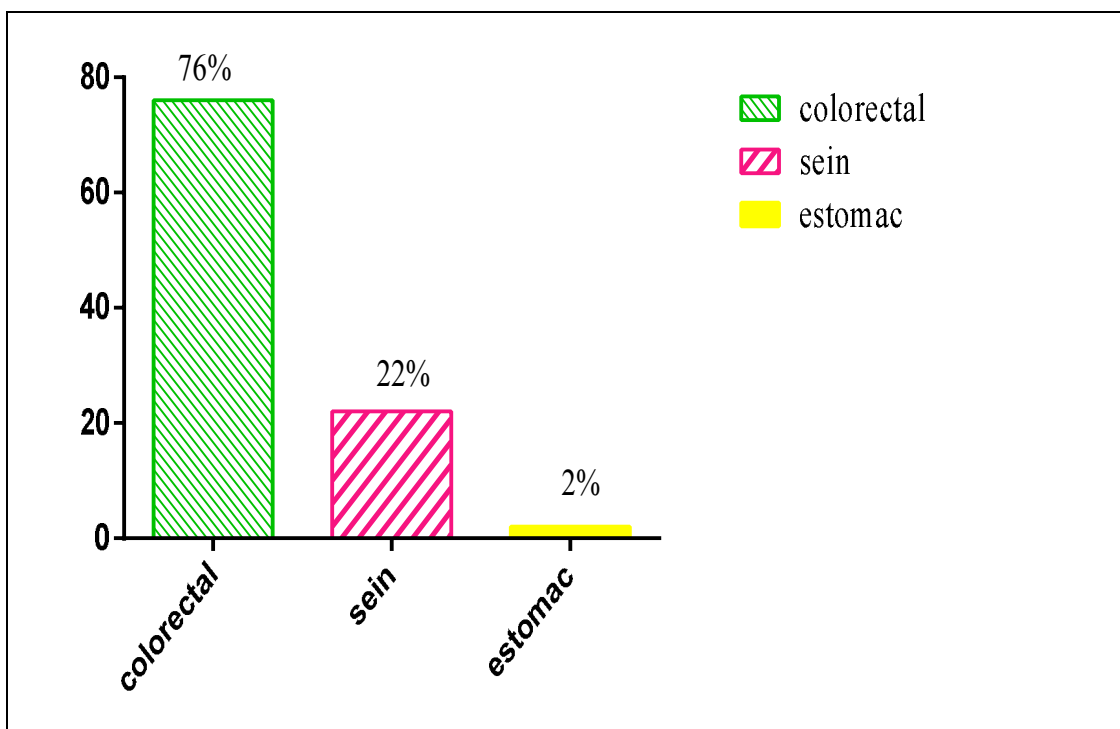


Figure 15 : Répartition des patients en fonction de la localisation du cancer

2. Répartition selon la nature du cancer :

Sur les 50 cas étudiés, la moitié est atteinte d'un cancer colorectal en situation métastatique, suivi du cancer colorectal adjuvant chez 26% (13) des patients, du cancer du sein métastatique chez 22% (11) des patients, et du cancer d'estomac chez seulement 2% (1). (Tableau V).

Indication	Effectif	Pourcentage
Cancer du sein métastatique	11	22%
Cancer colorectal en adjuvant	13	26%
Cancer colorectal métastatique	25	50%
Cancer de l'estomac	1	2%

Tableau V: Répartition des patients selon la nature du cancer

3. Répartition selon la co-morbidité :

Nous avons révélé 2 cas d'hypertension artérielle (4%), 2 cas du diabète (4%) et un seul cas qui présente à la fois le diabète et l'hypertension artérielle (2%). (Figure 16)

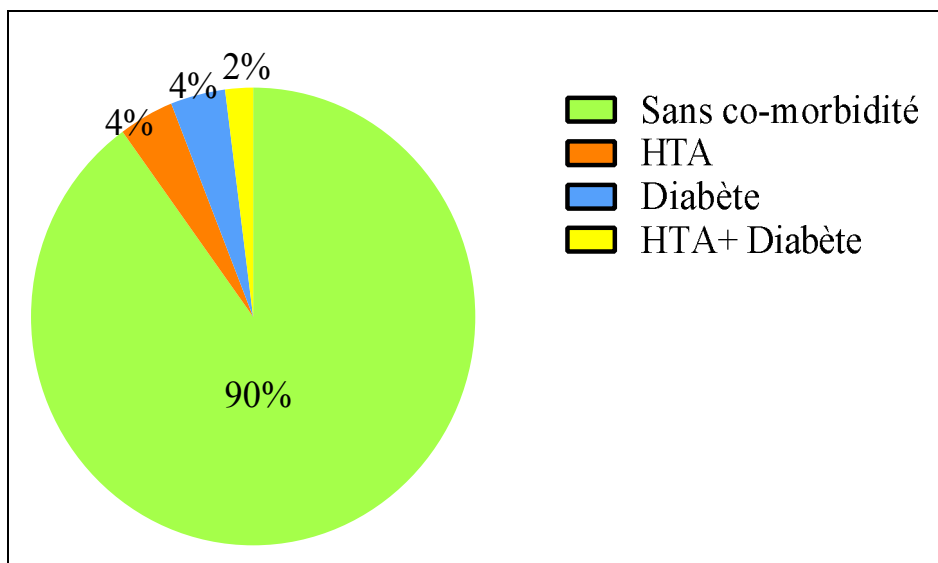


Figure 16: Répartition des patients selon la co-morbidité

4. Protocoles de chimiothérapie :

La totalité des patients a reçu un traitement par Capécitabine selon 6 protocoles différents. Les protocoles les plus prescrits étaient XELOX (Capécitabine+ Eloxatine) dans 34% des cas (17) et Capécitabine Mono (Capécitabine en monothérapie) aussi dans 34% (17) (Tableau VI)

Protocole	Effectif	Pourcentage
XELOX (CAPECITABINE+ ELOXATINE)	17	34%
CAPECITABINE+ BEVACIZUMAB	4	8%
CAPECITABINE MONO	17	34%
XELOX+ BEVACIZUMAB	5	10%
XELIRI (CAPECITABINE+ IRINOTECAN)	4	8%
XELIRI+ BEVACIZUMAB	3	6%

Tableau VI: Répartition des patients en fonction du protocole de chimiothérapie

5. Nombre d'unités de prise par jour :

La dose prescrite de la Capécitabine variait entre 2000mg et 5000mg par jour, une dose équivalente à 4 et 10 comprimés par jour. Parmi les 50 patients, 20 (40%) patients prenaient 6 comprimés par jour, 18 (36%) patients prenaient 7 comprimés par jour, et 8 (16%) patients prenaient 8 comprimés par jour. Un seul patient avait jusqu'à 10 comprimés par jour de la Capécitabine. (Figure 17)

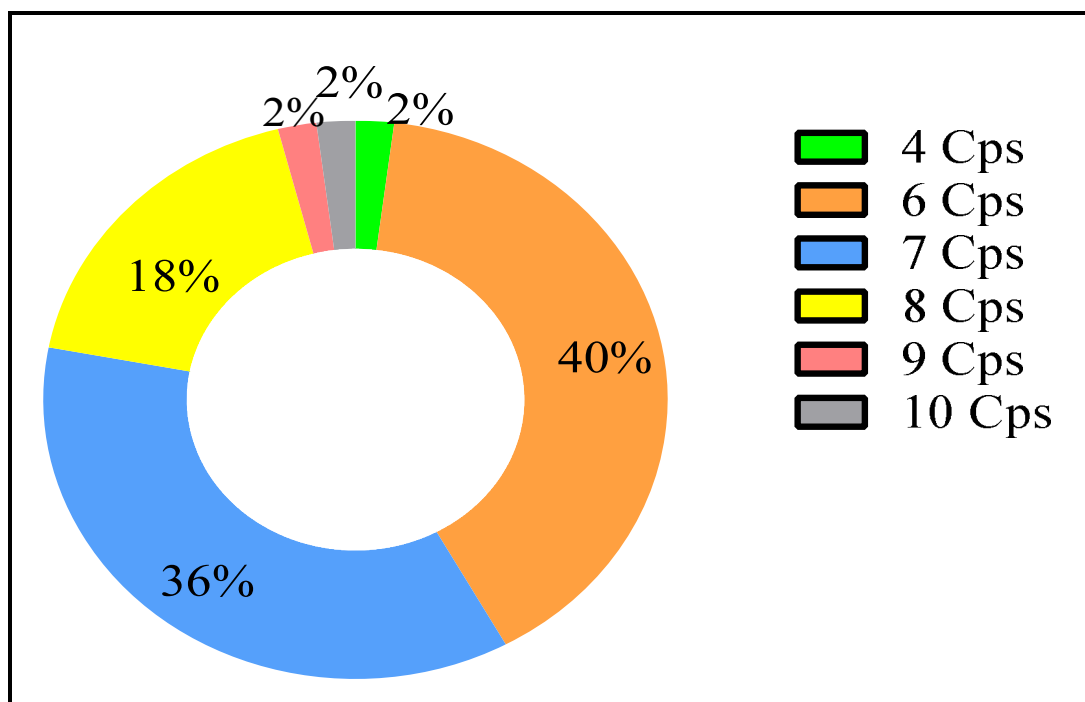


Figure 17: Répartition du nombre de comprimés administré par jour

6. Changement de dose de Capécitabine :

Plus des trois-quarts des patients (84%) avaient une dose constante de la Capécitabine durant la période d'étude, par contre 16%(8) des patients ont connu un changement de dose. (Figure 18)

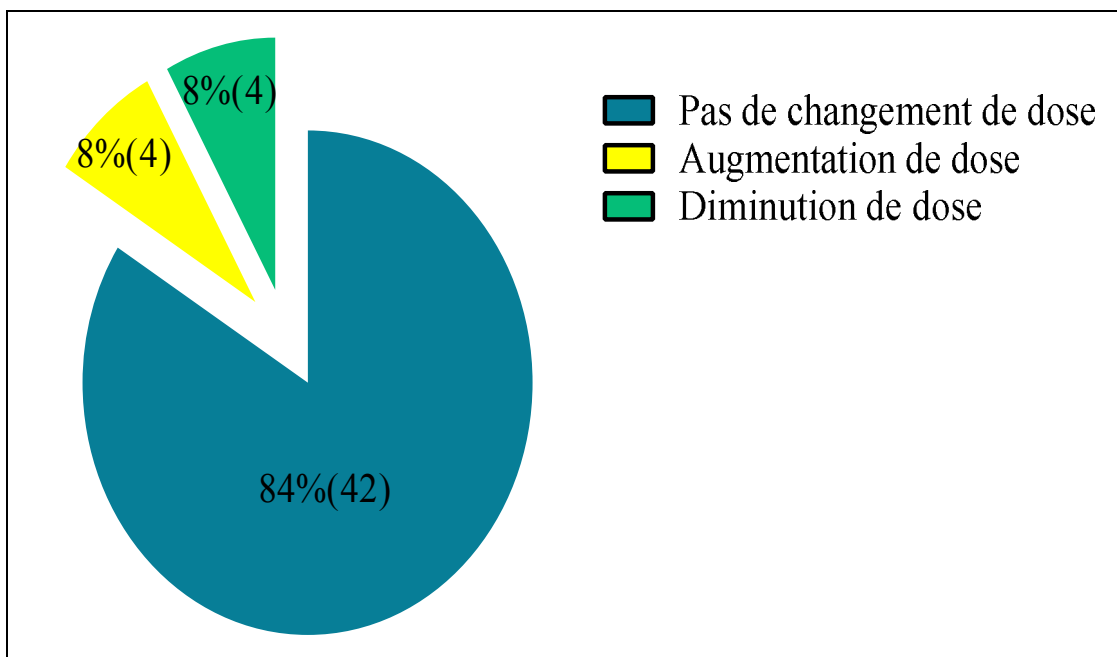


Figure 18: Répartition des patients selon le changement de dose de Capécitabine

IV. Posologie et Modalités de prise:

1. Information sur le traitement par Capécitabine :

La première question portait sur la nature du traitement oral que le patient prenait.

A T₁, 36(72%) patients connaissaient la Capécitabine comme une chimiothérapie anticancéreuse administrée par voie orale, contre 14(28%) qui n'ont pas pu retenir l'information la première fois.

A T₂, la totalité des patients confirmaient la nature du traitement de la capécitabine. (Figure 19)

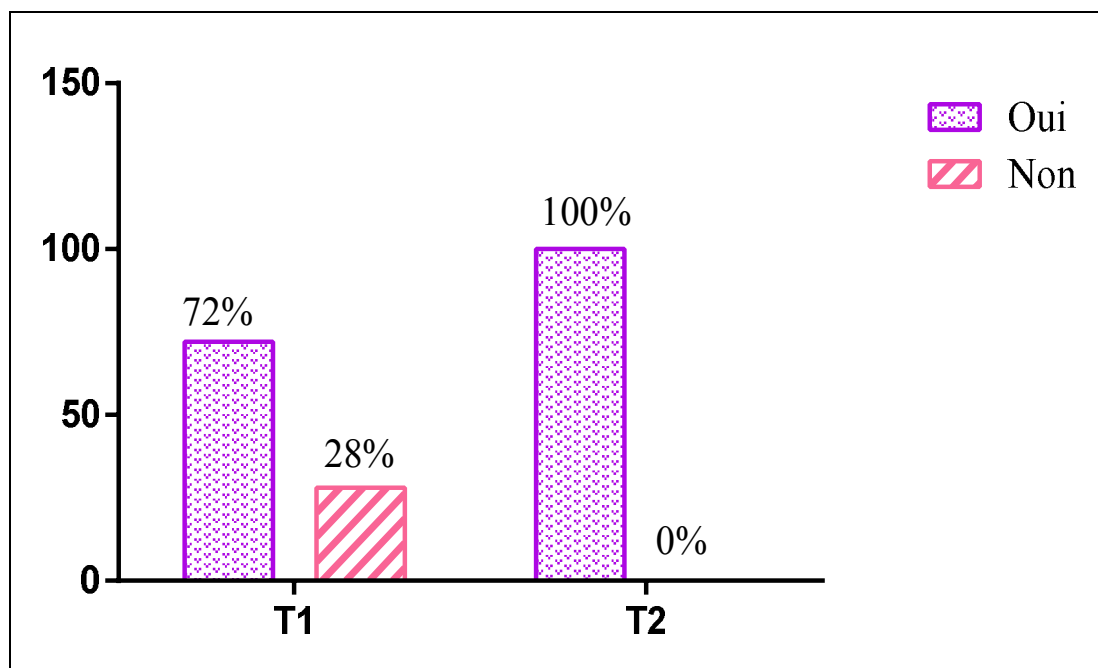


Figure 19: Information sur le traitement par Capécitabine à T1 et T2

2. Respect de posologie :

A T₁, seulement 8% des patients ne respectaient pas la dose prescrite de Capécitabine, ce pourcentage a encore diminué à T₂ (2%). La majorité des patients respectaient la dose prescrite. (Figure 21)

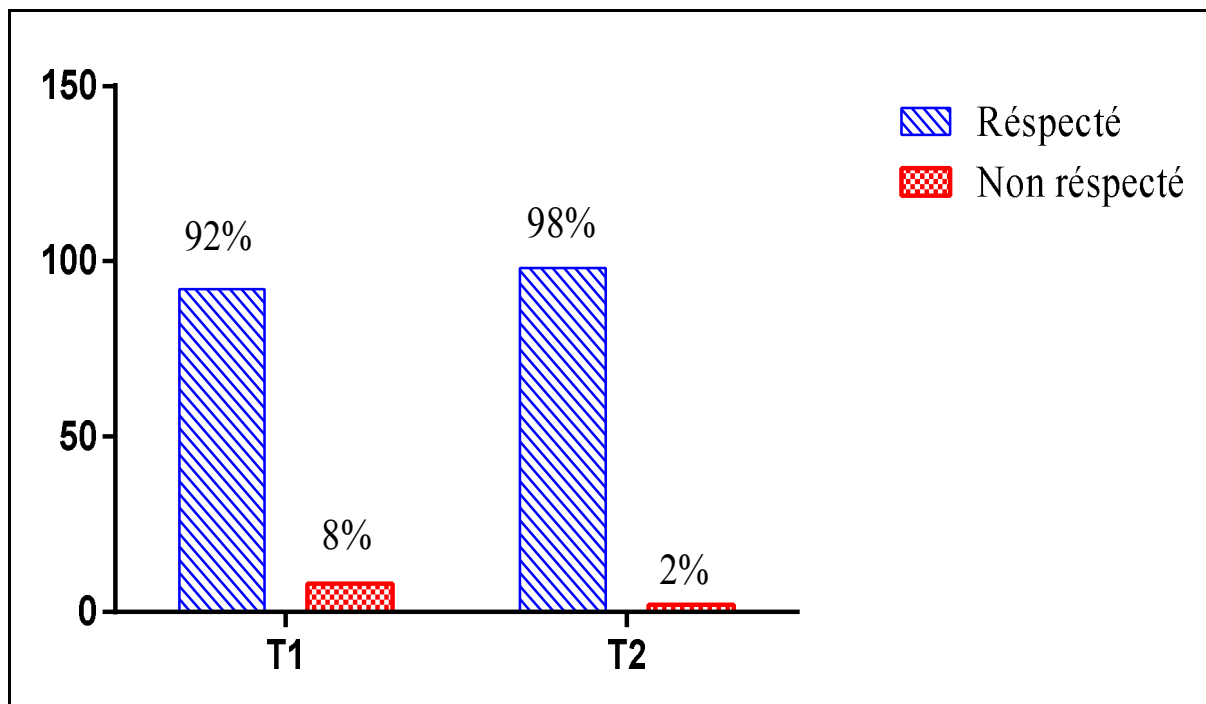


Figure 21: Respect des patients de doses prescrites de Capécitabine à T1 et T2

3. Respect de la durée entre les prises :

A T₁, 88%(44) des patients respectaient la durée entre les prises de Capécitabine, ce pourcentage a atteint 98%(49) à T₂. (Figure 22)

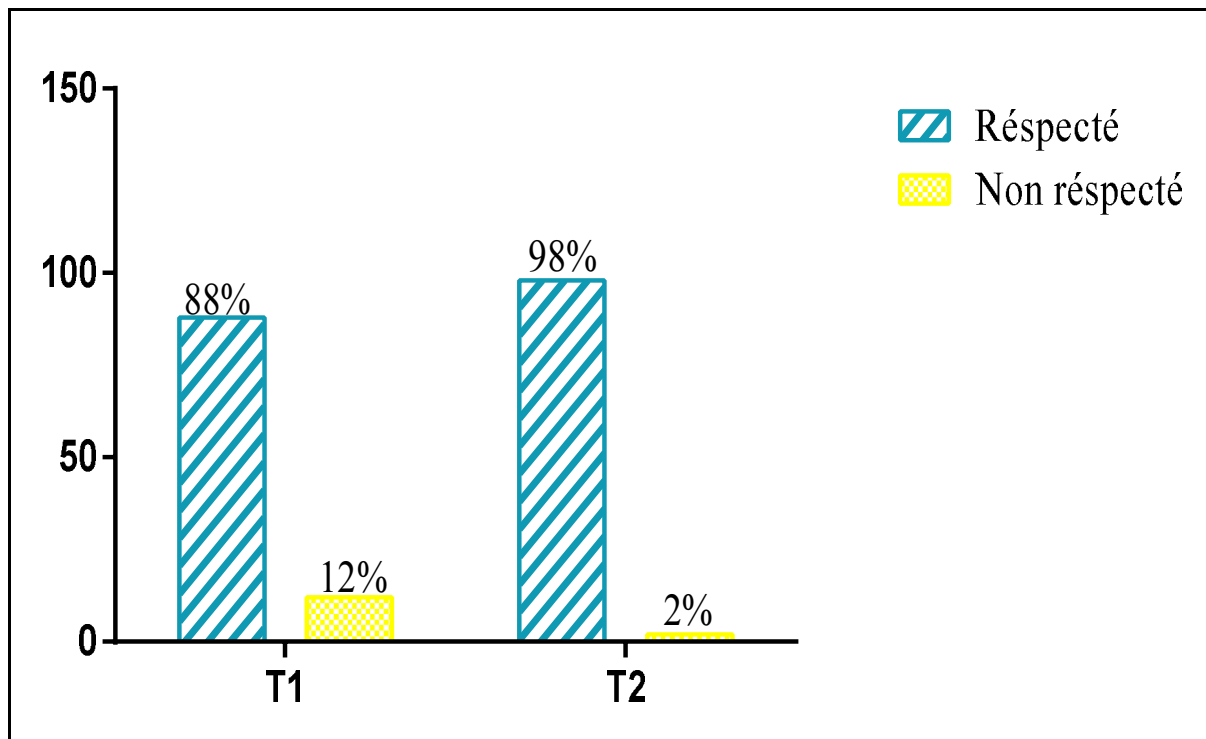


Figure 22 : Respect des patients de la durée entre les prises de Capécitabine à T1 et T2

4. Prise après repas :

A T₁, 96% (48) des patients prenaient Capécitabine après repas, et seulement 4% (2) ne le respectaient pas. Par contre à T₂, tous les patients prenaient le médicament après repas. (Figure 23)

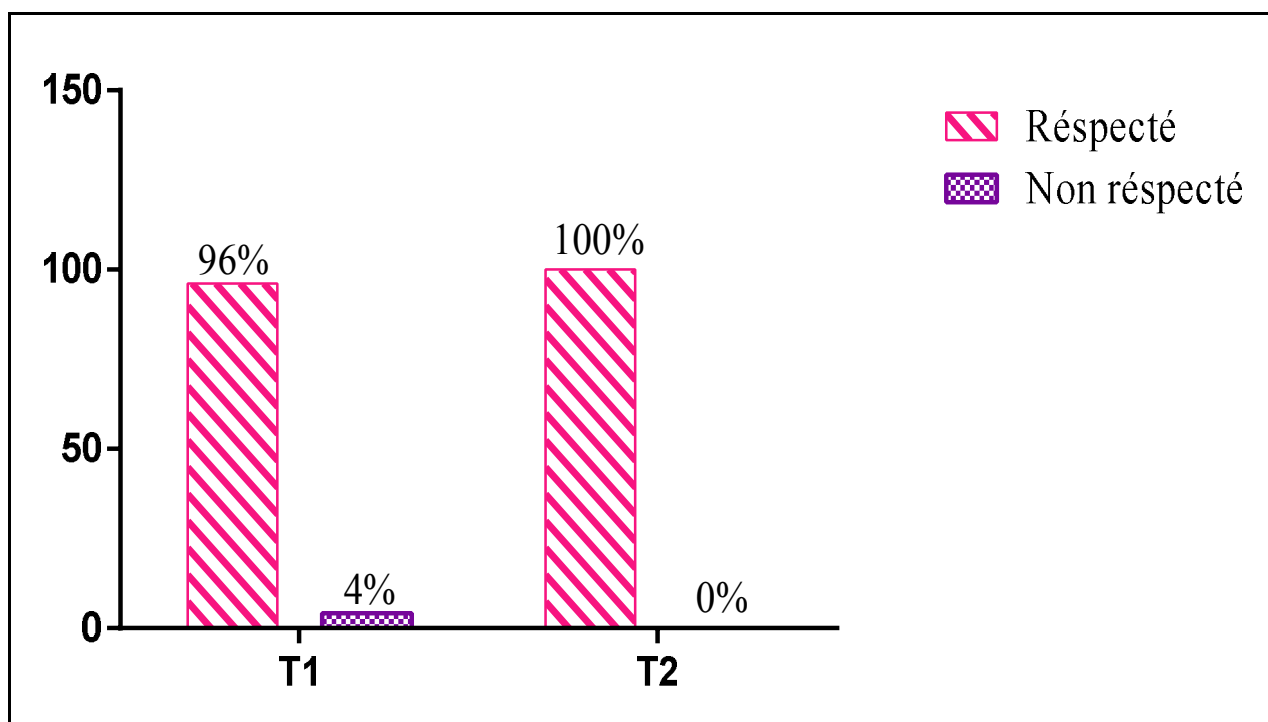


Figure 23: Respect des patients de la prise de Capécitabine après repas à T1 et T2

5. Prise 30 min après repas :

A T₁, 41 (82%) patients prenaient Capécitabine 30 minutes après repas contre 9 (18%) patients le prenaient juste après repas.

A T₂, la majorité des patients (96%) respectait la durée de 30 minutes après repas. (Figure 24)

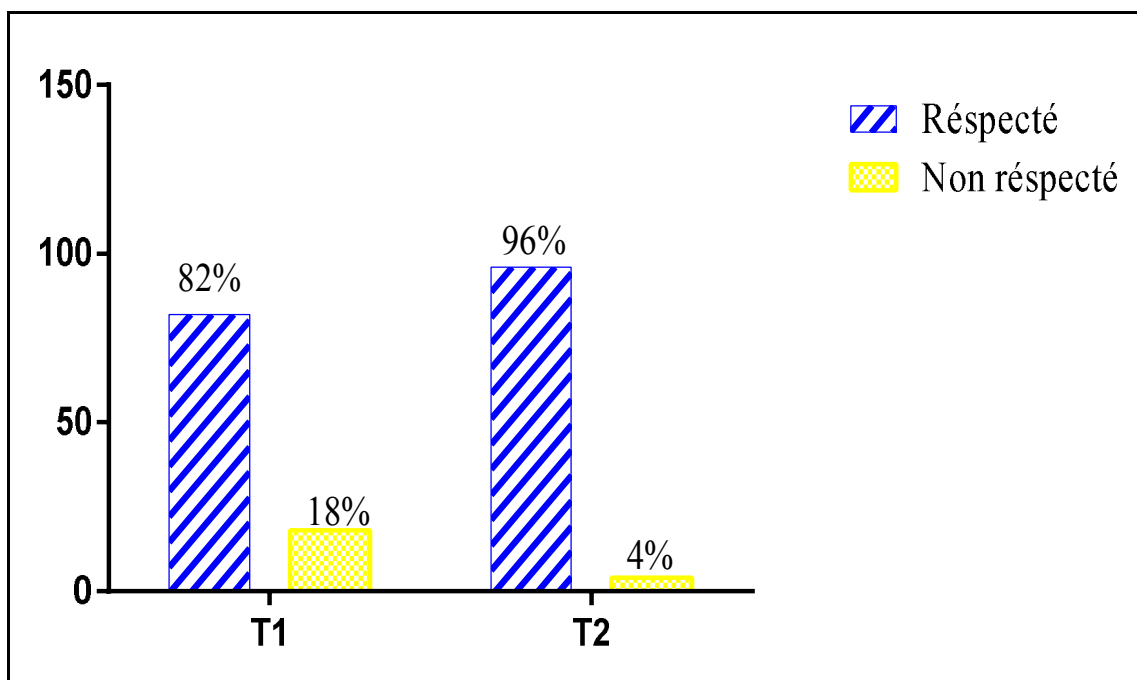


Figure 24: Respect des patients de la durée de 30 minutes après repas à T1 et T2

V. Omission de prise :

Nous avons demandé aux patients s'ils ont déjà omis de prendre leur chimiothérapie orale.

A T₁, 88%(44) des patients ont déclaré qu'ils n'ont jamais omis une prise de Capécitabine. A T₂, ce pourcentage a atteint 98%(49).

Cependant, tous les patients ayant déjà omis de prendre leur médicament n'ont jamais doublé la dose de Capécitabine et ils ont continué le rythme de prise normal. (Figure 25)

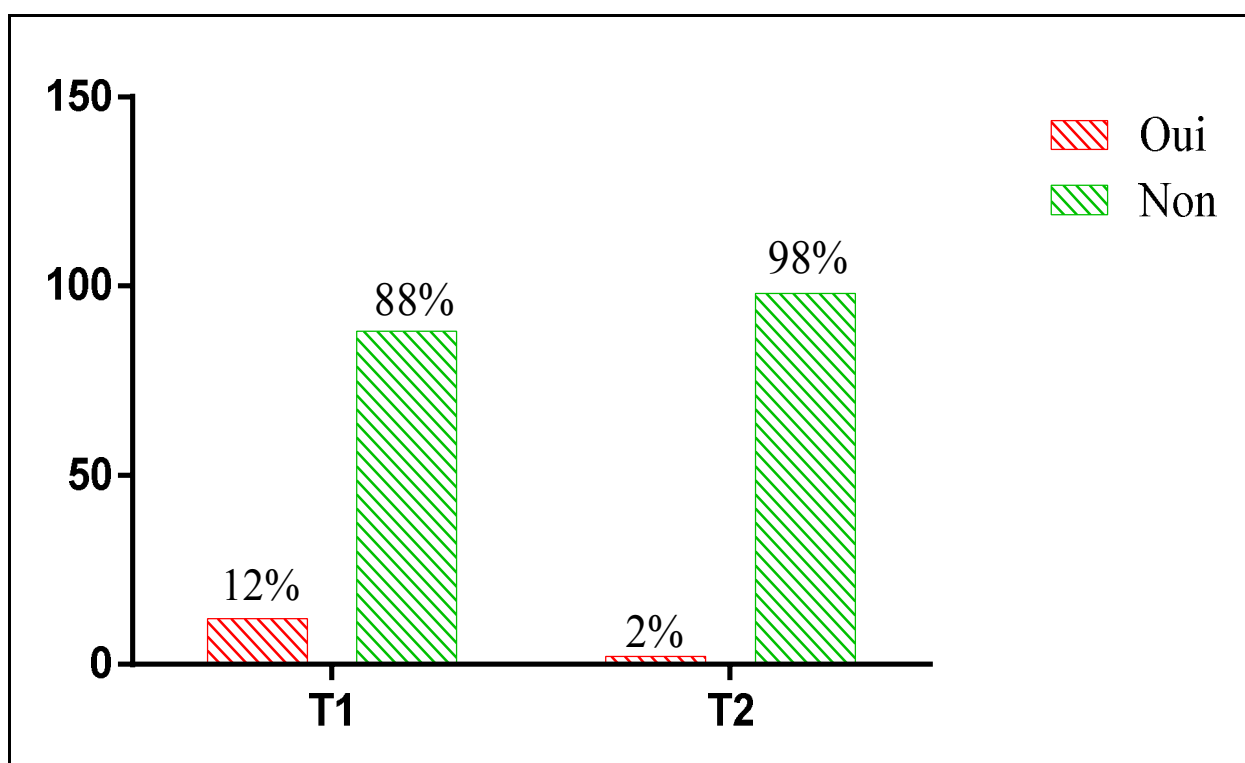


Figure 25: Omission de prise de Capécitabine à T1 et T2

VI. Circonstances de surdosage :

Tous nos patients ont déclaré qu'ils n'ont jamais fait de surdose de Capécitabine au cours du traitement (Figure 26)

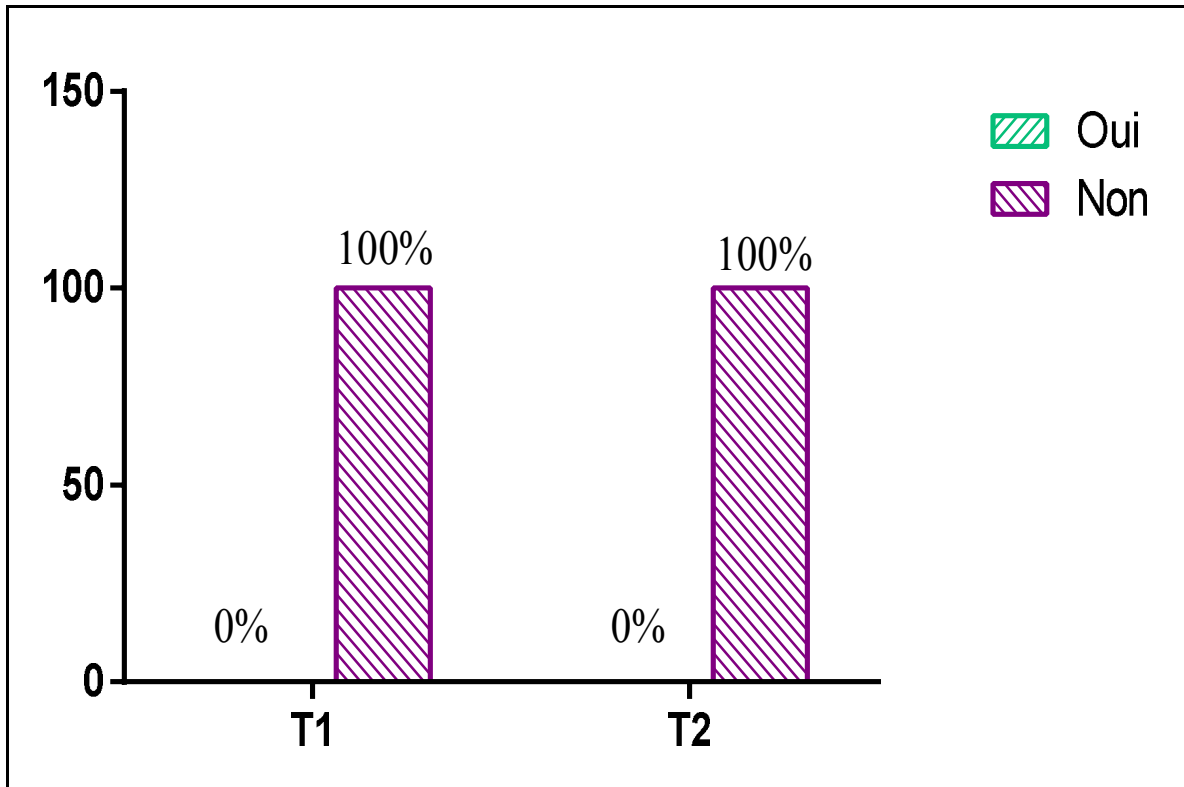


Figure 26: Circonstance de surdosage à T1 et T2

VII. Règles de manipulation de Capécitabine:

1. Hygiène des mains:

La deuxième question portait sur le lavage des mains avant et après l'usage du médicament.

A T₁, 35(70%) patients lavaient les mains avant et après chaque utilisation de Capécitabine, contre 15(30%) qui ne le faisaient pas.

A T₂, la quasi-totalité des patients lavaient les mains avant et après chaque utilisation de Capécitabine. (Figure 17)

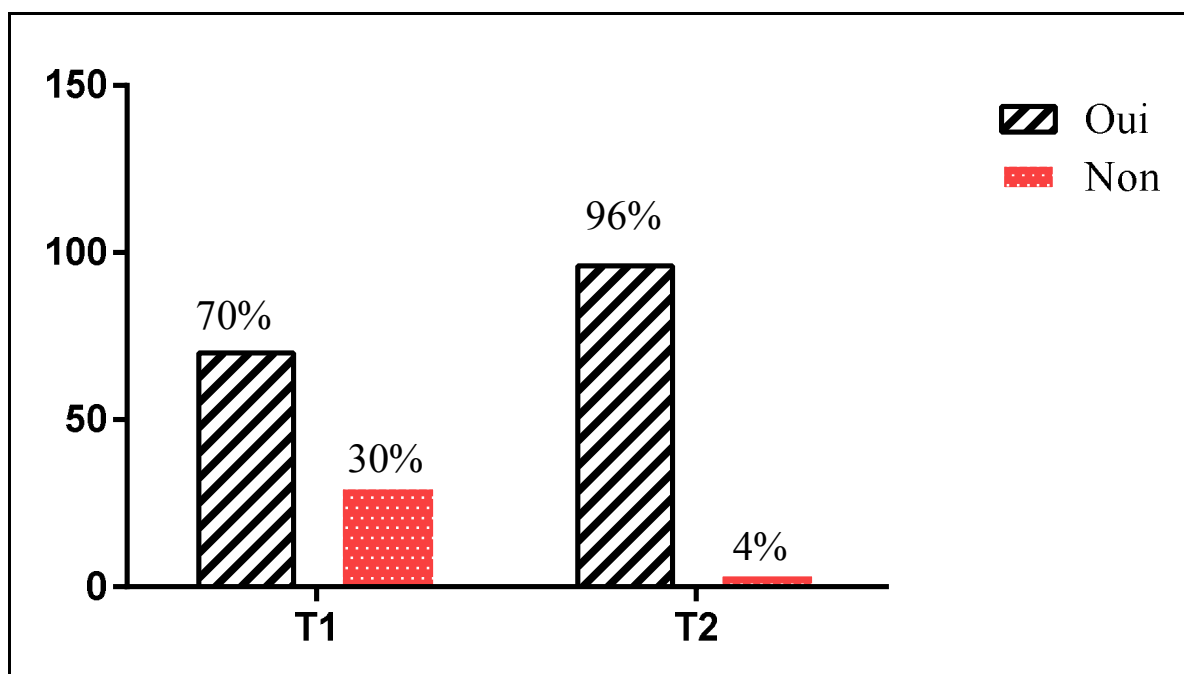


Figure 20: Lavage des mains avant et après chaque utilisation à T1 et T2

2. Mauvaises pratiques:

Nous avons demandé aux patients de nous expliquer comment ils prenaient la Capécitabine.

A T₁, 88%(44) des patients prenaient les comprimés de Capécitabine avec un grand verre d'eau, par contre 12% (6) des patients prenaient les comprimés en les dissolvant dans un verre d'eau ou dans un jus ou même dans un yaourt, ou ils les écrasaient avant les prendre. A T₂, seulement 6%(3) de ces patients qui ont gardé ces habitudes. (Figure 27)

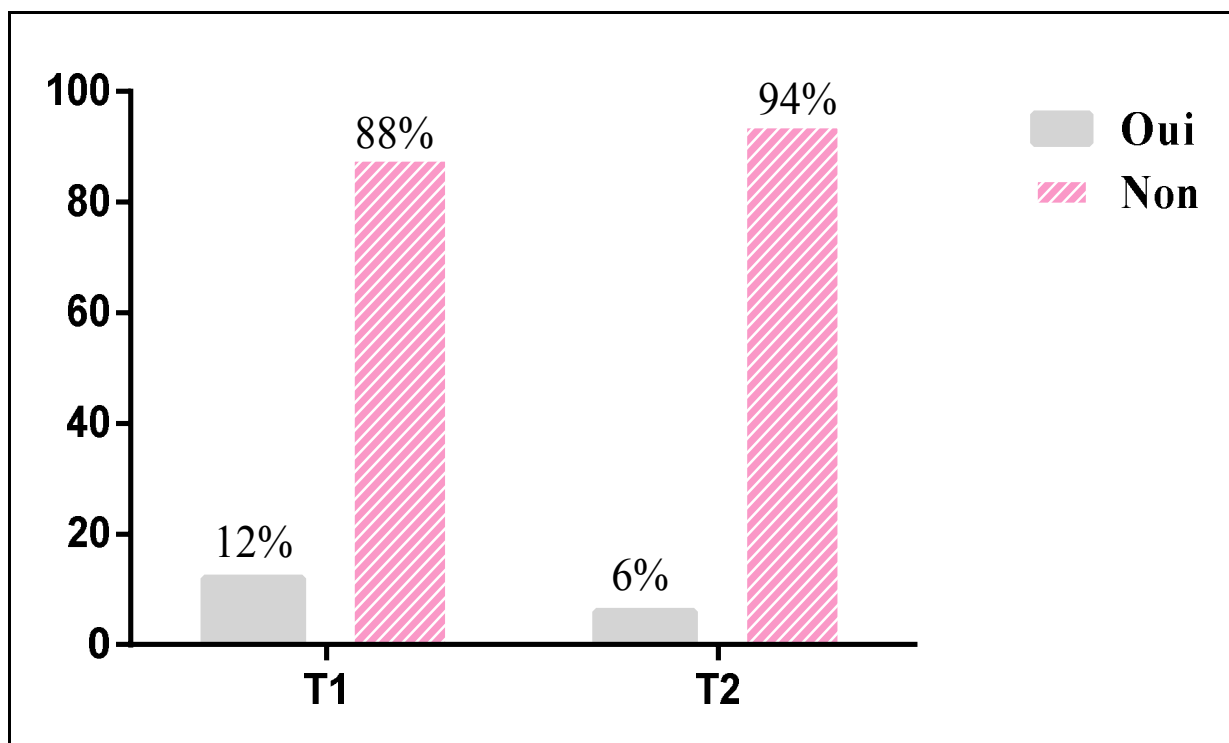


Figure 27: Circonstances d'administration de Capécitabine à T1 et T2

VIII. Gestion des médicaments à domicile :

1. Conservation de Capécitabine :

Concernant la conservation de Capécitabine à une température ambiante, il n'y avait pas une différence entre T₁ et T₂. La conservation était conforme à 100%. (Figure 28)

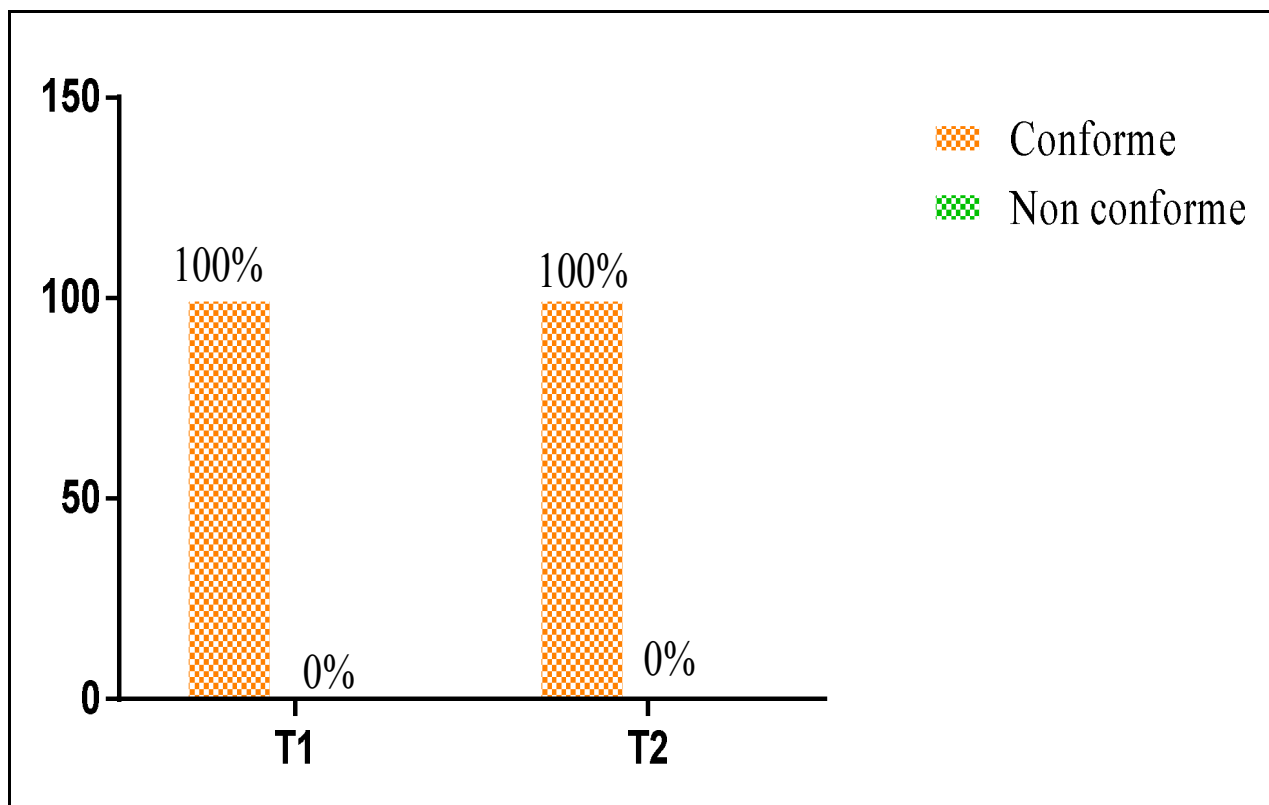


Figure 28 : Conservation de Capécitabine à T1 et T2

2. Retour des comprimés endommagés ou inutilisés :

A T₁, seulement 34%(17) des patients ont confirmé qu'ils doivent apporter les comprimés endommagés ou inutilisés à la pharmacie de l'hôpital, alors que 66%(33) des patients ont déclaré qu'il faut les jeter dans la poubelle ou les garder chez eux.

A T₂, la majorité des patients (88%) ont retenus l'information. (Figure 29)

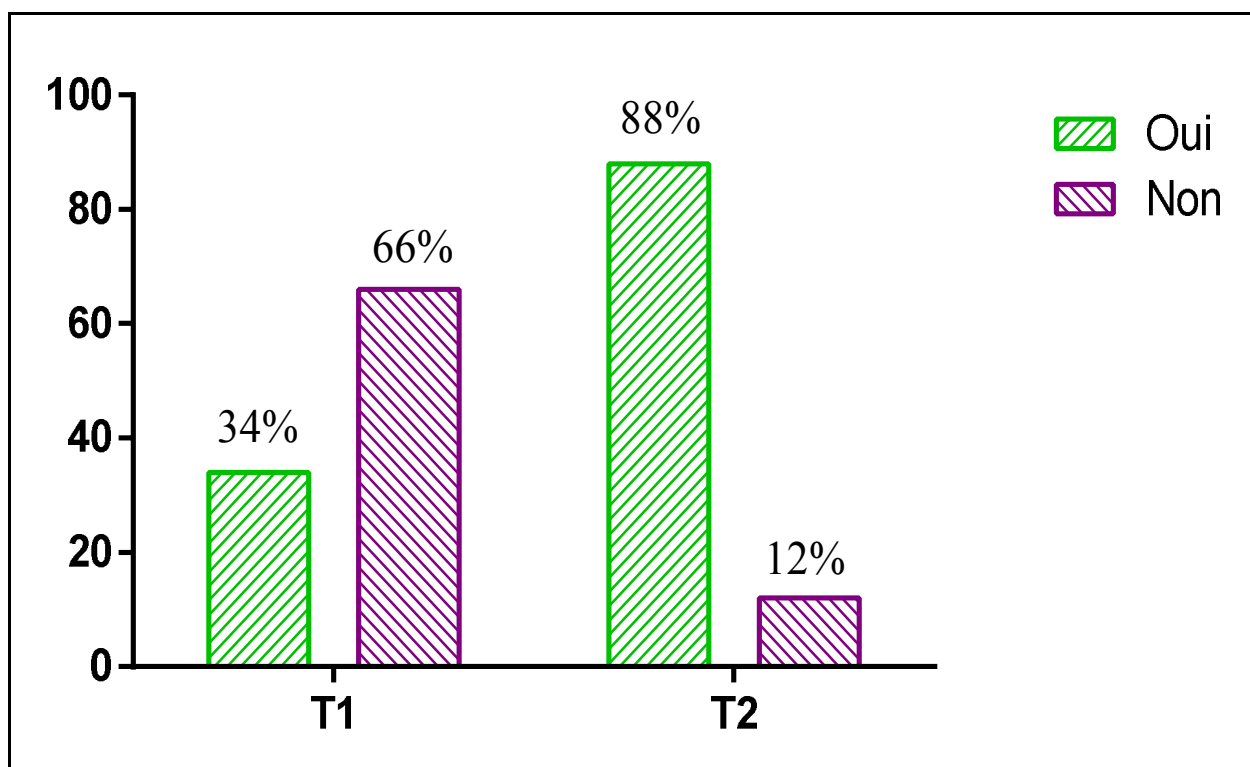


Figure 29: Retour des comprimés endommagés ou inutilisés à la pharmacie à T1 et T2

IX. Education nutritionnelle :

Cette question portait sur le régime alimentaire de nos patients.

A T₁, 31(62%) patients affirmaient qu'ils s'alimentaient bien, d'une façon équilibrée et en respectant 3 repas par jour, par contre 19 (38%) patients ne suivaient pas un bon régime alimentaire.

A T₂, le nombre de patients qui s'alimentaient bien a atteint 86% (43 patients). (Figure 30)

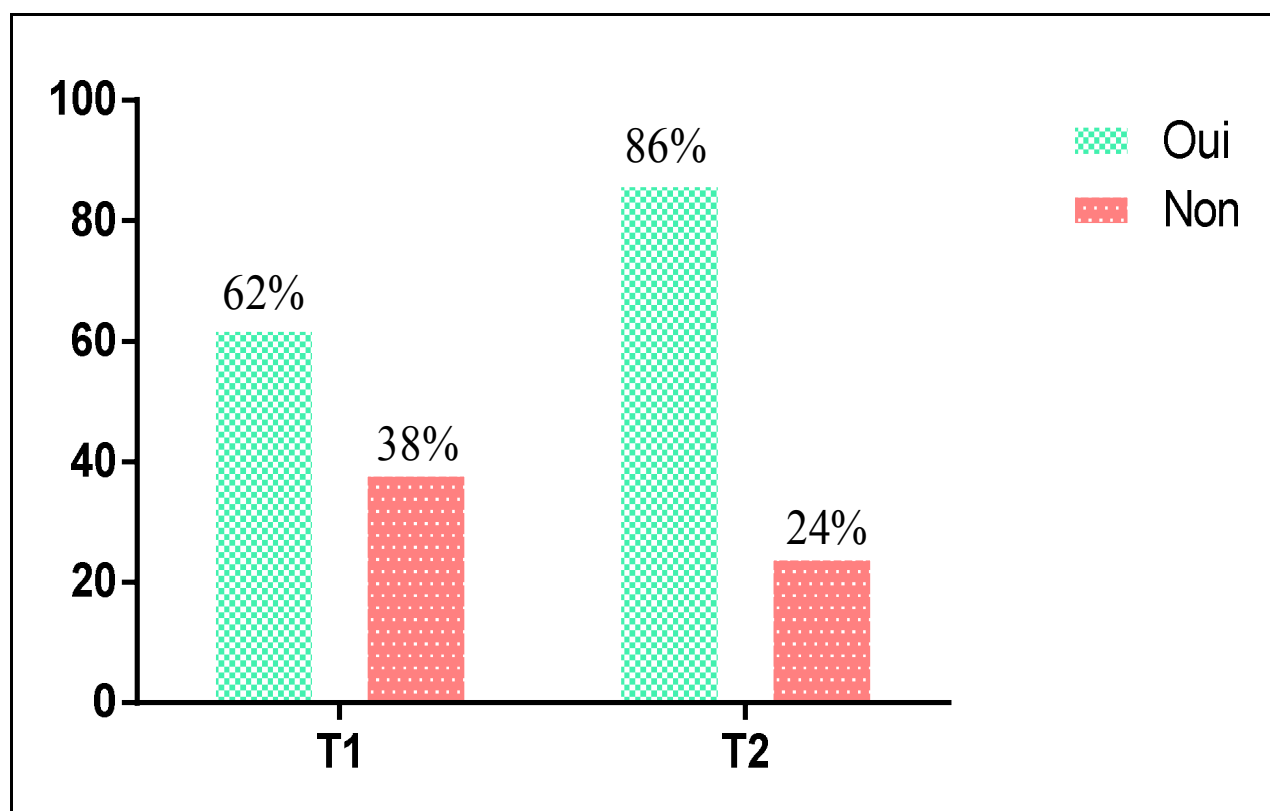


Figure 30: Respect des patients d'une alimentation équilibrée à T1 et T2

X. Usage des plantes :

Cette question est portée sur l'usage des plantes médicinales durant le traitement.

A T₁, 11 (22%) patients utilisaient de différentes plantes, ce taux a diminué à T₂ (2 patients (4%)). (Figure 31)

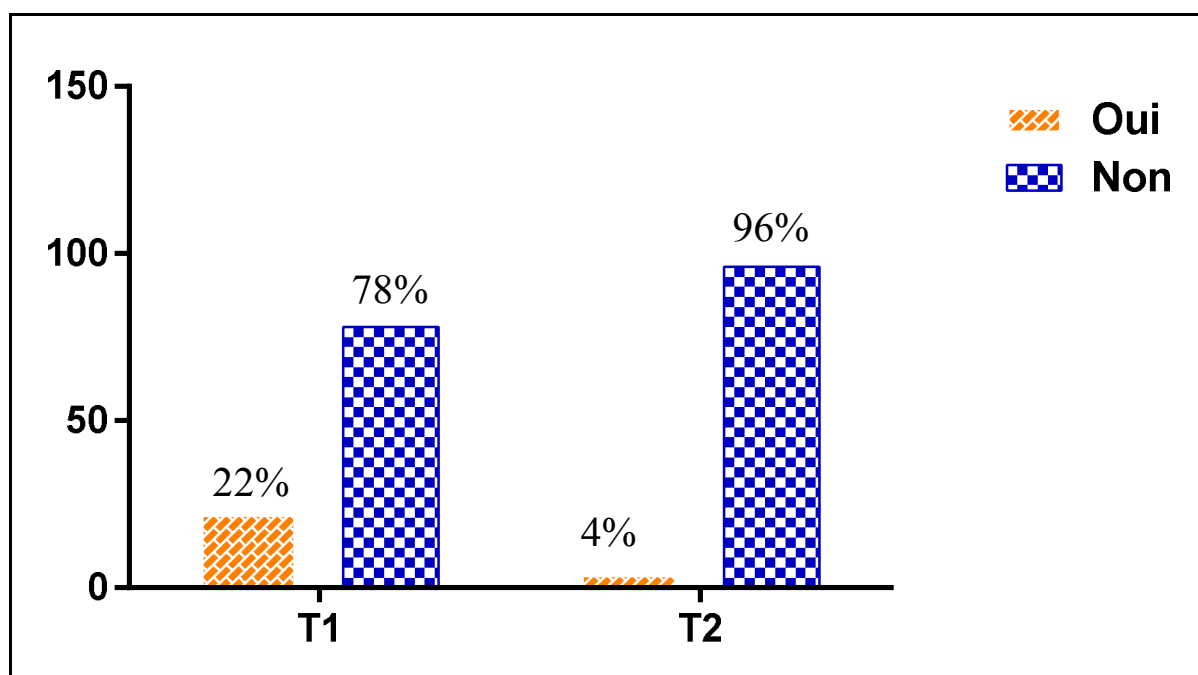


Figure 31: Usage des plantes médicinales à T1 et T2

XI. Les effets indésirables:

1. Les EI détectés :

Les EI les plus détectés et les plus fréquents étaient le SMP dans 38% (19), suivi de la neuropathie périphérique et les nausées dans 20%(10), les diarrhées dans 16%(8), et les douleurs gastriques dans 12%(6). (Figure 32)

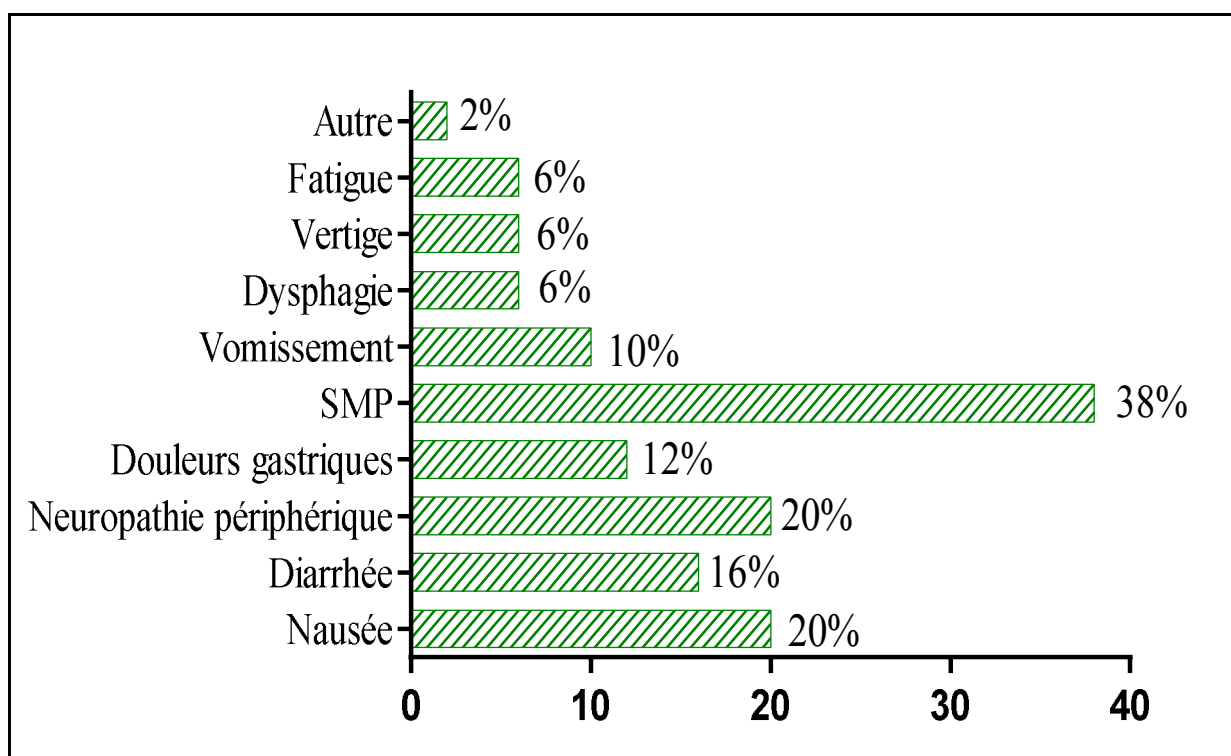


Figure 32: Les EI détectés au cours de l'étude.

2. Syndrome main-pied :

a. Répartition des patients atteints du SMP

Le SMP était l'effet indésirable le plus fréquent chez nos patients, 19(38%) patients ont présenté le SMP à T₁, par contre à T₂, seulement 6 patients (12%) qui ont présenté le syndrome. (Figure 33)

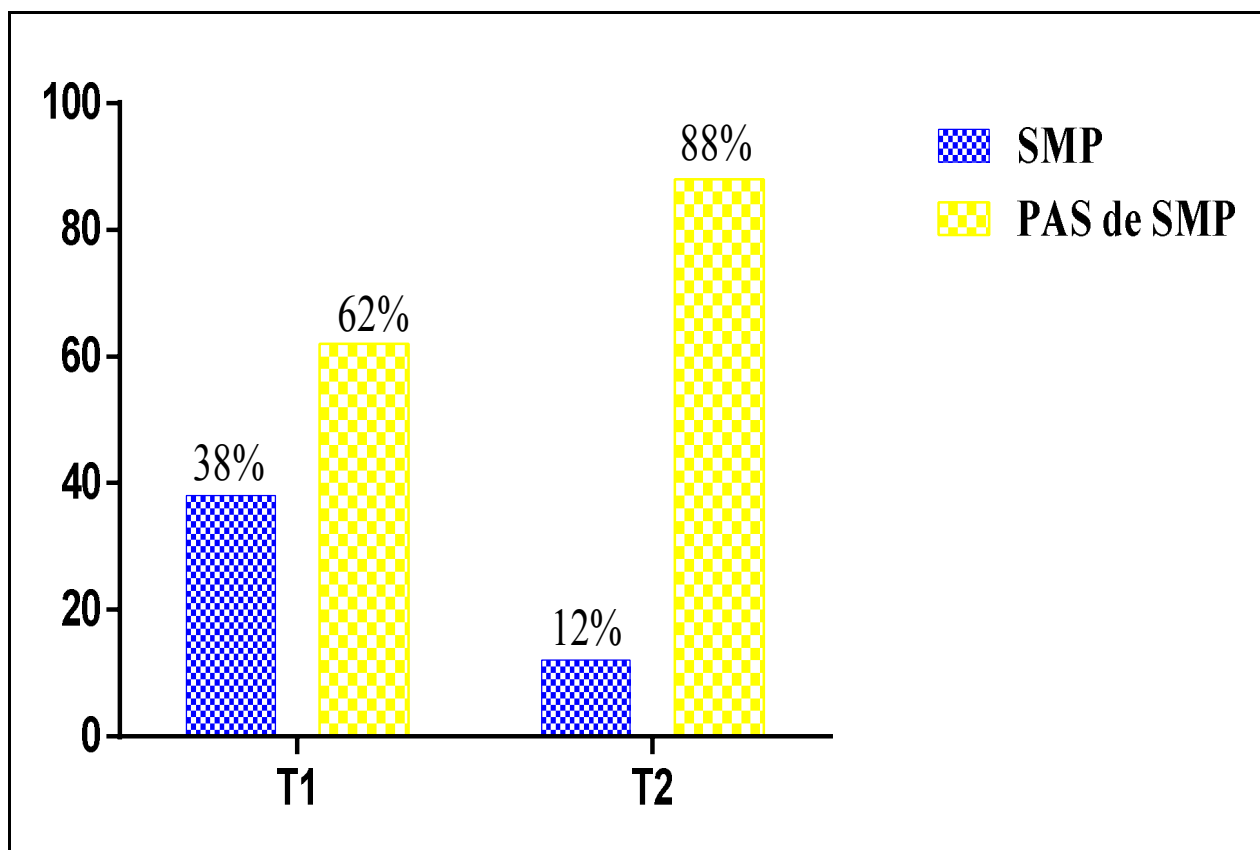


Figure 33 : Répartition des patients atteints du SMP à T1 et T2

b. Répartition du SMP selon les grades :

Sur l'ensemble des cas de SMP à T₁ (19 patients), les grades I et II étaient les plus fréquents avec des pourcentages respectivement de 58%(11) et 37% (7).

A T₂ (mêmes patients), seulement 3 patients (16%) qui ont présenté le grade I, et 2 patients qui ont présenté le grade II, et 14(73%) patients n'ont plus les symptômes du SMP (Figure 34)

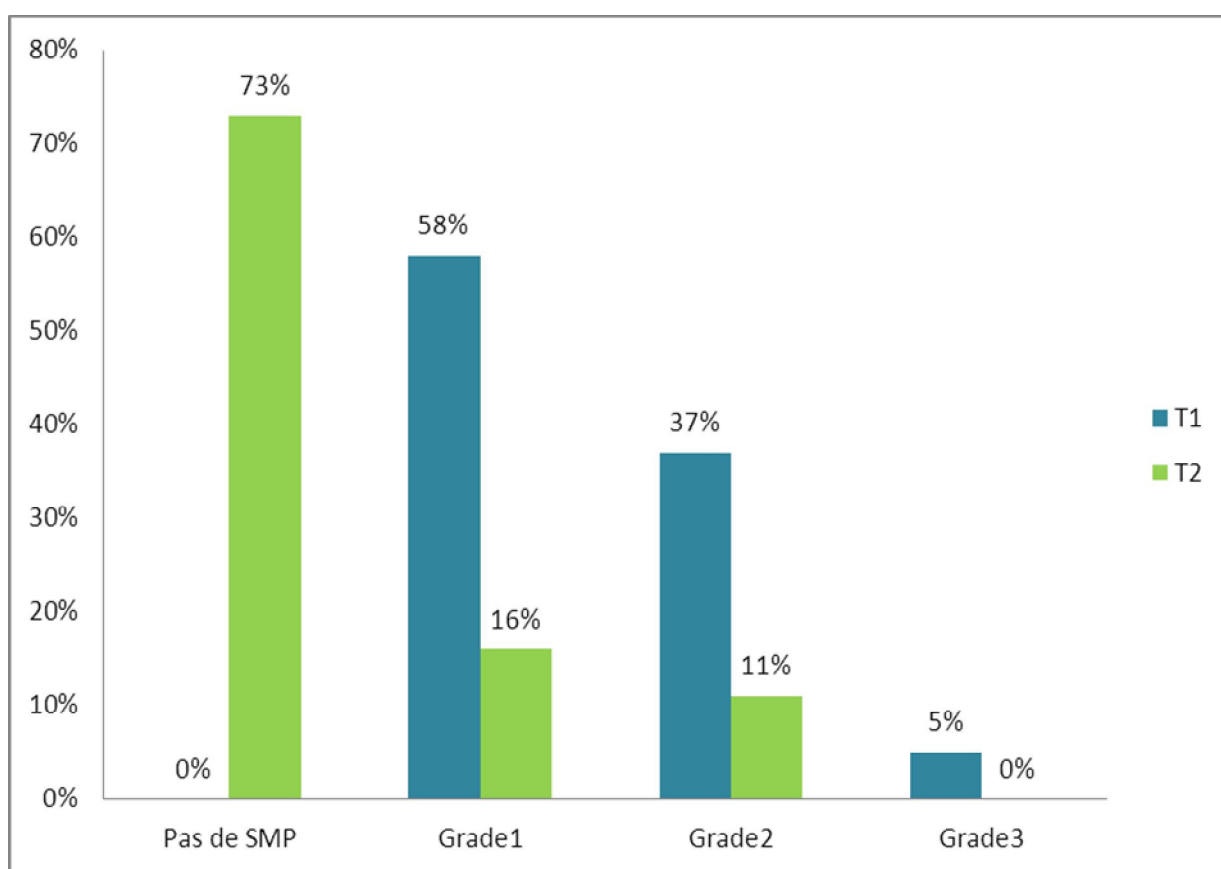


Figure 34: Répartition des patients atteints du SMP selon le grade à T1 et T2

c. Application de la vaseline ou d'une crème hydratante :

Nous avons demandé aux patients s'ils appliquaient la vaseline ou une crème hydratante sur leurs mains et pieds d'une façon régulière, afin de prévenir la sévérité du SMP. A T₁, 64%(32) des patients ont répondu par oui, et 36% (18) par non. Par contre à T₂, presque la totalité des patients (94%) ont répondu par oui. (Figure 35)

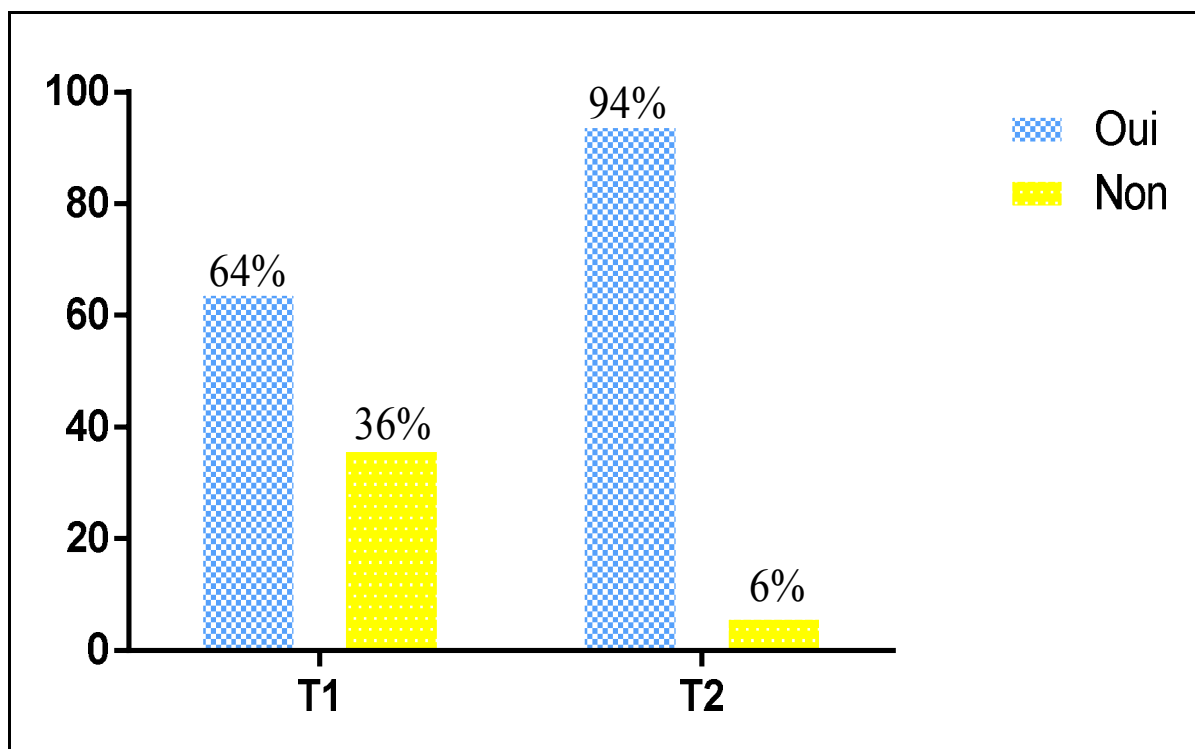


Figure 35: Application de la vaseline ou d'une crème hydratante à T1 et T2

d. Protection du soleil :

A T₁, 43(86%) patients se protégeaient du soleil contre 7(14%) patients qui ne le faisaient pas. A T₂, le pourcentage des patients des patients qui se protégeaient du soleil a augmenté (98%). (Figure 36)

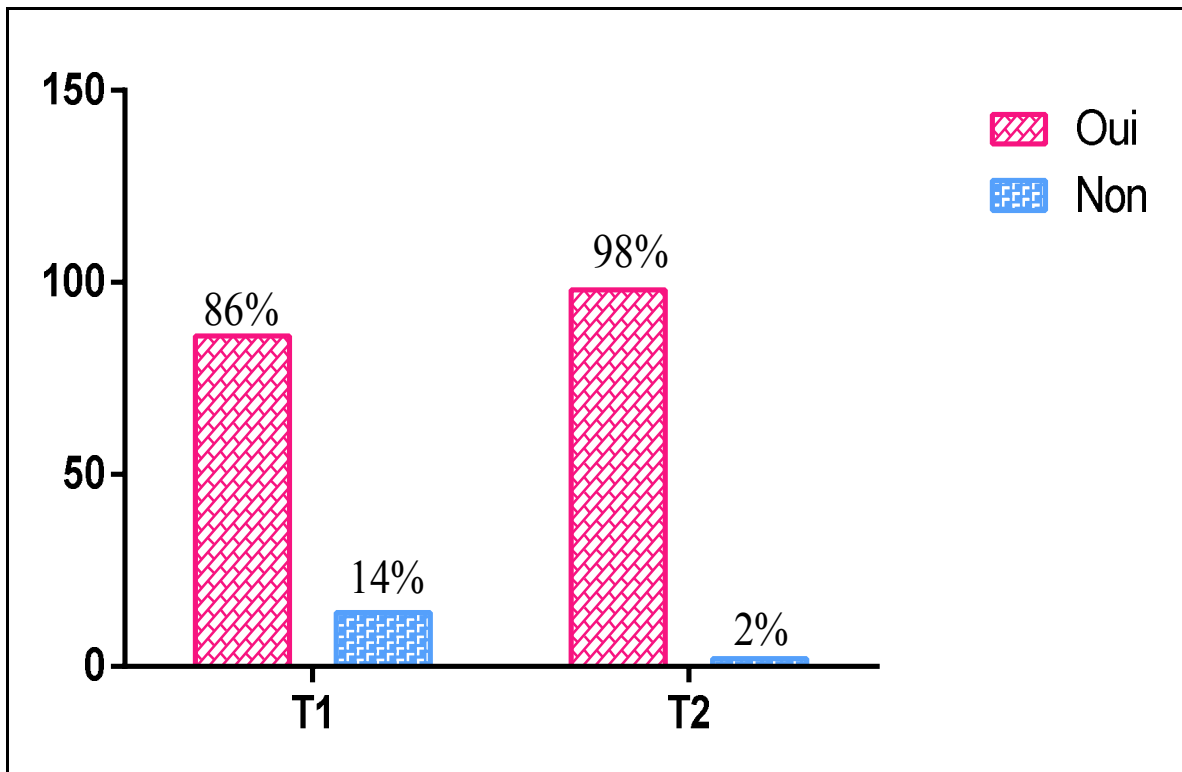


Figure 36: Protection du soleil à T1 et T2

XII. Les médicaments associés à la Capécitabine:

1. Fréquence de la polymédication:

Seulement 13 (26%) patients qui n'ont pris aucun médicament avec la Capécitabine, le reste des patients (37 (74%)) ont utilisé d'autres médicaments en association soit par VO, ou par voie IV selon le protocole de chimiothérapie prescrit. (Figure 37)

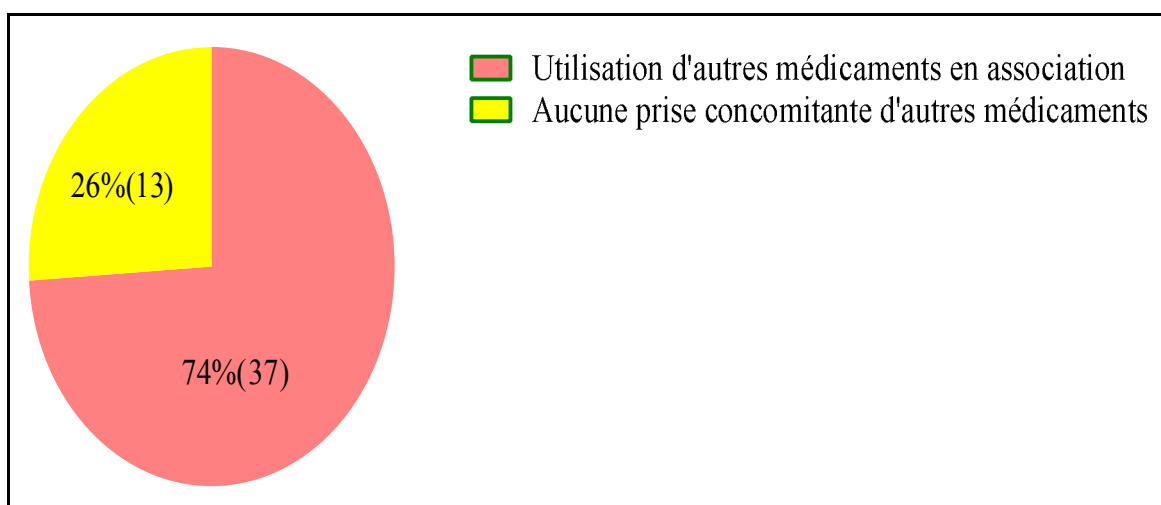


Figure 37: fréquence de la polymédication.

2. Nombre de médicaments administrés par voie orale :

Nous avons évalué le nombre de médicaments pris par VO et nous avons trouvé les résultats suivants : 38%(19) des patients ont pris plus d'un médicament dont 36%(7) ont pris 3 médicaments, 31%(6) ont pris 2 médicaments, 15%(3) ont pris 4 médicaments, et 15%(3) ont pris plus de 4 médicaments. (Figure 38)

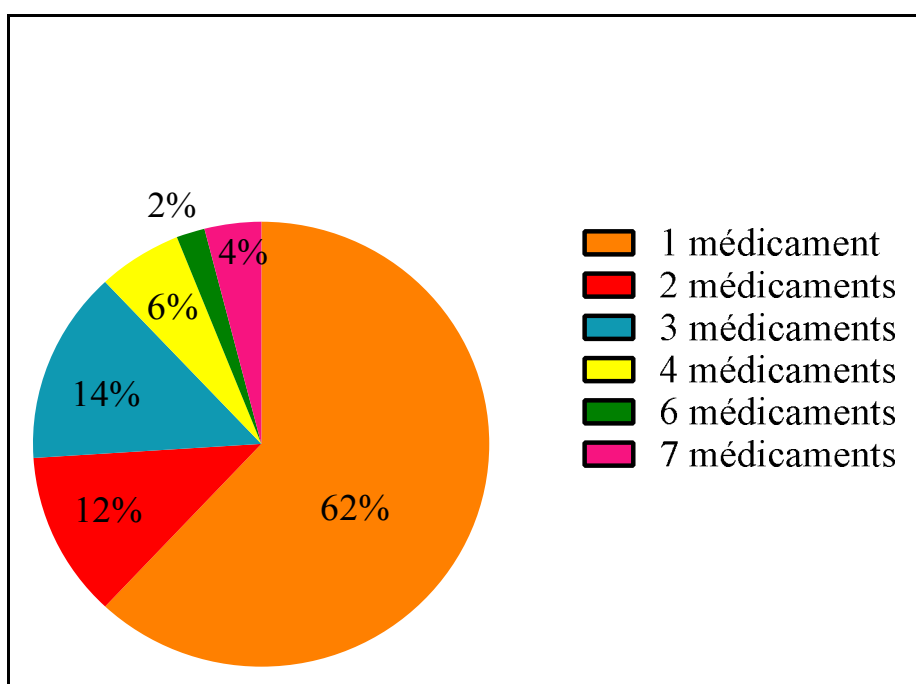


Figure 38 : Nombre des médicaments administrés par VO

3. Familles thérapeutiques associées :

Les médicaments associés les plus utilisés sont les médicaments de prémédication (Méthylprednisolone+ Ondansétron) dans 44%(22), suivi des IPP dans 22%(11), les antalgiques dans 16%(8), les anti diarrhéiques dans 8%(4), et les antiémétiques dans 8%(4). (Figure 39)

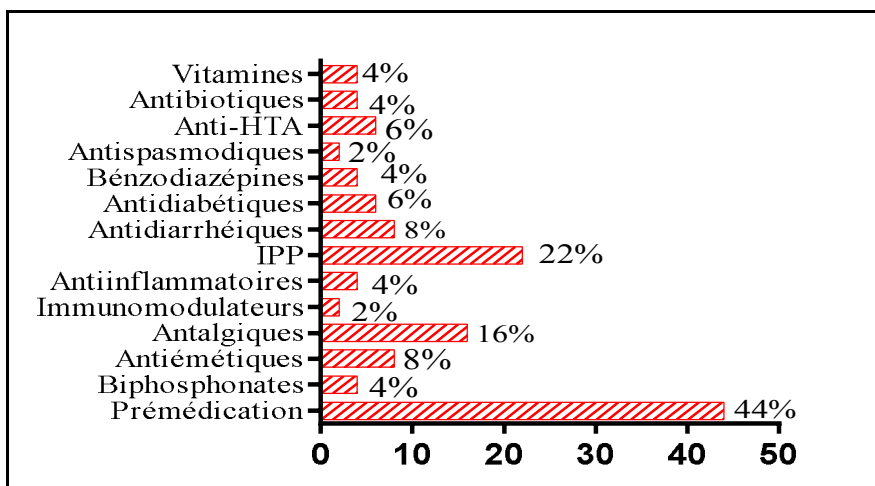


Figure 39 : Les familles thérapeutiques associées au traitement anticancéreux

4. Les interactions médicamenteuses détectées :

Lors de notre étude, 6 IM ont été signalées. Une seule IM qui impliquait la chimiothérapie (Tableau VII).

Niveau de gravité	Nombre d'IM	IM
Contre indication	0	Aucune
Association déconseillée	0	Aucune
Précaution d'emploi	2	Propranolol+ Glicazide
		Méthyprednisolone+ méquitazine
A prendre en compte	4	Metoclopramide+ propranolol
		Tramadol+ ondansétron
		Bromazépam +tramadol
		5 FU (par extrapolation capécitabine) + métronidazole

Tableau VII: les IM détectées lors de l'étude



Discussion



1. L'âge et le sexe:

Au Maroc, la moyenne d'âge des patients atteints du cancer est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (56,6 ans versus 50,5 ans) [4]. Dans notre étude, l'âge moyen était de 52,8 ans chez les femmes, et de 55,26 ans chez les hommes, ce résultat est cohérent avec celui du RECRAB et RCRC. Par contre en France ces moyennes sont un peu élevées et se situent à environ 64 ans chez les femmes, et 67ans chez les hommes. [107] (Tableau VIII)

	Age moyen (ans)		
	Femmes	Hommes	Global
RECRAB 2004 [3]	53,2	59,2	56,2
RCRC 2005-2007 [4]	50,5	56,6	53,55
France 2005 [107]	64	67	65,5

Tableau VIII: Résultat comparatif de l'âge moyen des femmes, des hommes, et l'age moyen global dans différentes études.

Le cancer était fréquent chez les femmes âgées de 51-60ans (37% de la population féminine), et chez les hommes âgés de 41 à 50ans (27% de la population masculine), et de 61 à 60ans (27%). Ces résultats sont plus élevés en France et aux Etats-Unis, cela peut être expliqué par l'augmentation de l'espérance de vie en Europe et aux Etats-Unis par rapport au Maroc (Tableau IX)

	Pic de fréquence (ans)	
	Hommes	Femmes
RCRC 2005-2007[4]	75	45-49
RECRAB 2004 [3]	65-74	45-54
France [109]	68-80	62-80
USA [108]	80-84	80-84

Tableau IX: Résultat comparatif de l'âge moyen et du pic de fréquence d'âge dans différentes études

2. Niveau de compréhension du patient :

Concernant le niveau d'instruction, la population étudiée se distinguait par un bas niveau éducatif puisque 38% des patients étaient analphabètes, et un quart (24%) n'a bénéficié que de l'enseignement primaire. Le niveau éducatif était représentatif de la population Marocaine en général, chez qui le taux d'analphabétisme atteint les 39,7 % [112].

Le pharmacien doit tenir compte le niveau intellectuel du patient. La complexité des terminologies médicales font que les patients ont du mal à comprendre et à se souvenir de ce qui s'y est dit, c'est la raison pour laquelle il faut utiliser des termes simples que les patients sont en mesure de comprendre. Ceci montre non seulement l'importance de bien choisir le moyen d'éducation, mais aussi de combiner les différents moyens d'information (fiche d'information pour les patients qui savent lire ou pour les proches, moyens audiovisuels, explication directe pour les analphabètes, etc). Ce qui est tout aussi important, c'est de s'assurer que les informations données par le médecin et l'équipe soignante soient comprises de manière claire, complète et non erronée par le patient. Le pharmacien doit corriger, renforcer, compléter ou reformuler ces informations selon les besoins du patient.

En effet, une bonne compréhension de la maladie, du traitement anticancéreux est positivement liée à l'observance thérapeutique des patients. Une étude a montré que les patients « non-observants » sont le plus souvent ceux qui ne savent pas pourquoi un médicament leur a été prescrit [119]. Chez les personnes âgées, il a également été montré que le risque de complications est essentiellement lié à l'insuffisance d'éducation thérapeutique. [120]

3. Indication de la Capécitabine :

La Capécitabine (XELODA®) est un anti-métabolite de type carbamate de Fluoropyrimidine. C'est un précurseur administré par VO de la fraction cytotoxique, le 5-FU qui intervient par voie IV dans de nombreux protocoles de chimiothérapie. La Capécitabine bénéficie de cinq indications: [105, 106,110]

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

Dans notre étude, la première indication de Capécitabine était chez les patients atteints d'un cancer colorectal en situation métastatique puis en situation adjuvante, du cancer du sein métastatique et enfin du cancer de l'estomac. Cela est dû au nombre élevé des patients atteints de cancer colorectal recrutés dans notre étude (76%), de plus, la Capécitabine est impliquée dans plusieurs protocoles thérapeutiques qui traitent le cancer colorectal en situation adjuvante ou métastatique à savoir XELOX, XELIRI, XELOX+ BEVACIZUMAB, XELIRI + BEVACIZUMAB et d'autres.

4. Doses journalières de Capécitabine :

Le médecin prescrit une dose et un schéma de traitement qui sont adaptés à chaque patient. La posologie de Capécitabine dépend de la surface corporelle. Elle est calculée à partir de la taille et du poids du patient, et convertie par la suite en dosage et unités de prise.

En monothérapie, la posologie initiale recommandée de Capécitabine dans le traitement du cancer du côlon en situation adjuvante, du cancer colorectal métastatique ou du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de 1250 mg/m² deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 2500 mg/m².

En association de traitement (cancer colorectal et cancer gastrique), la dose initiale recommandée de Capécitabine doit être réduite à 800-1000 mg/m² deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 1600-2000 mg/m². [105-111]

Pour la présente étude, les doses prescrites de Capécitabine varient entre 2000mg et 5000mg par jour selon la surface corporelle de chaque patient, ce qui concorde avec les données du Vidal et du RCP. Or ces doses prescrites correspondent à un nombre de comprimés plus ou moins élevé allant de 4 jusqu'à 10 comprimés par jour (soit 1 comprimé de 500mg), ce qui rend difficile l'administration du médicament surtout pour les sujets âgés, ou ayant des difficultés à avaler. Cela peut être une des raisons de non-observance au traitement.

Des études ont été réalisées sur l'observance médicamenteuse chez les patients hypertendus [112] et diabétiques [113] ont montré que l'observance dépend du nombre de comprimés à prendre par jour ; plus le nombre de comprimés augmente moins le patient est observant.

Pour faire face à ce problème, il faut que les firmes pharmaceutiques proposent d'autres dosages plus adaptés afin de réduire le nombre de comprimés pris par le patient.

5. Changement de posologie :

Le médecin peut être amené à modifier la posologie de Capécitabine selon l'état du patient, elle est peut être diminuée en cas d'apparition d'une toxicité liée au médicament, ou augmentée en cas d'une bonne tolérance du traitement. Ainsi, la posologie de la Capécitabine est basée sur le calcul préalable de la surface corporelle et nécessite une modification en cas de variation du poids. Ce changement de posologie peut se répercuter sur l'observance.

Dans notre étude, 8 patients sur 50 qui ont subi un changement de posologie durant la période de l'étude. Pour éviter le problème de confusion, on insiste sur la posologie à chaque fois que le patient vienne prendre son médicament, en lui expliquant la raison pour laquelle le médecin lui a changé la posologie.

6. Modalités de prise et de posologie :

Un traitement par chimiothérapie orale n'est pas un traitement anodin et impose au patient de respecter certaines modalités d'administration. En effet, les comprimés doivent être pris en quantité exacte pendant les jours recommandés par le médecin et à des horaires fixes. Pour le cas de notre étude par exemple, la Capécitabine s'administre de manière cyclique, elle se prend 30 min après repas, 2 fois par jour pendant 14 jours, suivi d'une période de 7 jours sans traitement. Lors de la dispensation, nous avons rappelé ces modalités de prise en les notant sur les conditionnements. Nous étions amenés également à établir des schémas de prises récapitulant les jours de prises, les horaires en intégrant au mieux les contraintes et les habitudes de vie de chaque patient, afin de l'aider à suivre correctement son traitement (Annexe 5). Les fiches éducatives remises aux patients ont facilité également l'explication et la compréhension de plus en plus.

Une évolution du respect des modalités de prise et de posologie a été constatée après plusieurs séances éducatives. Ceci est dû aux évaluations continues des acquis des patients à chaque cycle de chimiothérapie. En effet, un patient sera mieux observant si le pharmacien revoit avec lui régulièrement les modalités de prises. En questionnant le patient sur son traitement, le pharmacien prendra connaissance des difficultés rencontrées à suivre la prescription médicale, les erreurs commises, et l'aidera à les surmonter. Lors de notre première évaluation par exemple, nous avons pu détecter deux erreurs de prises marquantes :

- la première était d'une patiente qui avait comme traitement 3 comprimés de Capécitabine le matin et 3 comprimés le soir, la patiente a déclaré qu'elle prenait un seul comprimé à 3h de l'après-midi et un seul comprimé à 3h du matin.
- La deuxième était d'un patient âgé qui prenait son traitement le matin à jeun. Lors de la deuxième évaluation, les deux patients ont commencé à prendre leurs traitements correctement.

Ces deux incidents montrent clairement qu'un malade peut adhérer au traitement s'il suit les directives qui lui ont données le pharmacien, alors qu'il prend le médicament à un moment ou à une posologie inapproprié. Il est essentiel de répéter l'information au patient autant de fois que nécessaire, de lui demander comment il prend son traitement médicamenteux et insister sur l'importance de respecter méticuleusement les modalités de prises ainsi que la quantité de comprimés prescrite.

7. La gestion de décalage ou de rattrapage de prises en cas d'omission :

L'apprentissage de la gestion des décalages ou rattrapages de prises en cas d'oubli est également primordial. Le respect des horaires est essentiel, dans le cas par exemple de Capécitabine, un intervalle de 12 heures doit être respecté.

Ces heures correspondent le plus souvent à celles du petit déjeuner et/ou du dîner. Elles ont, en outre, l'avantage de fixer la prise du médicament à des horaires déjà ancrés dans la vie du patient. Les décalages devraient absolument être évités, particulièrement au début du traitement.

En outre, il est plus sûr d'accompagner le patient vers une plus grande rigueur et une grande transparence, pour examiner avec lui, au cas par cas, les situations et conséquences d'éventuels décalages. Si une prise était oubliée, il peut être conseillé de prendre les médicaments jusqu'à 2 heures avant l'heure théorique de la prochaine prise, sans la doubler pour autant. Dépassé cette heure, la prise est abandonnée, étant entendu que, même en cas de rattrapage d'un oubli, les heures théoriques de prise ne changent pas. Il faut cependant insister avec conviction auprès du patient sur le fait que par exemple seuls deux, voire trois oublis peuvent être tolérés dans le mois, l'idéal étant, bien entendu, de ne commettre aucun oubli.

Concernant notre étude, tous les patients ayant déjà omis de prendre leurs médicaments ont confirmé qu'ils n'ont jamais doublé la dose de Capécitabine et ils ont continué le rythme de prise normal. Nous avons donné aux patients quelques petites astuces afin de les aider à prendre le médicament à temps comme mettre un réveil ou rappel sur le téléphone portable, coller un petit papier (rappel) sur le réfrigérateur ou la glace de la salle de bain, associer la prise à une routine quotidienne, ou demander à un des proches de leur rappeler.

8. Règles de manipulation de la Capécitabine:

- **Hygiène des mains et port des gants :**

L'administration d'une chimiothérapie orale demande des précautions spécifiques. Ce sont des produits toxiques et potentiellement dangereux pour les personnes qui les manipulent très fréquemment. Le respect des règles de bonne pratique et des mesures de prévention permettra donc de limiter les risques d'exposition, en effet, il faut expliquer au patient qu'il doit éviter le maximum possible tout contact direct avec le médicament, pour cela, il est conseillé tout d'abord de se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation, de porter des gants ou au moins de prendre les comprimés sans les toucher avec les mains.

- **Mauvaises pratiques de manipulation:**

Certains patients, notamment les sujets âgés, trouvent des difficultés à avaler les comprimés entiers, ils les écrasent ou les mélangent à des aliments ou à un liquide. Or, cette pratique dangereuse peut présenter plusieurs risques pour les patients notamment le surdosage, la baisse d'efficacité par perte du produit, par rejet du patient suite à l'apparition d'un goût désagréable, ou par altération du produit à la lumière ou à l'humidité. De plus le fait d'écraser, de sucer ou de mâcher les comprimés peut exposer à un risque des toxicités locales (des irritations des muqueuses buccales ou gastriques pouvant aller jusqu'à l'ulcération). A titre d'exemple on cite le cas qui a été présenté lors de la 2^{ème} journée régionale des CREX organisé par l'OMÉDIT centre d'un patient atteint de néoplasie prostatique et qui est traité au domicile par l'Estramustine. Lors d'une hospitalisation, l'examen clinique de ce patient a révélé des microcoupures de la bouche. Le lendemain, un écoulement purulent était visible lors de la bouche. Après 4 jours d'hospitalisation, l'infirmière a remarqué que le patient mâche ses gélules d'Estramustine et peine à avaler. La famille confirme qu'il s'agit d'une habitude de prise au domicile. Dans la suite du séjour, les douleurs buccales persistent et l'empêchent de s'alimenter normalement, une perte de poids de 10% est constatée. Malgré l'arrêt de l'Estramustine et la prescription de soins de bouche, l'état du patient s'est dégradé.

Pour toutes ces raisons il faut toujours expliquer aux patients la façon dont ils doivent prendre le médicament en toute sécurité, et leur prévenir du risque de toxicité qui peut survenir en cas d'une mauvaise pratique. Dans notre étude, une amélioration a été constatée entre les deux évaluations : les patients commencent à prendre leurs médicaments correctement et seulement 3 patients âgés ont déclaré qu'ils ont essayé de prendre les comprimés entiers avec de l'eau mais ils ont trouvé une difficulté de les avaler, cependant, ils ont continué à les prendre avec du yaourt.

9. Gestion des médicaments à domicile :

Des conseils doivent être prodigués pour garantir une bonne sécurité du patient et de son entourage, ainsi que pour une bonne conservation du médicament :

- Les comprimés de Capécitabine doivent être conservés à une température inférieure à 30°C, dans leurs blisters et dans la boîte jusqu'au moment de l'administration, chose qui était respectée par tous les patients recrutés dans l'étude.
- Les comprimés inutilisés, périmés ou endommagés ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Il faut les rapporter à la pharmacie pour les détruire.
- Les comprimés ne doivent jamais être laissés à la portée de tous, et en particulier les enfants. Il faut toujours les ranger dans une armoire placée en hauteur et fermée à clef, loin des mains des enfants. Un incident a été noté lors de notre étude d'une patiente qui a déclaré que son petit enfant a pris accidentellement un comprimé de Capécitabine en croyant qu'il s'agit d'un bonbon (la couleur rosâtre des comprimés de la Capécitabine attire l'attention des enfants).

10. Education nutritionnelle :

Au cours du traitement de chimiothérapie, il est nécessaire de conserver un bon état nutritionnel. Une alimentation équilibrée et variée constitue un complément non négligeable du traitement, notamment, en raison des effets favorables sur la santé et le bien-être général.

Pour avoir une alimentation la plus équilibrée possible, certains conseils peuvent être donnés aux patients [113]:

- Faire au moins 3 repas par jour,
- Ne pas manger toujours la même chose : une alimentation variée évite les carences (fruits, légumes, légumineuses, féculents et céréales, produits laitiers, viande maigre et poisson).
- Se maintenir à un poids stable.
- Bien mâcher.
- Faire durer le repas au moins 20 minutes.
- Limiter les aliments trop gras en privilégiant les matières grasses d'origine végétale.
- Boire suffisamment d'eau au cours de la journée (au min. 1,5 litre par jour)
- Ne pas manger trop salé ni trop sucré.
- Renoncez aux aliments irritants (croûtes de pain, biscuits très secs).
- Favoriser l'apport de fruits et légumes et une consommation plus élevée en fibres.

Le pharmacien assure également un rôle de prévention notamment vis-à-vis du tabac et de l'alcool en encourageant la démarche de sevrage, ce fut le cas pour deux patients fumeurs lors de notre étude.

Sur le thème nutrition et cancer, l'intérêt des programmes éducatifs a été mis en évidence chez les patientes traitées pour un cancer du sein chez qui une surcharge pondérale importante est maintenant clairement identifiée comme facteur de risque de récurrence [114]. En 2005,

l'étude d'intervention WINS a montré qu'il était possible de réduire ce risque en proposant aux femmes opérées pour un cancer du sein localisé de suivre un programme d'éducation nutritionnelle [115]. Chez les patientes ayant suivi ce programme, la survie sans récurrence était significativement augmentée par rapport au groupe témoin. Il s'agit de la première étude prospective randomisée démontrant le bénéfice d'une réduction de l'apport en graisses sur la survie sans récurrence après cancer du sein.

Dans notre étude, une augmentation du nombre des patients ayant respecté les mesures hygiéno-diététiques a été remarquée après plusieurs séances d'éducation nutritionnelle (62% lors de la première évaluation, 86% lors de la deuxième évaluation). Les patients étaient encouragés à maintenir des bonnes habitudes alimentaires, et demandaient à chaque fois qu'ils viennent des conseils nutritionnels (mode de cuisson choisi, nature des aliments consommés...).

11. Usage les plantes :

La prise de plantes médicinales au Maroc est une pratique traditionnelle. En effet, pour la plupart des plantes médicinales, la notion d'efficacité repose simplement sur une tradition ancestrale d'utilisation et il n'y a aucune base scientifique permettant d'expliquer comment le produit agit. La difficulté est encore accrue quand il s'agit de préparations comprenant de multiples plantes dont on ne sait laquelle est potentiellement efficace.

La fondation Lalla Salma, prévention et traitement des cancers a fait réaliser une étude qualitative et quantitative sur l'état des connaissances, perceptions et attitudes à l'égard du cancer portant sur 400 personnes. L'étude constate une large crédibilité aux moyens de traitement traditionnels, puisque 53 % des personnes questionnées estiment que le cancer peut être traité par des préparations à base de miel et plantes. [116]

Une deuxième étude a été réalisée au CHU Hassan II de Fès sur l'utilisation de la médecine complémentaire chez des patients cancéreux a montré que 46% des patients utilisaient la médecine traditionnelle. Les plantes, notamment l'aristoloche ainsi que le miel pur, étaient les substances les plus utilisées (66 % des patients). La principale raison de cette utilisation était

de guérir de la maladie. La plupart des utilisateurs de la médecine traditionnelle ne révélaient pas cette utilisation au cancérologue parce que ce dernier n'avait jamais posé de questions sur ce sujet ou parce qu'il va les désapprouver. [117]

Une autre enquête a été menée au service d'oncologie médicale de l'INO sur la prévalence des effets indésirables liés à l'utilisation des plantes médicinales a montré que les plantes les plus incriminées étaient *Aristolochia longa* et *Nigella sativa*. La néphrite tubulo-interstitielle était l'effet indésirable le plus fréquent, suivi des atteintes hépatiques, des troubles gastro-intestinaux et des saignements rectaux. [118]

Toutes ces études montrent que l'utilisation des plantes médicinales est très fréquemment rencontrée chez les patients marocains atteints de cancer, ce qui nécessite une surveillance rigoureuse avec une détection précoce de cette prise pour éviter la survenue EI.

Dans notre étude, 22% des patients ont déclaré qu'ils ont déjà utilisé des plantes médicinales au moins une seule fois avant ou durant le traitement. Parmi les plantes les plus utilisées, on cite l'*Aristolochia longa* (Berztem), et l'*Euphorbia officinalis* (Deghmouss).

Une attention toute particulière doit être apportée à l'aristolochie. En effet, les acides aristolochiques, principes toxiques de cette plante, induisent des néphrotoxicités et des mutagénéités entraînant l'interdiction de leur utilisation dans plusieurs pays (France, Belgique, Taiwan, Canada, USA). Au Maroc, le Dahir du 27 février 1923, celui du 20 août 1926 et celui 19 février 1960, interdisent aux herboristes la vente des plantes toxiques. Or Berztem en fait partie mais malheureusement, il est toujours vendu chez les herboristes.

Il est donc primordial d'initier un dialogue avec le patient au sujet de l'utilisation des plantes afin de l'informer d'éventuelles toxicités ou d'interactions avec le traitement suivi. Cette information au patient ne peut qu'améliorer la relation de confiance instaurée entre le pharmacien et le patient.

Après plusieurs séances éducatives, le nombre de patients utilisant les plantes médicinales a diminué de 22% à 4%. Nos patients sont devenus conscients de la gravité d'usage des plantes et demandaient si la consommation de certaines plantes fréquemment utilisées dans la cuisine marocaine notamment la menthe, la verveine et le thym, ne présentent aucun danger pour leur santé. Cela montre l'intérêt de ces séances dans la sensibilisation des patients.

12. La prise en charge des effets indésirables :

Le patient traité par une chimiothérapie orale, n'est plus hospitalisé, il bénéficie d'un confort supplémentaire, cependant la gestion des effets secondaires n'est pas toujours évidente et peuvent rapidement entraîner une mauvaise observance.

Les EI liés à l'administration de Capécitabine sont issus d'études cliniques chez plus de 2000 patients. Les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhées 48%, nausées 38%, stomatites 24%, vomissements 23%, douleurs abdominales 11%), des troubles cutanés (syndrome main-pied 53%, dermatite 10%) et des troubles généraux (fatigue 24%, anorexie 10%). Les toxicités dose-limitantes sont les diarrhées, les douleurs abdominales, les nausées, les stomatites et le syndrome main-pied. [105]

Les pourcentages obtenus lors de notre étude restent faibles par rapport à ce qui est décrit dans la littérature, cela peut être expliqué par le nombre des patients recrutés qui reste faible par rapport à celui des études cliniques effectuées. De plus, nos patients prenaient des traitements préventifs systématiquement avant de débiter leurs traitements anticancéreux ce qui peut masquer l'apparition de certains EI.

La prévention de ces EI et leur prise en charge rapide grâce à l'ETP réalisées avec le concours du pharmacien permettent d'éviter ou de limiter ces complications. Le pharmacien a un rôle à jouer pour aider le patient à gérer ces événements non désirés. Etant le dispensateur des traitements, il est l'interlocuteur final et peut questionner le malade sur son ressenti par rapport à ses médicaments, et est en mesure de détecter les éventuels EI. Le pharmacien doit informer le patient des EI attendus avec le traitement de chimiothérapie ainsi que des modalités de prévention associées. Il est important d'indiquer aux malades que la voie d'administration orale ne doit pas conduire à «banaliser» ce traitement.

Nous nous sommes limités aux EI de la Capécitabine qui peuvent et qui doivent être rapidement pris en charge par le pharmacien comme le SMP, les nausées et les vomissements, la diarrhée, les mucites buccales, et la fatigue. On va développer pour chaque EI les mesures préventives et/ou curatives :

- **La diarrhée :**

La diarrhée est un EI fréquent chez les patients traités par Capécitabine. Elle est généralement modérée et justifie la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adéquates et l'institution d'un traitement symptomatique, le plus souvent par Lopéramide.

Avant de proposer un traitement contre la diarrhée, il est primordial d'évaluer la situation pour exclure toutes les autres causes possibles. Il est recommandé de renvoyer le patient à son équipe soignante s'il présente de la fièvre, une douleur abdominale importante, si du sang est retrouvé dans les selles, etc. Une diarrhée d'origine infectieuse ne doit pas être traitée par Lopéramide et nécessite un traitement antibiotique [123]

Les mesures hygiéno-diététiques à suivre en cas de diarrhées sont : [124,125]

- Boire au moins 2 litres d'eau par jour pour compenser les pertes d'eau et d'électrolytes de préférence par petites quantités répétées.
- Augmenter la consommation de féculents ;
- Diminuer la consommation de fibres (céréales, légumes verts, fruits frais sauf la banane) ;
- Eviter les laitages, les fromages frais, les jus de fruits, le café les boissons gazeuses et fraîches
- Le riz, les pâtes, les pommes de terre, les carottes les viandes grillées, les pâtes et compotes de coing, les fruits secs et les bananes sont à favoriser.

- **Les nausées et les vomissements :**

Les NVCI sont des EI très fréquents et souvent redoutés par les patients car ils altèrent fortement la qualité de vie. D'importants progrès thérapeutiques ont été réalisés ces dernières années pour limiter cette toxicité grâce à la mise à disposition des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (anti 5HT3 ou sétrons), et plus récemment de l'Aprépitant, premier représentant de la classe des inhibiteurs de la substance P.

Deux types de traitement sont à disposition pour prévenir et contrôler les NVCI:

- un traitement prophylactique comportant des antiémétiques administrés systématiquement avant de débiter l'administration de la chimiothérapie.
- un traitement de secours administré en cas d'échec du traitement prophylactique lorsque le patient expérimente des N/V retardés à son domicile. C'est à ce niveau que le pharmacien peut être amené à intervenir. [126,127]
- De plus, la survenue de N/V pendant l'intercure doit conduire à recommander les règles hygiéno-diététiques suivantes : [128,127, 129]
- Prendre des repas réguliers, de petits volumes, consommés frais ou à température ambiante, ingérés lentement et suivis d'une période de repos ;
- Eviter les aliments frits, gras, épicés et fortement odorants au profit d'aliments faciles à digérer : toasts, yaourts, riz, pommes de terre, viandes maigres, fruits, glaces ...
- Limiter le volume des boissons (eau, boissons pétillantes) au cours des repas et répartir les apports liquidiens tout au long de la journée ;
- Boire des boissons à température ambiante ou légèrement fraîches mais éviter celles qui sont trop chaudes ou trop froides

Aussi, si le patient vomit après avoir pris un comprimé, il ne doit pas reprendre un autre comprimé mais doit attendre la prise suivante.

- **Neuropathie périphérique sensitive :**

La neuropathie périphérique sensitive est liée surtout à l'Oxaliplatine. Il s'agit d'une toxicité cumulative, dose-dépendante et dose-limitante. Elle survient chez la grande majorité des malades traités par Capécitabine associée à l'Oxaliplatine (XELOX). Elle s'exprime initialement sous la forme de dysesthésies ou de paresthésies de l'extrémité des mains et des pieds (sensation d'engourdissement, de picotement etc) et/ ou du laryngopharynx (sensation d'étouffement sans détresse respiratoire) apparaissant préférentiellement lors de l'exposition au froid et disparaissant dans l'intervalle de deux administrations. [133]

Il est donc recommandé aux patients de : [134]

- Éviter les aliments froids: crème glacée, glaces, eau froide.
- Éviter les activités extérieures par temps froid.
- Bien se couvrir la peau avant une exposition à des températures froides ou à des objets froids
- Porter des gants pour retirer les aliments du frigo/congélateur
- Se laver les mains à l'eau tiède

- **Alopécie :**

L'alopécie ou la perte du cheveu est un EI plus ou moins fréquent chez les patients traités par Capécitabine, son incidence augmente quand la Capécitabine est associée à différentes chimiothérapies notamment l'Oxaliplatine et l'Irinotecan. [111, 105]

Il est important de rassurer le patient, en l'informant que cet effet est réversible dès l'arrêt du traitement, la perte des cheveux n'est pas définitive. La molécule anticancéreuse bloque temporairement l'activité des cellules souches du cheveu mais ne la supprime pas, le cheveu peut donc repousser après l'arrêt du traitement à raison d'un centimètre par mois environ. Cependant, une modification de la texture et de la couleur des cheveux sont systématiques [125].

Il faut donner au patient quelques conseils à savoir:

- Se couper les cheveux courts ou même de les raser avant le début du traitement pour que la chute soit moins traumatisante.
- Eviter de se brosser les cheveux trop fréquemment
- Eviter les teintures, les décolorations, et le sèche-cheveux.
- Lorsque le cuir chevelu devient glabre, il est important que le patient continue à se le laver et à l'hydrater avec un lait corporel ou de l'huile d'amande douce.

- **Anorexie :**

La toxicité digestive des chimiothérapies est la première cause d'anorexie chez le patient souffrant d'un cancer : mucites buccales, nausées, vomissements, dysgueusies (troubles du goût), diarrhées, constipation. Elle peut aussi être la cause des troubles de l'humeur (anxiété, irritabilité, stress).

Pour éviter au maximum cette perte d'appétit, quelques conseils peuvent être donnés au patient [124, 125]:

- Traiter efficacement la toxicité digestive
- Eviter de manger seul et préférer les repas conviviaux
- Fractionner les repas en 5 à 6 prises dans la journée
- Eviter les aliments à odeur forte
- Laisser à disposition ses plats préférés.

- **Mucites buccales :**

La Capécitabine peut induire aussi une mucite buccale qui peut aller d'une simple irritation buccale à une aphtose majeure et douloureuse retentissant sur l'alimentation orale et incompatible avec la poursuite du traitement anticancéreux. Elle peut être prévenue, dans une certaine mesure, par la réalisation pluri-quotidienne de bains de bouche avec une solution de bicarbonate de sodium à 1,4 % qui va permettre de rendre le pH de la cavité buccale plus alcalin et ainsi réduire la formation des ulcérations, et le respect d'une bonne hygiène bucco-dentaire (brossage des dents après chaque repas au moyen d'une brosse à dents souple). [130]

Différents types de bains de bouche peuvent être proposés de façon empirique en cas de survenue d'une stomatite dont la nature dépend de sa sévérité, de l'importance des phénomènes douloureux et des habitudes des prescripteurs.

Certains conseils doivent être donnés au patient pour prévenir les mucites buccales à savoir :
[131, 132]

- Consulter le dentiste de l'hôpital avant de commencer le traitement anticancéreux pour régler d'éventuels problèmes dentaires pouvant faciliter l'apparition d'une infection une fois le traitement anticancéreux commencé.
- Brosser les dents avec une brosse ultra souple au moins deux fois par jour
- Utiliser un bain de bouche de préférence après les repas (ne pas manger dans la demi-heure qui suit)
- Eviter les aliments irritants come l'alcool, le tabac, les épices, les fruits secs, les produits astringents (citron, vinaigre, moutarde etc), les aliments rugueux ou croquant (céréales sèches, toasts) et fortement assaisonnés.
- Manger lentement, prendre des petites bouchées, bien mâcher ou mixer un peu les aliments
- Eviter de manger trop chaud
- Manger et boire à la paille en cas de trop fortes lésions
- Boire des boissons fraîches
- Il est important de maintenir la salive pour éviter la formation de caries. Pour cela, la patiente pourra sucer des glaçons ou des bonbons.

Quant au traitement curatif des stomatites, il repose sur :

- Le renforcement de l'hygiène buccale avec des bains de bouche associant par exemple bicarbonate de sodium 1,4% + corticoïde (méthylprednisolone) + antifongique buvable + anesthésique local (lidocaïne).
- La prise en charge de la douleur par un traitement antalgique adapté et régulièrement réévalué.

- **Syndrome main-pied :**

Le SMP, également connu sous le nom de réaction cutanée main-pied ou d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou d'érythème des extrémités chimio-induit, est un effet très fréquent (53 à 60% es cas lors d'une administration de 2500mg/m²/jr en monothérapie [105]). Il est d'apparition rapide, en général au cours des 2 premiers cycles de chimiothérapie. Il est caractérisé par des réactions inflammatoires, des œdèmes, des desquamations, des rougeurs et même des ulcérations au niveau des mains et des pieds, la peau est très sèche. Ces modifications cutanées entraînent une gêne fonctionnelle [124] (tableau X)

Grade	1	2	3
SMP	Engourdissement. Dysesthésie/paresthésie. Fourmillements. Œdème sans douleur ou érythème des mains et/ou des pieds	Erythème douloureux. Œdème des mains et/ou des pieds. Inconfort entraînant une gêne du patient dans ses activités quotidiennes.	Desquamation humide. Ulcérations, vésications. Douleurs sévères des mains et/ou des pieds Inconfort sévère, empêchant le patient de travailler ou d'effectuer ses activités quotidiennes.

Tableau X: les grades du syndrome main-pied. [105, 111]

Afin de prévenir ce syndrome, le pharmacien apporte quelques conseils au patient : [105, 124, 125, 104, 106]

- Afin d'éviter ou de traiter la sécheresse de la peau, l'application quotidienne de crème hydratante ou de la vaseline est indispensable.
- Éviter les expositions solaires excessives ;
- Eviter les douches et les bains très chauds ;
- Eviter le port de bijoux serrés.

- Ne pas utiliser de pierres ponce en cas d'hyperkératose plantaire
- protéger les mains aux cours des activités quotidiennes (jardinage, vaisselle)
- Eviter l'application de pansements adhésifs
- Eviter le port de gants, chaussettes ou chaussures serrées ; porter des chaussures larges, souples et confortables ;
- éviter les activités favorisant les frottements ou augmentant le risque de traumatismes (marche prolongée, jogging, jardinage, tâches ménagères importante)
- Se laver avec un gel douche surgras sans savon, sans parfum.
- éviter l'utilisation de parfums et de déodorants.
- Eviter l'utilisation des produits irritants
- Dès l'apparition des premiers symptômes et/ou picotements, faire tremper les mains et les pieds dans de l'eau fraîche, les laisser découverts
- Dès l'apparition des premiers signes, consulter un médecin en vue d'un traitement kératolytique ou dermocorticoïde en cas de lésions inflammatoire.

Au cours de notre étude, nous avons constaté que les patients qui respectaient dès le début du traitement toutes les mesures prophylactiques ont présenté moins de symptômes du SMP par rapport aux autres qui ne les respectaient pas. Un seul patient avait un SMP de grade sévère (grade3). Une réduction de dose de Capécitabine a été effectuée par le médecin oncologue traitant pour diminuer la gravité du syndrome.

Les séances de conseils pharmaceutiques, associés à un suivi médical rigoureux, ont permis de diminuer le nombre de patients souffrant de SMP (38% à T₁, 12% à T₂). La sévérité du syndrome a diminué également, le nombre de patient atteint du SMP de grade 1 et 2 a diminué, ceci ne peut être expliqué que par l'implication des patients et leur respect des conseils donnés, en effet, nous avons évalué certaines mesures préventives notamment l'utilisation d'une crème hydratante ou de la vaseline, et l'éviction d'exposition excessives au soleil et nous avons constaté une évolution entre les deux évaluations effectuées (64% des patients utilisaient la vaseline ou crème hydratante à T₁ versus 94% à T₂, et 86% se protégeaient du soleil à T₁ versus 98% à T₂).

13. Les médicaments associés au traitement anticancéreux:

Les patients ayant un cancer sont souvent polymédiqués (74% de l'ensemble de nos patients): ils reçoivent des traitements anticancéreux, des traitements pour traiter ou prévenir les EI de la chimiothérapie (antidiarrhéiques, anti-émétiques, antiinflammatoires,...), parfois des traitements palliatifs (antalgiques), et des traitements pour lutter contre les co-morbidités (antihypertenseurs, antidiabétiques...).

Les conséquences de cette polymédication sont essentiellement de trois types :

Tout d'abord, la polymédication peut entraîner des problèmes de non-observance. Il a été montré que plus le nombre de médicaments augmente, moins l'adhésion au traitement est bonne. Dans une étude portant sur des patients ayant un diabète ou une insuffisance cardiaque, les erreurs de prises des médicaments atteignaient 15% lors de la prise d'un seul médicament, 25% lors de la prise de deux à trois médicaments et jusqu'à 35% lorsqu'il y avait plus de quatre médicaments à prendre [134]. Dans notre étude, 26% des patients prenaient de 3 à 7 médicaments différents par VO par jour, ce qui rend nécessaire de :

- Leurs expliquer les modalités de prise ainsi que l'indication de chaque médicament en s'assurant qu'ils ont bien assimilé ce qui était dit.
- Ecrire le nombre de comprimés qui doivent être pris, l'indication du médicament ainsi que les modalités de prise sur la boîte de chaque médicament.
- Leurs dessiner des schémas de prise qui décrivent tous les médicaments qui doivent être pris au cours de la journée et pendant la durée du traitement, en mentionnant le nombre de comprimés pris pour chaque médicament, avant, pendant ou après repas, le nombre de prise par jour et même la couleur ou la forme de chaque comprimé ou de chaque boîte de médicament afin d'éviter le maximum possible toute confusion de médicaments.

La plurimédication favorise par ailleurs la survenue des effets indésirables qui peuvent représenter plus de 15% des causes d'hospitalisation. [135]. En effet, il a été montré que le risque d'EI augmente exponentiellement avec le nombre de médicaments utilisés. [136]

Dans ce cas, il faut prévenir le patient des EI liés à chaque médicament et lui expliquer la conduite à tenir afin de les éviter ou les réduire le maximum possible, c'est le cas par exemple de la constipation liée à l'administration des dérivés morphiniques, et l'effet sédatif de certains antihistaminiques.

Finalement, le nombre d'IM augmente parallèlement au nombre de médicaments administrés. Une étude a rapporté que l'incidence des IM potentielles chez les patients consommant 5 médicaments est proche de 40%, elle est de plus de 80% chez les patients en consommant 7 ou plus [137]

Le rôle du pharmacien est donc primordial car il est souvent en mesure d'avoir une vision d'ensemble des traitements pris par le malade (prescrits par un médecin ou non) et donc les interactions pharmaceutiques possibles.

Lors de notre étude, nous avons détecté six IM décrites dans le dictionnaire Vidal et le Thésaurus des IM dont une impliquait la Capécitabine: 2 IM nécessitent des précautions d'emploi et 4 IM sont à prendre en compte.

❖ **IM nécessitant des précautions d'emploi** : C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, etc...). [138]

Les IM détectées lors de notre étude et nécessitant des précautions d'emploi sont :

- **Gliclazide et propranolol** : Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie comme les palpitations et la tachycardie. Il faut donc prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.

- **Méthylprednisolone et méquitazine** : Risque majoré de trouble du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointe. Il faut par conséquent corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le médicament et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

❖ **IM à prendre en compte** : Le risque d'IM existe, et correspond le plus souvent à une addition d'EI. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association. [138]

Les IM détectées lors de notre étude et qui sont à prendre en compte :

- **Metoclopramide et Propranolol** : Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif)
- **Bromazépam et Tramadol** : Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machine. Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- **Tramadol et Ondansétron** : Diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du Tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'Ondansétron.
- **5FU (par extrapolation capécitabine) et Métronidazole** : Augmentation de la toxicité de fluorouracile par inhibition enzymatique. Dans ce cas, la chimiothérapie ne peut pas être modifiée et c'est sur le traitement habituel du patient que vont être effectués les changements la plupart du temps.

Le signalement de ces interactions permet cependant de renforcer la surveillance du patient afin de prévenir et d'améliorer la gestion de la survenue d'une toxicité et d'identifier la cause de survenue d'un EI inattendu.

Il est donc important de sensibiliser les patients afin d'avertir rapidement leur médecin ou pharmacien de toute prise médicamenteuse récente.



Limites



Bien que notre étude ait pu démontrer les bénéfices de l'éducation thérapeutique à plusieurs égards, il convient de se pencher sur ses limites.

Tout d'abord, la courte durée de suivi qui n'a concerné que les premiers mois a limité d'avoir des résultats plus significatifs. Les résultats auraient pu être plus consistants s'ils avaient intéressé une plus longue période d'évaluation.

Ensuite, la rareté d'études similaires dans la littérature ne nous a pas permis de comparer nos résultats et d'évaluer leurs pertinences par rapport à des références.

L'absence de groupe témoin était également une des limites de notre étude. En effet, l'association d'un groupe témoin aurait permis d'avoir des éléments de comparaison directe et de mieux pouvoir évaluer les bénéfices des séances d'éducation thérapeutique et son impact réel sur les éléments d'évaluation définis.

Et enfin, les données recueillies lors des évaluations ne résultent pas de l'observation des pratiques, mais de ce qui a été déclaré par les patients interrogés. Or ces derniers peuvent cacher ce qui se passait réellement.



Perspectives



Ce travail est la première étape de la démarche conduite au sein de l'INO pour favoriser une meilleure prise en charge des patients atteints du cancer. Il semble donc intéressant de réfléchir à des approches structurées autour d'une démarche éducative collective réunissant des groupes de patients lors de séances participatives animées par une équipe multidisciplinaire. Dans cette optique, nous avons proposé de mettre en place un programme d'éducation thérapeutique des patients atteints de cancer qui sera instauré à l'Institut National d'Oncologie après validation.

Il faut signaler que la dispensation d'anticancéreux oraux a été progressivement transférée de l'hôpital à l'officine. Cependant il y a un manque majeur en formation et information des pharmaciens d'officine sur la pathologie cancéreuse, et notamment dans un domaine qui est le « leur » : le médicament. Il semble qu'il faille réfléchir à apporter aux officinaux une formation adaptée en tenant compte de leurs contraintes clairement identifiées (temps nécessaire, formations adaptées, plateformes, fiches pratiques, etc). Une prise en charge efficiente à l'officine ne sera possible que si les pharmaciens se forment sur la pathologie, sur sa prise en charge au comptoir, et sur l'éducation thérapeutique.

Il faut penser à créer un dossier pharmaceutique pour chaque patient. Ce dossier recense tous les médicaments dispensés à ce patient depuis le début de son traitement jusqu'à la fin. En le consultant, le pharmacien peut repérer les risques d'IM, ou de redondances de traitements. Le dossier pharmaceutique permettra donc de réduire l'iatrogénie médicamenteuse et assurer une bonne traçabilité.

Il faut penser également à élaborer un carnet de suivi pour le patient et qui a pour objectif d'être un lien entre les différents acteurs de santé que le patient sera amené à rencontrer, en ville et à l'hôpital, durant son traitement par chimiothérapie orale (pharmacien d'officine, médecin traitant, infirmières libérales et équipe hospitalière : oncologues, psychologue, infirmières...). Ce carnet permettra également de regrouper des informations générales pour le patient sur la chimiothérapie orale et ses EI, mais il sera surtout utile pour estimer l'adhérence du patient et détecter des EI survenus au cours du traitement.

De plus, l'ETP nécessite une formation spécifique et agréée, pour tout professionnel de santé qui souhaiterait l'exercer. Des programmes de formation professionnelle doivent être mis en place et qui doivent intégrer plusieurs approches disciplinaires : pédagogie (enfants et adultes), communication sociale, psychologie (clinique et sociale), sociologie (notamment de la santé), en plus des aspects cliniques, médicaux et sanitaires.

Enfin, d'autres études plus approfondies sur l'ETP atteints de cancer au Maroc se révèlent nécessaires dans l'avenir pour pouvoir cerner au mieux cette thématique au niveau de notre pays.



Conclusion



Notre étude a montré l'impact positif des séances d'éducation thérapeutique mis en œuvre à l'hôpital de jour de l'Institut National d'Oncologie Rabat à plusieurs niveaux. Ces séances ont contribué à améliorer chez les patients, de façon considérable, des connaissances sur le cancer, et sur le traitement anticancéreux oral.

Elles ont permis également d'instaurer une approche participative de la prise en charge et ont progressivement fait évoluer la relation patient - pharmacien vers un partenariat plutôt qu'une réception passive du traitement. Nombreux sont les patients ayant exprimés spontanément leur enthousiasme, leur motivation, et leur confiance envers nous.

Ce travail a illustré également la place intéressante du pharmacien dans l'accompagnement des patients tout au long de leur traitement. Le pharmacien est un intervenant clé qui doit s'assurer que les patients comprennent et respectent leur thérapeutique, ce qui se traduit par une amélioration de l'efficacité du traitement.



Résumés



Résumé

TITRE : Rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient.

AUTEUR : Madiha ALAMI CHENTOUFI

RAPPORTEUR : Professeur Bouchra MEDDAH

MOTS CLES : Chimiothérapie orale - Education thérapeutique du patient- Pharmacien.

Le développement des formes orales en cancérologie, génère des risques liés notamment à l'introduction du patient dans le processus d'administration (risque d'inobservance, gestion des effets indésirables et des interactions médicamenteuses ...). Pour que le traitement anticancéreux oral soit administré en toute sécurité à domicile, il est donc essentiel d'enseigner au malade à quel moment prendre la bonne dose, comment reconnaître les effets secondaires potentiellement graves et décider quand il doit arrêter le traitement ou consulter son médecin. Parmi les interventions qui permettent le bon usage du médicament, l'éducation thérapeutique du patient tient une place privilégiée. Son objectif est de rendre le patient partenaire des soignants en lui donnant une certaine autonomie et des habilités pour dépister ses propres besoins.

L'objectif de notre travail est de définir le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique des patients traités par une chimiothérapie anticancéreuse orale : la Capécitabine. Deux évaluations ont été réalisées après plusieurs séances éducatives, animées par un pharmacien, sur le bon usage du traitement anticancéreux oral. Ce travail a inclus 50 patients qui ont bénéficié de ces séances, et ceci au cours de la période allant du Décembre 2013 et Mars 2014, à l'Institut National d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina Rabat.

Notre démarche éducative organisée sous la forme d'entretiens individuels a montré la place intéressante du pharmacien dans l'accompagnement de ces patients tout au long de leur traitement. Elle a contribué à améliorer chez eux, de façon considérable, des connaissances sur les modalités de prise de Capécitabine, les précautions à prendre, les règles hygiéno-diététiques, la prise en charge des effets indésirables, et la polymédication.

ABSTRACT

TITLE: Role of the pharmacist in therapeutic education patient.

AUTHOR: Madiha ALAMI CHENTOUFI

RAPPORTEUR: Professor Bouchra MEDDAH

KEYWORDS: Oral chemotherapy- Anticancer treatment- Therapeutic patient education- Pharmacist.

The development of oral anticancer drugs generates some risks related to the introduction of the patient in the administration process (risk of non-adherence, management of side effects and drug interactions ...). For a secure administration of anticancer treatment at home, it is essential to learn the patient when to take the correct dose, how to identify the serious side effects, and decide when to stop treatment and consult the doctor. Among the interventions which allow the good use of the drugs, the therapeutic patient education holds a special place. Its objective is to make the patient a partner with the healthcare team, by giving him certain autonomy and abilities to detect its own needs.

The aim of our study is to define the role of the pharmacist in therapeutic education of the patients treated by an oral chemotherapy: Capécitabine. Two evaluations were carried out after many educational sessions, realized by a pharmacist, about the good use of the oral cancer treatment.

This study included 50 patients who benefited from these sessions; it has taken place in the period between December 2013 and March 2014 in the National Institute of oncology Ibn Sina Rabat. Our educational approach, organized as individual interviews, demonstrated the interesting place of the pharmacist in the supporting of these patients throughout their treatment. Our patients are developed some knowledge especially on administration modalities, precautions, hygieno-dietetic rules, management of side effects and polypharmacy.

ملخص

العنوان : دور الصيدلاني في التربية العلاجية للمريض

من طرف: مديحة علمي شنتوي

المقرر: الأستاذة بشرى مداح

الكلمات الأساسية: علاج كيماوي عن طريق الفم - علاج مضاد للسرطان - التربية العلاجية للمريض - الصيدلاني

لقد أدى ظهور الأدوية المضادة للسرطان و المأخوذة عن طريق الفم إلى مخاطر مرتبطة بكيفية أخذ الدواء من طرف المريض (عدم الإلتزام بالعلاج، مراقبة الأعراض الجانبية، والتفاعلات الدوائية..). لكي يؤخذ الدواء المضاد للسرطان عن طريق الفم بطريقة آمنة في المنزل، لابد من تعليم المريض كيفية أخذه للجرعة الصحيحة في الوقت المناسب، كيفية تعرفه على الأعراض الجانبية الخطيرة، وكذا تعلمه لأخذ القرار لإيقافه للدواء او الذهاب إلى الطبيب في الوقت المناسب

تعتبر التربية العلاجية للمريض من بين الطرق التي تساهم في استخدام الدواء بطريقة سليمة، هدفها الرئيسي هو جعل المريض شريكا للمعالجين وذلك بمنحه شيئا من الاستقلالية وكذا المهارات التي تخول له الكشف عن احتياجاته الخاصة

إن الهدف من هذه الدراسة هو تعريف دور الصيدلاني في التربية العلاجية للمرضى الذين يتلقون علاجا مضادا للسرطان عن طريق الفم (مثل كابيسيتانين). من أجل ذلك قمنا بإنجاز تقييمين بعد عدة حصص تربوية أعدها الصيدلاني والتي تتحدث عن الاستعمال السليم للعلاج المضاد للسرطان المأخوذ عن طريق الفم. وقد شملت هذه الدراسة 50 مريضا الذين استفادوا من هذه الحصص، وذلك خلال المدة المتراوحة بين دجنبر 2013 و مارس 2014 في المعهد الوطني للأنتكولوجيا التابع للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لقد أظهر منهجنا التربوي، المنظم على شكل مقابلات فردية، المكانة الهامة للصيدلاني في دعم هؤلاء المرضى في جميع مراحل علاجهم، وقد ساهم ذلك لديهم إلى حد كبير، على اكتساب معارف في كيفية أخذ الكابيسيتانين، في كيفية أخذ الاحتياطات اللازمة، في احترام قواعد النظام الغذائي، في التحكم في الاعراض الجانبية وكذا تعدد الادوية



Annexes



ANNEXE I

علاجي الكيميائي اليومي

XELODA | Capécitabine 500mg



بنتبعمكم لهذه النصائح يمكن تجنب وحد العديد من مضاعفات العلاج.
في حالة ظهور مضاعفات جانبية يجب استشارة طبيبك المعالج من أجل مراجعة جرعات العلاج أو إيقافه.
لا يكون العلاج فعالا إلا اذا تم تتبعه بانضباط



ماهو® XELODA ؟

هو دواء للعلاج الكيميائي يستعمل عن طريق الفم
ياخذ وحيدا أو ضمن وصفة مشتركة مع أدوية أخرى

يساهم في إيقاف نمو و تكاثر الخلايا السرطانية



احترموا عدد الأقراص الموصوفة عند كل جرعة لأن وصفتم دقيقة و شخصية تم تحديدها
بدقة من طرف طبيبك وفقا لحالتكم المرضية, وكذا قدرة تحملكم.

يجب أخذ الدواء يوميا في نفس التوقيت صباحا و مساء مع كأس كبير من الماء مع احترام مدة
12 ساعة بين جرعة الصباح و المساء. وذلك لمدة 14 يوما

يجب أخذ هذا الدواء :

- صباحا 30 دقيقة بعد الافطار.
- مساء 30 دقيقة بعد العشاء.

⚠ يجب حفظ الأقراص داخل عبوتهم الأصلية الخاصة بهم في درجة حرارة معتدلة

(بين 18°C و 25°C)

يجب حفظ الدواء بعيدا عن متناول الأطفال

طرق الإستعمال	
إغسلوا أيديكم جيدا قبل و بعد أخذ أي جرعة دوائية.	
في حالة أخذ كمية أقراص زائدة عن طريق الخطأ يجب الإتصال بطبيبكم المعالج فوراً. لا تقوموا بتغيير علاجكم أو طريقة أخذه دون استشارة الطبيب.	
لا يجب قطع سحق أو مضغ ولا حتى مص أقراص Xeloda في حالة نسيان إحدى الجرعات أو عند القيئ: يجب انتظار موعد الجرعة الموالية دون مضاعفة الكمية.	
يجب إرجاع الأقراص المكسرة أو غير المستعملة للصيدلية: لا تقوموا برميها في القمامة المنزلية.	
لا تنسوا القيام بأخذ عينة الدم قبل موعد زيارة الطبيب.	

معلومات هامة	
لا ينصح بالتعرض لأشعة الشمس: احموا أنفسكم بوضع كريم واقى, قبعة, قميص بأكمام طويلة و كذا نظارات شمسية.	
قد يؤدي هذا العلاج إلى تساقط الشعر لذا يجب الحد من استعمال علاجات الشعر القاسية والصبغة يجب الأخذ بعين الإعتبار أن تساقط الشعر مؤقت و أنه يبدأ نمو الشعر من جديد مباشرة بعد نهاية العلاج	
يجب أخذ الوصفة الطبية في عند السفر.	
يمنع الحمل أثناء العلاج. يؤدي هذا الدواء إلى تشوهات خلقية في حالة الحمل المتزامن يجب استعمال مانع حمل فعال خلال مدة العلاج.	
الرضاعة الطبيعية ممنوعة أثناء العلاج.	
استعمال أعشاب طبية أثناء العلاج قد يؤدي إلى مضاعفات وخيمة لذا لايجب استعمالها.	
يجب إستشارة الطبيب أو الصيدلاني في حالة أخذ أدوية أخرى دون Xeloda انتبهوا من أخذ أدوية دون وصفة دوائية أو دون علم طبيكم المعالج.	

الوقاية و كيفية التعامل في حال:		
ما يجب تجنبه	ما يجب فعله	مضاعفات
<p>تجنبوا أشعة الشمس أو أي مصدر حراري. تجنبوا الملابس و الأحذية الضيقة. تجنبوا الأشغال المنزلية و كل ما من شأنه تسبب تقرحات في الأيدي. تجنبوا الصدمات على مستوى الأيدي و الأصابع.</p>	<p>استخدموا صابون لطيف بدون رائحة أو معقم. استخدموا كريمة مرطبة أو فازلين. عند الأشغال استعمالوا قفازات واقية (غسل الصحون...) جففوا أيديكم و أقدامكم دون فركها. في حالة الألم الشديد يرجى استشارة الطبيب. استعملوا جوارب و قفازات قطنية مريحة.</p>	<p>وخز، وتورم، احمرار، جفاف أو ألم في راحتي اليد والقدمين</p> 
<p>يجب التقليل من تناول الحليب والقهوة. تجنب الكحول، والمشروبات الغازية، والدهون، والأطعمة الغنية بالألياف (الخضراوات والحبوب والفواكه...)</p>	<p>ينصح بشرب 2 لتر من الماء على الأقل يوميا. يجب أكل اللحوم البيضاء، السمك قليل الدهن، الأرز، النشويات البطاطس الجزر و الموز ... إذا استمر الإسهال أكثر من 48 ساعة، أخبر طبيبك. إذا سبق لطبيبكم أن قام بوصف مضاد إسهال قوموا بأخذه.</p>	<p>الإسهال</p> 
<p>تجنب الأطعمة المقلية، الدهنية، الحلوة جدا والتوابل.</p>	<p>قوموا بأخذ: -مضادات القيء الذي يحددها الطبيب، 30 دقيقة على الأقل قبل تناول Xeloda -الأطعمة الباردة، نيئة وقليلة الراحة. -تناول وجبات خفيفة و مجزئة (5 إلى 6 وجبات في اليوم) تناول الطعام في الوقت الذي يناسبك، ولكن بعيدا عن موعد تناول الدواء. ينصح بوضعية الجلوس عند الاسترخاء بعد الأكل.</p>	<p>الغثيان و التقيؤ</p> 
	<p>يجب تناول الطعام ببطء مقسم على عدة وجبات صغيرة في اليوم. يجب العناية بطاولة تقديم الطعام، فالتقديم الجيد يفتح الشهية.</p>	<p>فقدان الشهية</p> 
<p>تجنب الأطعمة الغنية بالتوابل، الحارة جدا، والحامضة. تجنب شرب الكحول و التدخين.</p>	<p>يجب تنظيف الأسنان بفرشاة لينة و معجون أسنان لطيف خال من المينتول، بعد كل وجبة. في حالة تعذر التنظيف بالفرشاة يمكن استعمال غسول فم خالي من الكحول.</p>	<p>القروح المولمة في الفم</p> 
<p>تجنب استعمال الآلات الخطرة. عدم القيادة عند عدم الإحساس بالإرتياح.</p>	<p>يجب الحفاظ على نمط حياة صحي (الأكل الصحي، والراحة). يجب ممارسة تمارين رياضية معتدلة لكن منتظمة (30 دقيقة / يوم)، كالمشي، وركوب الدراجة ... يجب توخي الحذر عند القيادة.</p>	<p>العياء و الدوار</p> 



تذكير:

في حالة ظهور أعراض جانبية مزعجة جدا يرجى الاتصال بطبيبكم المعالج لاتخاذ الإجراءات اللازمة مثل تعديل الجرعات أو إيقاف العلاج.

ANNEXE 2

Mon traitement quotidien XELODA | Capécitabine 500mg



En suivant les conseils de cette fiche, de nombreux effets secondaires peuvent être prévenus ou limités.
En cas d'apparition d'effets secondaires gênants, mettez-vous en rapport avec votre médecin référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement ou le reprendre à dose adaptée.
Seuls les médicaments pris correctement peuvent avoir un effet.



Parlez-moi de XELODA®.

C'est une chimiothérapie orale, utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments.

C'est un traitement anticancéreux qui contribue à stopper la croissance, la multiplication et la propagation des cellules cancéreuses.



Respectez le nombre des comprimés prescrits par prise car votre posologie est stricte et individuelle, pour l'établir votre médecin tient compte du type de votre maladie, de vos antécédents et de votre tolérance au traitement.



Prenez-le chaque matin et soir, tous les jours pendant 14 jours à la même heure avec un grand verre d'eau et respectez un intervalle de 12 heures entre la prise du matin et du soir.
Il est recommandé de prendre votre traitement :

- Le matin dans les 30 min après le petit déjeuner
- Le soir dans les 30 min après le dîner.



À conserver dans sa boîte d'origine, à une température ambiante (entre 18°C et 25°C) et dans un endroit sec.

Ne laissez pas le traitement à la portée de tous, et en particulier des enfants.

Modes d'administration

Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque prise.



Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés, contactez immédiatement votre médecin.
N'arrêtez jamais votre traitement ou ne modifiez pas le rythme d'administration sans avis de votre médecin.



Vous ne devez jamais couper, écraser, mâcher ni sucer les comprimés de XELODA®.
Si vous avez oublié une prise de médicaments ou en cas de vomissements : attendez la prise suivante et ne doublez pas les quantités.



Rapportez à votre pharmacie tous les comprimés endommagés ou inutilisés : ne les jetez pas dans la poubelle avec les ordures ménagères.



N'oubliez pas de faire votre prise de sang juste avant le Rendez-vous donné par le médecin



Vie pratique

L'exposition au soleil n'est pas recommandée : protégez-vous avec un écran total, un chapeau, un vêtement à manches longues et des lunettes de soleil.



Ce traitement peut entraîner une chute des cheveux,
Limitez les soins agressifs et la teinture.
La chute des cheveux est réversible, ils repoussent juste après l'arrêt du traitement.



Si vous partez en vacances, emportez toujours votre ordonnance.



La grossesse est interdite pendant le traitement,
Ce médicament entraîne des malformations du fœtus,
Utilisez une contraception efficace pendant le traitement.



L'allaitement est interdit pendant le traitement.









N'utilisez jamais des plantes médicinales, cela peut provoquer des complications sévères



Si vous prenez d'autres médicaments que XELODA, contactez votre médecin ou pharmacien.



Prévention et conduite à tenir en cas de :		
Effet secondaire	Conseils	A Eviter
<p>Picotements, gonflement, rougeur, sécheresse, voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds (syndrome mains-pieds)</p> 	<p>Utilisez un savon doux (sans parfum et antiseptique). Appliquez une crème hydratante. Portez des gants pour les travaux ménagers (vaisselles...). Séchez vos mains et vos pieds sans les frotter. Si la douleur et la gêne sont trop importantes, contactez votre médecin traitant.</p>	<p>Evitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Evitez les vêtements et les chaussures trop serrés (préférez des chaussettes en coton). Evitez les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains (jardinage). Evitez tout choc au niveau des doigts et des orteils.</p>
<p>Diarrhées</p> 	<p>Buvez au moins 2 litres d'eau par jour. Privilégiez les viandes blanches, les poissons maigres, le riz, les féculents, les pommes de terre, les carottes, les bananes... Si les diarrhées persistent au-delà de 48h, prévenir votre médecin. Si votre médecin vous a prescrit un traitement anti-diarrhéique, prenez-le.</p>	<p>Limitez votre consommation du lait, du café. Evitez l'alcool, les boissons gazeuses, les matières grasses, les aliments riches en fibres (légumes verts, céréales, fruits ...).</p>
<p>Nausées, vomissements</p> 	<p>Prenez</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les antiémétiques prescrits par votre médecin, à prendre au moins 30 min avant la prise de Xeloda. • Des aliments froids, crus et peu odorants. • Des repas légers et fractionnés (5 à 6 repas par jour). <p>Mangez à l'heure qui vous convient, mais à distance de la prise du médicament. Reposez-vous après le repas, de préférence en position assise.</p>	<p>Eviter les aliments frits, gras, épicés, trop sucrés.</p>
<p>Perte d'appétit</p> 	<p>Mangez lentement et faire des petits repas plusieurs fois dans la journée. Mangez en compagnie et soigner la présentation de la table, cela ouvre l'appétit.</p>	
<p>Plaies douloureuses dans la bouche</p> 	<p>Brossez-vous les dents avec une brosse à dents souple et un dentifrice doux sans menthol après chaque repas. Faites des bains de bouche sans alcool si le brossage n'est pas possible.</p>	<p>Evitez les aliments épicés, trop chauds, acides et irritants. Evitez la consommation d'alcool et du tabac.</p>
<p>Fatigue, vertiges</p> 	<p>Respectez une bonne hygiène de vie (alimentation saine, repos). Faites des exercices modérés mais réguliers et quotidiens (30 min/jour) comme marche, vélo... Restez prudent lors de la conduite automobile.</p>	<p>Eviter l'utilisation des machines dangereuses. Ne pas conduire si vous vous sentez mal.</p>



Rappel :

En cas d'apparition d'effets secondaires gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement ou le reprendre à dose adaptée.

ANNEXE 3



Fiche de dispensation du pharmacien



Capécitabine : XELODA

Présentation, dosage, et classe thérapeutique :	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimé pelliculé à 500 mg boîte de 120. • Cytostatique : antimétabolite.
Indications AMM	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection. • Traitement du cancer colorectal métastatique. • En première ligne dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. • En association avec le Docétaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique (par une Anthracycline). • En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux Taxanes et à une chimiothérapie contenant une Anthracycline, ou lorsqu'une chimiothérapie par Anthracycline n'est pas indiquée.
Mode d'administration :	<ul style="list-style-type: none"> • Les comprimés de Capécitabine doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas. • Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable.
Posologie recommandée :	<p>Monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer du sein :</u> 1250 mg/m² deux fois par jour matin et soir pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée totale de 6 mois. <p>Association de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer gastrique :</u> En association de traitement, la dose initiale de Xeloda doit être réduite à 800-1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. • <u>Cancer du sein :</u> En association avec le Docétaxel, la dose initiale recommandée de Xeloda est de 1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, associée à 75 mg/m² de Docétaxel.
Précautions d'emploi :	<ul style="list-style-type: none"> • Chez les sujets présentant une hypo- ou une hypercalcémie. • En cas d'atteinte du système nerveux central ou périphérique. • Chez les sujets atteints de diabète sucré ou souffrant de troubles électrolytiques. • Risque de manifestations cardiotoxiques chez les patients ayant des

	<p>antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme..</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale légères à modérées. • Lors du traitement en cas d'apparition de diarrhées de grade 2, 3 et 4, ou syndrome main-pied (érythrodyesthésie palmo-plantaire): Arrêter immédiatement la prise de Capécitabine jusqu'à résolution ou disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1.
Interactions médicamenteuses :	<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol : À éviter car peut entraîner une baisse de l'activité du 5-FU • Phénytoïne : Augmentation possible de la concentration plasmatique de l'antiépileptique. • Anticoagulants coumariniques (Warfarine) : Effectuer une surveillance régulière de l'INR et un ajustement éventuel de la dose d'anticoagulant. • Antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium.
Interactions nutritionnelles :	<ul style="list-style-type: none"> • les patients doivent prendre Xeloda dans les 30 minutes suivant un repas. La prise de nourriture diminue l'absorption de la capécitabine
Contre indications :	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une Fluoropyrimidine. • Hypersensibilité à la Capécitabine, à l'un des excipients ou au fluoro-uracile. • Chez les patients présentant un déficit connu à la Dihydropyrimidine-Déshydrogénase (DPD). • Pendant la grossesse et l'allaitement. • Leucopénie, neutropénie ou thrombocytopenie sévère. • Insuffisants hépatiques sévères. • Insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). • Traitement par la Sorivudine, ou ses analogues chimiquement apparentés, tels que la Brivudine
Effets indésirables :	<ul style="list-style-type: none"> • Infections et infestations : sepsis, infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires basses, gastroentérite, infection fongique. • Affections hématologiques et du système lymphatique. • Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, déshydratation, perte d'appétit, malnutrition, perte d'appétit. • Affections du système nerveux : céphalées, ataxie, troubles sensorielles. • Affections oculaires : larmoiement, conjonctivite, irritation oculaire. • Affections cardiaques : angor instable, angine de poitrine, tachycardie, palpitation. • Affections gastro-intestinales : diarrhée, vomissement, nausées, stomatite, constipation. • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome mains-pieds, éruption, alopecie, ulcère cutané. • Affections du rein et des voies urinaires : hématurie, protéinurie, diminution de la clairance rénale de la créatinine.
Conditions de conservation :	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de conservation : 3 ans. • A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

ANNEXE 4







Grille d'évaluation des connaissances et des compétences du patient

Capécitabine : XELODA

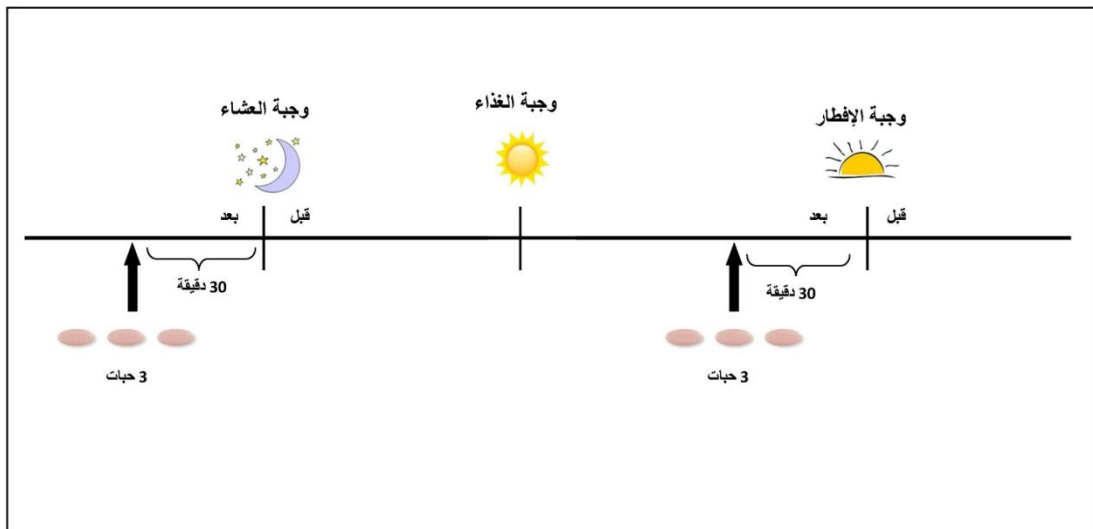
Date :/...../.....

Information sur le patient	
Nom et prénom : Age : _____	Modalités d'attribution de XELODA : <input type="checkbox"/> Don d'ALSC <input type="checkbox"/> paiement directe <input type="checkbox"/> Prise en charge
Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	Niveau d'instruction : <input type="checkbox"/> Analphabète <input type="checkbox"/> Secondaire <input type="checkbox"/> Primaire <input type="checkbox"/> Supérieure
Surface corporelle : Poids :kg	
Prescription de XELODA	
	
Cure N° :	
Localisation :	Protocoles :
Posologie : dose/mg • XELODA : • OXALIPLATINE : • AVASTIN : • DOCETAXEL : • Autre :	<input type="checkbox"/> XELODA Mono <input type="checkbox"/> XELOX <input type="checkbox"/> XELODA + AVASTIN <input type="checkbox"/> XELOX + AVASTIN <input type="checkbox"/> XELODA + DOCETAXEL <input type="checkbox"/> XILIRI <input type="checkbox"/> Autres :
Depuis quand prenez-vous le Xeloda ? Est-ce que votre médecin a changé votre posologie au cours de TTT (adaptation) : Si oui ○ Il a augmenté à combien : ○ Il a diminué à combien :	
Modalités d'administration	
 	
connaissiez-vous que XELODA est un médicament de la chimiothérapie ?	
Vous prenez votre traitement vous-même ?	
Vous lavez vos mains avant et après chaque utilisation ?	
Vous respectez le nombre des comprimés prescrits par prise ?	

Vous respectez la durée entre les prises ? (12h)	
Vous conservez XELODA à une température ambiante ?	
Est-ce que vous prenez XELODA après le repas ?	
Si oui après combien du temps ?	
Avez-vous déjà oublié de prendre une dose ? Si oui, qu'avez-vous fait ? <input type="checkbox"/> Vous avez doublé la dose <input type="checkbox"/> Vous avez appelé votre médecin ou votre pharmacien <input type="checkbox"/> Vous avez continué le rythme de prise normale.	
Avez-vous déjà pris accidentellement trop de comprimés ? Si Oui, qu'est ce que vous avez sentez ?	
Avez-vous déjà coupé, écrasé, mâché, ou sucé un comprimé de XELODA ?	
Est-ce que vous apportez à la pharmacie les comprimés endommagés ou inutilisés ?	
Est-ce que vous respectez les règles hygiéno-diététiques ?	
Est-ce que vous utilisez des plantes médicinales avec votre traitement ?	
Effets indésirables	
 	
Avez-Vous des troubles, des douleurs ou des effets secondaires au cours de l'utilisation de XELODA ? Si Oui, lesquels : • • • •	
Est-ce vous appliquez la vaseline sur vos mains et pieds ?	
Est-ce que vous vous protégez du soleil ?	
Médicaments associés	
 	
Vous utilisez d'autres médicaments ? Si Oui, lesquelles : • • • •	

ANNEXE 5

Exemple d'un Schéma de prise journalière de la Capécitabine





Bibliographie



- [1] **Lowenser SW, Cissero E, Ewan G.** Intrinsic tumour mechanism; 4(715): 307-15. 2009.
- [2] **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D Bray, F (2013).** GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- [3] Registre des cancers de Rabat, 2005.Edition 2009.
- [4] Registre des cancers de la région du grand Casablanca, années 200-2006-2007. Edition 2012.
- [5] **Pujol.H, Sancho-Garnier.H, May-Levin.F.** Traitement des cancers, Ligue contre le cancer, p3-4, Mars 2009.
- [6] **D. Maranninchi, G. Houvenaeghel, P. Viens et D. Cowen.** Cours de DCEM 2 : Traitement des cancers : Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade (141). Module 10, Faculté de Médecine de Marseille. Mai 2005.
- [7] **Rodier,** Cours de Chirurgie des cancers, Faculté de Médecine de Strasbourg - Module 10 - Cancérologie clinique Onco-hématologie - Année 2005-2006.
- [8] **Y.Loriot, P.Mordant,** Cancérologie, Cahier des Epreuves Classantes Nationales ECN, item 141, page 78,79, 80. 2011.
- [9] **Y.Loriot, P.Mordant,** Cancérologie, Cahier des Epreuves Classantes Nationales ECN, item 141, page 82-83. 2011.
- [10] **J-B. Meric, L. Zelek, D. Khayat.** Guide pratique de cancérologie. 3ème édition. Paris : Masson, 309 p. (collection Médiguides), Mars 2009.
- [11] **A.Durrer, A.Glaus, S.Lanz, A.Stantchev.** Les traitements médicamenteux des cancers, 4^{ème} édition, Ligue Suisse de lutte contre le cancer, p12-19, 2009.
- [12] http://www.ligue-cancer.net/article/7497_l-immunotherapie. Consulté le 12/09/2014

- [13] **Ranchon F., Bouret C., Charpiat B., Leboucher G.** Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses orales administrables par voie orale. Le pharmacien hospitalier 44 : 36-44, 2009.
- [14] **Aurélie Lepezec.** Thèse de Doctorat en Pharmacie : « Passage en ville des anticancéreux par voie orale enquête sur les attentes des officinaux sur le bassin hospitalier de Briey. Université Henri Poincaré- faculté de Pharmacie Nancy, 2008.
- [15] Roche Pharma – « La chimiothérapie orale » Vous et le cancer – 2010.
- [16] <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/dans-le-cancer-du-sein.html> (consulté le 11/06/2014).
- [17] **Clevers Emilie.** Thèse de doctorat en pharmacie : « La chimiothérapie orale : amélioration de la prise en charge du patient et du lien ville-hôpital ». UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen, 2011.
- [18] **Rahel Odermatt,** Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. Rev Med Suisse; 9 : 1090-4. 2013.
- [19] **TK Weber, CL Waxman.** Differential activation of phosphamide by cytochromes inhuman microsomes. Cancer Res 133: 29-37, 2011.
- [20] **Sébastien Faure.** Fiche pharmacothérapeutique pratique : Anticancéreux cytotoxiques. Actualités pharmaceutiques, n° 497. p51, Juin 2010.
- [21] CNHIM, dossier du CNHIM : Revue d'évaluation sur le médicament, anticancéreux : utilisation pratique 5è édition, XXV, 4-5, 2004.
- [22] www.anam.ma consulté le 14/09/2014.
- [23] Aide au bon usage des anticancéreux oraux : principales recommandations et conduite à tenir en cas d'effets indésirables. Agence régionale de santé. Edition 2013.
- [24] **A Lesur et al,** L'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein. La lettre du sénologue, 85:5, 2009.

- [25] **Danièle Bentué-Ferrer.** Pharmacologie des anticancéreux : Classification, mode d'action, principaux effets indésirables, 2001-2002.
- [26] **Clippe C, Trillet-Lenoir V, Freyer G.** Traitement des cancers, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade. Revue du praticien, 53, pp 187-198, 2003.
- [27] **Rouessé J.** Hormonothérapie au cours des cancers du sein. Chirurgie, 120, pp 330-337, 1994-1995.
- [28] **Bergerat.** Hormonothérapie des cancers. - module 10 - oncologie clinique onco-hématologie- Faculté de médecine de Strasbourg, 2006.
- [29] **Ferrand F-R, Pavic M.** Traitements ciblant la voie du récepteur aux androgènes dans le cancer de la prostate. Rev Med Interne, 2014.
- [30] **Roché H.** Traitements médicaux du cancer du sein. Revue du praticien, 54, N°8, pp 855-864, 2004.
- [31] **De Cremoux P.** Hormonothérapie des cancers du sein. Bull Cancer; 98 : 1311-1319, 2011.
- [32] **De cremoux P.** Le Tamoxifène et les inhibiteurs d'Aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. Bull Cancer; 91 (12) : 917-27, 2004.
- [33] http://untori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Angers_Poussin_Devys_CancerSein/co/Cancer_sein_17.html (consulté le 23/09/2014).
- [34] **F. Labrie,** Combined blockade of testicular and locally made androgens in prostate cancer: A highly significant medical progress based upon intracrinology, J. Steroid Biochem. Mol. Biol, 2014.
- [35] **Y.Loriot, P.Mordant,** Cancérologie, cahier des Epreuves Classantes Nationales ECN, item 141, page 89, 2011.

- [36] **J. Berger** Oncologie : les nouveaux médicaments en oncologie orale Formation continue pour pharmaciens UNIGE, 2013.
- [37] <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/therapie-ciblee> (consulté le 14/06/2014)
- [38] **P. de Cremoux, J. Robert**, Signalisation cellulaire et cancer : caractérisation de cibles thérapeutiques. *Pathologie Biologie* 60:217–22, 2012.
- [39] **S. Boutayeb**. Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. *Pathologie biologie*. Volume 60, Issue 4, Pages 229–233, August 2012.
- [40] **C. Dreyer et al.** Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides *La Revue de médecine interne* 30:416–424, 2009.
- [41] **T. Christoffersen**. Cancer therapy targeted at cellular signal transduction mechanisms: strategies, clinical results, and unresolved issues. *Eur J Pharmacol*, 625: pp. 6–22, 2009.
- [42] **Sébastien Faure**. Inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actualités pharmaceutiques* n° 498, Septembre 2010.
- [43] **Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E**. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 15 (1): 110-115; 1997.
- [44] **Giuseppe Luigi Banna**. Anticancer oral therapy: Emerging related issues. *Cancer Treatment Reviews* 36:595–605, 2010.
- [45] **Górnas M, Szczylik C**. Oral treatment of metastatic breast cancer with capecitabine: what influences the decision-making process? *Eur J Cancer Care (Engl)* ; 19(1):131–6, 2010.
- [46] **Julien Taïeb, Jérôme Desramé, Pascal Artru** Les fluoropyrimidines orales en oncologie digestive. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol 28, N° 3 - pp. 231-239. Mars 2004.

- [47] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) de l'institut de veille sanitaire (InVS). Enquête nationale de prévalence 2001. Résultats; 2003.
- [48] **Edward Chu.** Patients with locally advanced and metastatic colorectal cancer treated with Capecitabine versus 5-Fluorouracil as monotherapy or combination therapy with oxaliplatin: a cost comparison. *Clinical colorectal cancer*, vol. 9, no. 4, 229-237, 2010.
- [49] **Schwartz V, Bertin C, Henry A, Charpiat B.** Number and nature of drug interactions concerning antineoplastic drugs. *Bull Cancer*; 94 (5): 477-82, 2007.
- [50] **Cassidy J, Douillard J-Y, Twelves C. et al.** Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine versus intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *British Journal of Cancer*, 94, 8 : 1122-1129, 2006.
- [51] Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html> (consulté le 04/07/2014).
- [52] **Goodin S.** Oral chemotherapeutic agents: understanding mechanisms of action and drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*; 64: 515-24, 2007.
- [53] **Roelof W F van Leeuwen, Teun van Gelder,** Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*; Volume 15, Issue 8, Pages e315–e326, 2014.
- [54] **Charistophe Bardin, Naima tafzi.** Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue Francophone des Laboratoires*, N° 395. Page 31-35, Septembre-Octobre 2007.
- [55] **Audrey Thomas-Schoemann, Benoit Blanchet.** Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 89 (2014) 179–196, 2014.

- [56] **Gambillara E, Laffite E, Widmer N, et al.** Severe pustular eruption associated with imatinib and voriconazole in patient with chronic myeloid leukaemia. *Dermatology* , 211:363-5, 2005.
- [57] **Grenader T, Gipps M, Shavit L, Gabizon A.** Significant drug interaction: phenytoin toxicity due to erlotinib. *Lung Cancer*; 57 (3): 404-6, 2007.
- [58] **I. Joseph.** Drug–Nutrient Interactions: A Broad View with Implications for Practice. *Journal of the academy of nutrition and dietetics*. Volume 112 Number 4; 2012.
- [59] **Christina S. Won.** Mechanisms underlying food–drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacology & Therapeutics* 136:186–201, 2012.
- [60] Dictionnaire des médicaments Vidal 2012. Version électronique. Date de dernière consultation: 14/10/2014.
- [61] **Ling J, Fettner S, Lum BI, Riek M, Rakhit A.** Effect of food on the pharmacokinetics of Erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals. *Anticancer Drugs*; 209-16; 2008.
- [62] **Smith PF, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson C, Jusko WJ.** Introduction of Imatinib metabolism by hypericum perforatum. *Blood*; 104:1229-30 (letter), 2004.
- [63] **Reif S, Nicolson MC, Bisset D, et al.** Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* , 58:491-4, 2002.
- [64] **Vincent Castonguay, et al,** A phase II trial of sunitinib in women with metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A study of the Princess Margaret, Chicago and California Consortia, *Gynecol Oncol* 2014.
- [65] Monographie de Sunitinib. La base de données Vidal expert 2012.
- [66] World Health Organization. Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva 2003.

- [67] **Macintosh, P. W., Pond, G. R., Pond, B. J., Leung, V., & Siu, L. L.** A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 16(4), 380–386, 2007.
- [68] **Marin, D., Bazeos, A., Mahon, F. X., Eliasson.** Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic response on imatinib. *J Clin Oncol*, 28(14), 2381–2388; 2010.
- [69] **Nilsson, J. L., 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)*, 15(3), 235–237, 2006.
- [70] **Noens, L., van Lierde, M. A., De Bock, R., Verhoef, G., Zachee, P., Berneman.** Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*, 113(22), 5401–5411; 2009.
- [71] **Erik Aerts, Sabine Degen Kellerhals, Monica Fliedner.** L'observance aux traitements anticancéreux. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Switzerland 2011.
- [72] **Henin E, You B, Tranchaud B, Freyer G, Girard P.** les enjeux de l'observance pour les nouvelles chimiothérapies par voie orale : intérêt du modèle pharmacocinétique-pharmacodynamiques. *Thérapies*; 62: 77-85, 2007.
- [73] **Viele CS.**managing oral chemotherapy, the healthcare practitioner's role. *Am J Health syst. Pharm*; 64: 525-32, 2007.
- [74] Rapport de l'OMS – Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education – Continuing. Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, traduit en français en 1998.
- [75] **C. Arcari, C. Canivet, C. Mohara, F. Ory-Magne, C. Brefel-Courbon.** L'éducation thérapeutique du patient. *Pratique Neurologique – FMC* 2012;3:55–61.

- [76] Loi n°879-2009 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (JO 22 juillet 2009).
- [77] <http://www.ars.picardie.sante.fr/ETP.119260.0.html>.
- [78] **Y.Karam.** La pratique de l'éducation thérapeutique des patients diabétiques par les médecins généralistes des ESSB : cas de la délégation de Salé. Mémoire de fin d'étude en management des services de santé. INAS Maroc 2010.
- [79] **D'Ivernois J-F, Gagnayre R.** Apprendre à éduquer le patient, approche pédagogique, 2e édition. Paris: Éditions Maloine; 2004.
- [80] Guide méthodologique : structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques, Haute Autorité de santé- INPES, juin 2007.
- [81] **Perol D, Toutenu P, et al.** L'éducation thérapeutique en cancérologie : vers une reconnaissance des compétences du patient Bull Cancer; 94 (3) : 267-74, 2007.
- [82] **Laurent Grangea, Benoit Allenet.** Principe et réalisation pratique de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Revue du rhumatisme monographies 80 (2013) 146–15, 2013.
- [83] Organisation Mondiale de la Santé. A glossary of terms for community health care and services for older persons, 2004.
- [84] Haute Autorité de Santé. Education thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation, Juin 2007.
- [85] Organisation Mondiale de la Santé. Skills for health, 2003.
- [86] **Baudrant M, Rouprêt J, Trout H, Certain A, Tissot E, Allenet B.** Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. J Pharm Clin; 27(4): 201-4, 2008.
- [87] **Tourette-Turgis C, Isnard-Bagnis C.** Education thérapeutique. Néphrologie et thérapeutique, NEPHRO-633; No. of Pages 6, 2013.

- [88] **S. Charrier, L. Feuvret** / Cancer/Radiothérapie 8 : 274–276. CR congrès de L'éducation thérapeutique en cancérologie : compte rendu du XX^e congrès de la Société française de psycho-oncologie. Lyon, 5–6 décembre 2003.
- [89] **David PÉROL**. L'éducation thérapeutique en cancérologie : vers une reconnaissance des compétences du patient. Bull Cancer; 94 (3) : 267-74, 2007.
- [90] **Marie Agnès Bourg, Annick Ninotta, Dominique Feld**. Intérêt de l'éducation Thérapeutique en cancérologie. Bulletin Infirmier du Cancer. Vol.10-n°1-janvier-février-mars 2010.
- [91] **Golant M, Altman T, Martin C**. Managing cancer side effects to improve quality of life : a cancer psychoeducation program. Cancer Nurs; 26 : 37-44, 2003.
- [92] **Diefenbach MA, Butz BP**. A multimedia interactive education system for prostate cancer patients: development and preliminary evaluation. J Med Internet Res; 6 : e3, 2004.
- [93] **Audrey ORDEKYAN**. Communication affichée sur l'éducation thérapeutique en oncologie : mise en place d'un atelier d'éducation thérapeutique au CLCC Jean Perrin de Clermont-Ferrand.
- [94] Dahir N° 1-06-151 DU 30 Chaoual 1427 portant promulgation de la loi N° 17-04 portant code du médicament et la pharmacie. 22 Novembre 2006.
- [95] The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist: curricular development. Report of a Third WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist, Vancouver, Canada, du 27 au 29 août 1997. Rapport WHO/PHARM/97/599. Organisation mondiale de la Santé; 1997.
- [96] **Stéphane Jacquemet, Agnès Certain**, Bulletin de l'ordre 367. p 273 - 275 – 2000
- [97] **J.P. Belon**. Abrégé de pharmacie : conseils à l'officine, aide au suivi pharmaceutique et à l'éducation thérapeutique du patient. 7eme édition.p 3-4 2009.

- [98] **Frédéric Grain, Delphine Schmitt, Saleh Amro.** Pharmacie clinique et thérapeutique 3ème édition chapitre 2 : L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? P10-17.
- [99] **B. Allenet.** Pour que l'éducation thérapeutique du patient devienne pour le pharmacien une posture de travail. Annales Pharmaceutiques Françaises , 70, 53—57. 2012.
- [100] **Magalie Baudrant, Nathalie Calop, Benoît Allenet.** Pharmacie clinique et thérapeutique 3ème édition Chapitre 62 : L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concepts et méthodes. P 1280.
- [101] **Maud Pérennes.** Conciliation médicamenteuse : une expérience innovante dans un service de médecine interne pour diminuer les erreurs d'anamnèse médicamenteuses. La presse médicale. Vol 41 - N° 3P1 P. e77-e86 - Mars 2012.
- [102] **Brunie, V., Rouprêt-Serzec, J., Rieutord, A.** Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient, Journal de Pharmacologie Clinique, 29(2) : 90-2, 2010.
- [103] **Fatscher Stéphanie.** Thèse de doctorat en pharmacie : le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein. U.F.R. de médecine et de pharmacie de Rouen. 2013.
- [104] **Sébastien Faure.** Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse Actualités pharmaceutiques • n° 470 • Janvier 2008.
- [105] Résumé des Caractéristiques du produit (Capécitabine). Le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.
- [106] **Sportes A, Barthélémy P, Kurtz JE.** Actualités et aspects pratiques de la chimiothérapie orale par capécitabine en cancérologie digestive. mt; 19 (2) : 139-45 doi:10.1684/met.2013.0400. 2013.
- [107] La situation du cancer en France en 2010, collection Rapports & synthèse, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Biflancourt, Novembre 2010.
- [108] **Lee Goldman, Pierre .** Goldman's Cecil Medicine Cancérolo. L. Masson.

- [109] **Catherine Hill, Laureen Majed.** Epidémiologie des cancers. Institute Gustave Roussy. Octobre 2013.
- [110] **Julien Taieb,** les fluoropyrimidines orales en oncologie digestives. *Gastroenterol Clin Biol*; 28 :231-239, 2004.
- [111] Monographie de Capécitabine. Dictionnaire Vidal 2012 version électronique.
- [112] Les indicateurs sociaux du Maroc, Direction des statistiques, Haut Commissariat du Plan HCP 2009.
- [113] **Francoise MAY-LEVIN, Ginette rossignol, Mireille Simon.** Alimentation et cancer : Comment s'alimenter pendant les traitements ? Guide de la Ligue nationale contre le cancer France. Edition actualisée novembre 2010.
- [114] **Rock CL, Demark-WahnefriedW.** Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol*; 20 : 3302-16, 2002.
- [115] **Chlebowski RT, Blackburn GL, Elashoff RE, Thomson C, GoodmanMT, Shapiro A, et al.** Dietary fat reduction in postmenopausal women with primary breast cancer : Phase III Women's Intervention Nutrition Study (WINS). 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol*; 23(16S) : 10, 2005.
- [116] Connaissance, perception et attitude à l'égard du cancer, étude quantitative et qualitative. Fondation Lalla Salma prévention et traitement des cancers; 2006.
- [117] **S.A. Brahmi, A.Benrahou, Y.Akesbi, Z.Benbrahim, F.Mrabet. K.El Rhazi, O.El Mesbahi.** Etude de l'utilisation de la médecine traditionnelle marocaine chez les patients atteints de cancer. *Communications/ Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 57S : S3-S59.2009.
- [118] **M. Mokrim, L. Boulaamane, A. Chabat, R. Soulaymani, H. Errihani.** Effets indésirables de la prise des plantes médicinales chez les patients cancéreux : expérience du service d'oncologie médicale Rabat. *Communications/ 22e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Cancer et radiothérapie. Volume 15, Issues 6–7, Pages 615–616, 2011.*

- [119] **Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE.** Determinants of compliance with anticoagulation : A casecontrol study. *Am J Med*;103:11-7, 1997.
- [120] **Kagansky N, Knobler H, Rimon E, et al.** Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med*;64:2044-50 ; 2004.
- [121] **Pouessel D., Culine S., Patard J-J.** Efficacité des antiangiogéniques dans le cancer du rein in *Thérapeutiques antiangiogéniques en oncologie*. Faivre S, Raymond E. Editions SpringerVerlag France. Paris. 108-10, 2008.
- [122] http://www.omeditcentre.fr/Voie%20orale_web_gen_web/co/Risques_pour_les_soignants.html (Consulté le 25/12/2014).
- [123] **Nathalie Letarte.** L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de diarrhée et de constipation secondaires à la chimiothérapie. *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 51, Issue 516, Supplement 1, Pages 2-5 ; 2012.
- [124] **Joly F. Bouhier K. Coquan E. et al.** Les livres de médecine pratique. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Groupe de travail du bas Normand. Editions Potentiel d'action. Fernay-Voltaire. 72 pages, 2011.
- [125] **Fusi C, Bontemps F, Grandjean M.** Chimiothérapie orale en ville. *Le Moniteur formation*. 98. 2-14, 2010.
- [126] **Di Palma M., Durand J-P., Juhel L. et al.** Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits chez les patientes traitées pour un cancer du sein *Cours & RCP Nice St Paul de Vence*, 2009.
- [127] **Durand J-P., Madelaine I., Scotte F.** Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer*; 96 (10) : 951-96, 2009.
- [128] **Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support.** Mars 2012.
- [129] **Comite d'évolution des pratiques en oncologie. Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte.** Bibliothèque et archives nationales du Québec; 2009.

- [130] **Harlé A, Merlin J-L, Chapelle D.** Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs solides traités par un inhibiteur de kinase. *J Pharm Clin.* 32. 74-76, 2013.
- [131] Livret des mucites buccales : prévention et traitement. EUSA Pharma 2010.
- [132] **Kim Bradley et al.** Efficacité d'un tableau d'ajustement de l'oxaliplatine selon le grade de neuropathie à l'Hôtel-Dieu de Québec. *Pharmactuel;* 47(2). 2014.
- [133] Fiche de toxicité du protocole de XELOX. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD).
- [134] **Beers MH, Drag J, Hasegawa J, Tamai IY.** Influence of hospitalization on drug therapy in the elderly. *J Am Geriatr Soc;* 37 : 679-83, 1989.
- [135] **Col N, Fanale JE, Kronholm P.** The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med;* 150 : 841-5. 1990.
- [136] **Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A.** Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients. *J Am Geriatr Soc;* 39 : 1093-1099, 1991.
- [137] **Bucşa, C. et al.** How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur.J.Intern.Med.* 24, 27–33, 2013.
- [138] [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0) (consulté le 28/12/2014).

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 04

سنة: 2015

دور الصيدلاني في الترتيبية العلاجية للمريض

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: مديحة علمي شنتوفي

المزودة في: 22 نونبر 1988 بفاس

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: علاج كيمائي عن طريق الفم - علاج مضاد للسرطان - الترتيبية العلاجية للمريض - الصيدلاني.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: رشيدة سليمان بن الشيخ
أستاذة في علم الصيدلة

مشرفة

السيدة: بشري مداح
أستاذة في علم الصيدلة

أعضاء

السيد: حسن الريحاني
أستاذ في الأورام الطبية
السيد: عبد القادر لعثيريس
أستاذ في الصيدلة الغالبية